

DESVENDANDO O CORAÇÃO DE DUCHENNE



ORGANIZAÇÃO

**Ana Paula Cassetta
e Fernanda Batista**

Construtores
de memórias



DESVENDANDO O CORAÇÃO DE DUCHENNE

ORGANIZAÇÃO

**Ana Paula Cassetta
e Fernanda Batista**

1ª Edição



FLORIANÓPOLIS

2023

Copyright © by Casa Hunter

Organização

Ana Paula Cassetta e Fernanda Batista

Autores

Ana Paula Cassetta | Caroline Bittar | Eduarda Vieira Rodrigues |
Eduardo Tassi | Fábio de Souza | Fernanda Batista | Glória Penque |
Jaqueline Pereira | Júlio Rodrigues | Luana Souto Barros | Maria Angélica
| Paulo Alberto Nucera | Sebastiana Bessa | Wilson Brás

Edição

Aline Torres

Capa

Débora Lima

Diagramação

Fábio de Souza

Revisão

Denise Escher

REALIZAÇÃO



PATROCÍNIO



PHILIPS

APOIO



D478 Desvendando o coração Duchenne/ Ana Paula Cassetta,
Fernanda Batista (organizadoras) - Florianópolis:
Construtores de Memórias, 2023.
208 p.: il.

ISBN: 978-85-54388-09-6

1. Distrofia Muscular de Duchenne. 2. Doenças
raras. 3. Fisiologia. I. Cassetta, Ana Paula. II.
Batista, Fernanda. III. Título.

CDD: 616.7 - 22.ed.

*Dedicamos este Livro à Profa Maria do Carmo
Valente de Crasto (in memoriam) que nos
ensinou desde o início de nossa formação a como
nos portarmos diante de pacientes com
distrofias musculares e em especial a Distrofia
Muscular de Duchenne. Referência no estudo
do Coração e Distrofias Musculares, este livro
tem muito de você.*

AGRADECIMENTOS

À fisioterapeuta Fernanda Batista Ferreira, também autora, pelo embarque na realização do livro, assim que o Dr. Paulo Nucera sugeriu levantar âncoras.

Aos meus amigos e parceiros do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, todos autores, que de forma uníssona vibraram para que todos fizessem a melhor leitura de seus capítulos. Assim como minhas amigas da UFRJ que brilharam conosco.

À Casa Hunter, fiel parceira em todos os projetos que visem à assistência e ensino.

Aos nossos meninos, rapazes e familiares que depositam tanta esperança e expectativa em nossas mãos, nosso obrigada. Tentamos sempre honrar todo este sentimento através de muito estudo e dedicação.

Aos patrocinadores Roche e Phillips por acreditarem na nossa proposta.

Dra. Ana Paula Cassetta

ÍNDICE

PREFÁCIO	13
INTRODUÇÃO	17
I. O PASSADO DA DMD COMPARADO AO PRESENTE	19
<i>Profª. Glória Penque</i>	
1.1. HISTÓRICO	19
2. ASPECTOS DA ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM NA Distrofia	
MUSCULAR DE DUCHENNE	25
<i>Sebastiana Bessa Porto e Renata Flavia Abreu da Silva</i>	
2.1. POLÍTICAS PÚBLICAS	26
2.2. PERCEPÇÕES	27
3. PATOGÊNESE, MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO	
CLÍNICO	31
<i>Dra. Caroline Bittar</i>	
3.1. PATOGÊNESE	31
3.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	32
3.3. DIAGNÓSTICO	35
3.4. TRATAMENTO	37
PARTE I - DIAGNÓSTICO	47
4. O DIAGNÓSTICO GENÉTICO	49
<i>Dra. Maria Angelica de F. D. de Lima</i>	
4.1. DIAGNÓSTICO MOLECULAR	51
4.2. TRIAGEM NEONATAL	53
4.3. ACONSELHAMENTO GENÉTICO	54
4.4. PADRÃO DE HERANÇA E CÁLCULO DE RISCO	55
4.5. TRIAGEM DE FAMILIARES E DE PORTADORAS	57
4.6. GENÉTICA REPRODUTIVA E DISTROFINOPATIA	58

5. DIAGNÓSTICO ATRAVÉS DA ELETRONEUROMIOGRAFIA	65
<i>Dr. Paulo Alberto Nucera</i>	
5.1. ELETRONEUROMIOGRAFIA PEDIÁTRICA	67
5.2. ELETRONEUROMIOGRAFIA NA DMD	69
5.3. PRINCIPAIS INFORMAÇÕES	71
PARTE II - TRATAMENTO	75
6. FISIOTERAPIA MOTORA	77
<i>Dra. Jaqueline Pereira</i>	
6.1. FASES DA DOENÇA	78
6.2. INTERVENÇÕES DA FISIOTERAPIA MOTORA	83
6.3. AVALIAÇÃO MOTORA	85
6.4. PRINCIPAIS ESCALAS DE AVALIAÇÃO MOTORA NA DMD	85
6.5. INTERVENÇÕES DA FISIOTERAPIA MOTORA	89
6.6. CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE FUNCIONALIDADE (CIF)	90
6.7. UTILIZAÇÃO DE ÓRTESES	93
6.8. MEMBROS SUPERIORES EM PACIENTES COM DMD	94
6.9. NÍVEIS DE ATIVIDADES E EXERCÍCIOS	97
6.10. PARTICIPAÇÃO DO PACIENTE COM DMD NA ESCOLA	101
6.11. ATENÇÃO AOS ADULTOS COM DMD	102
6.12. DISPOSITIVOS DE ASSISTÊNCIA/ADAPTAÇÃO	102
6.13. CIRURGIAS NAS PRINCIPAIS ALTERAÇÕES ORTOPÉDICAS	104
6.14. INTERVENÇÃO DA FISIOTERAPIA MEDIANTE NOVAS MEDICAÇÕES	105
7. FISIOTERAPIA RESPIRATÓRIA NA DMD	111
<i>Dra. Luana Souto Barros e Fernanda Batista</i>	
7.1. AVALIAÇÕES RESPIRATÓRIAS E CONDUTA FISIOTERAPÊUTICA	114
7.2. PICO DE FLUXO DA TOSSE (PFT)	118
7.3. FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA DOS MÚSCULOS INSPIRATÓRIOS E EXPIRATÓRIOS	121
7.4. POLISSONOGRAFIA	121
7.5. OXIMETRIA	122
7.6. CAPNOGRAFIA	123

7.7. TÉCNICAS DE MANOBRAS RESPIRATÓRIAS E TRATAMENTOS	124
7.8. VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA NOTURNA E DIURNA	125
7.9. TRAQUEOSTOMIA	126
7.10. ESCOLHA DO EQUIPAMENTO PARA O SUPORTE VENTILATÓRIO	127
7.11. EMPILHAMENTO AÉREO EÁ (AIR STACKING)	132
7.12. TOSSE MANUALMENTE ASSISTIDA (TMA)	133
7.13. TOSSE MECANICAMENTE ASSISTIDA (TMEA)	133
7.14. AÇÃO DAS NOVAS MEDICAÇÕES NO SISTEMA RESPIRATÓRIO	135
8. O PULMÃO DA DMD	143
<i>Dr. Julio Rodrigues</i>	
8.1. COMO RESPIRAMOS?	144
8.2. QUAIS SÃO OS MÚSCULOS RESPIRATÓRIOS	146
8.3. DEFORMAÇÕES DA CAIXA TORÁCICA	147
8.4. O ACONTECIMENTO DIAFRAGMÁTICO	148
8.5. TOSSE INEFICAZ	149
8.6. DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO (DRS)	150
8.7. DESREGULAÇÃO DO CONTROLE CENTRAL	150
8.8. SINAIS E SINTOMAS	151
8.9. ESPIROMETRIA	151
8.10. PICO DE FLUXO/PEAK-FLOW (PF)	153
8.11. PICO DE FLUXO DA TOSSE (PFT)	153
8.12. PRESSÕES RESPIRATÓRIAS MÁXIMAS (INSPIRATÓRIAS E EXPIRATÓRIAS) P _{IMÁX} /P _{EMÁX}	153
8.13. POLISSONOGRAFIA (PSG)	154
PARTE III - CHEGANDO AO CORAÇÃO DA DMD	159
9. O CORAÇÃO - DA CARDIOPROTEÇÃO AO TRATAMENTO DA MIOCARDIOPATIA DILATADA	161
<i>Dra. Ana Paula Cassetta</i>	
9.1. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	162
9.2. EXAMES COMPLEMENTARES	162
9.3. INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA (IECA)	166

9.4. ANTAGONISTAS DA ALDOSTERONA	167
9.5. BETABLOQUEADORES	168
9.6. IVABRADINA	168
9.7. TRANSPLANTE E DESFIBRILADOR-CARDIOVERSOR IMPLANTÁVEL	169
10. AS MÃES PORTADORAS, COMO DIAGNOSTICAR E TRATAR	175
<i>Eduarda Vieira Rodrigues e Dr. Fábio de Souza</i>	
10.1. PREVALÊNCIA DE CARDIOPATIA	176
10.2. FIBROSE DETERMINADA POR RESSONÂNCIA CARDÍACA	177
10.3. TRATAMENTO	179
10.4. RECOMENDAÇÕES	180
II. ASPECTOS ECOCARDIOGRÁFICOS DA <i>DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE</i>	185
<i>Dr. Wilson Braz</i>	
12. A RESSONÂNCIA CARDÍACA	197
<i>Dr. Eduardo Tassi</i>	
12.1. COMO É O EXAME	197
12.2. DESVANTAGENS	199
12.3. GRANDE ÍMÃ	200
12.4. A RMC EM DUCHENNE	200
12.5. SEQUÊNCIAS EMERGENTES EM RMC	201
12.6. STRAIN MIOCÁRDICO POR RMC	201
12.7. MAPA T1	202
12.8. MAPA T2	203
12.9. CONCLUSÃO	203

Não é a qualquer momento que um pesquisador da área das artes e das humanidades, como eu, um professor de História do Teatro, tem a oportunidade de escrever pelo menos algumas breves palavras a título de apresentação de um livro voltado ao estudo e discussão de um tema médico tão específico quanto complexo, como é o objeto ao qual se dedica esta coletânea intitulada Desvelando o Coração da Distrofia Muscular de Duchenne. O diálogo que pude começar a travar com a colega Ana Paula Cassetta em 2023 confirmou pouco a pouco a admiração que tive por ela desde o primeiro contato precisamente por conta do seu compromisso com a causa do ensino e da assistência em saúde.

Mas, em meio a essa aproximação gradativa, o convite da professora Ana Paula para que eu escrevesse um prefácio para o livro me surpreendeu e me inquietou em virtude exatamente de não ser eu nem médico, nem pesquisador da área da saúde. Mas, a troca de ideias com a docente Ana Paula sobre a obra coletiva que estava prestes a ser lançada, sobre as partes em que estão distribuídos os 11

capítulos que compõem a coletânea, sobre a competência e a qualificação dos autores (docentes e profissionais que atuam em nossa Universidade ou em instituições parceiras) e sobre a importância da colaboração já muito consolidada entre a Casa Hunter e a UNIRIO me trouxeram uma percepção nova frente à minha inquietação inicial. Deparei-me com uma necessidade interior indeclinável de fazer esta apresentação para demonstrar o meu reconhecimento e comoção pelo trabalho realizado em nosso Hospital junto a crianças e jovens que vivem com a DMD. Também necessitei expressar uma particular admiração por todos os autores que escrevem neste livro, pela dedicação de cada um deles ao tema que aborda, pela seriedade profissional e, ainda, pela sensibilidade humana que circula nas ações levadas a cabo no Ambulatório do Coração e Doenças Raras do HUGG.

A iniciativa desta publicação em torno da DMD promove a autoestima institucional, ao lado de tantos outros esforços que também nos orgulham por se devotarem de modo decidido ao avanço e à socialização do conhecimento científico em nossa universidade. Desvenda-se neste momento, junto ao coração da DMD e por meio deste livro, todo um ânimo coletivo, que estimula a nossa capacidade de realizar, de sermos solidários, de compreendermos o sentido da educação pública e o papel que as universidades e os hospitais voltados ao ensino e à pesquisa também precisam assumir no que tange à assistência, como forma de enfrentamento de históricas iniquidades sociais, raciais e de classe.

O livro *Desvelando o Coração da Distrofia Muscular de Duchenne* aumenta, amplia e reforça, neste momento, minha antiga empatia pelo HUGG, pelos médicos, enfermeiros e profissionais das várias equipes que atuam no Hospital, pelos estudantes que constroem paulatinamente a sua formação ao longo de anos no interior de ambulatórios, enfermarias e anfiteatros. O livro reforça também minha admiração pelos professores da escola de Medicina e Cirurgia e das demais escolas que utilizam o Gaffrée e Guinle como cená-

rio de ensino e aprendizagem. Mas, o livro pode nos instruir ainda sobre a importância de abraçarmos decididamente uma reflexão profunda a respeito da extensão e da complexidade social do compromisso que os hospitais das universidades federais já assumem e precisam assumir ainda mais em nosso país. Na condição de reitor da UNIRIO, muito me alegra poder registrar minhas felicitações e meu agradecimento sincero aos organizadores e participantes desta construção coletiva que remete a muito trabalho passado, trazendo à luz, neste momento, um resultado e um produto importante sobre uma doença sistêmica como a Distrofia Muscular de Duchenne.

José Da Costa

REITOR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO
ESTADO DO RIO DE JANEIRO - UNIRIO

Introdução



O passado da *DMD* comparado ao presente

Profa. Glória Penque

Este livro tem por intenção abordar, sem pretender esgotar o assunto, a segunda mais comum miopatia genética, a Distrofia Muscular de Duchenne, caracterizada por degeneração e fraqueza muscular progressiva, acometendo, predominantemente, a musculatura esquelética e cardíaca, por deficiência de uma proteína cito-esquelética chamada distrofina, uma das responsáveis em manter a integridade da célula muscular.

O termo “distrofia” vem do greco, *dys-trophen*, que significa má-nutrição. Erb (1891), erroneamente, por achar que a doença era causada por uma nutrição inadequada, chamou a doença de distrofia muscular.

Histórico

- Em 1830 – Charles Bell, neurocirurgião descreveu um caso de provável distrofia muscular.
- Em 1838 – Coste e Gioja de Nápoles descreveram dois ir-

- mãos com fraqueza muscular progressiva com hipertrofia muscular.
- Em 1847 – Partridge descreveu um paciente com quadro semelhante.
 - Em 1851 – Edward Meryon, médico inglês (1807-1880), dez anos de Duchenne, descreveu - numa reunião da Sociedade Real de Medicina e Cirurgia (publicada em 1952) -, casos de fraqueza muscular em três famílias. Abordou, além do caráter familiar, a ocorrência em meninos e falta de alterações em nervos e gânglios. Um dos pacientes descritos por ele já tinha sido descrito por Partridge.
 - Em 1858 – o neurologista, nascido em Bolonha, França, Guillaume Benjamin Armand Duchenne, documentou o caso de um menino de 9 anos que perdeu a capacidade de andar por uma doença muscular.
 - Em 1861 – Duchenne de Bolonha descreve como “*paraplégie hypertrophique de l'enfance de cause cérébrale*” por causa do comprometimento intelectual dos meninos afetados, acreditando erradamente ter a doença origem cerebral.
 - Em 1865 – Duchenne intrigado pela contradição dos achados de paralisia versus hipertrofia muscular desenvolveu sua própria ferramenta para biópsia muscular. “*I have devised a little instrument, which I have named the tissue punch, by means of which, with very little pain, I have removed minute portions from the deep parts of muscles*”. E descreve: “*hyperplasia of the interstitial connective tissue, with production of more or less fibrous tissue, is the fundamental anatomical lesion of the muscles in pseudohypertrophic paralysis...*”.
 - Em 1868 – Duchenne publicou treze casos descritos como “*paralysie musculaire pseudohypertrophique*”, cuja terminologia foi popularizada por W. Gowers. Nesta publicação

fez inúmeras observações importantes em relação aos sinais e sintomas e o fato de que o acometimento intelectual poderia fazer parte da clínica. Também por suas observações concluiu-se que a patologia era hereditária e acometia os meninos e seu curso de grave prognóstico. Por esta minuciosa descrição foi atribuído seu nome como epônimo da doença (*DMD*).

- Em 1870 – Duchenne já tinha visto cerca de quarenta casos. Descrevendo três estágios; o primeiro de movimentos fracos, o segundo de pseudohipertrofia e terceiro de paralisia. Em seus exemplares de biópsia, ele mostrava acúmulo gradual de fibrose e reposição do tecido muscular por gordura em estágios tardios.
- Em 1871 – ele teve oportunidade de examinar a medula de um paciente e observou que não havia comprometimento na mesma.

Duchenne morreu de hemorragia cerebral aos 69 anos. Embora, não fosse filiado a nenhuma instituição em particular, era muito respeitado em todas elas. Após sua morte, foi reconhecido como cientista médico genuíno.

- Em 1879 – William Gowers, neurologista inglês, descreveu o sinal que leva o seu nome.

Por volta deste período já se sabia acerca da doença que; existiam várias formas clínicas de distrofia, dois terços dos casos eram herdados da mãe e outro terço ocorria como caso novo na família. A enzima creatinoquinase (CK) estava aumentada no sangue.

- Em 1866 – Emery, AEH e Dreifuss, FE descreveram casos de início por volta dos 4 a 5 anos, com evolução mais benigna, sem hipertrofia de panturrilhas e com envolvimento do miocárdio e feixe de condução e com contraturas precoces e proeminentes, também de herança ligada ao X que levou seu nomes Distrofia de Emery-Dreifuss.

- Em 1955 – Becker e Keiner descrevem uma nova forma de doença ligada ao X no Arch. Psychiatr Z Neurol.
- Em 1957 – Becker, neuropsiquiatra e geneticista alemão, nascido em Hamburgo (1908 - 2000), descreve uma variante menos severa de *DMD* e que levou seu nome (*DMB*).
- Em 1986 – Monaco, entre outros, com técnica de DNA recombinante descoberta de gene que quando alterado causa a *DMD*, publicado na revista Nature.

O gene, portanto, foi mapeado antes que o produto de mesmo fosse identificado, conhecido como genética inversa ou clonagem posicional, sendo o primeiro gene identificado.

- Em 1987 – Hoffman, Brown and Kunkel - identificam a ausência ou diminuição de uma proteína do citoesqueleto muscular nos meninos afetados, denominada distrofina.
- Em 1988 – Zubrzycka, Bulman, Karpati demonstram a localização da proteína na superfície interna do sarcolema dos músculos esqueléticos.

Como o conhecimento da evolução natural da *DMD/B*, a descoberta do gene e de seu produto (distrofina), passou-se a focar não só na doença em si, mas nos transtornos multidisciplinares que ela causa.

O advento de terapias medicamentosa como o uso de corticóide, os medicamentos cardiotônicos (bloqueadores de canal de Ca) e anti-hipertensivos (inibidores da ECA); o cuidado na expansão pulmonar com uso de Ambu e VNI, além das terapias genéticas vieram de sobremaneira contribuir para melhor evolução.

A atuação da uma equipe interdisciplinar, com intervenção precoce com fisioterapia motora (evitando as retrações e deformidades posturais) e respiratória, com a terapia ocupacional, o acompanhamento com nutricionista (ajudando a reduzir efeitos do corticoide e da imobilidade) nos ajuda a proporcionar uma melhor qualidade de

vida para os pacientes.

A abordagem com a terapia genética com transferência de gene com ptn funcional (macrodistrofia) carreada por um vetor vira; salto do éxon (*éxon skipping*), tornando a leitura possível; a leitura através da mutação de *stop codon* (Translana) e o reparo do gene são algumas das abordagens dos pesquisadores, que serão abordados no livro.

Antes os pacientes, uma vez diagnosticados, tinham uma expectativa de vida até a segunda década. Hoje, eles alcançam uma sobrevivência em torno da quarta década (duchennes), tendo pacientes com nível de escolaridade superior e até doutorandos. Os que antes ficavam confinados em casa, hoje estão ativos em redes sociais, ligados a associações, lutando para difundir a doença e fazer valer seus direitos, além de participarem de jogos recreativos e competitivos (*power-soccer*) etc.

Não podemos esquecer da atuação dos familiares e cuidadores que é fundamental para uma melhor resposta ao tratamento. Embora os avanços tenham sido feitos através de inovações no cuidado, pesquisa e jurisprudência (<https://www.acadim.com.br/seus-direitos>) há muito trabalho a ser feito.

Glória Maria Cardoso de Andrade Penque

Formada pela Escola de Ciências Médicas de Volta Redonda, 1980. Especialista em Neurologia pela UFRJ - INDC e MEC. Responsável pelo Ambulatório de Doenças Musculares do INDC- UFRJ. Especialista em Neurofisiologia Clínica pela Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica (SBNC).

Bibliografia

Emery, AEH, e Dreifuss, FE. (1966) Unusual type of benign X-linked muscular dystrophy. *Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 29,338

Emery, A. (2001). Duchenne muscular dystrophy or Meryon's disease. *The Lancet*, 357(9267), 1529.

Hoffman EP, Brown RH, and Kunkel LM: Dystrophin: The protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 51:919, December 24,1987.

Jay, V., & Vajsar, J. (2001). The dystrophy of Duchenne. *The Lancet*, 357(9255).

Monaco AP, et al (1986) Isolation of a candidate cDNAs for portions of the Duchenne Muscular Dystrophy Gene. *Nature* 1986;323:646-50.

Zubrzycka-Gaarn EE, Bulman DE, Karpatis G, et al (1988): The Duchenne muscular dystrophy gene product is localized in sarcolemma of human skeletal muscle. *Nature* 333:466

<http://www.distrofiamuscular.net/>

<http://www.acadim.com.br>

Aspectos da assistência de enfermagem na Distrofia Muscular de Duchenne

*Sebastiana Bessa Porto e
Renata Flavia Abreu da Silva*

As ações holísticas da enfermagem propiciam uma assistência que identifica os vários fenômenos biopsicossociais demandados pela Distrofia Muscular de Duchenne (DMD).

Entendendo essa complexidade, as intervenções de enfermagem baseadas nas boas práticas evidenciadas na literatura científica, oferecem um cuidado qualificado e personalizado, centrado no paciente e sua família, e atuam em um cenário de associação teórico-prático da Sistematização da Assistência de Enfermagem (SAE) e o Processo de Enfermagem (PE).

Cumprido destacar que PE é o instrumento metodológico que orienta o cuidado de forma processual por meio de suas cinco etapas interrelacionadas, interdependentes e recorrentes, ou seja, coleta de dados, diagnósticos de enfermagem, planejamento, implementação e avaliação.

As ferramentas norteadoras do cuidar, como a gestão do cuidado e o processo de enfermagem, são condutas assertivas para reconhecer os riscos e agravos à saúde e reduzir seus danos.

Políticas públicas

O acolhimento aos pacientes portadores de DMD principia estabelecer uma relação de confiança, resolutividade e disponibilidade desde o primeiro contato com o paciente ou o seu responsável, quer seja presencial ou virtual, extra ou intra hospitalar.

A integralidade da assistência, entendida como conjunto articulado e contínuo das ações e serviços, estabelecida nos princípios do SUS, ratifica a importância de reunir profissionais de saúde de diferentes áreas e saberes, nas demandas dessa população.

A Política Nacional de Humanização (PNH) ou Humaniza-Sus como é comumente conhecida, abraça o protagonismo e autonomia do paciente e sua família na corresponsabilidade do cuidar, colocando em prática uma assistência à saúde participativa entre profissionais gestores e o usuário.

As diretrizes da Rede de Cuidado das pessoas com deficiência articula a atenção humanizada centrada nas necessidades da pessoa com deficiência, bem como a diversificação das estratégias de cuidado com equidade e garantia de acesso.

Para acolher e realizar um atendimento qualificado às pessoas com deficiência, é enfatizada a importância de demonstrar respeito e interesse às suas necessidades especiais, a fim de construir uma comunicação efetiva e adequada entre a (o) profissional e pessoa, para que as práticas de saúde sejam bem-sucedidas.

A Resolução da Anvisa, RDC nº 36, de 25 de julho de 2013 estabelece que as ações para a promoção da segurança do paciente e a melhoria da qualidade nos serviços de saúde devem estar presentes em todos os serviços de saúde e direciona a assistência à saúde para a redução de riscos de danos desnecessários em sua prática assistencial.

A qualidade do cuidado é um atributo da segurança do paciente. Estar atento as mudanças e adaptar-se a elas é fundamental para acompanhar a evolução dos processos de trabalho. A utilização das tecnologias de informação e comunicação, no âmbito da saúde, como

o prontuário eletrônico, corrobora com a segurança do paciente padronizando as práticas administrativas e assistenciais. Na boa gestão da assistência, realizar o registro de todas as informações e dados dos atendimentos multidisciplinares revela-se importante estratégia que otimiza as intervenções do cuidado em tempo oportuno.

Nesse contexto a assistência de enfermagem no manejo de pacientes portadores de deficiência física desempenha papel fundamental nos processos que visam a melhoria do cuidado, pois intervém no processo de saúde-doença, responsabilizando-se pela qualidade da assistência/cuidado de enfermagem em seus diferentes níveis de atenção à saúde, com ações de promoção, prevenção, proteção e reabilitação à saúde, na perspectiva da integralidade da assistência.

Percepções

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma doença neuromuscular que leva à deterioração física progressiva e fatal. Está fortemente associado ao sofrimento intenso e ao estresse psicológico, com elevada carga negativa.

Organização Mundial da Saúde (OMS) conceitua a Qualidade de Vida (QV) como a percepção do indivíduo sobre a sua posição na vida, no contexto da cultura e dos sistemas de valores nos quais ele vive, e em relação a seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações.

A construção do conhecimento no campo da enfermagem avançou, principalmente no que concerne à reprodução de novos modelos e críticas aos antigos. Entende-se, sobretudo, que essa construção busca seu próprio saber como ciência moderna, socialmente reconhecida e legitimada, com epistemologia própria, métodos, autonomia e amplo campo de atuação.

A essência da ação do cuidar não está relacionada com a capacidade de utilizar alta tecnologia e a prática da enfermagem pauta-se

na natureza das relações humanas. Essa ação não se restringe aos procedimentos técnicos, envolvendo também a subjetividade humana, dilemas relacionados à finitude, à dor e ao conforto do paciente.

Bibliografia

Avaliação da qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL): Documento de posição da Organização Mundial da Saúde, Ciências Sociais e Medicina, Volume 41, Edição 10, 1995, Páginas 1403-1409, ISSN 0277-9536. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(95\)00112-K](https://doi.org/10.1016/0277-9536(95)00112-K).

Brasil. Lei 8080 de 19 de setembro de 1990, Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. 1990.

Conselho Federal de Enfermagem. Resolução COFEN-358/2009. Dispõe sobre a Sistematização da Assistência de Enfermagem e a implementação do Processo de Enfermagem em ambientes, públicos

ou privados, em que ocorre o cuidado profissional de Enfermagem, e dá outras providências. Brasília, DF: Conselho Federal de Enfermagem; 2009. http://www.cofen.gov.br/resoluco-cofen-3582009_4384.html.

CONSELHO NACIONAL DE EDUCAÇÃO. Câmara de Educação Superior. Resolução CNE/CES 3/2001. Diário Oficial da União, Brasília, 9 de Novembro de 2001. Seção 1, p. 37.

Enfoque bioético: produção do conhecimento em enfermagem no Brasil. Pesquisa • Rev. Bioét. 30 (3) • Jul-Sep 2022 • <https://doi.org/10.1590/1983-80422022303554PT>.

Experiencias de cuidadoras de niños con Distrofia Muscular de Duchenne: “Cuando lo volteo a mirar, se me une el cielo con la tierra”. <https://doi.org/10.16888/interd.2021.38.3.13>.

HumanizaSUS: Política Nacional de Humanização: a humanização como eixo norteador das práticas de atenção e gestão em todas as instâncias do SUS. Brasília: Ed. Ministério da Saúde, 2004a. https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_humanizacao_pnh_folheto.pdf.

BRASIL. Portaria nº 793, de 24 de abril de 2012. Institui a Rede de Cuidados à Pessoa com Deficiência no âmbito do Sistema Único de Saúde. Brasília, 2012a.

Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada n. 36, de 25 de julho de 2013. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências [Internet]. Brasília; 2013. http://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/legis/anvisa/2013/rdc0036_25_07_2013.html.

Santos, G.L.A., Sousa, A.R.D., Félix, N.D.D.C., Cavalcante, L.B., Valadares, G.V., 2021. Implicações da Sistematização da Assistência de Enfermagem na prática profissional brasileira. Revista da Escola de Enfermagem da USP 55. <https://doi.org/10.1590/s1980-220x2020023003766>.

Siqueira FPC, Spadella MA, Camargo MRR, Siqueira GC, Rodrigues JRG. Cuidados de Enfermagem às Pessoas com Deficiência. In: Souza ES, Rocha ESC, Toledo NN, Pina RMP, Pereira RSF. (Orgs.). Enfermagem no cuidado à saúde de populações em situação de vulnerabilidade: volume 2. Brasília, DF: Editora ABen; 2022. p. 113-25 <https://doi.org/10.51234/aben.22.e12.c13>.

Patogênese, manifestações clínicas e diagnóstico clínico

Dra. Caroline Bittar

A *Distrofia Muscular de Duchenne (DMD)* é uma doença grave, progressiva e que cursa com envolvimento muscular, tornando fundamental a participação do neurologista na assistência aos pacientes (Mercuri, Bonnemann, Muntoni). Os sintomas musculares se manifestam precocemente na infância e, sem o suporte multidisciplinar e terapêutico adequados, a maioria dos pacientes evolui para dependência de cadeira de rodas entre 10 a 12 anos e tem expectativa de vida reduzida, principalmente, em função das complicações cardiopulmonares (Ryder).

No presente capítulo, abordaremos os principais tópicos neurológicos relativos à DMD, incluindo os aspectos patogênicos mais relevantes, as manifestações clínicas típicas, os achados de exames complementares e algumas modalidades terapêuticas estabelecidas.

Patogênese

A distrofina é a proteína presente nos músculos esquelético e

cardíaco, nos neurônios corticais e nos neurônios de Purkinje cerebelares; isoformas menores da distrofina são expressas também na retina e nos nervos periféricos (Zubrzycka-Gaarn, Bulman, Karpati).

A *DMD* não pode ser explicada por apenas um mecanismo; ao contrário, processos patogênicos diversos e correlacionados estão envolvidos nos diferentes estágios da doença e são responsáveis pelas variadas manifestações nos órgãos-alvo (Petrof).

A *DMD* é primariamente uma condição relacionada à degeneração e à necrose muscular. No músculo esquelético, a distrofina interage com sarcolema, citoesqueleto (actina), canais proteicos e diversas outras proteínas, constituindo coletivamente o denominado complexo de proteínas associado à distrofina (Gao, McNally).

Uma das funções da distrofina consiste em estabelecer a ligação entre a actina do citoesqueleto (que compõe o aparato contrátil da fibra muscular) e a matriz extracelular, atuando assim, como importante estabilizadora da fibra muscular durante o movimento (Van Ruiten, Straub, Bushby, Guglieri).

Nos pacientes com *DMD*, a ausência de distrofina resulta em dano às fibras musculares durante a contração muscular; a cronicidade desse dano leva à inflamação e ciclos de degeneração e regeneração, ocasionando substituição do músculo por tecido adiposo e/ou fibrose (Allen, Whitehead, Froehner).

Manifestações clínicas

A *DMD* é uma doença neuromuscular progressiva. O atraso no diagnóstico estimado em 1,6 anos em países desenvolvidos, considera o intervalo entre a percepção da alteração motora pelos pais da criança até o diagnóstico estabelecido (Van Ruiten, Straub, Bushby, Guglieri).

Apesar de aparentemente pequeno, esse tempo de retardo no diagnóstico é suficiente para impactar negativamente na função muscular (Ryder).

Considerando-se a localização do gene da distrofina no cromossomo X, os homens são classicamente afetados pela doença, e as mulheres usualmente carreadoras, mas entre essas, estima-se que 2,5 a 19% apresentem sintomas miopáticos (Ishizaki, Kobayashi, Adachi).

O fenótipo neurológico do espectro das distrofinopatias é muito variado, e inclui o protótipo da miopatia progressiva e também formas brandas que podem se manifestar apenas com mialgias e/ou câibras (Thangarajh).

De modo geral, o espectro clínico se relaciona diretamente à quantidade de distrofina presente no músculo; a completa ausência de distrofina resulta em *DMD*, enquanto a presença de quantidades reduzidas de distrofina resulta em Distrofia Muscular de Becker ou num fenótipo intermediário (Cohn, Campbell).

Apesar disso, exceções podem ocorrer quanto à predição do fenótipo clínico tomando-se por base a mutação subjacente.

A apresentação clínica dos pacientes com *DMD* costuma ser precoce, nos primeiros anos de vida. Nesse sentido, atrasos nos marcos de desenvolvimento motor são comuns, com a percepção pelos pais de que o progresso motor de seu filho é atrasado em comparação às crianças de mesma idade (Connolly, Florence, Cradock).

A dificuldade de marcha é um sintoma precoce e usualmente secundário à fraqueza da musculatura pélvica, principalmente, dos músculos extensores do quadril e extensores dos joelhos (Sutherland, Olshen, Cooper). A fraqueza da musculatura extensora do quadril (glúteos máximos) pode se apresentar com acentuação da lordose lombar. A fraqueza dos extensores dos joelhos (quadríceps) se apresenta com instabilidade e quedas frequentes. Também como sintoma precoce e que deve alertar o clínico para o possível diagnóstico das distrofinopatias é o caminhar nas pontas dos pés (*toe walking*) (Ruzbarsky, Scher, Dodwell).

O padrão de fraqueza muscular precoce predominando na musculatura proximal dos membros inferiores é também demons-

trado pela dificuldade de que a criança apresenta em subir escadas, correr, pular e se levantar do chão; para realizar essa última tarefa frequentemente a criança precisa “se escalar”, apoiando-se nos seus joelhos, caracterizando o sinal de Gowers e refletindo majoritariamente a fraqueza da musculatura extensora do quadril e dos joelhos (Servais, Aubert).

Usualmente, entre 3 e 4 anos de idade os meninos com *DMD* manifestam aumento do volume muscular nas panturrilhas, classicamente denominado pseudohipertrofia por ser atribuído à substituição do tecido muscular normal por fibrose e gordura. Apesar disso, a hipertrofia muscular verdadeira também pode ocorrer (Kornegay, Childers, Bogan). Em meninos mais velhos, pode-se identificar hipertrofia dos músculos deltóide e infraespinhoso (Pradhan).

O envolvimento da musculatura esquelética nos pacientes com *DMD* segue um curso clínico previsível (Brooke, Fenichel, Griggs) e (Nicholson, Johnson, Bushby).

Após o prejuízo motor percebido na infância precoce, segue-se um período de relativa estabilidade da função motora (conhecido como período de “lua de mel”) que costuma durar 1 a 2 anos, e por fim novo declínio de função motora que culmina com a perda da deambulação independente ao redor dos 12, 13 anos (para crianças que não receberam tratamento com corticoides, conforme será abordado adiante).

A perda da capacidade de deambulação é também um indicador de gravidade da doença, correlacionando-se a outros marcos sentinelas, como a necessidade de suporte ventilatório e redução da sobrevida (Humbertclaude, Hamroun, Bezzou).

O quadro motor evolui com subsequente fraqueza muscular proximal nos membros superiores, apresentando-se com relatos de dificuldade em levantar os braços acima dos ombros e de se alimentar, e mais tardiamente no curso da doença ocorre fraqueza axial (principalmente em tronco) e nas mãos (Thangarajh).

Déficit de deglutição é achado comum nos pacientes com

DMD, mas usualmente subdiagnosticado. Considerando-se que o terço superior do esôfago tem musculatura esquelética, a fraqueza associada pode resultar em disfagia progressiva, inicialmente para alimentos sólidos (Thangarajh). O acompanhamento seriado do peso do paciente e a avaliação fonoaudiológica regular são fundamentais para a indicação quanto à necessidade precoce de gastrostomia. Além disso, disartria e hipofonia são descritas como evolução da doença.

A *DMD* também cursa com manifestações neurológicas não motoras (Fox, Millington, Mahabeer, Van Ruiten).

O atraso no desenvolvimento da linguagem é cerca de dez vezes mais comum nos meninos com *DMD* do que na população em geral (Cyrulnik, Fee, De Vivo), e estima-se que um terço desses pacientes preenchem critérios para deficiência intelectual (Cyrulnik, Fee, De Vivo), (Cotton, Voudouris, Greenwood). Desse modo, como será detalhado adiante, recomenda-se screening com dosagem sérica da enzima creatinofosfoquinase (CPK) em meninos que apresentam sintomas cognitivos (Lundy, Doherty, Hicks). Algumas desordens neuropsiquiátricas parecem ter seu risco aumentado em pacientes com *DMD*, necessitando de diagnóstico e manejo adequados (Hendriksen, Vles).

Diagnóstico

1. Laboratorial

A elevação de CPK sérica é achado universal nos pacientes com *DMD*, sendo secundária ao aumento da permeabilidade do sarcolema (Flanigan).

Os níveis de CPK na *DMD* costumam exceder em 50 a 100 vezes o valor de referência, sendo comumente o primeiro exame complementar realizado durante a investigação dos pacientes (Zatz, Rapaport, Vainzof).

Apesar de não ser achado específico, também pode ocorrer elevação das transaminases aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) em decorrência do dano muscular, e não hepático (Morse, Rosman), (McMillan, Gregas, Darras).

2. *Biópsia muscular*

O papel da biópsia muscular no diagnóstico da *DMD* sofreu enorme impacto a partir da ampliação da disponibilidade da testagem genética. Ainda assim, pode figurar como ferramenta útil nos casos em que o teste genético é negativo diante de elevada suspeição clínica para *DMD*, e também na área de pesquisa clínica, para demonstrar o restabelecimento da distrofina no músculo com as novas modalidades terapêuticas (Shahnoor, Siebers, Brown, Lawlor).

A ausência de distrofina na biópsia muscular é considerada padrão-ouro no diagnóstico de *DMD*, em geral empregando-se para essa pesquisa técnicas de imunofluorescência ou imunohistoquímica na amostra de músculo (Flanigan).

Outros achados distróficos inespecíficos, que podem ocorrer em diversos tipos de miopatias, também são comuns na biópsia muscular de pacientes com *DMD*. Dentre eles, destacam-se achados de degeneração de fibras musculares na forma de necrose, regeneração de fibras musculares, fibrose endomisial e atrofia de fibras (Thangarajh).

3. *Exames de imagem muscular*

Historicamente, as modalidades de imagem muscular tinham pouca aplicabilidade no contexto das distrofinopatias. Com os avanços terapêuticos, estudos recentes destacam a sensibilidade da ressonância nuclear magnética tanto em

identificar achados patológicos mais incipientes nos músculos, como para atuar como potencial biomarcador da doença (Arpan, Forbes, Lott), (Forbes, Walter, Rooney), (Willcocks, Arpan, Forbes).

Especificamente a mensuração da infiltração gordurosa no músculo, a presença de fibrose e/ou inflamação musculares também podem ser usados para avaliar a progressão da doença (Ricotti, Evans, Sinclair), (Mankodi, Bishop, Auh), (Barnard, Willcocks, Finanger). Mudanças nesses parâmetros poderiam ser usados para avaliar a potencial eficácia de agentes terapêuticos.

Tratamento

Recentemente, foram publicadas as atualizações das recomendações de manejo dos pacientes com *DMD* (Birnkrant, Bushby, Bann), (Birnkrant, Bushby, Bann), (Birnkrant, Bushby, Bann). A abordagem multidisciplinar desses pacientes é de fundamental importância e contribui sobremaneira para o prolongamento da sobrevida (Passamano, Taglia, Palladino), (Saito, Kawai, Kimura). Ademais, com a melhora da expectativa de vida, as diferentes subespecialidades envolvidas no manejo adotaram estratégias antecipatórias objetivando a prevenção, a identificação precoce e o tratamento das complicações conhecidas e relacionadas à *DMD*, e também nesse cenário, a abordagem psicossocial e a ênfase em qualidade de vida ganharam destaque. Por fim, a necessidade desse *update* nas recomendações decorreu do crescente conhecimento acerca de modalidades terapêuticas genéticas e moleculares (Shimizu-Motohashi, Miyatake, Komaki, Takeda, Aoki), da disponibilidade de dados novos de eficácia, efeitos colaterais e limitações dos corticoides (Griggs, Miller, Greenberg), (Guglieri, Bushby, McDermott), e também, do surgimento de biomarcadores e medidas de desfecho clínico que podem ser empregados. É importante destacar que as novas recomendações não foram baseadas em evidências robustas, mas em opinião

de *expert*, já que o número de ensaios clínicos randomizados é limitado em *DMD* (com exceção dos estudos sobre uso de corticoides) (Gloss, Moxley, Ashwal, Oskoui).

No presente capítulo serão referidas algumas dessas recomendações recentes:

1. *Corticoides*

O tratamento com corticoides permanece como pedra fundamental no manejo dos pacientes com *DMD* (Kinnett, Noritz). Dados oriundos de diferentes estudos apontam que o início do corticoide em meninos com *DMD* entre 4 a 7 anos de idade modifica a história natural da doença (McDonald, Henricson, Abresch), (Matthews, Brassington, Kuntzer), (*American Academy of Neurology*). Os benefícios demonstrados para o uso de longo prazo dos corticoides incluem a perda da deambulação numa idade mais tardia, a preservação da função motora dos membros superiores, a redução do risco de escoliose (Lebel, Corston, McAdam), além de benefícios cardiorrespiratórios. Os referidos benefícios terapêuticos são confirmados com o início precoce dos corticoides, antes que o declínio motor já esteja estabelecido (Merlini, Gennari, Malaspina), (Lamb, West, Ouyang).

Um estudo multicêntrico, prospectivo e *open-label* recente avaliando o tratamento com corticoide em meninos com *DMD* e menos de 30 meses de idade demonstrou benefício em escala motora e perfil de segurança favorável para a medicação; apesar desses dados otimistas, *follow-up* de longo prazo ainda é necessário para avaliar se essa conduta terapêutica deve ser implementada (Connolly, Zaidman, Golumbek).

Apesar de o tratamento com corticoides ser considerado *standard of care* para os pacientes com *DMD*, não é ainda

estabelecido qual o melhor esquema terapêutico (Griggs, Herr, Reha).

Os tipos mais empregados são a Prednisona (dose de 0,75mg/kg/dia) e o Deflazacorte (dose de 0,9mg/kg/dia), e ao menos três regimes de uso dos mesmos são aceitos: uso diário de Prednisona/Deflazacorte, 10 dias com e 10 dias sem Prednisona/Deflazacorte, e uso de Prednisona apenas nos finais de semana. É importante destacar que os potenciais efeitos colaterais relacionados ao uso prolongado dos corticoides na população pediátrica justificam uma enorme variabilidade de esquemas posológicos prescritos. Um *trial* recente tem como objetivo principal abordar essa falta de padronização entre os esquemas prescritos de corticoides e contribuir com informações relacionadas ao perfil de segurança dos três principais regimes terapêuticos usados (Guglieri, Bushby, McDermott).

2. Reposição de vitamina D

Pacientes com *DMD* em tratamento com corticoide comumente evoluem para osteoporose; além dessa toxicidade medicamentosa óssea, a própria miopatia progressiva é fator de risco para doença óssea (Larson, Henderson). Entre 20 e 60% dos meninos com *DMD* apresentam fraturas traumáticas de extremidades (principalmente, no fêmur distal, tibia ou fíbula), e até 30% desenvolvem fraturas vertebrais sintomáticas (McDonald, Kinali, Gallagher), (King, Ruttencutter, Nagaraja). Apesar de dados da literatura ainda serem insuficientes para definir que a suplementação de vitamina D e/ou de bifosfonatos, melhora a saúde óssea, a suplementação de cálcio e de vitamina D com otimização do cálcio alimentar são benéficos em pacientes com *DMD* em uso de corticoide (American Academy of Neurology).

O *American College of Rheumatology* recomenda su-

plementação de cálcio para manter uma ingestão diária de 1200 mg e de vitamina D de 800 unidades (UI) ao dia 63 (Grossman, Gordon, Ranganath).

Caroline Bittar Braune

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Residência médica em Neurologia e em Neurofisiologia Clínica pela Universidade Federal Fluminense (UFF). Mestrado em Neurologia/Neurociências pela Universidade Federal Fluminense (UFF). Membro titular da Academia Brasileira de Neurologia (ABN). Médica neurologista responsável pelo ambulatório de Doenças Neuromusculares do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG/UNIRIO). Médica neurologista do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP/UFF).

Bibliografia

Allen DG, Whitehead N P, Froehner SC. Absence of dystrophin disrupts skeletal muscle signaling: roles of Ca²⁺, reactive oxygen species, and nitric oxide in the development of muscular dystrophy. *Physiol. Rev.* 96, 253–305 (2016).

American Academy of Neurology. Practice guideline update summary: corticosteroid treatment of duchenne muscular dystrophy. aan.com/Guidelines/home/GuidelineDetail/731. Accessed August 21, 2019.

Arpan I, Forbes SC, Lott DJ, et al. T(2) mapping provides multiple approaches for the characterization of muscle involvement in neuromuscular diseases: a cross-sectional study of lower leg muscles in 5-15-year-old boys with Duchenne muscular dystrophy. *NMR Biomed* 2013;26(3):320–8.

Barnard AM, Willcocks RJ, Finanger EL, et al. Skeletal muscle

magnetic resonance biomarkers correlate with function and sentinel events in Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One* 2018; 13(3):e0194283. doi:10.1371/journal.pone.0194283.

Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. DMD Care Considerations Working Group. 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):251-267. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3.

Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* 2018 Apr;17(4):347-361. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30025-5.

Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol* 2018;17(5):445–455. doi:10.1016/S1474-4422(18)30026-7.

Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, et al. Clinical investigation in Duchenne dystrophy: 2. Determination of the “power” of therapeutic trials based on the natural history. *Muscle Nerve* 1983;6(2):91–103.

Brooke MH, Griggs RC, Mendell JR, et al. The natural history of Duchenne muscular dystrophy: a caveat for therapeutic trials. *Trans Am Neurol Assoc* 1981;106:195–9.

Cohn RD, Campbell KP. Molecular basis of muscular dystrophies. *Muscle Nerve* 2000;23(10): 1456–1471. doi:10.1002/1097-4598(200010)23:10<1456::AID-MUS2>3.0.CO;2-T.

Connolly AM, Florence JM, Craddock MM, et al. One year outcome of boys with Duchenne muscular dystrophy using the Bayley-III scales of infant and toddler development. *Pediatr Neurol* 2014;50(6):557–563. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2014.02.006.

Connolly AM, Zaidman CM, Golumbek PT, et al. Twice-weekly glucocorticosteroids in infants and young boys with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2019 Jun;59(6):650-657. doi: 10.1002/mus.26441.

Cotton S, Voudouris NJ, Greenwood KM. Intelligence and Duchenne muscular dystrophy: full-scale, verbal, and performance intelligence quotients. *Dev Med Child Neurol* 2001;43(7): 497–501.

Cotton SM, Voudouris NJ, Greenwood KM. Association between intellectual functioning and age in children and young adults with Duchenne muscular dystrophy: further results from a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2005;47(4): 257–265.

Cyrulnik SE, Fee RJ, De Vivo DC, et al. Delayed developmental language milestones in children with Duchenne's muscular dystrophy. *J Pediatr* 2007;150(5): 474–8.

Flanigan KM. *Neurol Clin* 32 (2014) 671–688. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2014.05.002>.

Forbes SC, Walter GA, Rooney WD, et al. Skeletal muscles of ambulant children with Duchenne muscular dystrophy: validation of multicenter study of evaluation with MR imaging and MR spectroscopy. *Radiology* 2013;269(1):198–207.

Fox H, Millington L, Mahabeer I, van Ruiten H. Duchenne muscular dystrophy. *BMJ*. 2020 Jan 23;368:l7012. doi: 10.1136/bmj.l7012.

Gao QQ, McNally EM. The dystrophin complex: structure, function, and implications for therapy. *Compr. Physiol.* 5, 1223–1239 (2015).

Gloss D, Moxley RT 3rd, Ashwal S, Oskoui M. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: Report of the Guideline Development 37 Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016; 86: 465–72.

Griggs RC, Miller JP, Greenberg CR, et al. Efficacy and safety of 35 deflazacort vs prednisone and placebo for Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2016; 87: 2123–31.

Griggs RC, Herr BE, Reha A, et al. Corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy: major variations in practice. *Muscle Nerve* 2013; 48: 27–31.

Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1515–1526.

Guglieri M, Bushby K, McDermott MP, et al. Developing standardized corticosteroid treatment for Duchenne muscular 36 dystrophy. *Contemp Clin Trials* 2017; 58: 34–39.

Guglieri M, Bushby K, McDermott MP, et al. Developing standardized corticosteroid treatment for Duchenne muscular dystrophy. *Contemp Clin Trials* 2017;58:34–39. doi:10.1016/j.cct.2017.04.008.

Hendriksen JG, Vles JS. Neuropsychiatric disorders in males with duchenne muscular dystrophy: frequency rate of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder, and obsessive-compulsive disorder. *J Child Neurol* 2008;23(5):477–81.

Hoffman EP, Brown RH, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 51, 919–928 (1987).

Humbertclaude V, Hamroun D, Bezzou K, et al. Motor and respiratory heterogeneity in Duchenne patients: implication for clinical trials. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16(2):149–160. doi:10.1016/j.ejpn.2011.07.001.

Ishizaki M, Kobayashi M, Adachi K., et al. Female dystrophinopathy: review of 28. current literature. *Neuromuscul. Disord.* 28, 572–581 (2018).

King WM, Ruttencutter R, Nagaraja HN, et al. Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2007; 68: 1607–13.

Kinnett K, Noritz G. The PJ Nicholoff Steroid Protocol for Duchenne and Becker muscular dystrophy and adrenal suppression. *PLoS Curr* 2017; 9: ecurrents.md.d18deef7dac96ed135e0dc8739917b6e.

Kornegay JN, Childers MK, Bogan DJ, et al. The paradox of muscle hypertrophy in muscular dystrophy. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2012;23(1):149–72, xii.

Lamb MM, West NA, Ouyang L, et al. Corticosteroid treatment and growth patterns in ambulatory males with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr* 2016; 173: 207–13. e3.

Larson CM, Henderson RC. Bone mineral density and fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop* 2000; 20: 71–74.

Lebel DE, Corston JA, McAdam LC, et al. Glucocorticoid treatment for the prevention of scoliosis in children with Duchenne muscular dystrophy: long-term follow-up. *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95: 1057–61.

Lundy CT, Doherty GM, Hicks EM. Should creatine kinase be checked in all boys presenting with speech delay? *Arch Dis Child* 2007;92(7): 647–649. doi:10.1136/adc.2007.117028.

Mankodi A, Bishop CA, Auh S, et al. Quantifying disease activity in fatty-infiltrated skeletal muscle by IDEAL-CPMG in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2016;26(10): 650–658. doi:10.1016/j.nmd.2016.07.013.

2. PATÓGENESE, MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Matthews E, Brassington R, Kuntzer T, et al. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(5):CD003725. doi:10.1002/14651858. CD003725.pub4.

McDonald CM, Abresch RT, Carter GT, et al. Profiles of neuromuscular diseases. Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil* 1995;74(Suppl 5): S70–92.

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;391(10119):451–461. doi:10.1016/S0140-6736(17)32160-8.

McDonald DG, Kinali M, Gallagher AC, et al. Fracture prevalence in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 695–98.

McMillan HJ, Gregas M, Darras BT, et al. Serum transaminase levels in boys with Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Pediatrics* 2011;127(1):e 132–6.

Mercuri E, Bonnemann CG, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet* 394, 2025–2038 (2019).

Merlini L, Gennari M, Malaspina E, et al. Early corticosteroid treatment in 4 Duchenne muscular dystrophy patients: 14-year follow-up. *Muscle Nerve* 2012; 45: 796–802.

Monaco AP, Bertelson CJ, Liechti-Gallati S, et al. An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus. *Genomics* 2, 90–95 (1988).

Morse RP, Rosman NP. Diagnosis of occult muscular dystrophy: importance of the “chance” finding of elevated serum aminotransferase activities. *J Pediatr* 1993;122(2):254–6.

Nicholson LV, Johnson MA, Bushby KM, et al. Integrated study of 100 patients with Xp21 linked muscular dystrophy using clinical, genetic, immunochemical, and histopathological data. Part 1. Trends across the clinical groups. *J Med Genet* 1993;30(9):728–36.

Pradhan S. New clinical sign in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Neurol* 1994;11(4): 298–300. doi:10.1016/0887-8994(94)90005-1.

Passamano L, Taglia A, Palladino A, et al. Improvement of survival in Duchenne muscular dystrophy: retrospective analysis of 835 patients. *Acta Myol* 2012; 31: 121–25.

Petrof BJ. Molecular pathophysiology of myofiber injury in deficiencies

of the dystrophin-glycoprotein complex. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 81 (Suppl. 11), S162–S174 (2002).

Ricotti V, Evans MR, Sinclair CD, et al. Upper limb evaluation in Duchenne muscular dystrophy: fat-water quantification by MRI, muscle force and function define endpoints for clinical trials. *PLoS One* 2016;11(9):e0162542. doi:10.1371/journal.pone.0162542.

Ryder, S. et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J. Rare Dis.* 12, 79 (2017).

Ruzbarsky JJ, Scher D, Dodwell E. Toe walking: causes, epidemiology, assessment, and treatment. *Curr Opin Pediatr.* 2016 Feb; 28(1):40-6. doi: 10.1097/MOP.0000000000000302.

Saito T, Kawai M, Kimura E, et al. Study of Duchenne muscular 33 dystrophy long-term survivors aged 40 years and older living in specialized institutions in Japan. *Neuromuscul Disord* 2017; 27: 107–14.

Shahnoor N, Siebers EM, Brown KJ, Lawlor MW. Pathological issues in dystrophinopathy in the age of genetic therapies. *Annu Rev Pathol* 2018; 14:105–126. doi:10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012945.

Shimizu-Motohashi Y, Miyatake S, Komaki H, Takeda S, Aoki Y. Recent advances in innovative therapeutic approaches for Duchenne muscular dystrophy: from discovery to clinical trials. *Am J Transl Res* 2016; 8: 2471–89.

Servais L, Aubert G. Muscular dystrophy. *N Engl J Med* 2014;371(23):e35. doi:10.1056/NEJMicm1007790.

Sutherland DH, Olshen R, Cooper L, et al. The pathomechanics of gait in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1981;23(1):3–22. doi:10.1111/j.1469-8749.1981.tb08442.x.

Thangarajh M. *Continuum* 2019; 25 (6, muscle and neuromuscular junction disorders):1619–1639.

Van Ruiten HJA, Straub V, Bushby K, Guglieri M. Improving recognition of Duchenne muscular dystrophy: a retrospective case note review. *Arch Dis Child* 2014; 99:1074-710.1136/archdischild-2014-306366.

Willcocks RJ, Arpan IA, Forbes SC, et al. Longitudinal measurements of MRI-T2 in boys with Duchenne muscular dystrophy: effects of age and disease progression. *Neuromuscul Disord* 2014;24(5):393–401.

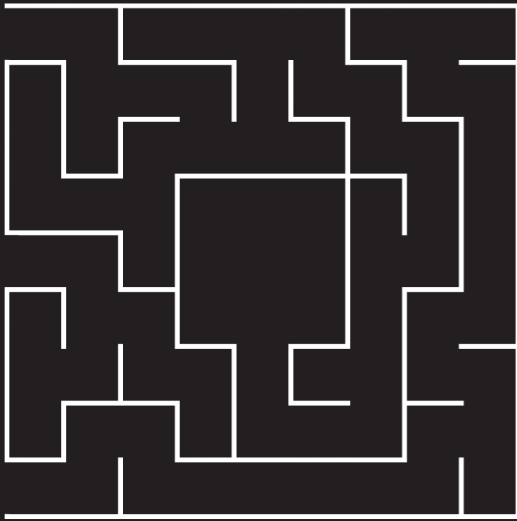
Zatz M, Rapaport D, Vainzof M, et al. Serum creatine-kinase (CK) and

2. PATÓGENESE, MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO CLÍNICO

pyruvate- kinase (PK) activities in Duchenne (DMD) as compared with Becker (BMD) muscular dystrophy. *J Neurol Sci* 1991;102(2):190–6.

Zubrzycka-Gaarn EE, Bulman DE, Karpati G, et al. The Duchenne muscular dystrophy gene product is localized in sarcolemma of human skeletal muscle. *Nature* 1988;333(6172):466–469. doi: 10.1038/333466a0.

Parte I



Diagnóstico

O diagnóstico genético

Dra. Maria Angelica de F. D. de Lima

O gene *DMD*, localizado em Xp21.2-p21.1, é o maior gene humano, contendo mais de dois milhões de pares de bases (NCBI). A história da sua identificação envolve a observação clínica de uma condição que se manifestava predominantemente em meninos, sugerindo que este gene se localiza no cromossomo X. A análise de meninas com quadro semelhante que apresentavam translocações envolvendo o cromossomo X ajudou a delimitar melhor a região provável de localização.

O trabalho colaborativo de pesquisadores e laboratórios permitiu a identificação da proteína distrofina e, posteriormente, a clonagem e sequenciamento do gene *DMD* em 1987 (Hoffman).

Esse gene codifica isoformas diferentes da proteína distrofina. A isoforma em músculo (Dp427m) é constituída por 79 éxons. Ainda, existem 6 éxons iniciais alternativos que constituem a isoforma expressa no córtex cerebral (Dp427c), nas células de Purkinje cardíacas (Dp427p). Ambas têm o mesmo tamanho da isoforma muscular e são reguladas por regiões promotoras diferentes.

Também existem outras formas mais curtas, expressas na retina (Dp260), cérebro (Dp140), nervo periférico (Dp116) e nos demais tecidos (Dp71) (Muntoni, Fratter).

De modo geral, os grandes rearranjos (envolvendo um ou mais éxons) são o tipo de mutação mais identificada no gene *DMD*, respondendo por 80% dos casos. Destas, 86% são deleções e 14% duplicações. As deleções tendem a se concentrar no éxon 45, envolvendo os éxons 45 a 55 e os éxons 2 a 20, considerados *hotspots* para mutações. As grandes duplicações são mais observadas no éxon 2, nos éxons 3 a 17 e 56 a 62 (Flanigan, Bladen).

Os 20% restantes apresentarão variantes pequenas, com tamanho menor que 1 éxon. Neste grupo, 25% serão deleções menores que 1 éxon, 9% duplicações menores que 1 éxon, 14% se localizarão em sítio de *splicing* e 52% mutações de ponto, principalmente, do tipo perda de função (Bladen).

Os estudos sobre a correlação genótipo fenótipo evidenciam a regra proposta por Koenig e colaboradores, em 1987, referente ao quadro de leitura. Mutações que levam a perda do quadro de leitura (*out-of-frame*) causam a perda da proteína distrofina e estão associadas ao quadro de distrofia muscular de Duchenne. Já as deleções ou duplicações dentro do quadro de leitura (*in-frame*) causam redução da expressão de uma distrofina íntegra, levando ao quadro de distrofia muscular de Becker (Koenig, Aarstma-Rus).

A base de dados da Universidade de Leiden pode auxiliar no reconhecimento das variantes que seguem a regra (<http://www.dmd.nl>). Aproximadamente, 9% das variantes não seguem a regra do quadro de leitura (Aarstma-Rus). Por exemplo, as deleções que ocorrem na região 5' do gene escapam a esta regra e se associam ao fenótipo de distrofia muscular de Becker ainda que sejam deleções que mudam o quadro de leitura (Kesari).

Diagnóstico molecular

O diagnóstico de distrofia muscular relacionada a *DMD* deve ser suspeitado em pacientes com fraqueza muscular progressiva. Os achados clínicos são suportados por exames complementares, tais como dosagem de CK e a eletroneuromiografia.

No entanto, o exame molecular é fundamental para confirmar o diagnóstico de distrofia muscular relacionada ao *DMD*. A identificação da variante específica também é importante para permitir o aconselhamento genético da família, a identificação de portadores (Fratte), e, eventualmente, o acesso a novas terapias (Bello, Pegoraro).

A escolha da técnica molecular é direcionada pelo tipo de variante identificada no gene.

Como na maior parte dos casos de Duchenne/Becker são identificadas variantes de número de cópia (CNVs) (deleções/duplicações) grandes no gene *DMD*, a investigação deve ser iniciada pela técnica de *MLPA* (*Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification*) (Fratte).

O *MLPA* é uma técnica semi-quantitativa que identifica o número de cópias de sequências específicas de DNA através de uma reação de PCR-multiplex. Cada sonda usada é complementar a uma sequência de DNA conhecida e de interesse para a investigação. Após a ligação das sondas, a sequência de interesse para estudo, a reação segue para amplificação por PCR, sendo que um dos primers é marcado com uma fluorescência, tornando possível a detecção da intensidade da fluorescência através da eletroforese capilar. A intensidade da fluorescência permite identificar o número de cópias de cada região, uma vez que nesta reação existe um controle com número padrão de cópias (em geral dois). É recomendado que as CNVs sejam confirmadas por uma técnica diferente; em especial, as alterações que envolverem apenas um éxon, uma vez que polimorfismos nas regiões ligadoras das sondas irão impedir a hibridização aparecendo como deleções quando na verdade são variantes pontu-

ais (MRC Holland).

Se nenhuma deleção ou duplicação for identificada, a análise deverá seguir para a busca de variantes de nucleotídeo único ou inserções/deleções que abrangem um número reduzido de bases (menores que um éxon). Como não há uma região de aglomeração de variantes, a recomendação é que todos os éxons e regiões flanqueadoras intrônicas devem ser analisados. A técnica mais empregada hoje em dia, para este fim, é o sequenciamento de nova geração (Fratter).

A classificação de variantes segue o recomendado pelo grupo de trabalho do *American College of Medical Genetics* e da *Association for Molecular Pathology*. Desde 2008, o grupo de trabalho vem orientando a respeito da classificação de variantes identificadas através de exames moleculares e, tais recomendações vêm sendo seguidas por laboratórios de todo o mundo com o objetivo de normatizar achados moleculares e garantir diagnósticos corretos. Assim, as alterações não são mais entendidas como mutações ou polimorfismos e, sim como variantes que podem ser classificadas em benignas, provavelmente benignas, de significado clínico incerto, provavelmente, patogênicas ou patogênicas. As benignas ou, provavelmente, benignas são aquelas para as quais há 99% e 95%, respectivamente, de certeza que não estão associadas a nenhum fenótipo. As patogênicas ou provavelmente patogênicas se referem a 99% e 95%, respectivamente, de certeza que estão associadas ao fenótipo de interesse. As variantes de significado clínico incerto (VUS) correspondem a alterações na sequência de DNA para as quais não é possível classificar em nenhum dos dois pólos.

As VUS não permitem confirmar diagnóstico e, tampouco, irão auxiliar no aconselhamento genético de pacientes e seus familiares (Richards). No caso da distrofia muscular relacionada ao *DMD*, a maioria das deleções envolvendo pelo menos um éxon será classificada no grupo de variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas. As duplicações são um pouco mais difíceis de serem classificadas, uma vez que não necessariamente a duplicação estará

em tandem, rompendo o gene *DMD*, podendo ser necessário avaliações complementares para a sua interpretação (Fratte).

A abordagem sequencial usando as técnicas de *MLPA* e sequenciamento de nova geração será capaz de identificar a maioria dos casos de distrofia muscular relacionada ao *DMD* tanto em homens quanto em mulheres. Nos casos remanescentes, em que nenhuma variante foi identificada, outras técnicas podem auxiliar na investigação, tal como sequenciamento de fragmentos longos de DNA e sequenciamento de RNA. Tais técnicas não estão amplamente disponíveis e, neste cenário, a biópsia muscular com análise imuno-histoquímica da distrofina pode auxiliar na definição de caso e na decisão de prosseguir ou não com estas técnicas avançadas (Fratte).

É importante lembrar que as mulheres com fenótipo de *Distrofia Muscular de Duchenne* ou Becker precisam de uma avaliação adicional. A manifestação deste fenótipo nas mulheres pode estar associada à inativação não randômica do cromossomo X, ausência de um cromossomo X (síndrome de Turner), translocação entre o cromossomo X e um autossomo, dentre outras, possibilidades ainda mais raras, o que teria impacto para o aconselhamento genético desta família (Fratte).

Triagem neonatal

Os programas de triagem neonatal podem incluir exames bioquímicos, genéticos, radiológicos, entre outros. Tais programas são definidos por cada país ou região de acordo com a frequência de determinadas condições na sua população e nos recursos existentes para seu tratamento e intervenção precoce. De modo geral, os princípios estabelecidos para testes de triagem neonatal incluem a disponibilidade de testes adequados para a identificação de casos antes da manifestação clínica, a disponibilidade de tratamentos específicos para a condição, a história natural da doença deve ser conhecida, o custo do rastreamento e tratamento precoce deve compensar os

custos de tratamento como um todo. Estes critérios foram estabelecidos nos anos 1960 e seguem como pilares da elaboração de programas de rastreamento (Levy). Estudos avaliam as melhores estratégias para inclusão desta da distrofia relacionada ao *DMD* nos programas de rastreamento neonatal (Parad, Beckers), frente a emergência de novas terapias.

Aconselhamento genético

O aconselhamento genético é definido como “o processo de auxiliar as pessoas a entender e adaptarem-se às implicações médicas, psicológicas e familiares da contribuição genética para as doenças.” (Resta). Embora a definição possa parecer simples, este é um procedimento complexo e cheio de etapas, exigindo um treinamento especializado para sua execução (Harper). Dentre os princípios gerais do processo, é fundamental ressaltar a autonomia do indivíduo, o direito à privacidade e confidencialidade de sua informação genética e de sua condição, o direito de saber ou não e a coerção (Yang, Kim).

A autonomia se refere à capacidade de decisão sobre aspectos médicos e reprodutivos de uma pessoa sem considerar o julgamento por parte de outros. Para que o indivíduo seja capaz de tomar decisões de forma independente, é necessário que a informação técnica seja explicada de forma que ele possa compreender. Esse é um dos aspectos que faz com que alguns autores entendam que o processo de aconselhamento genético é também educativo. Dentre as decisões individuais, o direito a ser informado ou o de não querer saber sobre uma determinada condição familiar deve ser respeitado por toda a equipe de saúde (Yang, Kim).

O direito à privacidade e confidencialidade são básicos em qualquer relação médico-paciente. No entanto, no universo das condições genéticas surgem questões importantes, uma vez que a condição genética pode estar presente em outras pessoas, estas igualmente se beneficiariam da informação sobre a genética e a hereditariedade (Yang,

Kim). Ainda que a resolução de compartilhar a própria informação genética com outros familiares possa ser considerada uma decisão individual, com o intuito de respeitar a autonomia da pessoa, muitos autores observam que o médico que conduz o processo de aconselhamento genético pode estimular essa discussão dentro da família.

Aqui cabe uma breve reflexão sobre o que é família, que pode ser definida sob a perspectiva legal, sócio-psíquica ou biogenética. Muitas vezes, as pessoas entendem como família aquela que é constituída baseada em vínculos afetivos, o que não atenderá a necessidade biomédica para orientação sobre as doenças genéticas e esta questão precisa ser abordada durante as sessões de aconselhamento genético (Gaff, Bylund).

Todo o processo de aconselhamento genético é baseado na comunicação não diretiva, ou seja, uma forma de comunicação da informação que não exerça nenhum tipo de coerção, ainda que sutil ou de julgamento sobre as decisões individuais (Yang, Kim). A comunicação não diretiva tem sido o pilar da prática de aconselhamento genético há muitos anos, distanciando-se das práticas eugênicas de outrora (Harper).

As etapas envolvem a anamnese, o exame físico, a descrição detalhada da história familiar e a escolha de testes genéticos apropriados para auxiliar no diagnóstico; posteriormente estabelece-se o padrão de herança e riscos de recorrência; e, por fim a comunicação desta informação e a elaboração de planos para lidar com os riscos (Harper, Yang, Kim).

Padrão de herança e cálculo de risco

A distrofia relacionada ao *DMD* é uma condição monogênica, ou seja, a alteração de apenas um gene é responsável pela manifestação desta condição. A expressão de um fenótipo guiado por um gene em um determinado locus está associado ao padrão de herança mendeliano, que é aquele estudado por Gregor Mendel em seu tra-

dicional estudo com as ervilhas. A distrofia muscular relacionada ao *DMD* tem padrão de herança ligado ao X, uma vez que a localização do gene *DMD* é o cromossomo X (Strachan, Reed).

Outro conceito importante é o de dominância e recessividade. Dizemos que uma determinada característica é dominante quando surge em uma pessoa heterozigota e é recessiva quando a pessoa é homozigota. Heterozigose significa que apenas um dos alelos (cópia) do gene tem uma variante patogênica (mutação) e, em homozigose, quando ambos os alelos são alterados (Strachan, Reed).

A espécie humana tem 46 cromossomos, sendo 22 pares chamados de autossomos e um par de cromossomos sexuais. As mulheres têm dois cromossomos X e os homens um cromossomo X e um cromossomo Y. A distrofia relacionada ao *DMD* é, tradicionalmente, conhecida como uma condição de padrão de herança recessivo ligado ao X. Desta forma, é fácil entender que os homens que apresentam uma variante patogênica no gene *DMD*, irão apresentar o quadro clínico e, as mulheres não (Strachan, Reed).

Outras características deste padrão de herança é que os homens que apresentam sintomas são filhos de um casal sem sintomas; a condição não é transmitida do pai para seus filhos homens e as mulheres teriam sintomas apenas se recebessem o genótipo de ambos os genitores ou se apresentassem um padrão de inativação do X não aleatório (Strachan, Reed).

Alguns autores, no entanto, sugerem que deveríamos abandonar a descrição tradicional de ligado ao X recessivo ou dominante e nos referirmos apenas a herança ligada ao X, uma vez que as mulheres manifestam algumas características da condição com este padrão de herança (Dobyns). De fato, as mulheres com variantes no gene *DMD*, antes consideradas apenas portadoras, podem manifestar sintomas. Estima-se que a miopatia seja observada em até 19% das portadoras e a cardiomiopatia em até 17% das mulheres (Ishizaki).

Se uma mulher tem a variante patogênica no gene *DMD* e, portanto, é considerada portadora, cada um de seus filhos terá 50% de

chance de herdar a mesma variante independente do sexo. Já no caso de um homem ter diagnóstico de uma condição com padrão de herança ligado ao X, seus filhos homens não herdarão a condição e, todas as suas filhas mulheres serão portadoras (Harper, Strachan, Reed).

Triagem de familiares e de portadoras

A avaliação dos familiares é etapa fundamental para a orientação sobre risco de recorrência da condição na família. A recomendação é que o teste seja oferecido às mulheres que possam estar em risco de ser portadoras, com a finalidade de aconselhamento genético. Quando a variante familiar é conhecida, o método de escolha para avaliação será o *MLPA* no caso de grandes rearranjos ou sequenciamento de Sanger ou de nova geração nos casos de variante de ponto. Nos casos de deleção ou duplicação de um único éxon recomenda-se a combinação de técnicas complementares como forma de diminuir a chance de erros (Fratte).

Sempre que possível, o caso índice deverá realizar o exame molecular antes do teste de familiares. Na eventualidade de o caso índice não estar disponível para teste, sugere-se que a mulher disponível da família com maior probabilidade de ser portadora seja a primeira avaliada (por exemplo, a mãe do caso índice). Nesta situação, o exame molecular deverá combinar as técnicas de *MLPA* e sequenciamento de Sanger ou de nova geração do gene *DMD*. A análise pode ser complementada com a dosagem de CK na tentativa de identificar alguma manifestação do fenótipo (Fratte). É importante lembrar que um exame negativo em uma potencial portadora, na ausência da variante identificada no caso índice não pode ser considerado um verdadeiro negativo, havendo um risco residual para esta mulher (Grimm).

Estima-se que entre 25 a 33% dos casos sejam de novo, ou seja, o primeiro caso da família (Darras, Tuffery-Giraud). Um outro dado que deve ser considerado no aconselhamento genético destas famí-

lias é a possibilidade de mosaicos germinativos, o que significa que a variante patogênica está presente apenas nas células germinativas da mãe, não sendo possível a sua identificação em exames moleculares em sangue periférico ou outros tecidos (Bakker). Neste cenário calcula-se um risco de recorrência de 9% para as famílias (Helderman-van den Enden).

Genética reprodutiva e distrofinopatia

No campo da genética reprodutiva cabe menção às técnicas de pesquisa de portadores, diagnóstico pré-natal e de diagnóstico pré-implantação:

Diagnóstico pré-natal

Os procedimentos envolvidos no diagnóstico pré-natal permitem a investigação de um feto em risco de ter herdado a condição familiar. Para tanto é necessário (1) conhecer a variante familiar; (2) coletar material do feto; (3) utilizar as técnicas moleculares apropriadas para identificação da variante familiar.

A coleta de material fetal pode ser realizada pelas técnicas de biópsia de vilo corial, amniocentese e cordocentese. Cada uma delas tem vantagens no que diz respeito ao tempo de gestação e disponibilidade de material para análise e desvantagens relacionadas ao risco de complicação gestacional e de perda da gestação (Holt, Trepanier).

Considerar a discussão sobre teste pré-natal com todos os casais que em risco de ter filhos com a Distrofia Muscular de Duchenne, tanto para casais cujas mulheres são sabidamente portadoras, quanto nas que não são pela possibilidade de mosaicismo germinal parece razoável, especialmente para os fetos masculinos. Já o teste pré-natal de fetos femininos é controverso (Massalska).

As questões éticas relacionadas ao teste, limites da tecnologia, riscos do procedimento invasivo e utilidade da obtenção da informação ainda no período pré-natal são pontos que devem ser discutidos com cada casal durante as sessões de aconselhamento genético.

Diagnóstico pré-implantação

A tecnologia de reprodução assistida está indicada para casais em diversas situações de infertilidade ou risco para doenças genéticas na prole. Um destes usos está relacionado ao risco de doenças monogênicas, tal qual a *Distrofia Muscular de Duchenne*. Para tanto, é necessário conhecer a mutação familiar. O diagnóstico pré-implantação permite a seleção de embriões não afetados pela doença familiar (Liu). Para a distrofia muscular relacionada ao *DMD* algumas técnicas já foram descritas (Malcov, Ren).

Rastreamento de portador pré-concepção

Um outro tipo de avaliação é o rastreamento pré-concepcional de portadores de condições com padrão de herança autossômico recessivo ou ligado ao X. Este tipo de teste pode ser oferecido para casais que não têm risco aumentado para terem filhos com doenças genéticas, baseado em sua história familiar. O exame pode ser realizado antes do casal conceber um filho e permite buscar variantes em um grupo específico de genes.

O aconselhamento genético pré e pós-teste deverá ser oferecido a todas as pessoas que busquem por este tipo de avaliação, uma vez que o rastreamento de portadores têm impacto nas decisões reprodutivas de um indivíduo (Henneman).

Atualmente, o Colégio Americano de Genética Médica recomenda o rastreamento de *Distrofia Muscular de*

Duchenne em mulheres (Greg).

Maria Angelica de Faria Domingues de Lima

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Residência médica em Genética Médica - Instituto Fernandes Figueira / FIOCRUZ. Pós Graduação em Neurologia pelo Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. Pós Graduação em Diagnóstico molecular das Doenças Genéticas pela PUC-Minas. Título de Especialista em Genética Médica pela SBGM. Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e da Mulher pelo Instituto Fernandes Figueira/ FIOCRUZ. Diretora de Defesa Profissional da Sociedade Brasileira de Genética Médica 2021-2023. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Genética Médica.

Bibliografia

Aarstma-Rus A, van Deutekom JCT, Fokkema IV, van Ommen GJB, den Dunnen JT. Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: an overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle Nerve.* 2006; 34:135-144.

Bakker E, Broeckhoven CV, Bonten EJ, van de Vooren MJ, Veenema H, Hul WV et al. Germline mosaicism and Duchenne muscular dystrophy mutations. *Nat.* 1987; 329(6139):554-556.

Beckers P, Caberg JH, Dideberg V, Dangouloff T, den Dunnen J, Bours V et al. Newborn screening of Duchenne muscular dystrophy specifically targeting deletions amenable to exon-skipping therapy. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 3011.

Bello L, Pegoraro E. Genetic diagnosis as a tool for personalized treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol.* 2016; 35(3): 122-127.

Bladen CL, Salgado D, Monges S, Foncuberta ME, Kekou K, Kosma K, et al. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7000 Duchenne Muscular Dystrophy Mutations. *Hum Mut.* 2014; 36(4): 395-402.

Darras BT, Urion DK, Ghosh PS. Dystrophinopathies. In Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA et al., ed. *GeneReviews*. [internet] Seattle (WA); University of Washington, Seattle; 2022. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1119/#dbmd.Genetic_Counseling.

Dobyns WB, Filauro A, Tomson BN, Chan AS, Ho AW, Ting NT, Oosterwijk JC, Ober C. Inheritance of most X-linked trait is not dominant or recessive, just X-linked. *Am J Med Genet.* 2004; 129A:136-143.

Flanigan KM, Dunn DM, von Niederhausen A, Soltanzadeh P, Gappmaier E, Howar MT et al. Mutational spectrum of DMD mutations in dystrophinopathy patients: application of modern diagnostic techniques to a large cohort. *Hum Mutat.* 2009; 30:1657-1666.

Fratrer C, Galgleish R, Allen SK, Santos R, Abbs S, Tuffery-Giraud S, Ferlini A. EMQN best practice guidelines for genetic testing in dystrophinopathies. *Eur J Hum Genet.* 2020; 28(9):1141-1159.

Gaff CL, Bylund CL. Family communication about genetics. Theory and Practice. Oxford University Press. Nova Iorque. 2010, 289p.

Gregg AR, Aarabi M, Klugman S, Leach NT, Bashford MT, Goldwasser T et al. screening for autosomal recessive and x-linkes conditions during pregnancy and preconception: a practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2021; 23:1793- 1806.

Grimm T, Kress W, Meng G, Müller CR. Risk assessment and genetic counseling in families with Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol.* 2012; 31:179-183.

Harper PS. Practical Genetic Counseling. 7 edição. Hodder Arnold. Londres, 2010. 400p.

Helderman-van den Enden ATJM, de Jong R, den Dunnen JT, Houwig-Duistermaat JJ, Kneppers ALJ, Ginjaar HB et al. Recurrence risk due to germ line mosaicism: Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Clin Genet.* 2009;75:465-472.

Henneman L, Borry P, Chokoshvili D, Cornel MC, van El CG, Forzano F et al. Responsible implementation of expanded carrier screening. *Eur J Hum Genet.* 2016; 24:e1-e12.

3. O DIAGNÓSTICO GENÉTICO

Hoffman EP, Brown Jr RH, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell.* 1987; 51:919-928.

Hoffman EP. The discovery of dystrophin, the protein product of the Duchenne muscular dystrophy gene. *FEBS J.* 2020; 287(18):3879-3887.

Holt RL, Trepanier A. Genetic counseling and clinical risk assessment. In: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. 6 ed. 2007.

Ishizaki M, Kobayashi M, Adachi K, Matsumura T, Kimura E. Female dystrophinopathy: review of current literature. *Neuromuscul Disord.* 2018; 28(7):572-581.

Kesari A, Pirra LN, Bremadesam L, McIntyre O, Gordon E, Dubrovsky AL et al. Integrated DNA, cDNA, and protein studies in Becker muscular dystrophy show high exception to the reading frame rule. *Hum Mut.* 2008; 29(5): 728-737.

Koenig M, Beggs AH, Moyer M, Scherpf S, Heindrich K, Bettecken T et al. The molecular basis for Duchenne versus Becker muscular dystrophy: correlation of severity with type of deletion. *Am J Hum Genet.* 1989; 45: 498-506.

Liu J, Lissens W, Devroey P, Liebaers I, van Steirteghem A. Cystic fibrosis, Duchenne muscular dystrophy and preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod Update.* 1996; 2(6): 531-539.

Malcov M, Ben-Yosef D, Schwartz T, Mey-Raz N, Azem F, Lessing JB et al. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) for Duchenne muscular dystrophy (DMD) by triplex-nested PCR. *Prenat Diagn.* 2005; 25(13): 1200-1205.

Massalska D, Zimowski JG, Bijok J, Kucinska-Chahwan A, Lusakowska A, Jakiel G, Roszkowski T. Prenatal diagnosis of congenital myopathies and muscular dystrophies. *Clin Genet.* 2016; 90(3):199- 210.

MRC Holland. MLPA General Protocol. Instructions for use. [Internet]. MRC Holland. 2022 mai 6. Disponível em [<https://www.mrcholland.com/products/4838/MLPA%20General%20Protocol%20MDP-v008.pdf>]. Consultado em 2022 jul 18.

MRC Holland. Product Description. Salsa MLPA Probemixes. P034-B2 DMD-1 & P035-B1 DMD-2.

MRC Holland. 2021 sep 16. Disponível em [<https://www.mrcholland.com>].

com/products/30394/Product%20description%20P034-B2%20P035-B120 DMD-v07.pdf]. Consultado em 2022 jul 18.

National Center for Biotechnology Information. DMD dystrophin [Homo sapiens (human)]. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1756gene-expression>. Acessado em 22 mai 2022.

Parad RB, Sheldon Y, Bhattacharjee A. Implementation of hospital-based supplemental Duchenne muscular dystrophy newborn screening (sDMDNBS): a pathway to broadening adoption. *Int J Neonatal Screen.* 2021; 7(4): 77.

Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE, Strecker MN, Williams JL. A new definition of genetic counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force Report. *J Genet Couns.* 2006; 15(2): 77-83.

Ren Y, Lian Y, Yan Z, Zhai F, Yang M, Zhu X, et al. Clinical application of an NGS-based method in the preimplantation genetic testing for Duchenne muscular dystrophy. *J Assist Reprod Genet.* 2021; 38(8): 1979-1986.

Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendations of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17(5):405-424.

Tuffery-Giraud S, Bérout C, Leturcq F, Yaou RB, Hamroun D, Michel-Calemard L et al. Genotype- phenotype analysis in 2405 patients with a dystrophinopathy using UMD-DMD database: a model of nationwide knowledgebase. *Hum Mut.* 2009; 30(6): 934-945.

Strachan T Reed AP. *Human Molecular Genetics.* CRC Press. USA (2019).

Yang M, Kim JW. Principles of genetic counseling in the era of next-generation sequencing. *Ann Lab Med.* 2018; 38:291-295.

Xie Z, Sun C, Liu Y, Yu M, Zheng Y, Meng L et al. Practical approach to the genetic diagnosis of unsolved dystrophinopathies: a stepwise strategy in the genomic era. *J Med Genet.* 2021; 58(11): 743-751.

Diagnóstico através da eletroneuromiografia

Dr. Paulo Alberto Nucera

A eletroneuromiografia consiste em um exame complementar invasivo, constituído de duas etapas: o estudo da neurocondução do sistema nervoso periférico e outra, a miografia, realizada pelo estudo direto nos músculos através da inserção de um eletrodo de agulha. O objetivo é detectar patologias como neuropatias periféricas, radiculopatias, patologias do segundo neurônio motor, miopatias e distúrbios da placa motora. Para a maioria dos adultos, o incômodo provocado pelo exame é suportável, porém, quando realizado em crianças a resistência aumenta, pois estas tendem a não aceitar bem o desconforto provocado pelo procedimento, principalmente, a parte com eletrodo de agulha.

Em relação ao diagnóstico da *Distrofia Muscular de Duchenne (DMD)*, devemos considerar o fator tempo como de suma importância, não apenas para que se possa focar no tratamento específico, mas também para iniciar precocemente o processo de reabilitação destes pacientes, orientar corretamente os familiares para que também possam lidar melhor com o meio social em que estiverem in-

seridos, como por exemplo a escola, além de realizar a orientação genética de seus parentes correlatos.

Estudos publicados em 2022 (Sattenpalli, Thomas, Landfeldt), relatam que o tempo médio para o diagnóstico desta patologia permaneceu inalterado desde a revisão publicada em 2010 (Bushby), isto é, de 5 anos, sendo que o mesmo poderia ser realizado ou pelo menos ter sido levantado de forma hipotética já aos 2 anos de idade. O tempo médio entre os dois primeiros sintomas da doença e a confirmação do diagnóstico definitivo de Duchenne é de aproximadamente 2,2 anos (Thomas).

A formulação da hipótese diagnóstica, como não poderia deixar de ser, se inicia pela detecção dos primeiros sinais e sintomas clínicos da doença, observada primeiramente por pediatras, clínicos generalistas, médicos da saúde da família e por outros profissionais que se encontram na assistência primária. Portanto, é importante que estes profissionais estejam preparados e atentos, dando atenção aos relatos de familiares, para que possam identificar estas alterações prontamente e iniciar sua investigação o quanto antes.

Posteriormente, após a detecção dos sinais e sintomas, primeiramente é indicada a dosagem sérica de creatinoquinase (CK), a qual costuma estar bem elevada nesta patologia, seguido de estudos genéticos específicos que poderão confirmar por definitivo o diagnóstico. Caso os testes genéticos sejam inconclusivos existe a possibilidade de se recorrer à biópsia muscular (Bushby, Araujo, Bimkrant).

Desde a revisão publicada em janeiro de 2010 (Bushby), assim como nas demais revisões de 2017 (Araujo), 2018 (Birnrant) e de 2021 (Duan) a investigação eletroneuromiográfica não é considerada como sendo um método de diagnóstico essencial ou específico para a *DMD*, entretanto permanece como estudo tradicional para abordagem de crianças com suspeitas de desordem neuromuscular, podendo ser útil excluindo as demais possibilidades diagnósticas, como patologias que afetam o segundo neurônio motor ou da junção neuromuscular, além de poder ser usada de guia para selecionar

os melhores músculos para serem submetidos à biópsia (Fiorini), quando esta for indicada.

Um estudo indiano publicado em 2022 (Sattenapalli), relata que ainda é difícil o acesso aos testes genéticos para determinada parcela da população e que a biópsia e a eletroneuromiografia, realizada em 45% e em 43% dos pacientes, ainda continuam a ser amplamente utilizadas.

Eletroneuromiografia pediátrica

Realizar e interpretar o exame de eletroneuromiografia em crianças não é tarefa fácil, devendo ser realizada por examinadores experientes neste este tipo de estudo, devido às suas peculiaridades. Quanto mais jovem for a criança maior será a dificuldade de se realizar e de se interpretar os achados obtidos no exame, especialmente em pacientes com menos de cinco anos de idade. Considerando a idade do paciente, estimuladores e eletrodos específicos, menores, tendem a ser necessários, assim como optar por agulhas de menor comprimento e espessura, como as utilizadas para estudo dos músculos faciais.

Ao receber o paciente, durante a primeira abordagem, deverá ser explicado detalhadamente o procedimento que será realizado para seus respectivos responsáveis, de preferência apresentando um termo de consentimento livre e esclarecido, específico para o exame, contendo, dentre outras informações, seus objetivos e também suas limitações técnicas. Conversar com a criança para tentar deixá-la o mais à vontade possível, iniciando o exame pela neurocondução sensitiva, depois a motora e finalmente o exame com agulha, assim indo do menos doloroso para o mais desagradável. Costumo chamar os estímulos elétricos de cosquinhas e a picada de “abelhinha” e que vão aparecer desenhos na tela. Não mostrar a agulha para a criança, apenas para o responsável para que se certifique de sua segurança (sugiro uso somente de agulhas descartáveis).

O exame também deverá ser o mais direcionado possível, com estudo de poucos nervos sensitivos como os mediano, plantar medial e fibular superficial e também motores como os mediano, fibular com estímulo distal e proximal na cabeça da fíbula e o tibial aplicando apenas o estímulo distal. Caso mais nervos sejam necessários podemos estudar também o ulnar e o sural. Não costumo estudar ondas F e reflexo H como rotina em crianças pequenas, pois além de serem mais dolorosos são de pouca ajuda na soma final.

Teste de estímulo repetitivo apenas nos casos de suspeita de doenças de placa mioneural (paciente fraco com neurocondução normal e agulha também normal), devendo ser realizado por examinador experiente em aplicar estas técnicas em crianças devido à complexidade técnica e variabilidade do método. São usados estimulação nervosa repetitiva, a análise do potencial estimulado usando uma agulha concêntrica (*SPACE* em inglês) e o estudo de fibra única (Pitt).

O exame com agulha serve para separar anormalidades do tipo neurogênicas e do tipo miopáticas. Na suspeita de miopatia iniciar pelo músculo tibial anterior e se este for claramente miopático não há muito sentido em continuar a investigação. Se for normal, podemos escolher músculos proximais para testar (Pitt). Sempre recomendável realizar a gravação dos traçados obtidos para análise posterior, assim que o paciente for liberado.

Devemos avaliar as hipóteses de normalidade, neuropatia periférica, acometimento do segundo neurônio motor, patologia de placa motora e de miopatia, enfatizando que os diagnósticos de neuropatias periféricas e de acometimento do segundo neurônio motor são bem mais evidentes que os de miopatia, até porque o exame normal não afasta totalmente a hipótese de miopatia, como por exemplo, no caso de normalidade por não captação pela agulha de região muscular afetada, devido à patologia se apresentar em estágio inicial ainda com poucas alterações presentes ou pelo fato do exame na criança ser limitado, não sendo muito prolongado e assim impos-

sibilitando a análise de vários músculos.

Outra dificuldade ou limitação do exame, que pode levar a erro de diagnóstico e que na criança o PAUM normal tende a ser parecido com o miopático (Pitt).

Estudo realizado por Karakis e colaboradores mostrou que o uso da eletroneuromiografia tem caído significativamente em crianças abaixo de 5 anos, refletindo o maior uso dos testes genéticos como método diagnóstico de escolha pelos médicos assistentes.

Eletroneuromiografia na *DMD*

Os achados podem ser bem variados, dependendo do estágio da doença, sendo que nas fases iniciais pode ser inclusive normal, não afastando o diagnóstico de distrofia muscular.

Entretanto, a eletroneuromiografia pode detectar anormalidades nos estágios subclínicos e nos oligosintomáticos da doença (Emeryk-Szajewska). Conforme a doença vai avançando, as anormalidades costumam se tornar mais visíveis.

A alteração anormal mais precoce da ENMG na *DMD* é o aparecimento de potenciais polifásicos (Emeryk-Szajewska, Kopec), mesmo que os demais parâmetros do PAUM (potencial de ação de unidade motora) se mantenham normais. A neurocondução sensitiva e motora permanece com valores normais. Posteriormente, então ocorre o decremento da amplitude do PAUM, sem redução da duração total, além de se estabelecer também o recrutamento muscular do tipo paradoxal (onde um leve esforço recruta um grande número de unidades motoras) pelo incremento da densidade (em HZ) e da amplitude (voltagem) (Desmedt) do padrão interferencial, sendo este uma tentativa do organismo de compensar a perda de fibras musculares (Desmedt, Emeryk-Szajewska, Kopec). Com a progressão da doença temos a redução da amplitude, área e da duração dos PAUM (Emeryk-Szajewska, Kopec, Desmedt), assim como com a redução da estabilidade dos mesmos pela descompensação

(Desmedt, Emeryk-Szajewska, Kopec). Posteriormente, teremos então redução da área e da duração total, permanecendo poucas fibras musculares do tipo trifásico, com redução do padrão interferencial (Desmedt, Emeryk-Szajewska, Kopec). Outros achados encontrados são fibrilações (Desmedt, Emeryk-Szajewska, Kopec), ondas positivas (Desmedt) e descargas de alta frequência (Desmedt, Emeryk-Szajewska, Kopec). Neste estágio a amplitude do PAMC (potencial de ação muscular composto) pode apresentar amplitudes reduzidas, devido à atrofia muscular.

Em PAUMs de indivíduos normais, componentes tardios tendem a ser escassos (Landfeldt, Desmedt), entretanto, nas amiotrofias espinhais e nas lesões incompletas de nervos periféricos estes achados se tornam bem comum, e parecem derivar da reinervação recente de fibras musculares por ramos colaterais de axônios motores. Foram também observados vários PAUMs com estes componentes nos pacientes acometidos pela *DMD* (Desmedt), podendo estar relacionados a inervações colaterais (Desmedt) de fibras musculares recém-formadas, sugerindo um mecanismo de regeneração funcional diferente nesta patologia (Desmedt).

Os componentes tardios que aparecem na *DMD*, indicam que os axônios motores estão preservados nesta patologia, prontos para emitir ramos que podem estabelecer sinapses neuromusculares funcionais com fibras musculares desnervadas.

Esta observação está de acordo com o fato de que a fraqueza da *DMD* consiste da perda randômica de fibras musculares e não de algum tipo de disfunção axonal (Desmedt).

A necrose de fibras musculares, a lesão mais significativa na *DMD*, mais evidente na fase inicial da doença, pode resultar em contínuos ciclos de necrose e regeneração (Gilbert). Uma fibra muscular longa pode ser dividida em dois segmentos menores pelo processo de necrose, um com a placa motora original e outro privado da inervação axonal e de placa motora, de onde partem as fibrilações (Desmedt). Esta nova fibra muscular, inicialmente desnervada e

sem placa motora, poderá aceitar os brotamentos colaterais de axônios motores que chegarão até ela, sendo que uma nova placa motora será formada, com colinesterase, provocando sua reinervação (Miled, Desmedt). Este mecanismo compensatório provavelmente retarda a progressão da doença (Desmedt), explicando o porquê de sinais de necrose focal e de regeneração muscular podem ser encontrados em músculos com força preservada nos estágios subclínicos da doença (Desmedt).

Mecanismos de regeneração de fibras musculares como segmentação, divisão longitudinal, e/ou regeneração, podem resultar em unidades motoras recrutadas de forma voluntária (Desmedt). Conforme progride a segmentação das fibras musculares a fraqueza se estabelece.

Principais informações

1- A investigação eletroneuromiográfica não é considerada como sendo um método de diagnóstico essencial ou específico para a *DMD*, entretanto, permanece como estudo tradicional para abordagem de crianças com suspeitas de desordem neuromuscular, podendo ser útil excluindo as demais possibilidades diagnósticas como patologias que afetam o segundo neurônio motor ou da junção neuromuscular, além de poderem ser usadas para escolha do músculo acometido para fim de biópsia, quando esta for indicada.

2- Na criança o PAUM normal tende a ser parecido com o miopático, pois quanto mais jovem for a mesma, menor será sua amplitude.

3- A alteração anormal mais precoce da ENMG na *DMD* é o aparecimento de potenciais polifásicos, mesmo que os demais parâmetros do PAUM (Potencial de Ação de Unidade Motora) se mantenham normais.

4- Exame eletroneuromiográfico normal não afasta definitivamente a presença de miopatia.

5- Exame é bem mais sensível para patologias que afetam o segundo neurônio motor que para as miopatias.

6- Nas miopatias a neurocondução sensitiva e motora costumam estar normais, com anormalidade no exame com agulha.

Paulo Alberto Nucera

Graduação pela Faculdade de Medicina de Teresopolis. Título de especialista em Fisioterapia / AMB. Título de especialista em Neurofisiologia clínica /AMB. Mestre em Medicina Física e Reabilitação pela UFRJ. Médico da reserva remunerada do Corpo de bombeiros do Estado do Rio de Janeiro.

Bibliografia

Araujo, A.P.Q.C., de Carvalho, A.A.S., Cavalcanti, E.B.U., & Cols. 2017. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 1: diagnosis, steroid therapy and perspectives. *Arq. Neuro-Psiquiatria.* 75 (8).

Birnkrant D.J, Bushby, k., Bann C.M., Apkon, S.D. & Cols. 2018. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurology.* 9 (1): 77-93

Bushby, k., Finkel, R., BirnKrant, D.,Case, L.E., & Cols. 2010. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurology;* 9: 77-93.

Desmedet, J.E., Borenstein, S. 1973. Collateral innervation of muscle

fibres by motor axons of dystrophic motor units. *Nature*. 246:500-501.

Desmedt, J.E., Borenstein S. 1976. Regeneration in Duchenne muscular dystrophy: Electromyographic evidence. *Arch Neurol*. 1976;33(9):642-650.

Duan, D., Goemans, N., Takeda, S. et Cols. 2021. Duchenne muscular dystrophy. *Nature reviews Disease primers*. 2021; 7:13.

Emeryk-Szajewska, B., Kopec, J. 2008. Electromyographic pattern in Duchenne and Becker muscular dystrophy. Part I: Electromyographic pattern in subsequent stages of muscle lesion in Duchenne muscular dystrophy. *Electromyography and clinical neurophysiology*. 48(6-7):265-77.

Emeryk-Szajewska, B., Kopec, J. 2008. Electromyographic pattern in Becker muscular dystrophy in comparison with Duchenne muscular dystrophy. Abstracts of the 13th European Congresses of Clinical Neurophysiology/Clinical Neurophysiology: 119 (2008),S1-S131.

Emeryk-Szajewska, B., Kopec. 2006. Evaluation of electromyographic pattern in Duchenne and Becker dystrophy. Posters/ Clinical neurophysiology 117 (206), S121-S336. Fiorini, V.C.C. 2009. https://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisões/2239/miopatias_hereditarias.htm.

Gilbert, R.K., Chir, M.B., Hawk, W.A. 1963. The Incidence of Necrosis of Muscle Fibers in Duchenne Type Muscular Dystrophy. *American Journal Pathology*. 1963; 43(1): 107–122.

Karakis I, Liew W., Darras, B.T., Jones H.R., Kang, P.B. Referral and diagnostic trends im pediatric electromyography in the molecular era. *Muscle Nerve*. 2014; 50(2):244-249

Landfeldt E., Ferizović N., Buesch K. 2022. Timing of Clinical Interventions in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy: A Systematic Review and Grading of Evidence. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 9: 353-364.

Miled, R. 1962. Induced innervation of end-plate free muscle segments. *Nature*. 193: 281–282.

Pitt, M. 2017. Needle EMG findings in different pathologies. *Pediatric electromyography*. *Pediatric electromyography*: 32-45.

Sattenpalli, N.C., Areti, A.R, G., S.N.K.R., Kulandaivelu, U.S., Alavala, R.R, Manne, R. 2022. Study of Clinical Features and Diagnosis Pattern of Duchenne Muscular Dystrophy in Southern India. *J*

4. DIAGNÓSTICO ATRAVÉS DA ELETRONEUROMIOGRAFIA

Neurosci Rural Pract; 13:43-49.

Thomas S., KM Conway, O Fapo, N Street & Col 2022. Time to diagnosis of Duchenne muscular dystrophy remains unchanged: Findings from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network, 2000-2015. Muscle Nerve, march 2022.

Parte II



Tratamento

Fisioterapia motora

Dra. Jaqueline Pereira

“Crianças com doenças neuromusculares têm um desafio vitalício para manter a função. Esse desafio pode ser enfrentado com a ajuda de um fisioterapeuta experiente.”

Alan M. Glanzman and Jean M. Flickinger

A característica principal da *Distrofia Muscular de Duchenne (DMD)* é a fraqueza muscular progressiva com início na infância, progredindo até levar à dependência para todas as atividades de vida diária e morte prematura. A maioria apresenta sinais e sintomas nos primeiros 3 a 5 anos de idade. A fraqueza muscular avança até que seja necessário o uso de cadeira de rodas, com complicações ortopédicas, respiratórias e cardíacas. Há também alterações comportamentais e a presença de déficit cognitivo em alguns casos, com grande impacto negativo sobre o aprendizado. Nas últimas duas décadas, o manejo adequado das complicações através de equipe multidisciplinar e o uso de corticosteróide tem possibilitado prolongar

a sobrevida até a terceira/quarta década de vida (Araujo, Birnkrant).

A *DMD* ocorre por mutações do gene *DMD*, locus Xp21, fazendo com que a proteína distrofina não seja produzida adequadamente; a distrofina em conjunto com outras proteínas é essencial para a estabilidade do sarcolema, dando estrutura e estabilidade às fibras musculares. Na sua ausência haverá o rompimento da membrana muscular gerando o influxo de cálcio que com o passar do tempo promove a necrose da fibra muscular e sua substituição por gordura ou fibrose, ou seja, temos um músculo que perde suas características contráteis (Cohn). A doença se manifesta em geral no sexo masculino por se tratar de doença ligada ao cromossomo X.

Mediante um futuro esperançoso, temos então a realidade atual que é a maior sobrevida desses pacientes pelos cuidados já instituídos e preconizados nos consensos e promessas de uma história natural modificada pelas novas terapias medicamentosas.

Dessa forma, a fisioterapia motora precisa de instrumentos de avaliação que auxiliem no melhor acompanhamento da função e, portanto, uma abordagem proativa no manejo dos cuidados desses pacientes. A história natural de progressão da doença já é conhecida,

Precisamos nos antecipar às sequelas motoras que enfrentaremos pela frente (Araujo, Birnkrant, Osório).

Apesar de ainda não haver cura para essa doença, a padronização dos cuidados e novas medicações têm modificado seu curso natural, trazendo maior tempo de sobrevida (Fortes). A fisioterapia tem como objetivo e conduta se ajustar à realidade e condição clínica de cada paciente, considerando as características da doença, idade de início dos sinais e sintomas, topografia da lesão e velocidade de progressão (Case).

Fases da doença

A fraqueza muscular piora progressivamente, acomete a musculatura proximal do tronco e membros até a musculatura

distal. A fraqueza se inicia pela cintura pélvica e, em seguida, a cintura escapular, levando a uma sequência de acometimentos e comorbidades ao longo da vida, marcado por perdas funcionais irreversíveis. Na literatura é descrito como seguindo cinco estágios ou fases da doença (Bushby, Araujo, Birnkrant). As cinco fases ou estágios são divididos em: pré-sintomáticos, deambuladores precoces, deambuladores tardios, não deambuladores precoces e não deambuladores tardios. Dessa forma, temos as três primeiras fases relacionadas ao período em que os pacientes conseguem andar de forma independente e as duas últimas fases relacionadas à dependência da cadeira de rodas.

Portanto, o quadro clínico desses pacientes é previsível seguindo uma cadência de acontecimentos e perdas funcionais que até o momento são considerados irreversíveis (Araújo).

Fase 1 ou pré-sintomática

Compreendida do nascimento até o início dos sintomas. Nessa fase, os meninos são assintomáticos ao nascimento, porém, durante os primeiros 3 anos, os pais relatam atraso na aquisição dos marcos do desenvolvimento motor, observada inicialmente a dificuldade de ficar de pé e andar vindo a adquirir a marcha independente em torno dos 18 meses. A identificação desses pacientes nessa fase costuma acontecer, principalmente, se houver algum caso na família (Darras).

Fase 2 ou deambulador precoce

A partir dos primeiros sintomas, dos 3 aos 7 anos de idade com relativa estabilidade de progressão da doença (plateau). Nessa fase ocorrem episódios de quedas frequentes ao caminhar, observa-se o aumento do volume da panturrilha (pseudo-hipertrofia). Há modificação do padrão para levantar do chão partindo da posição de supino até ficar de

pé (sinal de Gowers) e há dificuldade ou inabilidade para ficar na posição de cócoras. Apesar de terem dificuldades conseguem correr, pular e subir escadas com compensações que gradativamente vão se tornando mais difíceis. Outro sinal presente e oriundo da fraqueza dos músculos flexores do pescoço é a dificuldade em fletir a cabeça, levando o queixo na direção do peito, que também é um sinal precoce (Darras). Na maioria dos casos, o diagnóstico clínico da doença costuma acontecer nessa fase, principalmente, se não há história prévia de casos semelhantes na família.

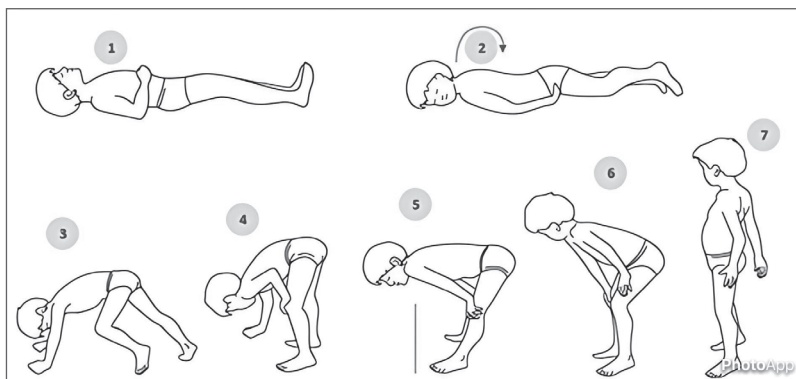


Figura 1: Sinal de Gowers ou levantar miopático é uma sequência de movimentos compensatórios gerados pela fraqueza muscular dos músculos proximais. Os pacientes viram para o decúbito ventral, apoiam seus braços e pernas no chão, afastam as pernas e gradativamente escalam o próprio corpo com apoio das mãos até a postura de pé. Imagem: <https://movimentoduchenne.com.br/sinais-sintomas-e-diagnostico/>

Fase 3 ou deambulador tardio (transição)

Compreende a idade entre 8 e 11 anos, ou até a idade de perda da marcha sem apoio. Nessa fase é observado um avanço maior na diminuição da força muscular. A capaci-

dade de levantar do chão a partir de supino se torna impossível. As contraturas do tendão de Aquiles, tensor da fáschia lata e isquiotibiais comprometem a mobilidade. Em torno dos 10 anos, os meninos com *DMD* para manterem uma marcha mais segura tornam-se dependentes de órteses longas para conseguirem continuar deambulando até que perdem a marcha e ficam dependentes da cadeira de rodas. A velocidade na qual a função é perdida varia significativamente entre os pacientes com *DMD*. A idade de perda da deambulação nos países desenvolvidos é de 13 a 14 anos (com uso de dispositivos ortóticos). Nos locais onde os recursos assistenciais são limitados a idade de perda da deambulação é de 9 a 11 anos (Darras). Essa fase 3 é também chamada de transição, onde o paciente passa da condição de deambulador para não deambulador. Nessa fase difícil de quedas frequentes, inserir o uso de cadeira de rodas para longas distâncias e favorecer o andar em momentos que são de interesse da criança. Nesse momento em que se está no processo de declínio e dificuldade em manter a deambulação, entra-se no processo do primeiro marco da perda funcional que é a perda da marcha, descrita nos artigos como *LoA – lost of ambulation* (RicottiI).

Fase 4 ou não deambulador precoce (cadeirante recente)

Compreende a idade entre os 11 e 15 anos. Com a perda da marcha, a fraqueza e a atrofia muscular progredem rapidamente, levando ao agravamento das contraturas em membros inferiores e em seguida dos membros superiores. A escoliose e a fraqueza da musculatura respiratória comprometem a mecânica ventilatória (Darras).

Fase 5 ou não deambulador tardio (cadeirante tardio)

Acima de 15 anos. Essa fase é caracterizada pela fraque-

6. FISIOTERAPIA MOTORA

za muscular intensa dos membros superiores (MMSS), comprometendo gravemente suas funções relacionadas ao uso das mãos inclusive e contraturas dos membros inferiores (MMII) (Darras).

COMPROMETIMENTO MOTOR	COMPROMETIMENTO NÃO MOTOR
Marcha atípica	Distúrbios comportamentais
Pseudo-hipertrofia de panturrilhas	Atraso cognitivo
Dificuldade da endurance (resistência acrobática)	Distúrbios de aprendizagem e atenção
Diminuição do controle de cabeça quando puxado para sentar	Dificuldade na fala ou na articulação da palavra
Dificuldade de subir escadas	
Pés planos	
Quedas frequentes	
Dificuldade de se levantar do chão (Sinal de Gowers)	
Hipotonia	
Dificuldade de acompanhar os seus pares	
Perda das habilidades motoras	
Dor muscular ou câimbras	
Andar digitigrado (na ponta dos pés)	

Quadro 1: Na fisioterapia motora a descrição dos comprometimentos motores e não motores na DMD.

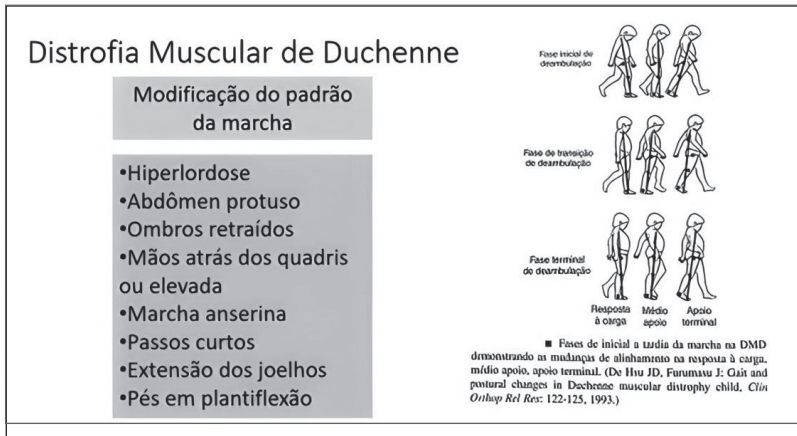


Figura 2: Alterações da marcha em DMD.

Na Figura 2 observamos os distúrbios da marcha na *DMD* que seguem uma sequência de alterações biomecânicas como a hiperlordose lombar e abdômen protuso que projetam o centro da gravidade anteriormente, ombros posteriorizados e a fraqueza de quadríceps levam a extensão de joelhos e marcha digitigrada. As compensações vão se tornando cada vez mais evidentes e graves.

Intervenções da fisioterapia motora

Durante muito tempo, os benefícios da fisioterapia motora em pacientes com *DMD* não eram muito claros. Novos estudos trouxeram maior conhecimento, mas ainda assim seguem sendo negligenciados. Atualmente, sabemos que a determinação do que é indicado ou contraindicado dentro da intervenção da fisioterapia está relacionada à topografia da lesão, identificando os principais grupos musculares acometidos pela fraqueza muscular e à evolução clínica (Birkkrant). A antecipação do processo de perda ou exacerbação do quadro é o ponto fundamental para uma boa reabilitação. É neces-

sário proatividade por parte dos terapeutas envolvidos no processo de acompanhamento do paciente e ajuste da terapia. Não devemos aguardar a contratura do músculo e a deformidade da articulação para agir. Sabemos que o diagnóstico clínico, ainda na fase inicial da doença, permite uma atuação mais efetiva da fisioterapia motora na prevenção dos agravos dos encurtamentos musculares e deformidades, bem como nas perdas funcionais, mas independente do diagnóstico tardio, sempre há o que fazer (Araujo, Birkrant). A avaliação motora é fundamental para o processo inicial da intervenção da fisioterapia. Além da avaliação da força muscular, amplitude articular e da fadiga, a aplicação de escalas funcionais se tornou fundamental para o acompanhamento da evolução da doença. A intervenção da fisioterapia motora deve ser adaptada às necessidades individuais, fase da doença, resposta à terapia e tolerância aos exercícios. A avaliação da fisioterapia deve ser feita a cada seis meses ou de forma mais frequente, se houver mudança de fase da doença, principalmente próximo à perda da marcha ou se outras necessidades específicas estiverem presentes (Bushby, Araujo, Birkrant).

Comumente, encontramos a necessidade de manter a amplitude articular íntegra com a realização de alongamentos diários e indicação de órteses. Exercícios e atividades aeróbicas submáximas (por exemplo, natação e cicloergômetro) podem ser realizados com assistência, conforme necessário. Na *DMD*, os exercícios excêntricos de alta resistência devem ser evitados e deve haver monitoramento para evitar esforço excessivo.

É necessária a promoção do descanso e conservação de energia, sendo primordial evitar a fadiga. Na transição da fase de deambulador para não deambulador, é importante incentivar o ortostatismo, de forma segura, com órteses de tratamento de joelhos ou tábua ortostática, promovendo a saúde óssea e alongamento. A doença é grave e não tem cura, mas ao favor da fisioterapia motora há o conhecimento da progressão da doença, o que capacita os profissionais tentar se antecipar aos fatos e minimizar os agravos que irão

acontecer, com um suporte técnico-científico que amenizará as comorbidades (Bushby, Araujo, Birkrant, Chase, Osório).

Avaliação motora

Existem inúmeros instrumentos de avaliação para indivíduos com doenças neuromusculares, eles auxiliam na documentação da evolução da doença bem como a necessidade de ajustes terapêuticos. Avaliar a amplitude articular através da goniometria favorece um acompanhamento quantitativo da perda da amplitude articular, exigindo uma estratégia de intervenção mais eficaz como por exemplo a indicação de órtese (Case, 2018 – Grau de recomendação/Nível de evidência: 5D).

A *Medical Research Council (MRC)* é uma escala de avaliação mundialmente utilizada para verificar o grau de força muscular, que varia de 0 a 5, sendo 0, a ausência completa de força muscular e 5 grau de força que vence a resistência máxima imposta pelo avaliador. A avaliação por miometria, que fornece a quantificação da força muscular em Newton, pode ser uma aliada no acompanhamento do paciente, mas depende do aparelho chamado miômetro, muito utilizado em pesquisa clínica. Porém, apenas identificar amplitude articular e grau de força muscular não evidencia a capacidade prática diária propriamente dita. É necessário avaliar os movimentos funcionais, pois estes englobam diferentes habilidades motoras com graus de liberdades diferentes associados à manutenção da postura para exercer a atividade solicitada (por exemplo, passar de sentado para de pé ou escrever).

Principais escalas de avaliação motora na DMD

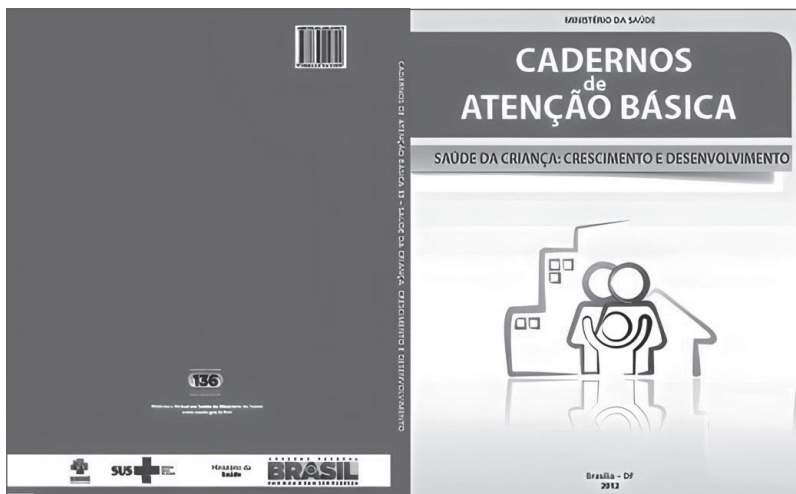
As escalas para avaliação motora de pacientes com *DMD* tem como objetivo primário acompanhar o paciente ao longo da vida registrando suas habilidades motoras adquiridas, mesmo que de forma adaptada com compensações (fases iniciais) e perdas (fases de

6. FISIOTERAPIA MOTORA

transição e tardias). O intervalo da aplicação das escalas é a cada seis meses, com algumas exceções e em menor tempo, em especial na fase de transição, ou seja, na fase próxima à perda da marcha.

Se o fisioterapeuta recebe a criança com *DMD* na fase que ainda são bebês, o seu comparativo de identificação do desvio do desenvolvimento motor será com o desenvolvimento motor típico, ou seja, sinais de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, atraso na aquisição de marcos motores.

O Ministério da Saúde disponibiliza cadernos de atenção básica, onde já existe o alerta para a aquisição dos marcos motores relacionados com a idade ideal, assim como a Caderneta da Criança (menino), a mesma que se acompanha o crescimento ponderal, vacinas entre outros, inclui dicas para os pais estimularem os filhos, ficarem atentos e perceberem alterações do desenvolvimento, marcando cada aquisição do marco motor adquirido por seu filho numa tabela.



Descrita no consenso há a escala Motora Infantil de Alberta (AIMS) (BirnkrantI) por ser do domínio da maioria dos fisioterapeutas que trabalham com neuropediatria, ela é simples e fácil de ser aplicada, baseada na observação clínica do bebê, do nascimento aos 18 meses ou até adquirir marcha independente. A Escala Bayley III também é indicada para avaliar o desenvolvimento do bebê e da criança pequena é possível avaliar os pacientes desde o primeiro mês até os 3 anos e 6 meses de vida em cinco domínios (cognitivo, linguístico, motor, socioemocional e comportamento adaptativo). O fisioterapeuta precisará ter o treinamento prévio e aquisição de materiais e folhas de avaliação (Connoly, 2019 - Grau de recomendação/Nível de evidência 1B; Case, 2018 - Grau de recomendação/Nível de evidência 5D).

A partir dos 2 anos de idade é indicada a escala de Medida da Função Motora (MFM) com 20 itens aos 6 anos e a versão com 32 itens aplicada até a idade adulta. A escala é dividida em três domínios (D1= posição em pé e transferências; D2= função motora axial e proximal e D3= função motora distal) com seus resultados expressos em porcentagem (Schreiber, Souza).

A escala North Star para Deambuladores, *North Star Ambulation Assessment (NSAA)* avalia a função motora na sua totalidade desde os 4 anos de idade, porém é aplicada somente enquanto o paciente é capaz de andar de forma independente, sem nenhum dispositivo auxiliar ou ajuda de terceiros (Ricotti, Mercuri, 2016; - Grau de recomendação/Nível de evidência 2B, Case, 2018).

Já para a avaliação do desempenho dos membros superiores temos a escala *Performance of Upper Limb (PUL)*, indicado para todas as fases da doença mas tem sua maior relevância nas fases de dependência da cadeira de rodas (Mayhew, 2019 - Grau de recomendação/Nível de evidência 2B).

Acompanhar os testes cronometrados dos pacientes como o levantar do chão a partir de supino, caminhar/correr 10 metros e subir quatro degraus trás o benefício de serem testes rápidos e fáceis

de serem executados, aplicados somente nas fases de deambulação e são fortes preditivos da perda da marcha. Cronometrada a mesma ação e acompanhada ao longo do tempo, encontrará o aumento do tempo cronometrado para executar a mesma ação (Arora, 2018 - Grau de recomendação/Nível de evidência 2B).

Schmidt (2017), em seu estudo transversal com 47 pacientes com *DMD* deambulantes com 6,5 a 10,8 anos. Todas as avaliações clínicas TC6min, TC10M, levantar-se de supino, MFM (D1) e ressonância magnética muscular quantitativa dos músculos da coxa, foram intercorrelacionadas de forma significativa com $p < 0,001$. Arora (2018), no seu estudo longitudinal com 92 meninos com *DMD*, tratados com corticosteróides e 45 controles realizaram o teste de caminhada de seis minutos e testes de função cronometrada (caminhada / corrida 10m, 4 degraus, supino para ficar em pé). Meninos com mais de 7 anos tiveram declínios significativos na função ao longo de 1 ano para caminhada / corrida de 10m e TC6min. Os testes cronometrados parecem ser ligeiramente mais responsivos e preditivos da progressão da doença do que o TC6min em crianças de 7 a 12,9 anos. No estudo de Brogna (2019) o TC6min houve diferença significativa aos 24 ($p \leq 0.05$) e 36 meses ($p \leq 0.01$) de teste em meninos com *DMD* com éxon skipping 53 houve perda precoce da marcha neste estudo. Do éxon 45, a progressão da perda da marcha foi variável.

No estudo de Pereira, 2016 foram publicados dados normativos dos testes cronometrados de 345 crianças com desenvolvimento motor típico na idade de 2 a 12 anos, os resultados encontrados em média foram: tempo de levantar da posição sentada para de pé 1 a 2 segundos, caminhar 10 metros 10 segundos e correr 10 metros 5 segundos.

Nos pacientes que conseguem andar 10 metros de forma totalmente independente sem nenhum suporte e/ou órteses, pode ser aplicado o teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), temos também os dados normativos nos estudos de Geiger (2007) e Lammers

(2012). O preditivo de perda da marcha através da análise do TCGM é de abaixo de 350m percorrido pela criança.

Nas fases deambulantes (2 e 3) pode ser aplicada as escalas funcionais de MMSS, pois os estudos mostram que a perda funcional pode começar a aparecer ainda na fase deambulante. Porém, para os não deambulantes a função dos MMSS é fundamental ser avaliada. No último consenso brasileiro (Araujo) foi falado a respeito da escala de MMSS PUL 1.2, mas em 2013 por Anna Mayhew, foi aperfeiçoada e a nova versão 2.0 já possui o algoritmo de conversão da versão 1.2 para a 2.0 (Mayhew, 2019 - Grau de recomendação/Nível de evidência 2B). O sistema de classificação da escala de Brooke é fácil de ser aplicado e reflete de forma simples e rápida o nível funcional do paciente com *DMD*, possui pontuação de 1 a 6 pontos onde 1 é o mais leve conseguindo levar os membros superiores em extensão acima da cabeça e o 6 o mais gravemente comprometido na sua habilidade motora fina (Brooke, 1981; Willcocks et al, 2017- Grau de recomendação/Nível de evidência 2B).

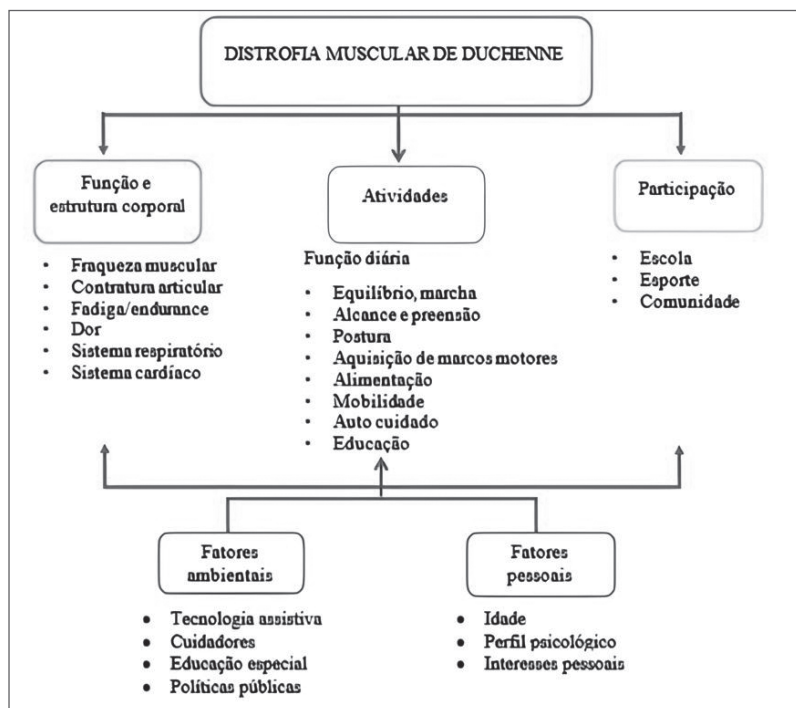
A avaliação do controle de tronco tem merecido destaque na avaliação do controle segmentar, há uma boa correlação com a função do membro superior e Escala Vignos (Sá, Santos - Grau de recomendação/Nível de evidência 2B).

Intervenções da Fisioterapia Motora

Muito se fala a respeito da funcionalidade que de acordo com a Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF) (Cieza), desenvolvida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2001, através de uma linguagem padronizada, divide em diferentes domínios determinantes da funcionalidade do indivíduo e não apenas a sua condição de saúde. Os domínios incluem estrutura e função corporal, relacionada às condições anatômica e funcional de órgãos e sistemas; e atividade e participação. A atividade está relacionada à capacidade funcional do indivíduo em executar tarefas, enquanto a

participação mostra o desempenho funcional do indivíduo em condições variáveis do cotidiano (Conway). Existem ainda os fatores pessoais e ambientais que influenciam a maneira como o indivíduo consegue lidar com a sua condição de saúde. O uso da CIF proporciona uma abordagem abrangente, multidisciplinar centrada no indivíduo, em suas necessidades e nos cuidados de saúde, ver desenho esquemático (Conway).

Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF)



A partir do momento que o fisioterapeuta avaliou o seu paciente, ele precisa estar a par de todas as comorbidades presentes, quais os grupos musculares que estão enfraquecidos, os que já se encontram contraturados e em qual fase da doença ele se encontra.

As estratégias de intervenção precisam levar em conta em favorecer o alongamento muscular numa frequência idealmente diária e preferencialmente inserida na rotina da criança/família. O conhecimento do grupo muscular mais acometido pela fraqueza faz com que se tenha um norteador dos músculos que deverão ser alongados. No quadro 3 temos os grupos musculares mais comumente afetados de acordo com a fase da doença (Case, 2018 - Grau de recomendação/ Nível de evidência 5D). Inserir a família no contexto da orientação de como alongar é fundamental, lançar mão de filmagem do próprio celular do(a) cuidador(a) executando o alongamento no paciente é uma boa estratégia para garantir a técnica adequada. Assim como de tempos em tempos, pedir para o(a) cuidador(a) demonstrar para você de qual forma está alongando o paciente em casa.

FASE DA DOENÇA	ENFATIZAR ALONGAMENTO	MÚSCULOS ENFRAQUECIDOS	
1 e 2	Flexores plantares, fásia plantar, flexores de quadril e banda ileotibial.	Glúteo máximo e médio, tibial anterior, adutores de quadril, abdominais, esternocleidomastoideo, extensores e depressores de ombro, deltoide e trícps	Enfatizar em todas as fases - extensores de pescoço, mobilidade e expansibilidade de caixa torácica e tronco.

3 ou transição	Banda ileotibial e tensor da fásia lata, flexores de quadril, isquiotibiais, gastrocnêmios e sóleo, tibial posterior e fásia plantar.	Além dos já descritos na fase anterior: quadríceps (músculo chave para a deterioração da marcha), eversores do tornozelo.	
4 e 5	Aceleração do desenvolvimento de contraturas dos MMII (uso contínuo da cadeira de rodas). Desenvolvimento de contraturas em MMSS. Encurtamento em flexão de cotovelo e pronação, flexores de dedos e punho e/ou extensores, lumbricais e outros músculos intrínsecos da mão.	A fraqueza continua a aumentar nos músculos listados acima e piora com maior fraqueza para: a extensão do cotovelo predominando a flexão supinação do antebraço predominando a pronação extensão de punho e dedos predominando a flexão. A função das mãos é relativamente preservada por mais tempo, porém a funcionalidade é comprometida pela falta de estabilidade proximal.	

Quadro 3: Grupos musculares comumente enfraquecidos e com risco de encurtamento nos pacientes com DMD. Fonte: Adaptado de Case, 2018.

Utilização de órteses

A prevenção das contraturas é uma ação combinada do alongamento associado ao uso de órteses e/ou dispositivos de alinhamento. O alongamento sozinho não traz benefícios de prevenir ou minimizar os encurtamentos (Choi, 2018 - Grau de recomendação/Nível de evidência 2B). Durante as fases em que os pacientes têm marcha independente, o uso noturno, da órtese tornozelo - pé (*ankle foot orthosis - AFO*) é a indicação mais adequada, pois o paciente mantém o comprimento do músculo e não dificulta as transferências como ficar em pé e subir degraus. Assim como não dificulta o mecanismo compensatório de andar na ponta dos pés (marcha digitigrada) própria desses pacientes. A introdução da órtese nos estágios iniciais da doença, faz com que o paciente se acostume melhor. Quando não tolerada a noite, pode ser utilizada de dia quando o paciente não está em atividade que envolva deslocamentos (Case, 2018 - Grau de recomendação/Nível de evidência 5D).

Se houver a necessidade de indicar uma órtese durante a fase da marcha independente, as órteses supramaleolares (*small*) podem dar melhor alinhamento medial/lateral do tornozelo ou mesmo a prescrição de uma palmilha para o alinhamento do pé pronado (Case).

Os pacientes que estão na fase de transição de perda da marcha, na iminência da fraqueza do quadríceps, com relato de quedas frequentes, pode lançar mão do uso da órtese joelho - tornozelo - pé (*knee ankle foot orthosis - KAFO*) com travamento dos joelhos ou talas extensoras de joelhos para a uma marcha terapêutica mais segura e favorecendo a manutenção da marcha o máximo possível.

Os pacientes dependentes da cadeira de rodas passam a usar a órtese AFO durante o dia.

Esses pacientes podem se beneficiar também da postura ortostática com suporte é seguro e ajuda a manter o comprimento do músculo flexor do joelho em crianças não deambulantes (Elise).

De uma forma geral os objetivos em todas as fases da doença são: proteger a musculatura enfraquecida, prevenir ou minimizar a progressão das contraturas e deformidades, preservar/manter a funcionalidade em especial postergar a perda da marcha o máximo possível.

A mobilização articular precisa ser realizada para manter a integridade de suas estruturas e dentro da sua amplitude articular completa de todas as articulações dos membros inferiores em destaque para a articulação do quadril, joelho e tibiotársica.

Associar os alongamentos, a mobilidade articular e simetria corporal diária como forma preventiva de garantir extensibilidade muscular devido correlação da perda funcional vista pela escala NSAA quando há contratura de tibiotársica (Kiefer, 2019 - Grau de recomendação/Nível de evidência 2B).

Membros superiores em pacientes com *DMD*

Quando se fala sobre a capacidade funcional relacionada ao membro superior de um indivíduo típico observamos que ela é bem variada, são várias possibilidades de habilidades motoras, desde a motricidade grosseira como empurrar um objeto pesado até a motricidade fina como a escrita (Hall). Ao sofrer qualquer alteração biomecânica ou funcional como a fraqueza muscular, haverá a necessidade de modificar a forma como se executa o movimento e ele deixa de ser harmônico, ou seja, haverá a presença de movimentos compensatórios (Connell, Tyson, Yoo).

Quando analisamos os MMSS dentro do contexto da *DMD*, vemos que a fraqueza muscular acomete os músculos da cintura escapular, começando então pelo ombro, seguindo para o cotovelo e mão, teoricamente nessa sequência. Os músculos da região da cintura escapular devem fornecer a capacidade de fixação/estabilização, favorecendo os movimentos que controlam as relações escapulo-umeralis. A mobilidade do ombro é em grande parte a facilitadora ou responsável pela capacidade de usar as mãos em todas as posi-

ções desejadas (Smith). Apesar da evolução da fraqueza dos MMSS acontecer de forma proximal para distal, o que vemos é que mesmo utilizando a mão pode haver déficit em alguns aspectos (Troise).

Ao perder a marcha independente, o período de dependência da cadeira de rodas faz com que as contraturas se instalem nos MMSS. São descritas, principalmente, nos cotovelos, ombros e nos músculos flexores longos dos dedos (Darras).

O envolvimento muscular seletivo é uma característica importante das distrofias musculares. Na *DMD* essa seletividade é evidente tanto no que se refere à pseudo-hipertrofia (acúmulo de tecido gorduroso no músculo) quanto para as perdas musculares, hipotrofias e atrofia. A panturrilha costuma ser a mais acometida pela pseudo-hipertrofia, mas nos músculos infra espinhal e deltóide também podem ser observados tal fenômeno (Pradhan). Por haver um histórico de morte precoce dos pacientes com *DMD*, as estratégias de intervenção pós-perda da marcha estavam sempre voltadas para a manutenção da vida, através dos cuidados com a função pulmonar e cardíaca. Porém, no artigo de James e Orr (1984) já havia a preocupação a respeito da negligência em relação aos cuidados com os membros superiores dos pacientes com *DMD*, onde o foco da doença está nos membros inferiores e escoliose, havendo pouco investimento em relação ao manejo dos cuidados depois que se tornam cadeirantes. Pelo acometimento da fraqueza muscular que se inicia pela cintura escapular, a movimentação dos cotovelos e das mãos fica indiretamente comprometida também, gerando um impacto negativo na independência para execução das tarefas, porque como já descrito, o ombro é o desencadeador do movimento de alcance.

Já em 2018, Brogna descreveu em seu estudo com 17 deambulantes de 5 a 15 anos de idade, 14 não deambulantes com 10 a 29 anos, todos em uso de corticoide. Onde foi analisada a imagem obtida pela ressonância magnética de alguns músculos dos MMSS de pacientes com *DMD*, que nenhum indivíduo apresentou resultado completamente normal. No nível do ombro, os músculos:

grande dorsal, serrátil anterior e os subescapulares estavam sempre envolvidos e os músculos deltóide, peitoral maior e menor e coracobraquial, os mais poupados. Já o bíceps e o braquial foram comprometidos em 58% dos casos e o tríceps, em 61,2%. No nível do antebraço, os músculos mais frequentemente envolvidos foram supinadores 96,7%, pronador redondo 87% e braquiorradial 51,6%. Os músculos mais poupados foram: extensor ulnar do carpo, extensor longo do polegar, extensor do dedo mínimo, extensor do carpo radial e flexor longo do polegar (Brognia 2018 - Grau de recomendação/Nível de evidência 2B).

Jansen (2013), em seu estudo randomizado controlado com 30 pacientes com *DMD*, reforçou a ideia de que também pode ocorrer o desuso aprendido, ou seja, existe o fator primário que é a fraqueza muscular dificultando, impedindo ou demandando de muito esforço para gerar o movimento, mas também há o fator secundário, quando ele se torna dependente da cadeira de rodas, o desuso. Segundo o autor existe uma discrepância entre a capacidade potencial e o desempenho real. Ele demonstrou em seu estudo que os pacientes mesmo que numa fase tardia da deambulação (fase 3) e mesmo quando não deambuladores precoces (fase 4), ao serem incentivados a realizar o cicloergômetro para membros superiores e inferiores, obtiveram bons resultados na escala MFM, com manutenção das atividades quando em comparação com o grupo de pacientes com *DMD* que não fizeram.

Os membros superiores ganharam maior destaque com a necessidade do acompanhamento do seu desempenho, através de avaliações específicas para as medidas de desfecho para os ensaios clínicos de novas medicações (Mayhew, Mazzone). Faz-se necessário estudar e acompanhar melhor os cadeirantes, afinal esses pacientes passaram a viver mais e, portanto, permanecem mais tempo como não deambuladores do que deambuladores. Essa funcionalidade dos MMSS está diretamente relacionada à habilidade nas atividades da vida diária (AVD) e independência. Na tentativa de manter a

amplitude articular do punho e dedos, uma tala para punho e dedos pode ser indicada para o período da noite nos pacientes dependentes de cadeira de rodas.

Níveis de atividades e exercícios

A prescrição e monitoramento do exercício em *DMD* deve levar em consideração o potencial efeito dessa atividade no músculo com deficiência da distrofina, ou seja, benefícios e malefícios não são bem determinados; atividade muscular traz benefício na prevenção da atrofia por desuso, ajuda a manter a força residual, função e flexibilidade.

Precisamos ter atenção na não prescrição de exercícios excêntricos e exercícios com alta ou máxima resistência, pois são prejudiciais. A frequência, intensidade, tipo e tempo ideal não são bem definidos/conhecidos. (Kostek, Gordon, Kostek, Voet, Siciliano - Grau de recomendação/Nível de evidência 5D). Precisamos estar atentos a necessidade de realizar atividades de mobilidade de tronco em todas as fases. Atividades funcionais aeróbicas: terapia aquática e ciclismo (Vita). São indicadas nas fases iniciais da doença:

Indicado para *DMD* com boa força muscular.

- Atenção na moderação - pouca duração, intercalada com repouso.
- Atenção ao esforço excessivo x fraqueza excessiva.
- Dor muscular é um indicativo de que o exercício ultrapassou o ideal sendo necessário modificar a atividade.

Atividades, incluindo, extensores do quadril, extensores do joelho e dorsiflexores de tibiotársica, tendem a sofrer as maiores cargas mecânicas, propõe-se ser a principal razão da fraqueza do MMII anteceder a perda de força dos membros superiores contrações excêntricas de rotina durante a marcha é uma fonte provável do padrão de fraqueza normalmente visto em miopatias. (Hu). Portanto, é importante diversificar os grupos musculares durante o exercício com

intensidade submáxima.

O exercício possui vários benefícios como restabelecer a energia e reduzir a fadiga, a depressão e o isolamento social. Exercícios de amplitude articular e alongamento podem ajudar na diminuição do desconforto atribuída a mobilidade reduzida das articulações secundárias a fraqueza muscular. Exercícios com resistência moderada (repetições < 30% de uma repetição máxima) podem favorecer pacientes com força muscular antigravitacional ou a manter a força. Exercício aeróbico moderado pode prevenir o descondicionamento e perda da função cardiopulmonar. Porém, os efeitos do exercício devem ser monitorados de perto e serem prescritos de forma individual porque os pacientes com *DMD* podem apresentar uma resposta ao treinamento de forma variável, que vai depender do seu grau de fraqueza e fadiga e seu nível de condicionamento. Dor muscular significativa e mioglobulinúria após o exercício é um sinal de esforço excessivo e a atividade deverá ser modificada (Abresch).

Permanecer restrito a cadeira de rodas equivale a uma deterioração secundária dos sistemas cardiorrespiratório e musculoesquelético, onde haverá maior cansaço e piora dos quadros de encurtamento muscular e deformidades. Portanto, os exercícios possuem um papel fundamental na prevenção do desuso aprendido (Lovering).

Treino de cicloergômetro para membros superiores e inferiores, 15 minutos/dia, 5x por semana em meninos nas fases de deambulação e não-deambulação precoces mostraram manter as habilidades funcionais após 6 meses de treino, ao passo que a não realização da atividade mostrou redução das habilidades funcionais de forma estatisticamente significativa. Portanto, o treinamento físico dinâmico e de baixa intensidade retarda a deterioração funcional (Jansen).

Ultimamente o objetivo de algumas terapias é aumentar a habilidade funcional e mobilidade dos pacientes. No entanto, estabilizar esses parâmetros mediante uma patologia progressiva é um objetivo mais realístico (Jeanet) onde a prescrição do exercício mesmo que se mantenha com o mesmo número de frequência e repetições já de-

monstra um resultado positivo, inclusive, da função cardiopulmonar.

Um fator muito relevante na prescrição do exercício do paciente é o controle da fadiga.

A fadiga nas distrofinopatias podem estar associadas a fadiga pós-exercício ou comprometimento cardíaco. Na população em geral, pode ser consequência de uma carga excessiva de trabalho muscular num período curto, mas nos pacientes miopáticos ocorre após exercícios excêntricos. Muitas vezes, há ruptura do sarcolema com perda de enzima sarcoplasmática (CK). Se essas cargas são repetitivas num músculo sem capacidade de regeneração suficiente com qualidade e quantidade, o paciente pode sofrer de fadiga generalizada pela fraqueza permanente e mais sintomas crônicos. A fadiga pode gerar um estado de esgotamento que perdura por semanas (Angelini, Tasca).

Vários fatores contribuem para um comportamento sedentário, como a perda da mobilidade por fraqueza, medo de piorar a lesão muscular, contraturas, alterações biomecânicas como retração de tibiotársica, gasto energético maior por encurtamentos, marcha atípica, aumento da massa corporal, equilíbrio deficitário, atrofia muscular.

Fatores psicológicos como depressão, barreiras físicas de deslocamento. Alterações respiratórias como baixo consumo de oxigênio, baixa capacidade pulmonar, apneia noturna. Comprometimento cardíaco progressivo em *DMD*. Porém, a fraqueza muscular leva a falta de condicionamento físico o que piora as comorbidades da doença. A exaustão e fadiga na distrofia é um sintoma muito referenciado nas consultas e que leva a piora da qualidade de vida (Angelini, Tasca).

Exercícios aeróbicos são atividades que usam grandes grupos musculares e podem ser mantidos continuamente e ritmicamente por um tempo como andar, nadar e pedalar são os que geram menor estresse ao sistema musculoesquelético. Nos meninos, as atividades físicas podem ser incorporadas a sua rotina de brincadeiras do dia a dia. O ideal nas fases iniciais da doença que tenham uma

frequência de cinco vezes na semana, respeitando a intensidade de se manter falando sem esforço (Escala de Borg 3 a 5), por 30 minutos ou intermitente três vezes de 10 minutos, sempre evitando chegar a exaustão (Johnson, Kostek, Gordon, Voet, Siciliano, 2019 - Grau de recomendação/Nível de evidência 5D).

Ensinar aos pais que precisam perceber quando seu filho está cansado. Os exercícios são bem aceitos se são executados enquanto o paciente consegue conversar normalmente, sem esforço. Outra alternativa é observar a qualidade de movimento no início da atividade, se o paciente mudar o seu padrão de movimento, ou seja, começar a chutar ou arremessar a bola com muitas compensações e adaptações do movimento, é provável que esteja cansado. Sempre prestar atenção em como ele começa a atividade e como vai adaptando seus movimentos para continuar participando das brincadeiras.

Atenção aos sinais de alerta do paciente após a atividade física como dizer que se sente mais fraco 30 minutos após o exercício, dor excessiva de 24 a 48 horas após exercício, câimbra muscular e sensação de peso nas extremidades (Birnkrant).

O menino com *DMD* não está proibido de realizar atividade física, desde que haja sempre o controle da conservação de energia (alternar com descanso) (Eagle, Birnkrant).

A prescrição do exercício deve levar em consideração o potencial efeito dessa atividade no músculo com deficiência da distrofia, benefícios e malefícios não são bem determinados. A atividade muscular traz benefício na prevenção da atrofia por desuso e ajuda a manter a força residual, função e flexibilidade. Uma variável que não pode ser esquecida é a diferença entre o tipo de contração, concêntrica ou excêntrica. Nas contrações concêntricas os sarcômeros se encurtam e, portanto, as células musculares e o músculo encurtam enquanto estiverem sob tensão. Contrações excêntricas envolvem alongamento da célula muscular / sarcômero nas mesmas condições de tensão, sendo mais nociva a célula muscular. Portanto, devemos evitar os movimentos que envolvem contrações excêntricas ou fre-

nagem do movimento, ou seja, descer escadas, pular no trampolim, descer rampas, como forma de exercício prescrito. O paciente fará essas atividades normalmente no seu dia a dia, evitando a repetição. (Kostek, Gordon, Kostek, Voet, Siciliano - Grau de recomendação/Nível de evidência 5D).

Lott (2021) estudou a viabilidade e eficácia de um programa de exercício com resistência isométrica de leve a moderada em meninos com *DMD* deambulantes por 12 semanas. Não houve danos musculares, mas houve melhora da força (extensores do joelho $< 0,01$; flexores do joelho $< 0,05$ e função (descer degraus $< 0,05$) (Lott, 2021 - Grau de recomendação/Nível de evidência 2B).

A fisioterapia aquática é bem indicada para os pacientes com *DMD*, a flutuabilidade fornece suporte aos músculos fracos e favorece o movimento funcional máximo (Johnson, Birnkrant).

A participação em atividades físicas beneficia as pessoas com deficiência e atende às suas necessidades sociais e psicológicas, objetivando uma vida com maior qualidade. (Atamturk, Hakan - nível de evidência, grau de recomendação: 3B).

Participação do paciente com *DMD* na escola

Os pacientes com *DMD* têm o aparecimento dos sinais e sintomas acometendo o seu período de maior participação na escola a partir dos seus 3 anos de idade. Cabe ao fisioterapeuta de acordo com os preceitos da CIF se inteirar das atividades e situação em que se encontra o acesso à escola junto a família. Saber se a escola tem boa acessibilidade, como elevadores e rampas, lembrando que rampas são acessíveis por meio do uso de cadeira de rodas, descer rampas é uma atividade excêntrica. As escadas são barreiras, pois exigem força muscular concêntrica para subir os degraus (pacientes fracos correm o risco de fadiga) e para descerem os degraus exigem contração excêntrica em especial do músculo quadríceps. Portanto, é necessário investigar o quão exaustivo está sendo para o paciente

apenas se deslocar dentro da escola.

Nas atividades de educação física, o paciente com *DMD* pode participar de tudo, mas é necessário intercalar com períodos de descanso. A tele reabilitação é aceitável e indicada para pacientes com *DMD*, deve-se realizar instruções através de vídeos e os exercícios são realizados com a ajuda de seu cuidador. (Sobierajska-Rek, 2021 – nível de evidência, grau de recomendação: 2C).

Atenção aos adultos com *DMD*

Nossas crianças com *DMD* que recebem de forma adequada os cuidados multiprofissionais chegam a fase adulta. Há a necessidade de tecnologia assistiva, mas também precisam de emprego, adaptações em moradia, vida em comunidade, independência financeira, convivência com seus pares, sexualidade, lazer, terapia artística, casas de repouso especializadas e serviços de apoio à família (Cheng, 2020 - Grau de recomendação/Nível de evidência 3A).

Dispositivos de assistência/adaptação:

Cadeira de rodas manual e leve são indicadas para pacientes em fase de deambulação precoce, mas que precisam ser levados por longas distâncias. Em especial na fase 3 da doença. Conforme a criança se torna mais fraca e dependente mais adaptações são necessárias, apoio de cabeça, assento firme, encosto firme, suporte de tronco lateral (escoliose), capacidade de inclinar e reclinar, pois passam muito tempo na cadeira de rodas, apoio dos membros superiores e dos pés, almofadas de alívio de pressão e caso seja viável financeiramente cadeiras de rodas que favorecem a ortostase.

Não se pode esquecer que os pacientes com *DMD* continuam seu crescimento musculoesquelético e por isso todos os componentes da cadeira de rodas precisam ser revistos. Ele se tornará mais alto e menos hábil para compensar os movimentos antigravitacionais dos

braços. Ajustar o apoio de braço a ponto de sustentar o braço eliminando a ação da gravidade facilitando o comer, escovar os dentes, com o avanço da fraqueza muscular perde a flexão de tronco (Liu).

A cadeira de rodas motorizada é um importante equipamento que viabiliza a independência do paciente, o desafio para os profissionais de reabilitação é conciliar as deficiências físicas com a necessidade do indivíduo para a função e participação, enquanto, se ajustando à progressão da doença e / ou ao seu crescimento. As cadeiras de rodas requerem adaptações que equilibrem a estabilidade da coluna e do movimento permitindo maximizar a função residual do membro superior e tronco (Souza).

Controle dos pontos de pressão e cisalhamento da pele como causadores de úlceras de pressão. A duração da descarga de peso é controlada por meio de mudanças de posição e deslocamento frequente da distribuição do peso, bem como a utilização de superfícies de alteração de pressão dinâmica que ativamente a redistribui sobre as superfícies do corpo (Sprigle, Sonenblum). Pacientes com déficit de equilíbrio de tronco precisam de almofadas que ofereçam maior estabilidade, nesses casos evitar o uso de almofadas feitas somente com materiais fluidos (água e ar) que não oferecem estabilidade e capas de almofadas muito escorregadias. Nenhuma almofada é a melhor para todos os indivíduos, mesmo que tenham o mesmo diagnóstico médico, pois podem ter diagnósticos funcionais diferentes (CIF).

Pacientes com fraqueza muscular em cintura escapular têm sido orientados ao uso de apoios de braços móveis. Colocar uma bandeja adaptada a cadeira de rodas ou uma mesa de cabeceira hospitalar elevada para apoiar os membros superiores, no mesmo plano da cabeça, permite que a mão seja levada à boca, principalmente, quando a força antigravitacional dos flexores do cotovelo precisa de assistência (Skalsky).

Scooters podem ser uma opção para o período de transição entre deambulante e dependente de cadeira de rodas exclusivamente, mas precisa ser levado em conta o custo e benefício. Não é possível

fazer adaptações do encosto necessárias ao paciente e não entram nos carros comuns, provavelmente será usado num curto espaço de tempo pois a doença é progressiva e rapidamente as necessidades de adaptação se tornarão imprescindíveis.

Cirurgias nas principais alterações ortopédicas

A contratura em equinovaro é frequente no paciente com *DMD* em especial quando não há uma boa adesão ao uso de órteses. Na fase de deambulação se o paciente tem boa força de quadríceps e extensores do quadril pode se pensar na correção do pé em equino varo quando há contratura significativa de tibiotársica para o benefício na marcha (Binkrant, 2018 - Grau de recomendação/Nível de evidência 5D). Deve-se considerar a necessidade do paciente estar em acompanhamento regular pela fisioterapia para favorecer o retorno ao ortostatismo o mais precocemente possível.

A escoliose postural tem o seu início ainda na fase inicial da doença, onde o paciente adota posturas assimétricas em repouso ou de pé, transferindo o peso corporal para um dimídio levando a assimetria do tronco. Ao se tornar dependente da cadeira de rodas 90% dos meninos de *DMD* irão desenvolver escoliose estrutural depois da perda da marcha, em torno de dois anos de uso contínuo da cadeira. É importante monitorar anualmente a escoliose não há ensaios clínicos randomizados de cirurgia para escoliose em *DMD*, mas caso haja indicação cirúrgica, a condição cardiorrespiratória e nutricional deve ser analisada e levada em consideração. O uso do colete é improvável que evite completamente que essa curva progrida, além de limitar a mobilidade dos membros superiores, os pacientes usam o pescoço e o tronco para compensar a fraqueza dos membros superiores e realizar suas tarefas. Permanecer de pé e andando têm um efeito protetor no desenvolvimento da escoliose. O ideal ainda é adaptar o encosto da cadeira de rodas para o ajuste da escoliose (Binkrant, 2018 - Grau de recomendação/Nível de evidência 5D).

Intervenção da fisioterapia mediante novas medicações

Algumas doenças neuromusculares estão vivendo um período de avanços em novas terapias medicamentosas. Na *Distrofia Muscular de Duchenne* não temos a cura da doença, mas a constatação em alguns casos de estabilização do quadro evolutivo da doença ou o postergar das perdas motoras como o andar. No estudo Stride feito por Mercuri e colaboradores em 2020 foi considerado o uso do Ataluren foi bem tolerado pelos pacientes e considerado seguro. Ao comparar os pacientes que usaram Ataluren e tiveram os cuidados padrão em comparação a história natural da doença e apenas cuidados motores mostraram um atraso significativo na perda da marcha.

Na fisioterapia precisamos seguir o mesmo raciocínio de intervenção, seguindo os cuidados padronizados e sabendo as contraindicações para esses pacientes. Porém, atentos às avaliações de força e escalas motoras para verificar a funcionalidade.

Portanto, conhecer a fisiopatologia da doença e realizar as avaliações adequadas é um norteador do que é seguro ou contraindicado como padrão de cuidados individualizado ao paciente com *DMD*. A doença segue uma sequência de perdas previsíveis viabilizando os cuidados proativos.

Jaqueline Pereira

Graduada em Fisioterapia pela Escola Superior de Ensino Helena Antipoff (ESEHA). Mestre e Doutora em Ciências pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Docente Adjunta da Faculdade de Fisioterapia da UFRJ. Líder do Grupo de Estudos em Doenças Neuromusculares da Infância.

Bibliografia

Angelini C e Tasca E. Fatigue in muscular dystrophies. *Neuromuscular Disorders* 22 (2012) S214–S220.

Atamturk, Hakan, Arda Atamturk. Therapeutic effects of aquatic exercises on a boy with Duchenne muscular dystrophy. *Journal of exercise rehabilitation* vol. 14,5 877-882. 31 Oct. 2018.

Araujo, A.P. Q. C; Carvalho, A. S; Cavalcanti E.B; Saute, J. A. M.; Carvalho E.; França Junior, M. C; et al. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 1: diagnosis, steroid therapy and perspectives. *Arq Neuropsiquiatr* 2017;104-113.

Araujo, A.P. Q.C; Nardes, F; Fortes, C.P. D.D; Pereira, J.A, et al. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 2: rehabilitation and systemic care. *Arq Neuropsiquiatr* 2018;76(7):481-489.

Arora, H.; Willcocks, R.J.; Lott, D.J; Harrington, A.T; et al. Longitudinal timed function tests in Duchenne muscular dystrophy: Imaging DMD cohort natural history. *Muscle Nerve*. 2018 November; 58(5): 631–638).

Birnkrant, D.J.; Bushby, K.; Bann, C.M.; Apkon, S.D; et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol*. 2018 March; 17(3): 251–267.

Birnkrant, D.J.; Bushby, K.; Bann, C.M.; Alman, B.A.; et al; Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopedic management. *Lancet Neurol*. 2018a April; 17(4): 347–361.

Birnkrant, D.J.; Bushby, K.; Bann, C.M.; Apkon, S.D; et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol*. 2018b May; 17(5): 445–455.

Bushby, K.; Finkel, R.; Birnkrant, D.J.; Case L.E.; et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*. 2010;v. 9, n.º. 1, p.77-93.

Brogna, C.; Cristiano, L.; Tartagione, T.; Verdolotti, T.; et al. Functional levels and MRI patterns of muscle involvement in upper limbs in Duchenne muscular dystrophy. 2019. *PLoS ONE* 13(6): e0199222.

Brooke, M.H.; Griggs, R.C.; Mendell, J.R.; Ferichel, F.M.; et al. Clinical Trial in Duchenne dystrophy: the design of the protocol. *Muscle Nerve* 1981;4:186-97.

Case, L.E.; Apkon, S.D.; Eagle, M.; Gulyas, A.; et al. Rehabilitation management of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy. *PEDIATRICS* 2018; Volume 142, number s2.

Cieza, A.; Brockow, T.; Ewert, T.; Amman, E.; Kollerits, B.; Chatterji, S.; et al. Linking health-status measurements to the international classification of functioning, disability and health. *J Rehabil Med.* 2002;34 (5):205-10.

Cohn, R.D.; Campbell, K.P. Molecular basis of muscular dystrophies. *Muscle Nerve.* 2000;23:1456-71.

Choi, Y.; Chun, S.; Kim, Y.; Shin, H. Lower extremity joint contracture according to Ambulatory status in Children with Duchenne muscular dystrophy. *Musculoskeletal Disorders* (2018) 19:287.

Connolly, A.M.; Zaidman, C.M.; Golumbek, P.T.; Craddock, M.M.; et al. Twice-weekly glucocorticosteroids in infants and young boys with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2019 Jun;59(6):650-657.

Connell, L. A.; Tyson, S.F.; Clinical Reality of Measuring Upper-Limb Ability in Neurologic conditions: A systematic review. *Archives of Physical medicine and Rehabilitation*, 2012;v. 93.p.221- 228.

Conway, K.M.; Ciafaloni, E.; Mathews, D.; et al. Application of the International Classification of functioning, disability and health system to symptoms of Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Disabil Rehabil* 2018; 40(15): 1773-1780.

Cheng, Pi Chun et al. Transition of patients with neuromuscular disease and chronic ventilator-dependent respiratory failure from pediatric to adult pulmonary care. *Paediatric respiratory reviews* vol. 33 (2020): 3-8.

Darras, B.T.; Menache-Starobinski, C.C.; Hinton, V., Kunkel, L.M.; Dystrophinopathies. In: Darras BT, editor. *Neuromuscular disorders of infancy, childhood and adolescence: a Clinician's approach*. 2nd ed. London, UK: Elsevier; 2015. p. 551-92.

Eagle, Michelle. Guidelines for exercise and orthoses in children with neuromuscular disorders. Original author:, Physiotherapy research Practitioner in Neuromuscular Diseases, Newcastle Muscle Centre / Updated: April 2008 / Updated by: / Date of review: November 2011 Registered Charity No.205395 and Registered Scottish Charity No. SC039445.

HALL S. Biomecânica básica. Ed. Guanabara Koogan. 1993. Rio de Janeiro.

HSU JD, FURUMASU J. Gait and postural changes in Duchenne muscular dystrophy. *Clin orthop child, Res res*: 122-125. 1993. Jeanet et al, 2011.

Fortes, C.P.D.D.; Koiller, L.M.; Araujo, A.P.Q.C.; Cuidados com a pessoa com distrofia muscular de Duchenne: revisando as recomendações. *Rev Bras Neurol.* 54(2):5-13, 2018.

Geiger, F.; Trasak, A.; Trembl, B.; et al. Six-Minute Walk Test in Children and Adolescents. *The Journal of Pediatrics* • April 2007. 395 – 399.

Glanzman, A.M.; Flickinger, J.M.; Dholakia, K.H.; et al. Serial casting for the management of ankle contracture in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Phys Ther.* 2011;23(3):275–279.

James, W.V.; Orr, J.F.; Upper limb weakness in children with Duchenne muscular dystrophy – a neglected problem. *Prosthelics and Orthotics International*, 1984, 8, 111-113.

Jansen, M.; Van Alfen, N.; Geurts, Imelda Ach, Groot, J.M. Assisted bicycle training delays functional deterioration in boys with Duchenne muscular dystrophy: the randomized controlled trial “No use is disuse”. *Neurorehab and neural repair.* 2013;v. 27, nº. 9, p. 816-827.

Kostek, M.; Gordon, B. Exercise is an adjuvant to contemporary Dystrophy treatments. 2018 *Exerc Sports Sci Ver* vol 46, n1, 34-41.

Kostek, M. Precision medicine and exercise therapy in Duchenne muscular dystrophy. 2018 march. *Exerc Sports.*

Kiefer, M.; Bonarrigo, K.; Quatman-Yates, C.; Fowler, A.; Horn, P.S.; Wong, B.L.; Progression of Ankle Plantarflexion Contractures and Functional Decline in Duchenne Muscular Dystrophy: Implications for Physical Therapy Management. *Pediatr Phys Ther.* 2019 Jan;31(1):61-66.

Lammers, A.E.; Hislop, A.A.; Flynn, Y.; Haworth, S.G. The 6-minute walk test: normal values for children of 4–11 years of age. *Arch Dis Child* 2008;93:464–468.

Liu, M.; Kiyoshi, M.; Kozo, H.; et al. Practical problems and management of seating through the clinical stages of Duchenne’s muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84:818–824.

Mayhew, A.; Coratti, G.; Mazzone, E.S.; Klingels, K.; James, M.; Pane, M.; et al. Performance of upper limb module for Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* 2019;62(05):633-639.

Mercuri, E.; Coratti, G.; Messina, S.; et al. Revised north star Ambulatory assessment for young boys with Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One*. 2016;11(8).

Mercuri, E.; Muntoni, F.; Nascimento, O. Safety and effectiveness of ataluren: comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. *J. Comp. Eff. Res.* (2020) 9(5), 341–360.

Osoario, A.N.; Cantillo, J.M.; Salas, A.C.; Garrido, M.M.; Padilla, J.J.; Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurologia*. 2018.

Pradhan, S.; Valley sign in Duchenne muscular dystrophy: importance in patients with inconspicuous calves. *Neurology*, 2002.

Pereira, A.C.; Araujo, A.P.Q.C.; Ribeiro, M.G.; *Arch Dis Child* 2016; 101:147-151.

Ricotti, V.; Ridout, D.A.; Pane, M.; Main, M.; et al. The North star ambulatory assessment in Duchenne muscular dystrophy: considerations for the design of clinical trials. *Neurol neurosurg psychiatry* 2016;87:149-155.

Sobierajska-rek; Agnieszka et al. Establishing a telerehabilitation program for patients with Duchenne muscular dystrophy in the COVID-19 pandemic *Wiener klinische Wochenschrift* vol. 133,7-8 (2021): 344-350.

Santos, A.; Maciel, F.K.L.; Fávero, F.M.; Grossklauss, L.F., Sá, C.S.C. Trunk Control and Upper Limb Function of Walking and Non-walking Duchenne Muscular Dystrophy Individuals, *Developmental Neurorehabilitation*, 2021.

Smith, L.; Weiss, E. *Cinesiologia clínica de Brunnstrom*. 5ª ed. São Paulo. Ed. Manole. 1997.

Siciliano, G.; Schirinzi, E.; Simoncini, C.; Ricci, G. Exercise therapy in muscle diseases: open issues and future perspectives. (2019) *Acta Myol* 38:233–238.

Schreiber, A.; Brochard, S.; Rippert, P.; Fontaine-Carbonnel, S.; Payan, C.; Poirot, I.; Hamroun, D.; Vuillerot, C. MFM DMD Corticosteroids Group. Corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy: impact on the motor function measure sensitivity to change and implications for clinical trials. *Dev Med Child Neurol*. 2018 Feb;60(2):185-191.

Vita, G.L.; Strancanelli, C.; Foresta, S.L.; Faraone, C.; et al. Psychosocial impact of sport activity in neuromuscular Disorders.

Neurological Science march 2020. Voet NBM Exercise in neuromuscular disorders: a promising intervention. *Acta Myol* 38:207–214.(2019).

Schmidt, S.; Hafner, P.; Klein, A.; et al. Timed function tests, motor function measure, and quantitative thigh muscle MRI in ambulant children with Duchenne muscular dystrophy: A cross-sectional analysis. *Neuromuscular Disorders* (2017), doi: 10.1016/j.nmd.2017.10.003.

Skalsky, A.J.; McDonald, C.M. Prevention and Management of Limb Contractures in Neuromuscular Diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 23 (2012) 675–687.

Sprigle, S.; Sonenblum, S. Assessing evidence supporting redistribution of pressure for pressure ulcer prevention: A review. *JRRD*, Volume 48, Number 3, 2011.

Souza, L.H.; Frank, A.O.; Rare diseases: matching wheelchair users with rare metabolic, neuromuscular or neurological disorders to electric powered indoor/outdoor wheelchairs (EPIOCs). *Disability and Rehabilitation*, 2016. VOL. 38, NO. 16, 1547–1556.

Troise, D.; Yoneyama, S.; Resende, M.B.; Reed, U.; et al. The influence of visual and tactile perception on hand control in children with Duchenne muscular dystrophy. *Develop Med and Child Neurol.* 2014, v. 56, n°. 9, p. 882-887, sep. 2014.

Viswanathan, V. Current concepts in dystrophinopathies. *Indian JPediatr.* 2015;82:172–8.Vol2:1390-1396.

Willcocks, R.J.; Triplett, W.T.; Forbes, S.C.; et al. Magnetic resonance imaging of the proximal upper extremity musculature in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol.* 2017 January ; 264(1): 64–71.

Yoo, D.H.; Cha, Y.J.; Kim, S.K.; Lee, J. S. Effect of Three-Dimensional Robot-Assisted Therapy on Upper Limb Function of Patients with Stroke. 2013;25 (4) : 407-4094.

Fisioterapia respiratória na *DMD*

*Dra. Luana Souto Barros
e Fernanda Batista*

A fisioterapia respiratória desempenha um papel crucial no manejo da *Distrofia Muscular de Duchenne* (uma doença genética progressiva que afeta os músculos).

A *DMD* resulta em fraqueza muscular progressiva, incluindo os músculos respiratórios, o que pode levar à insuficiência ventilatória. A fisioterapia respiratória tem como objetivo otimizar a função pulmonar, melhorar a capacidade de expansão pulmonar e prevenir complicações respiratórias, contribuindo para uma melhor qualidade de vida dos pacientes.

A queda da função pulmonar nos indivíduos com *DMD* está relacionada com a piora da função muscular dos membros superiores. Esta associação pode ser devida à estreita relação anatômica e funcional entre os músculos dos membros superiores e os músculos respiratórios (McDonald, Abresch, Carter, Fowler, Johnson, Kilmer).

Vale notar que os músculos expiratórios são acometidos antes dos inspiratórios (Fauroux, Quijano, Desguerre, Khirani).

O diafragma, inicialmente, é preservado em relação aos outros

7. FISIOTERAPIA RESPIRATÓRIA NA DMD

músculos respiratórios. Dessa forma, o início da hipercapnia é mais tardio, e os pacientes podem apresentar tosse fraca apesar da CV normal (Gozal).

A função respiratória em pacientes com DMD geralmente aumenta com o aumento da idade e crescimento até pouco antes de o paciente perder a deambulação. Depois de atingir um pico, os valores da capacidade vital forçada (CVF) começam a diminuir ao longo do tempo.

Pacientes com DMD requerem níveis crescentes de intervenção respiratória começando à noite e, finalmente, precisam de ventilação assistida contínua. Os marcos da doença indicativos do aumento da deterioração da função respiratória e da progressão da doença são a porcentagem prevista de CVF de <60%, <50% e <30% e a CVF absoluta de <1 l. (Bushby, Finkel, Birnkrant).

ACOMETIMENTO DA MUSCULATURA RESPIRATÓRIA				
	Inspiratórios	Diafragma	Intercostais	Expiatórios
DMD	2º	+	-	1º

Fonte: <https://portal.secad.artmed.com.br/artigo/o-que-ha-de-novo-no-manuseio-da-crianca-com-doenca-neuromuscular>.

Com a perda progressiva da força muscular, os indivíduos com DMD correm o risco de complicações respiratórias, incluindo, tosse ineficaz, infecções do trato respiratório inferior, hipoventilação noturna e/ou apneia obstrutiva do sono (e, finalmente, insuficiência respiratória diurna (Sheehan, Birnkrant, Benditt, Eagle, Finder, Kissel).

Imobilidade, escoliose, insuficiência cardíaca, desnutrição e disfagia com aspiração também podem contribuir para a disfunção respiratória progressiva (Sheehan, Birnkrant, Benditt, Eagle, Finder, Kissel). Estas complicações respiratórias são causa importante de morbidade e mortalidade precoce em indivíduos com Duchenne (Bushby, Finkel, Birnkrant, Case, Clemens, Cripe), sendo que o uso de ventilação mecânica é o segundo marco fisiológico irreversível na distrofia de Duchenne (Bushby, Finkel, Birnkrant, Case, Clemens, Cripe).

Desta forma, o objetivo dos cuidados respiratórios é prevenir as complicações respiratórias potenciais e gerenciá-las em tempo hábil. Estes cuidados devem incluir, sempre que possível, a participação de um pneumologista e um fisioterapeuta especializado em fisioterapia respiratória para orientar o paciente e cuidadores e executar as técnicas recomendadas. Uma abordagem estruturada e antecipatória do manejo respiratório requer o monitoramento da força muscular respiratória, bem como do recrutamento do volume pulmonar, tosse assistida, ventilação noturna assistida e, eventualmente, suporte ventilatório diurno terapias que demonstraram melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevida do paciente (Sheehan, Birnkrant, Benditt, Eagle, Finder, Kissel), (Bach, Ishikawa, Kim).

Em resumo, pacientes nas fases 1 e 2 da *DMD*, ou seja, durante a infância no geral não há problemas respiratórios, porém são fundamentais o acompanhamento anual com pneumologista e fisioterapeuta respiratório, a fim de acompanhar parâmetros como a CVF, PFT e pressões inspiratórias e expiratórias, além de eventual polissonografia.

Já na fase 3 (entre o final da infância e o início da fase adulta), intervenções pulmonares passam a ocorrer, visando a manutenção das capacidades ventilatórias e tosse e os indivíduos devem aprender os testes de função pulmonar, pico de fluxo da tosse (PFT), pressões inspiratórias e expiratórias, de forma que as medidas sejam mais fidedignas para se traçar um perfil do paciente (Sheehan, Birnkrant, Benditt, Eagle, Finder, Kissel).

Na fase 4 não deambulador precoce é que geralmente se iniciam as complicações respiratórias e a necessidade de intervenções (Sheehan, Birnkrant, Benditt, Eagle, Finder, Kissel) sendo mais frequentes a fisioterapia respiratória e necessidade das avaliações (a cada 6 meses), uma vez que os parâmetros ventilatórios ajudam a indicar as intervenções. Uma abordagem que pode ocorrer nesta fase é a cirurgia de escoliose complicação frequente da *DMD* que afeta também a função respiratória; nestas situações é importante observar os protocolos de extubação para crianças de alto risco (aquelas com capacidade vital < do previsto e ou tosse ineficaz e ou que já usam VNI para hipoventilação), que devem incluir técnicas eficazes de desobstrução das vias aéreas e uso imediato de ventilação não invasiva após a extubação (Hull, Aniapravan, Chan, Chatwin, Forton, Gallagher).

Na fase 5 não deambulador tardio o suporte respiratório não invasivo mostrou aumentar a sobrevida da *DMD* nas últimas duas décadas. A VNI é preferida por ser menos invasiva, mais confortável e por manter a capacidade de fala (Araujo, Nardes, Fortes, Pereira, Rebel, Dias). A avaliação da hipercapnia diurna e de sintomas de hipoventilação diurna (CVF 20%), SpO₂ 95% quando acordado e sem intercorrências respiratórias irão indicar o início da VNI Diurna (16 - 24 horas). Neste estágio deve haver avaliação trimestral de sinais e sintomas de hipoventilação, avaliação da VNI e medidas objetivas (CVF, CIM, PFT basal e PFT assistido), bem como monitorização noturna (Oximetria Noturna).

Avaliações respiratórias e conduta fisioterapêutica

Seguem a seguir as avaliações respiratórias e condutas fisioterapêuticas em pacientes com *DMD*, conforme os resultados das avaliações respiratórias.

*Função pulmonar***1.a Pressão inspiratória nasal, PIN (Sniff Nasal Inspiratory Pressure, SNIP, em inglês)**

Pressão inspiratória nasal durante uma manobra brusca de fungar. Esta medida avalia a força do diafragma. A PIN aumenta até os 10,5 anos de idade e a partir de então diminui. A SNIP declina antes da CVF e pode ser um sinal precoce de perda da força muscular inspiratória (Lo, D'Angelo, Aliverti). Valores confiáveis de PIN podem ser obtidos a partir dos 5 anos de idade e, portanto, sua medida deve ser iniciada no início do curso da doença (Lo, D'Angelo, Aliverti). Uma vez que fungar/cheirar são manobras naturais para muitas crianças e podem ser mais fáceis de realizar do que os esforços estáticos, a PIN tem sido proposta como um teste alternativo ou complementar ao Pimáx. Valores em crianças saudáveis com idades entre 6 e 17 anos são semelhantes aos medidos em adultos: homens jovens 99-117 cm H₂O e mulheres jovens 92-97 cm H₂O (Fauroux, Aubertin, Cohen, Clément, Lofaso).

Equações preditivas para PIN ainda não estão disponíveis para a pediatria. Os dados para a população brasileira (De Araújo, Resqueti, Nascimento, Carvalho, Cavalcanti, Silva) entre 20 - 80 anos de idade estão abaixo:

Homens: PIN $135,6 - 0,47 \times$ ($R^2 = 0,09$; EPE = 27,4)

Mulheres: PIN $110,1 - 0,36 \times$ ($R^2 = 0,10$; EPE = 18,6)

- Fases de avaliação: FASES 2, 3, 4 e 5.
- Conduta fisioterapêutica: A PIN pode ser útil como um teste de triagem, pois valores normais excluem fraqueza muscular inspiratória em crianças. Valores baixos devem ser confirmados.

1.b Capacidade vital forçada e Capacidade de Insuflação Máxima (CIM)

A Capacidade Vital Forçada (CVF) é um dado importante para a definição da conduta do fisioterapeuta respiratório e o acompanhamento da CFV pode ser realizado utilizando um espirômetro portátil (Figura 1) ou um Ventilômetro de Wright (Figura 2) durante as consultas.

As equações normativas da Terceira Pesquisa Nacional de Análise de Saúde e Nutrição (Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III) podem ser usadas para obter a CVF% p (Mayer, Finkel, Rummey, Benton, Glanzman, Flickinger).

Capacidade vital: medidas de referência

- HOMENS: $CV = 0,05211 - 0,22 \times A - 3,60 \times H$
- MULHERES: $CV = 0,4111 - 0,018 \times A - 2,69 \times H$
- ONDE: CV: capacidade vital; H: altura; A: idade em anos.



Figura 1: Exemplo de um Espirômetro portátil.



Figura 2: Ventilômetro de Wright.

Além da CVF, outra medida de avaliação que pode ser realizada com o ventilômetro de Wright é a capacidade de insuflação máxima (CIM). A CIM é a medida do volume de ar exalado após a insuflação máxima e a sustentação máxima pela técnica de air stacking (AS), ou seja, máximo volume de ar retido nos pulmões com a glote fechada. O aumento do volume de ar dentro dos pulmões deve resultar em maior volume expiratório, o que ajuda o paciente a gerar fluxos expiratórios eficazes para a mobilização de secreções. O aumento da CIM melhora a complacência pulmonar, evita e trata as atelectasias, otimizando o uso da ventilação não invasiva (VNI) (Boitano).

- Fases de avaliação: FASES 2, 3, 4 e 5.
- Conduta Fisioterapêutica:
 - CVF menor que 2,1 Litro associada a um baixo pico do fluxo da tosse (PFT): iniciar assistência à tosse para melhorar a desobstrução das vias aéreas

(Lo, D'Angelo, Aliverti).

- CVF menor que 1 Litro: prognóstico negativo de sobrevivência de doze meses; aconselha-se apoio intensivo a pacientes (Lo, D'Angelo, Aliverti).
- CVF%p menor que 50%: tosse manualmente ou mecanicamente assistida (Bushby, Finkel, Birnkrant, Case, Clemens, Cripe), (Araujo, Nardes, Fortes, Pereira, Rebel, Dias).
- CVF%p menor que 80%: inicia-se as técnicas de empilhamento aéreo com ressuscitador manual (Araujo, Nardes, Fortes, Pereira, Rebel, Dias), (Bach, Gonçalves, Hon, Ishikawa, De Vito, Prado).
- CVF%p for menor que 50%: aconselha-se ventilação noturna não invasiva (Bushby, Finkel, Birnkrant, Case, Clemens, Cripe), (Araujo, Nardes, Fortes, Pereira, Rebel, Dias).
- CVF%p for menor que 20%: aconselha-se ventilação noturna e diurna não invasiva (Bushby, Finkel, Birnkrant, Case, Clemens, Cripe),
- A diferença entre CIM e CVF pode ser uma medida prática para avaliar a integridade glótica, pois o paciente que apresenta CIM igual a CV tem suspeita de disfunção da musculatura bulbar, já que a técnica prescinde do movimento de abertura da glote para receber o ar e o fechamento glótico para a retenção do ar nos pulmões. Pacientes que apresentam uma CVF menor do que a prevista podem conseguir elevar a CIM pela técnica do AS (fases 3,4 e 5) (Bach, Gonçalves, Páez, Winck, Leitão, Abreu).

Pico de fluxo da tosse (PFT)

O PFT é uma medida muito útil para o fisioterapeuta respirató-

rio, sendo vasta a utilização desse recurso em situações clínicas diversas, como na avaliação do prognóstico e evolução das doenças neuromusculares (Bach). Deve também ser utilizado como índice preditor de sucesso na extubação e decanulação, e para a indicação de necessidade de utilização de técnicas fisioterapêuticas com o objetivo de assistência da tosse (Bach, Saporito). A medida do PFT é avaliada através de um *Peak Flow Meter* (Figura 3). Esta medida está diretamente relacionada à habilidade de eliminar secreções do aparelho respiratório, sendo que o seu valor normal oscila entre 360 e 1020 L/min. Valores abaixo de 160 L/min estão associados à limpeza inadequada da árvore traqueobrônquica (Tabela 2); porém, valores superiores se próximos de 160 L/min não garantem necessariamente uma adequada proteção das vias aéreas, pois a força muscular tende a piorar durante episódios infecciosos. Por este motivo, um valor de PFT de 270 L/min tem sido utilizado para detectar pacientes que se beneficiaram de técnicas de tosse assistida (Bach), (Bach, Saporito). O PFT de 270 L/min ocorre quando a CVF está em torno de 1500 ml ou 70 do predito (Bach, Gonçalves, Páez, Winck, Leitão, Abreu), portanto, o ideal é realizar o treino da tosse manualmente assistida e da técnica AS quando o PFT for inferior a 270 L/min com objetivo de prevenção e treino. O auxílio da tosse pode ser manual ou mecânico a partir de um aparelho de insuflação-exsuflação mecânica.

Valores baixos de pico de fluxo (abaixo de 270 L/min) aumentam o risco de complicações e aspiração de secreção, com consequente pneumonia e atelectasia.

- Fases de avaliação: FASE 2, 3, 4 e 5.
- Conduta fisioterapêutica: PFT menor que 270L/min: tosse manualmente assistida; PFT menor que 160L/min: tosse mecanicamente assistida.



Figura 3: Exemplos de Peak Flow Meters.

VALORES DE PICO DE FLUXO DA TOSSE RELACIONADOS COM A EFICÁCIA DA TOSSE E O RISCO DE INFECÇÃO RESPIRATÓRIA		
PFT	Tosse	Risco de infecção respiratória
<160 L/min	Ineficaz	Falência de extubação e decanulação
160-270 L/min	Fraca	Médio risco
270-360 L/min	Fraca	Baixo risco
360 L/min	Eficaz	Ausência de risco

Tabela 2: Valores de pico de fluxo da tosse relacionados com a eficácia da tosse e o risco de infecção respiratória.

Força muscular respiratória dos músculos inspiratórios e expiratórios

A fraqueza dos músculos respiratórios pode estar associada à incapacidade de gerar fluxos aéreos adequados durante a tosse. É possível avaliar a força dos músculos respiratórios pela espirometria ou por instrumentos específicos (manovacuômetro). Uma $PI_{\text{máx}}$ acima de $80\text{cmH}_2\text{O}$ e/ou valores de $PE_{\text{máx}}$ acima de $60\text{cm H}_2\text{O}$ excluem fraqueza dos músculos respiratórios.

- Fases de avaliação: FASE 3, 4 e 5.
- Conduta fisioterapêutica:
 - $PE_{\text{máx}} < PI_{\text{máx}}$: músculos expiratórios mais comprometidos; músculos inspiratórios preservados (diafragma).
 - $PE_{\text{máx}} > 60\text{ cm H}_2\text{O}$: tosse eficaz.
 - $PE_{\text{máx}} < 60\text{ cm H}_2\text{O}$: indicador para iniciar técnicas de auxílio de tosse.
 - A $PI_{\text{máx}}$ prevê a magnitude da hipercapnia.

Polissonografia

Detectar apneia obstrutiva do sono e distúrbios respiratórios do sono (usando capnografia) é importante para auxiliar na indicação do suporte ventilatório, ainda que não seja a única forma de indicar o suporte ventilatório (Sahni, Wolfe). Em locais onde a polissonografia não está disponível a oximetria noturna é uma opção viável (verificar tópicos oximetria noturna).

- Fases de avaliação: FASES 2, 3, 4 e 5.
- Conduta fisioterapêutica: indicação da VNI ou CPAP e auxílio na titulação.

Oximetria

Sintomas de hipoventilação noturna são muitas vezes negligenciados pelo paciente e apresentam grande subjetividade, por isso torna-se indispensável a monitorização para caracterizar de forma precisa eventos de dessaturação e alterações compatíveis com hipoventilação alveolar. A hipoxemia e a hipercapnia noturnas devem ser diagnosticadas em estágios precoces para prevenir os sintomas de hipoventilação e as complicações cardíacas.

A avaliação da oximetria noturna contínua permite determinar a presença de hipoxemia crônica e/ou intermitente e auxilia na definição e ajuste dos parâmetros ventilatórios (Secad). Na realidade, a oximetria noturna associada à capnografia transcutânea pode ser considerada como primeira linha de investigação para detecção da hipoventilação, uma vez que a oximetria isolada não é suficiente para excluir a hipoventilação alveolar. O monitoramento domiciliar noturno com capnografia oximetria de pulso transcutânea é um método prático para detectar hipoventilação noturna (Bauman, Kurili, Schmidt, Rodriguez, Chiodo, Sitrin). A oximetria de pulso (SpO_2) deve ser utilizada como feedback para a necessidade de tosse assistida em pacientes com comprometimento mais avançado da função respiratória.

Hipoventilação noturna foi definida como $PCO_2 > 50$ mmHg por $> 25\%$ do tempo registrado, e hipoxemia como $SpO_2 < 88\%$ por > 5 minutos (Bauman, Kurili, Schmidt, Rodriguez, Chiodo, Sitrin).

- Fases de avaliação: FASE 3, 4 e 5.
- Conduta Fisioterapêutica:

Protocolo de oximetria: Sempre que a saturação de oxigênio periférica (SO_{2p}) for $< 95\%$ é indicada a utilização de tosse assistida, já que a causa mais provável é acúmulo de secreção. Se após a tosse assistida a saturação continuar abaixo de 95% verificar os parâmetros ventilatórios. Se, mesmo assim, a SO_{2p} for menor que 95% suspeitar de in-

fecção respiratória e solicitar avaliação do pneumologista.

Oximetria Noturna: Em locais onde não existe a possibilidade de realizar o exame de polissonografia tipo I e capnografia, a oximetria noturna (polissonografia tipo IV) se tecnicamente satisfatória, é considerada como método aceitável para rastreamento, na presença de sintomas de hipoventilação noturna (Hull, Aniapravan, Chan, Chatwin, Forton, Gallagher). Hipoxemia como $SpO_2 < 88\%$ por > 5 minutos verificada na oximetria mais sintomas de hipoventilação pode indicar o suporte ventilatório (Bauman, Kurili, Schmidt, Rodriguez, Chiodo, Sitrin). A oximetria noturna também auxilia a definição e ajuste dos parâmetros ventilatórios. Realizar quando o paciente apresenta aumento do trabalho respiratório, taquipneia, tiragens, sono inquieto, infecções respiratórias de repetição, dor de cabeça matinal, $CVF < 60\%$.

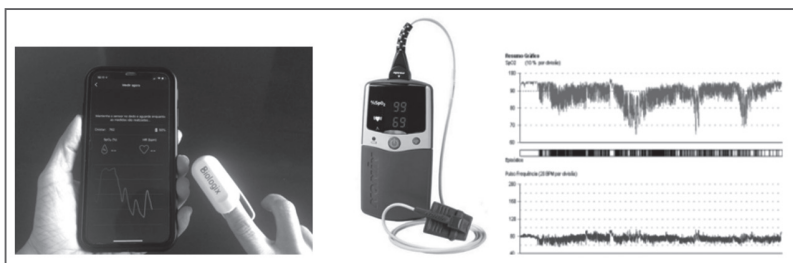


Figura 4: Exemplos de oxímetro para oximetria noturna e curva de oximetria.

Capnografia

O CO_2 exalado - concentração de gás carbônico exalado e o CO_2 transcutâneo - pressão arterial de gás carbônico transcutâneo ($TcPcO_2$) estão altamente correlacionados e são considerados como preditores eficazes para determinar os níveis de PCO_2 de maneira

não invasiva. Essa medida pode se um preditor de hipoventilação noturna; idealmente, o gás deve ser medido ao acordar, por análise transcutânea ($P_{tc}CO_2$). Apesar de ser um padrão ouro, a capnografia (Figura 5) tem um custo alto e pouco acessível a não ser em grandes centros especializados.

- Fases de avaliação: FASE 3, 4 e 5.
- Conduta Fisioterapêutica: Acompanhamento da hipoventilação noturna com indicação para suporte ventilatório. Hipoventilação noturna foi definida como $PCO_2 > 50$ mmHg por $> 25\%$ do tempo registrado. Valores altos de PCO_2 durante o dia indicam necessidade de suporte ventilatório diurno.



Figura 5: Exemplo de capnógrafo.

Técnicas de manobras respiratórias e tratamentos

Suporte ventilatório

A VNI a longo prazo e as técnicas de fisioterapia respiratória específicas têm fundamentado o cuidado e a reabilita-

ção dos pacientes. O impacto do suporte ventilatório sobre a história natural da *DMD* tornou-se mais claro ao longo das últimas duas décadas, quando passou a ser mais amplamente utilizado. A combinação de VNI com técnicas de auxílio à tosse diminui internações hospitalares, morbidade e mortalidade (Bach, Gonçalves, Hon, Ishikawa, De Vito, Prado), (Sahni, Wolfe), (Ishikawa, Miura, Ishikawa, Aoyagi, Ogata, Hamada).

Os objetivos do suporte ventilatório são:

- Tratar os sintomas de hipoventilação noturna e diurna;
- Reduzir a frequência de admissão hospitalar devida a infecções respiratórias;
- Aumentar a sobrevida;
- Diminuir o gasto energético.

As indicações da VNI incluem:

- Sintomas como fadiga, dispnéia, dor de cabeça matinal etc.;
- Critérios fisiológicos (um dos seguintes):
 1. Hipercapnia (PCO_2 igual ou superior a 45mmHg);
 2. Oximetria noturna com dessaturação de oxigênio igual ou inferior a 88% por mais de 5 minutos consecutivos;
 3. DNM com PImax abaixo de 60cm H_2O ou CVF abaixo de 50% do predito.

Ventilação não invasiva noturna e diurna

A VNI noturna ocorre durante o período do sono em torno de 8-10 horas e os equipamentos utilizados não precisam ser um suporte à vida. A ventilação diurna pode ser a auto extensão da ventilação noturna para as horas de vigília, e é indicada à medida que a doença

e a fraqueza dos músculos respiratórios e não respiratórios progridem. Uma indicação para extensão da ventilação noturna para as horas de vigília é a incapacidade de falar uma frase completa sem falta de ar e ou sintomas de hipoventilação com oximetria de pulso basal $<$ ou expiração $\text{CO}_2 > 45\text{mmHg}$ enquanto acordado (Bushby, Finkel, Birnkrant, Case, Clemens, Cripe), (Lo Mauro, D'Angelo, Aliverti). Nos casos de ventilação maior que 16 horas é necessário um ventilador suporte à vida.

Traqueostomia

A indicação da traqueostomia na *DMD* é controversa e poderá ser evitada se a VNI contínua for associada ao empilhamento aéreo, tosse manual e tosse mecânica (Ishikawa, Miura, Ishikawa, Aoyagi, Ogata, Hamada). A ventilação invasiva por traqueostomia está relacionada a complicações maiores, como estenose traqueal e de laringe, paralisia das cordas vocais, disfunção muscular da hipofaringe, fístula tráqueo-esofágica, aspiração de alimentos, hemorragia, formação de granuloma, sepse e aumento da dependência da ventilação, das taxas de hospitalização, do tempo de hospitalização, dos custos e da morbidade a longo prazo. Os equipamentos de ventilação invasiva devem possuir esta indicação. Para alcançar uma extubação bem sucedida durante alguma complicação respiratória com necessidade de intubação, a indicação é utilizar o protocolo de extubação para doenças musculares, com o uso ideal da ventilação não invasiva e tosse mecanicamente assistida (Bach, Gonçalves, Hamdani, Winck).



Figura 6:
A. Ventilação não invasiva por peça bucal (uso diurno) com ventilador suporte à vida.
B. Ventilação não invasiva por máscara oronasal com ventilador suporte à vida.



Figura 7: Exemplo de VNI com máscara nasal e binível intermediário com bateria.

Escolha do equipamento para o suporte ventilatório

Existe uma vasta gama de ventiladores domiciliares adequados. Para a escolha do ventilador, deve se considerar a indicação de uso noturno, uso até 8 horas/dia (binível) ou uso contínuo (>16 ho-

ras/24 horas ventiladores de suporte para vida (Figuras 6 e 7) (ISO 10651-2 2004) (Haute). Os ventiladores devem possuir frequência de apoio (back-up). A modalidade cicladas à pressão é mais utilizada. É importante frisar que, nessa modalidade, é imprescindível utilizar a diferença entre a pressão inspiratória e a pressão expiratória acima de 10 cm H₂O (high spam). Essa diferença fornece pressão que auxilia o esforço inspiratório e permite repouso e assistência suficiente dos músculos inspiratórios. O modo volumétrico pode ser utilizado quando estes pacientes fazem uso da VNI diurna com a interface peça bucal. Os ventiladores suporte à vida têm modos específicos para o uso da peça bucal.

Denomina-se interface (Tabela 3 e Figura 8) todo dispositivo que conecta o paciente ao ventilador e cuja escolha é determinante para o sucesso ou o fracasso da VNI (Barros, Talaia, Drummond, Natal). Os principais tipos e características das interfaces estão apresentadas na Tabela 4.

COMO ESCOLHER VNI		
PESO > 10 KG		
DEPENDÊNCIA		
8h	8-16h	>16h
Binível sem bateria	Binível com bateria	Suporta à vida

Tabela 3: Escolha dos ventiladores- ISO 80601-2-72:20.

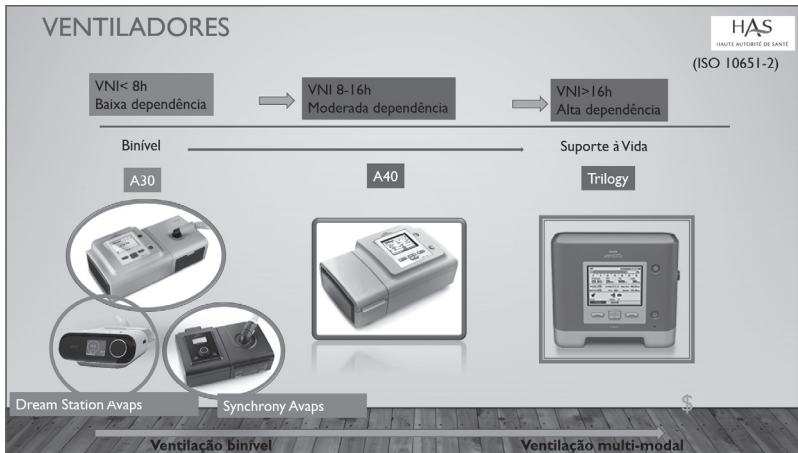
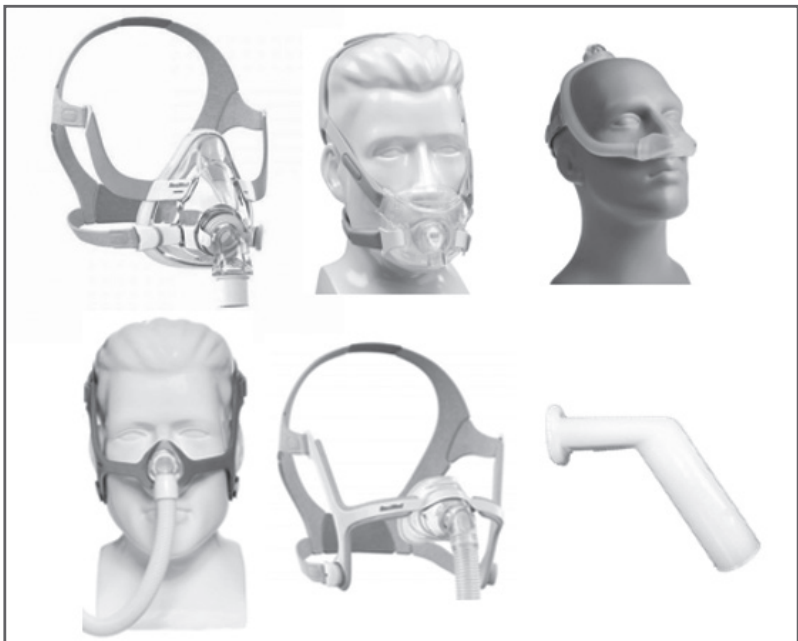


Figura 8: Exemplos de ventiladores de acordo com a dependência. ISO 80601-2-72:2015.



7. FISIOTERAPIA RESPIRATÓRIA NA DMD

CARACTERÍSTICAS DAS INTERFACES

Tipo / características	Vantagens	Desvantagens	Recomendação
Oronasal / Respiração oronasal. Cobre o nariz e a boca.	Evita fuga pela boca.	Claustrofobia, maior risco de aspiração e o fato de não permitir fala e alimentação.	É a interface de primeira escolha na fase aguda (prevenção de fuga e conforto do doente). Recomendação D.
Facial total / Respiração oronasal. Adapta-se à totalidade da face.	É alternativa para interface oronasal quando o paciente apresenta lesão na região nasal. Não apresenta diminuição da eficácia clínica em razão do maior espaço morto.	Claustrofobia, maior risco de aspiração e o fato de não permitir fala e alimentação. Por ser de material transparente, não oclui a visão.	Por seu conforto, deve estar disponível pelo menos como opção em unidades onde a VNI é rotineiramente aplicada.
Oral / Respiração oral. Cobre somente a boca.	Não apresenta ponto de pressão no nariz.	Necessidade de manter respiração apenas oral. Apresenta as desvantagens da oronasal, com alteração dos pontos de pressão. Há possibilidade de lesão da cavidade oral e fuga nasal.	É indicada em situações específicas com objetivo de conforto. Doentes adaptados a epça bucal podem preferir essa interface. É utilizada somente em adolescentes ou adultos.

<p>Peça bucal / Respiração oral. Sem ponto de fixação na face.</p>	<p>Permite comunicação e alimentação. Não apresenta ponto de contato na face.</p>	<p>Uso apenas diurno. Pode causar deformidade ortodôntica.</p>	<p>É recomendada para ventilação de longa duração no período diurno. Pode auxiliar na fase de desmame ventilatório.</p>
<p>Nasal / Respiração nasal.</p>	<p>A respiração nasal é mais fisiológica. Menor espaço morto, fuga e risco de aspiração. Permite expectorar, tossir, comer e falar. Menor risco de claustrofobia e menor contato.</p>	<p>Difícil adaptação em doentes com dispneia aguda. O paciente deve manter a boca fechada para evitar fugas de ar.</p>	<p>É a primeira escolha na fase crônica e na fase aguda após 24 horas de uso de interface oronasal, conforme melhora do quadro clínico.</p>
<p>Almofadas nasais - prongas nasais / Respiração nasal.</p>	<p>Apresenta menor espaço morto, fuga e risco de aspiração. Permitem expectorar, tossir, comer e falar. Têm menor risco de claustrofobia e menor contato.</p>	<p>Permitem maior fluxo de ar direcionado para as narinas, o que causa secura nasal e dificuldade de adaptação com altas pressões.</p>	<p>São alternativas para interface nasal quando o paciente apresenta lesão no dorso do nariz.</p>

Tabela 4: Tipos de interface.

Empilhamento aéreo *EA* (*Air Stacking*)

O *EA* é a técnica pela qual obtém-se o volume máximo de ar pela sustentação de insuflações consecutivas com o fechamento da glote após cada insuflação, dependendo da força muscular da faringe e da laringe (Kang). O *EA* pode ser realizado com dispositivos de pressão positiva, como um resuscitador manual, um ventilador com modalidade a volume ou um aparelho de tosse. Pode também ser realizado pela respiração glosssofaríngea (RGF), que consiste em utilizar a musculatura da base da língua e da faringe de modo a empurrar o ar contido na orofaringe e nasofaringe em direção à laringe e à traquéia (Bach, Bianchi, Vidigal, Turi, Felisari). A técnica tem como objetivo atingir uma insuflação máxima, auxiliando a fase inspiratória e promovendo a expansão pulmonar e da caixa torácica. A avaliação da eficácia dessa técnica é a medida da CIM. A CIM pode ser atingida ao se realizar uma série de manobras inspiratórias sem exalar entre elas, de modo a acumular ar nos pulmões.

Realizar 10 a 15 repetições da técnica do *EA*, com o número de insuflações suportado pelo paciente de 3 a 4 vezes ao dia. Assim, o primeiro equipamento respiratório que deverá ser prescrito para doentes com IV é um ressuscitador manual (ambu).



Figura 9:
Exemplo de empilhamento aéreo com peça bucal.

Tosse manualmente assistida (TMA)

Consiste em compressões abdominais e/ou torácicas durante a fase expiratória da tosse. A TMA pode ser realizada por compressão torácica e abdominal, soco subdiafragmático ou tórax abdominal, durante a fase expiratória forçada, a fim de obter-se aumento da velocidade do fluxo expiratório. A combinação de auxílio inspiratório (empilhamento aéreo) e auxílio expiratório (tosse manual) é significativamente mais eficaz do que qualquer uma dessas técnicas separadas.

A TMA exige um paciente cooperativo e boa coordenação entre o paciente e quem irá aplicá-la.

É ineficaz na presença de escoliose grave em razão de uma combinação de capacidade pulmonar restrita e impossibilidade de efetuar o correto posicionamento das mãos. Para saber se a técnica está sendo realizada de forma correta é necessário realizar a medição do PFT. Ele deve ser maior que 160 L/min. A técnica deve ser treinada e realizada sempre que necessário.

Tosse mecanicamente assistida (TMEA)

A TMEA simula uma tosse, possibilitando a mobilização e a expulsão das secreções de forma eficaz e segura. A variação brusca da pressão produz um alto fluxo expiratório de 6 a 11 L/s-1, simulando uma tosse eficaz. A TMEA consiste na aplicação de uma pressão positiva de +30 a +60cm H₂O, seguida de uma pressão negativa de 30 a 60cm H₂O, por meio de peça bucal, máscara facial, tubo endotraqueal ou traqueostomia.

A pressão de insuflação, exsuflação e o tempo entre ciclos são ajustados independentemente.

A variação da pressão de insuflação para a exsuflação de +40 a 40cm H₂O é geralmente mais eficaz e preferida pela maioria dos pacientes. A TMEA pode ser ciclada manualmente ou automaticamente.

7. FISIOTERAPIA RESPIRATÓRIA NA *DMD*

mente. A ciclagem manual facilita que o cuidador coordene a inspiração e a expiração com a insuflação e a exsuflação e é utilizada para definir os parâmetros adequados.

Um ciclo é composto de insuflação, exsuflação e pausa, reproduzindo uma tosse. Um tratamento com TMEA consiste em 5 ciclos seguidos por um curto período de respiração normal ou ciclada pelo ventilador para evitar a hiperinsuflação. O tempo de insuflação e exsuflação é ajustado para gerar a máxima expansão torácica e o esvaziamento pulmonar, respectivamente.



Figura 10: Cough Assist.

Ação das novas medicações no sistema respiratório

O desenvolvimento de medicamentos no espaço *DMD* está avançando muito rapidamente. Um grande progresso foi feito em estratégias terapêuticas que visam ao defeito primário da deficiência de distrofina, como substituição de genes, salto de exon e terapias que reestabelecem a leitura bem como em estratégias que visam a patologia secundária da *DMD*, como novos esteroides dissociativos e inibidores de miostatina (Heydemann, Siemionow).

Ataluren (Translarna)

Ataluren é uma terapia oral indicada para o tratamento da Distrofia Muscular de Duchenne resultante de um defeito genético denominado mutação sem sentido (mutação nonsense) o tratamento com Ataluren (40 mg/kg/dia) mais cuidados padronizados resultou em um atraso de 3 anos na queda prevista dada CVF dos pacientes para <60% em comparação com SoC sozinho. Nas populações pareadas, 23 de 45 (51,1%) pacientes no estudo 019 e 32 de 45 (71,1%) pacientes no CINRG DNHS experimentaram um declínio abaixo do limite de CVF previsto de 60%. A idade mediana para este marco foi de 18,1 anos no estudo 019 e 15,1 anos no CINRG DNHS ($p=0,0004$) (McDonald, Muntoni, Penematsa, Jiang, Kristensen, Bibbiani, Goodwin, Gordish-Dressman, Morgenroth, Werner, Li, Able, Trifillis, Tulinius). Um atraso aproximado de 1,3 ano na queda prevista da CVF abaixo de 50% e na queda da CVF prevista para menos de 30% e na queda da CVF absoluta para menos de 1 litro foi observado (McDonald, Muntoni, Penematsa, Jiang, Kristensen, Bibbiani, Goodwin, Gordish-Dressman, Morgenroth, Werner, Li, Able, Trifillis, Tulinius).

Ataluren o 40 mg/kg/dia em adição aos cuidados padro-

nizados foi associado a um atraso na idade da perda da deambulação de aproximadamente 2,2 anos. O atraso na perda da deambulação observado pelo McDonald e tal é altamente significativo clinicamente. Atrasar os marcos da doença é de grande importância, particularmente porque a idade em que os pacientes atingem certos marcos da doença, como a perda da deambulação prediz o início dos marcos subsequentes da doença e a perda de outras habilidades funcionais mais tarde na vida, indicativo da progressão da doença. O atraso na perda da função respiratória observado no estudo 019 (McDonald, Muntoni, Penematsa, Jiang, Kristensen, Bibbiani, Goodwin, Gordish-Dressman, Morgenroth, Werner, Li, Able, Trifillis, Tulinius), também é clinicamente importante. A preservação potencial da função respiratória em pacientes com *DMD* é importante, pois a insuficiência ventilatória é uma das causas comuns de morte nesta doença.

Exon-skipping

Eteplirsen, Golodirsen e Casimersen foram desenvolvidos para tratar mutações genéticas específicas responsáveis pela *DMD*.

Eteplirsen (Exondys 51 ® AVI-4658)

Esses medicamentos atuam aumentando a produção de distrofina funcional por meio de um processo chamado “pulo de éxon”. Os oligonucleotídeos antisense se ligam ao pré-mRNA (RNA mensageiro) e favorecem a eliminação ou “de éxons específicos durante o processo de maturação do RNA. Esse processo altera a maneira como o gene é transcrito em proteína e pode gerar uma versão funcional da distrofina.

O Eteplirsen está associado a uma atenuação estatisticamente significativa do declínio pulmonar. De acordo com

Iff et al resultados de análise agrupada post hoc sugerem que o tratamento com *Eteplirsen* foi associado a uma atenuação estatisticamente significativa e clinicamente significativa no declínio CVF %p que correspondeu a um atraso estimado de aproximadamente de 2 a 6 anos para atingir marcos pulmonares críticos quando comparado com pacientes de terapia padrão (Iff, Gerrits, Zhong).

Golodirsen (Vyondys 53 ® SRP 4053)

Um estudo anterior realizado em uma coorte italiana e americana de pacientes com *DMD* (N = 37) avaliou a influência dos genótipos na função respiratória e concluiu que os pacientes passíveis de pular o exon 53 tiveram os piores resultados. Esses pacientes tiveram um declínio anual de CVF %p de 4,9% entre as idades de 8,7 e 22,6 anos, e também começaram com menor CVF %p aos 8,7 anos de idade em comparação com pacientes com outras mutações *Golodirsen* aumentou a proteína distrofina (16,0 vezes; P < 0,001) e salto de exon (28,9 vezes; P < 0,001).

Aos 3 anos, a alteração do 6MWT desde o início foi de 99,0 m para pacientes tratados com *Golodirsen* versus 181,4 m para controles externos (P = 0,067), e a perda da deambulação ocorreu em 9% versus 26% (P = 0,21). CVF %p diminuiu 8,4% ao longo de 3 anos em pacientes tratados com *Golodirsen*, comparando se favoravelmente com as taxas relatadas na literatura.

Comparações post hoc dos resultados da deambulação com controles externos sugerem benefício funcional que pode ser medido após um período de 2 anos. Da mesma forma, o declínio cumulativo de 3 anos em FVC%p entre pacientes tratados com *Golodirsen* é comparado favoravelmente com estimativas relatadas na literatura de declínio

anual da história natural. No geral, os dados são promissores quanto aos benefícios funcionais do *Golodirsen*, justificando estudos maiores. Um estudo de fase 3, duplo cego, controlado por placebo (NCT02500381) está em andamento.

Casimersen (Amondys 45 ® SRP 4045)

Também apresentaram aumento significativo da distrofina e benefício significativo no teste de caminhada de 6 minutos e aumento no tempo de perda de deambulação (Heydemann, Siemionow).

Luana Souto Barros

Fisioterapeuta com mestrado em Engenharia Mecânica. Doutorado em Medicina e Engenharia Mecânica. Pós-graduação em fisioterapia respiratória. Gerente de assuntos médicos em doenças raras. Fisioterapeuta com 18 anos de experiências em doenças neuromusculares. Fisioterapeuta do Comitê Científico da AAME.

Fernanda Batista

Fisioterapeuta formada pela Universidade Gama Filho. Pós Graduação em Fisioterapia Cardiorrespiratória pela UNIESA. Treinamento Profissional em Medicina do Adolescente, Nesa na Universidade Estadual do Rio de Janeiro. Coordenadora do programa Huntermóvel, Casa Hunter. Especialização em gestão e visão do futuro da sociedade Civil da FIA. Vice-diretora da ONG Amigos da Amigos da Atrofia Muscular Espinhal. Coordenadora de rede de especialista de AME / ALAME.

Bibliografia

Araujo APQC, Nardes F, Fortes CPDD, Pereira JA, Rebel MF, Dias CM, et al. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 2: rehabilitation and systemic care. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018 Jul;76(7):4 81 9.

Bach JR, Gonçalves MR, Hon A, Ishikawa Y, De Vito EL, Prado F, 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 [cited 2021 Dec 16];92(3):267 77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23051760/15>.

Bach JR, Gonçalves MR, Páez S, Winck JC, Leitão S, Abreu P. Expiratory flow maneuvers in patients with neuromuscular diseases. *Am J Phys Med Rehabil* [2006 Feb [cited 2021 Dec 16];85(2):105 11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16428900/>.

Bach JR, Ishikawa Y, Kim H. Prevention of pulmonary morbidity for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest* [1997 [cited 2021 Dec 16];112(4):1024 8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9377912/>.

Bach JR, Bianchi C, Vidigal Lopes M, Turi S, Felisari G. Lung inflation by glossopharyngeal breathing and “air stacking” in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil* [2007 Apr [cited 2021 Dec 16];86(4):295 300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17413542/>.

Bach JR, Gonçalves MR, Hamdani I, Winck JC. Extubation of patients with neuromuscular weakness: a new management paradigm. *Chest* [2010 May 1 [cited 2021 Dec 16];137(5):1033 9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20040608/>.

Bach JR. Mechanical insufflation e xsufflation. Comparison of peak expiratory flows with manually assisted and unassisted coughing techniques. *Chest* [1993 [cited 2021 Dec 16];104(5):1553 62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8222823/>.

Bach JR, Saporito LR. Criteria for extubation and tracheostomy tube removal for patients with ventilatory failure. A different approach to weaning. *Chest* [1996 [cited 2021 Dec 16];110(6):1566 71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8989078/>.

Bauman KA, Kurili A, Schmidt SL, Rodriguez GM, Chiodo AE, Sitrin RG. Home based overnight transcutaneous capnography/pulse oximetry for diagnosing nocturnal hypoventilation associated with

neuromuscular disorders. Arch Phys Med Rehabil [2013 Jan [cited 2021 Dec 16];94(1):46-52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22964272/>.

Barros LS, Talaia P, Drummond M, Natal Jorge R. Facial pressure zones of an oronasal interface for noninvasive ventilation: a computer model analysis. J Bras Pneumol [2014 [cited 2021 Dec 16];40(6):652-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25610506/>.

Boitano LJ. Managing the Patient with Neuromuscular Disease and Respiratory Insufficiency. Respir Care. 2008;53(11).

Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. Lancet Neurol. 2010 Jan;9(1):77-93.

Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. Lancet Neurol. 9(2), 177-189 (2010).

Chatwin M, Ross E, Hart N, Nickol AH, Polkey MI, Simonds AK. Cough augmentation with mechanical insufflation/exsufflation in patients with neuromuscular weakness. Eur Respir J [2003 Mar 1 [cited 2021 Dec 16];21(3):502-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12662009/>.

De Araújo PRS, Resqueti VR, Nascimento J, Carvalho LDA, Cavalcanti AGL, Silva VC, et al. Reference values for sniff nasal inspiratory pressure in healthy subjects in Brazil: a multicenter study. J Bras Pneumol [2012 [cited 2021 Dec 16];38(6):700-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23288114/>.

Fauroux B, Aubertin G, Cohen E, Clément A, Lofaso F. Sniff nasal inspiratory pressure in children with muscular, chest wall or lung disease. Eur Respir J [2009 Jan [cited 2021 Dec 16];33(1):113-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18799509/>.

Fauroux B, Quijano Roy S, Desguerre I, Khirani S. The value of respiratory muscle testing in children with neuromuscular disease. Chest [2015 Feb 1 [cited 2021 Dec 16];147(2):552-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25644908/>.

Gómez-Merino E, Sancho J, Marín J, Servera E, Blasco ML, Belda FJ, et al. Mechanical insufflation-exsufflation: pressure, volume, and flow relationships and the adequacy of the manufacturer's guidelines. Am J Phys Med Rehabil [Internet]. 2002 [cited 2021 Dec 16];81(8):579-83.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12172066/>.

Gozal D. Pulmonary manifestations of neuromuscular disease with special reference to Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Pediatr Pulmonol.* 2000 Feb;29(2):141-50.

Haute Autorité de Santé. Ventilation mécanique à domicile Dispositifs médicaux et prestations associées pour traitement de l'insuffisance respiratoire [cited 2021 Dec 21]; Available from: www.hassante.fr.

Hull J, Aniapravan R, Chan E, Chatwin M, Forton J, Gallagher J, et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax* [2012 Jul [cited 2021 Dec 16];67 Suppl 1(SUPPL. 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22730428/>.

Iff, J, Gerrits, C, Zhong, Y, et al. Delays in pulmonary decline in eteplirsén-treated patients with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle & Nerve.* 2022; 66(3): 262-269. doi:10.1002/mus.27662.

Ishikawa Y, Miura T, Ishikawa Y, Aoyagi T, Ogata H, Hamada S, et al. Duchenne muscular dystrophy: survival by cardio respiratory interventions. *Neuromuscul Disord* [20 11 Jan [cited 2021 Dec 16];21(1):47-51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21144751/>.

Kang SW. Pulmonary rehabilitation in patients with neuromuscular disease. *Yonsei Med J* [2006 Jun [cited 2021 Dec 16];47(3):307-14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16807978/>.

Lo Mauro A, D'Angelo MG, Aliverti A. Assessment and management of respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy: current and emerging options. *Ther Clin Risk Manag* [2015 Sep 28 [cited 2021 Dec 16];11:1475-88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26451113/>.

Mayer OH, Finkel RS, Rummey C, Benton MJ, Glanzman AM, Flickinger J, et al. Characterization of Pulmonary Function in Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50:487-94.

McDonald CM, Abresch RT, Carter GT, Fowler WM, Johnson ER, Kilmer DD, et al. Profiles of neuromuscular diseases. Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil* [1995 [cited 2021 Dec 16];74(5 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7576424/>.

McDonald CM, Muntoni F, Penematsa V, Jiang J, Kristensen A, Bibbiani F, Goodwin E, Gordish-Dressman H, Morgenroth L,

Werner C, Li J, Able R, Trifillis P, Tulinus M; Study 019 investigators. Ataluren delays loss of ambulation and respiratory decline in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy patients. *J Comp Eff Res.* 2022 Feb;11(3):139-155. doi: 10.2217/cer-2021-0196. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34791888; PMCID: PMC8787621.

Sahni AS, Wolfe L. Respiratory Care in Neuromuscular Diseases. *Respir Care* [2018 May 1 [cited 2021 Dec 16];63(5):601. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29692352/> Secad. O que há de novo no Manuseio da criança com doença neuromuscular. [[cited 2021 Dec 16]. Available from: <https://portal.secad.artmed.com.br/artigo/>.

Sheehan DW, Birnkrant DJ, Benditt JO, Eagle M, Finder JD, Kissel J, et al. Respiratory Management of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatrics* [2018 Oct 1 [cited 2021 Dec 16];142(Suppl 2):S62-71. Available from:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30275250/>.

O pulmão da *DMD*

Dr. Julio Rodrigues

*“Breathe, breathe in the air
Don't be afraid to care.”*

Pink Floyd

Inspire profundamente! Quer receita melhor para “colocar as coisas no lugar”? E dar aquela respirada funda quando estamos ao ar livre? Faz a paisagem entrar para dentro de nós. Vivemos porque respiramos. Minutos sem respirar e a vida se torna impossível.

Respirar, no entanto, foi algo que aprendemos quando abandonamos a água e começamos a explorar terra firme. Os humanos carregam até hoje sinais dessa evolução. Nosso sistema respiratório nasce da mesma origem embrionária das brânquias dos peixes. Quando nascemos, nosso aparelho respiratório ainda não está completamente pronto, só se consolidando de forma definitiva por volta dos 8 anos de idade (Moore, Persaud, Torchia, Álvarez).

Os grandes mamíferos aquáticos, como as baleias e golfinhos, só respiram de forma voluntária, indo até a superfície para encher os seus pulmões. Como um resquício deste tempo, nós também podemos respirar assim se quisermos, assumindo voluntariamente o comando de nossa respiração.

Habitualmente não paramos para pensar sobre como é complexo respirar, principalmente, quando não temos um problema respiratório.

Neste capítulo, abordaremos um pouco da fisiologia respiratória para entendermos como os pacientes com *Distrofia Neuromuscular de Duchenne*, além de outras doenças neuromusculares, desenvolvem problemas respiratórios, sendo estes as principais causas de mortalidade dentre os doentes (Bach, Turcios, Wang).

Como respiramos?

Vamos dar um passo atrás e analisar os componentes do sistema respiratório (Levitzky).

- 1- *Sistema nervoso central.*
- 2- *Paredes torácicas.*
- 3- *Vias aéreas.*
- 4- *Ductos alveolares e alvéolos.*
- 5- *Capilares alveolares.*

O sistema nervoso controla toda a operação. As paredes torácicas executam de forma ativa as ordens recebidas, promovendo a entrada de ar nas vias aéreas (altas e baixas) até o ar renovado atingir os ambientes onde ocorrem, efetivamente, as trocas gasosas, que são ductos alveolares e alvéolos, que promovem o enriquecimento do sangue capilar com o oxigênio e retiram o dióxido de carbono abundante no sangue que chega aos pulmões.

Analisando bem, podemos distinguir 4 etapas principais no

processo respiratório (Guyton, Hall).

1- A ventilação pulmonar, isto é, fazer com que o ar se desloque entre o meio ambiente e os alvéolos pulmonares, entrando e saindo.

2- A difusão dos gases, a troca do oxigênio e do dióxido de carbono entre os alvéolos e o sangue.

3- O transporte desses gases até que entrem e saiam das células.

4- A regulação desses processos.

Em cada uma dessas fases podemos ter alterações que causam problemas respiratórios.

Se o comando central da respiração está alterado, a regularidade da respiração fica comprometida, como é o caso da respiração em Cheyne-Stokes, ou na Síndrome da Hipoventilação Congênita Central (Síndrome de Ondine) onde o comando ventilatório fica abolido ou prejudicado nos períodos de sono do paciente.

Se temos uma anemia importante, a quantidade disponível de hemoglobina para transportar o oxigênio no sangue, pode ser insuficiente, levando à hipóxia dos tecidos periféricos.

Nas doenças intersticiais pulmonares a espessura entre a superfície alveolar e a luz dos capilares sanguíneos está aumentada, dificultando a osmose dos gases e, conseqüentemente, diminuindo o aporte de oxigênio para o sangue.

Em todas essas situações teremos prejuízos à respiração, assim como as alterações da força da musculatura respiratória criar uma diminuição do volume corrente respiratório, sendo este um dos maiores problemas para os pacientes com doenças neuromusculares.

Como sabemos, os pacientes que nascem com *Distrofia Neuromuscular de Duchenne (DMD)*, têm um acometimento da musculatura esquelética, criando uma ineficácia destes músculos em realizarem as suas funções, assim também se dá na respiração, cuja

ventilação é função dos músculos respiratórios, cujas fibras são exatamente do tipo esquelético.

Quais são os músculos respiratórios? **(Gardner, Gray)**

Diafragma.

Músculos intercostais externos.

Musculatura acessória.

Músculos expiratórios.

Músculos intercostais internos.

Músculos abdominais.

Numa condição normal, isto é, de repouso, sem a interferência de qualquer doença respiratória, somente a inspiração precisa de ação muscular efetiva.

Sim, precisamos gastar energia para inspirar.

Pensem numa seringa, para que o líquido entre nela, precisamos puxar o êmbolo para baixo. Quando fazemos isso, criamos uma pressão negativa que faz com que o líquido se mova da ampola para o interior da seringa, não é mesmo? Essa é a grande função do diafragma. Esse músculo que divide a cavidade abdominal e a torácica é o êmbolo dos nossos pulmões.

Quando estamos saudáveis e deitados, o diafragma sozinho é responsável por 2/3 de todo o nosso volume corrente, muitas vezes, sendo o único músculo respiratório em atividade. Já quando estamos de pé, usamos outros músculos inspiratórios, principalmente, os intercostais externos que elevam os arcos costais, expandindo a caixa torácica, para complementar o volume corrente.

Quando estamos fazendo exercícios ou estamos com alguma

doença respiratória, como uma crise de asma, por exemplo, nós podemos contar com todos os músculos inspiratórios, inclusive os acessórios, para nos auxiliar a “ganhar” mais ar. O mais conhecido músculo inspiratório acessório é o esternocleidomastóideo.

A expiração, em condições normais, ocorre espontaneamente ao final da inspiração, bastando o relaxamento da caixa torácica para fazer o mesmo volume de ar inspirado sair. Mas existe uma importância fundamental dos músculos expiratórios, são eles que promovem a tosse e os espirros. São as duas principais armas de defesa dos pulmões e vias aéreas, pois expulsam materiais indesejáveis de dentro do sistema respiratório.

Todos os processos fisiológicos respiratórios são extremamente complexos e como estamos abordando a respiração na *DMD*, devemos lembrar que é justamente na função muscular que os pacientes com *DMD* apresentam seus maiores problemas.

Que problemas são estes?

Não contar com músculos eficazes traz sérios e variados prejuízos. Vamos tentar abordar de forma clara os maiores deles (Kátirji, Kaminski, Ruff):

Deformações da caixa torácica

Nossos pulmões estão confinados dentro de uma gaiola formada lateral e superiormente pelos arcos costais que partem das vértebras torácicas atrás e se prendem (a maioria delas) ao esterno, um osso que podemos sentir ao apalparmos a parte da frente do tórax. O diafragma compõe a parte inferior da caixa torácica.

A forma desta gaiola está diretamente relacionada à perfeição de qualquer um de seus componentes, dependendo muito do suporte muscular dorsal para manter uma coluna vertebral mais ereta possível.

O agravamento das perdas musculares piora com o avançar da idade dos pacientes com *DMD* criando problemas de desenvolvimento estrutural destes pacientes ao longo de todas as fases de cres-

cimento que eles passarão.

Lembrando que o desenvolvimento dos pulmões se completa por volta dos 8 anos de idade, levando a formação de um “pulmão pequeno”, quero dizer, pulmões com menores capacidades volumétricas. Sem contar que a maioria dos pacientes já usa cadeiras de rodas, por volta dos 12 a 23 anos de idade, período em que passarão por nova e importante fase de crescimento corporal.

Nessa idade, a musculatura dorsal já sofreu bastante disfunção e os pacientes adquiriram alterações importantes da coluna vertebral (cifoses, lordoses, escolioses), acentuando mais ainda a diminuição do volume pulmonar.

Essa diminuição do volume torácico é agravada, posteriormente, quando as articulações anteriores e posteriores das costelas passam a sofrer artrose pela incompetência muscular em movê-las de forma habitual e eficaz.

O acometimento diafragmático

Como dito antes, o diafragma é o principal músculo respiratório, acontece que ele também é um músculo esquelético e, portanto, vítima das deposições gordurosas causadas pela distrofia muscular que acabam por comprometer a sua contração e funcionalidade. Sendo ele, o maior responsável pela inspiração, sua ineficácia leva a níveis progressivos de insuficiência respiratória. Todos os pacientes com *DMD* desenvolvem, ao longo de suas histórias clínicas, insuficiência respiratória pelo acometimento diafragmático, muito embora, a completa falência muscular em promover uma respiração suficiente para a manutenção da vida possa ocorrer, esse desfecho não é a principal causa de morte dos pacientes, ficando este papel para as infecções respiratórias.

O principal sintoma de acometimento da função diafragmática é a ortostase, ou seja, cansaço ao deitar-se em decúbito dorsal (de barriga para cima), mas esse sintoma é bastante inespecífico, sendo

causado por diversas outras doenças.

Tosse ineficaz

A insuficiência respiratória é bastante conhecida e temida pelos profissionais de saúde que, muitas vezes, se esquecem da perda das defesas pulmonares, principalmente, por uma tosse que se torna gradativamente ineficaz.

A tosse é uma reação dos receptores da traqueia estimulados por materiais irritantes, promovendo uma inspiração profunda, próxima à capacidade pulmonar total, seguida de uma expiração forçada contra a glote fechada, que se abre repentinamente, resultando numa expiração explosiva, criando uma contração do tórax que podem promover uma expulsão do conteúdo aéreo torácico a uma velocidade semelhante à velocidade do som.

Os pacientes com *DMD* têm uma fraqueza muscular disseminada que atinge a musculatura torácica e a orofaringe também, assim, esses pacientes apresentam uma dificuldade em realizar uma tosse eficaz, criando uma situação perigosa de inabilidade de remover potenciais elementos nocivos do interior dos pulmões, além de favorecerem ao acúmulo da secreção habitualmente produzida pelas mucosas ao longo de toda árvore brônquica.

Estes indivíduos se tornam mais suscetíveis às infecções respiratórias (baixas e altas, já que os espirros sofrem do mesmo problema), tendo quadros gripais mais prolongados e potencialmente mais complicados, em consequência, muito mais probabilidade de desenvolverem pneumonias.

Essas infecções são as grandes vilãs dos pacientes. Todos os profissionais de saúde que atendem este público devem estar cientes desta característica e atuar promovendo a melhoria da limpeza das vias aéreas de seus pacientes.

Distúrbios respiratórios do sono (DRS)

Já está bem estabelecido que pacientes com *DMD* têm uma alta prevalência de DRS, principalmente, a Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS). Numa pesquisa recente, a prevalência dos SAOS entre pacientes com doenças neuromusculares foi de 73% (Rodrigues, Neves, Moreira, Viana, Araújo Melo).

Voltamos a lembrar de que os pacientes com *DMD* têm um enfraquecimento de músculos esqueléticos e, conseqüentemente, fraqueza de músculos da orofaringe. Tal perda funcional deve estar implicada na etiologia dos DRS nesses pacientes. A obesidade/sobrepeso é outra característica muito relacionado ao aumento da colapsibilidade de vias aéreas superiores, fator determinante na ocorrência dos episódios obstrutivos e os desfechos negativos, em especial os cardiovasculares.

Desregulação do controle central

A respiração é controlada pelo sistema nervoso central que monitora os níveis de oxigênio e, principalmente, de dióxido de carbono no sangue periférico e no líquido, através dos quimiorreceptores. Essas estruturas analisam as quantidades dos gases no sangue e informam ao sistema nervoso a necessidade de estimular ($\uparrow\text{CO}_2$ e $\downarrow\text{O}_2$) ou inibir ($\uparrow\text{O}_2$ e $\downarrow\text{CO}_2$) a musculatura inspiratória.

No caso dos pacientes com *DMD*, todos os problemas descritos acima anteriormente, se associam e a respiração vai ficando cada vez mais superficial, fazendo com que os pacientes diminuam o volume de ar que conseguem inspirar a cada respiração. Essa situação é chamada de hipoventilação.

Em situações de hipoventilação a diminuição da capacidade respiratória vai aumentando os níveis de CO_2 , estimulando a central de comando respiratório a incrementar a respiração. Acontece que pacientes com *DMD* não têm músculos capazes de responder à altura a demanda, assim a central de controle respiratório desses pacientes vai

se “acostumando” com níveis sanguíneos cada vez maiores de CO_2 .

Diante de uma situação de emergência médica, em pacientes com *DMD*, devemos lembrar que o problema primário destes pacientes é de gerar uma ventilação eficaz, assim é muito mais importante promover a ventilação, do que oferecer oxigênio adicional, medida que pode ser perigosa para estes pacientes, pois suas centrais de controle estão “acostumadas” com níveis menores de O_2 e maiores de CO_2 e por isso, o acréscimo de O_2 pode fazer com que os níveis de CO_2 caiam de forma repentina e as centrais, desacostumadas àqueles níveis de gases, inibam mais ainda a respiração, agravando o quadro do paciente.

De forma resumida, essas são as alterações respiratórias mais importantes que ocorrem nos indivíduos com *Distrofia Muscular de Duchenne*. Os médicos pneumologistas devem estar cientes de suas existências para identificá-las e tratá-las quando possível, mas como podemos avaliar esses pacientes?

Sinais e Sintomas

A ortopneia, principalmente em pacientes altamente suscetíveis com doenças neuromusculares é um sintoma bastante sugestivo de falhas diafragmáticas. A sonolência excessiva diurna e/ou agitação são sinais que podem indicar hipoventilação durante o sono. Pneumonias repetidas podem ser indícios de ineficácia da tosse. Por isso, estar atento a estes sinais clínicos pode ajudar no diagnóstico precoce da fraqueza muscular, possibilitando-nos proporcionar aos nossos pacientes melhor qualidade de vida e aumento de sobrevida.

Espirometria

A espirometria costuma ser o exame de avaliação da função respiratória mais realizado, talvez pela facilidade da sua realização. Neste exame, podemos quantificar valores de volume, como a Capa-

cidade Vital Lenta (CV) ou Forçada (CVF), que, para os pneumologistas significa a quantidade de ar, em litros, postos para fora no final de uma expiração profunda e o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo de sopro (VEF1), que embora seja um valor medido em litros (portanto, volumétrico), por ter a peculiaridade de ter uma medida de tempo envolvida, isto é, o primeiro segundo do sopro, se torna também um valor de fluxo (L/seg.), além de outros valores de fluxo.

Os pacientes com *DMD*, por ter uma ineficácia da musculatura respiratória, costumam apresentar um padrão de restrição volumétrica à espirometria. Isto porque sua musculatura não consegue gerar volumes inspiratórios esperados e, conseqüentemente, a diminuição dos volumes expiratórios. Muito embora, o exame seja de importância fundamental, as perdas funcionais da musculatura respiratória podem preceder as quedas da Capacidade Vital (CV/CVF) (Paschoal, Villalba, Pereira) e (Polkey, Lyall, Green, Nigel Leigh, Moxham).

A espirometria, no entanto, pode nos fornecer sinais importantes, por exemplo, pesquisas referem que a falta de um Pico de Fluxo tem correlação com a presença de fraqueza muscular, podendo este achado anteceder a queda da CV (Chaudri, Liu, Hubbard, Jefferson, Kinnear). Quando realizamos a espirometria com o paciente sentado, como é o habitual e com ele deitado, se houver uma diferença $\geq 40\%$ das CVFs podemos suspeitar do comprometimento da força diafragmática. Em crianças com doenças neuromusculares uma diferença de apenas $\geq 7\%$ já devem ser encaradas como indicação de perdas diafragmáticas (Sharma). Uma CV ou CVF $< 50\%$ do predito é indicativo de fraqueza muscular acentuada, sendo uma indicação formal do início da ventilação não invasiva. Em pacientes com doenças neuromusculares uma queda de 15% da CVF num período de três meses também é um fator de suspeição. Pacientes com *DMD* que apresentem CV $< 1L$ possuem uma sobrevida reduzida. Além disso, valores de VEF1 $\leq 20\%$ do previsto estão associados à

hipercapnia em vigília (Togeiro, Fontes).

Pico de Fluxo/Peak-flow (PF)

O PF é um exame que deve ser repetido em todas as ocasiões em que formos avaliar a condição respiratória destes pacientes. Embora haja valores de referência para os pacientes, seus resultados são muito importantes para um acompanhamento longitudinal dos mesmos, assim quedas de PF, de forma constante, podem identificar muito precocemente os acometimentos da musculatura respiratória.

Pico de Fluxo da Tosse (PFT)

A tosse eficaz é consequência de volumes pulmonares efetivos e da normalidade da função neuromuscular (Freitas, Parreira, Ibiapina). Podemos avaliar a competência da tosse de várias maneiras, mas nenhuma tão direta quanto o Pico de Fluxo da Tosse.

Usando um medidor de Peak-flow, o paciente deve ser estimulado a tossir após uma inspiração profunda, anotando-se as medidas encontradas. Valores menores que 160 L/min são indicativos de tosse ineficaz. Já na presença de infecção respiratória, valores < 270 L/min já podem indicar a necessidade do uso de aparelhos de tosse assistida (Paschoal, Villalba, Pereira).

Pressões respiratórias máximas (inspiratórias e expiratórias) PImáx/PEmáx

A PImáx é um exame que mede efetivamente a força da musculatura inspiratória, enquanto, a PEmáx reflete a força da musculatura expiratória e a qualidade da tosse. O equipamento utilizado para a medida das pressões máximas são os manovacuômetros (Figura 1).

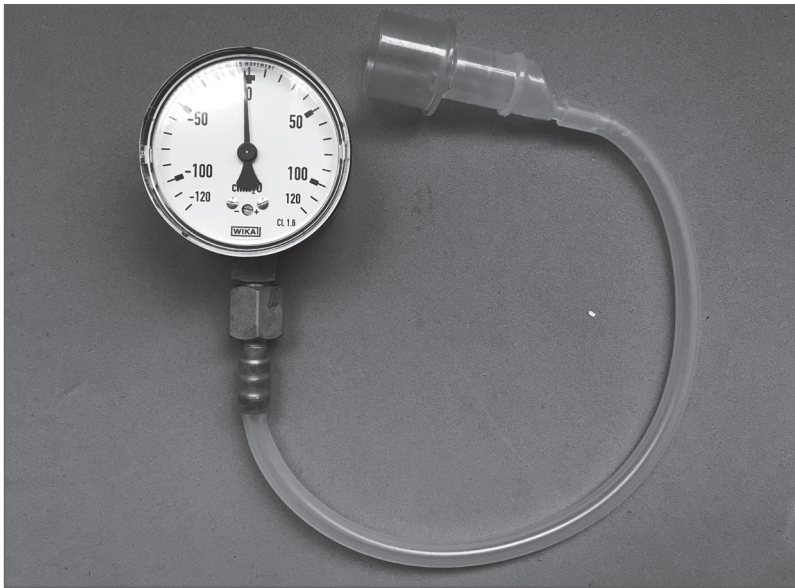


Figura 1: Medimos a $PI_{máx}$ partindo de uma expiração forçada, de modo contrário, a $PE_{máx}$ é medida após uma inspiração máxima (Dias, Chauvet, de Siqueira, Rufino) e (Levitzky). A presença de ortopneia e $PI_{máx} < -60$ cm H₂O é indicação do uso de VNI (Gruiss, Lechtzin). Valores de $PE_{máx} \leq 45$ cm H₂O estão relacionados a tosse ineficaz (Paschoal, Villalba, Pereira).

Polissonografia (PSG)

Como já dito, a prevalência dos distúrbios respiratórios do sono (DRS) entre os pacientes com Duchenne é muito alta, principalmente, a apneia obstrutiva do sono, então a avaliação do sono se torna fundamental. Existe recomendação formal de realização de uma PSG antes do paciente precisar de cadeiras de rodas e, posteriormente, a este evento, de forma anual. Essa é a recomendação, mas sabemos que isso não é realizado de forma rotineira, pois a

PSG é de difícil acesso. Recentemente, uma pesquisa mostrou que a oximetria noturna é um método capaz de realizar o diagnóstico da SAOS, mesmo em pacientes com doenças neuromusculares (Rodrigues, Neves, Moreira, Viana, Jr., Araújo Melo).

Devemos lembrar que cada manobra descrita, isolada, é menos importante do que o conjunto dos diversos testes, que compõem um painel mais rico e preciso na avaliação do paciente. Os valores de normalidade das manobras são importantes, mas uma avaliação longitudinal é muito mais relevante para as decisões médicas. As mudanças dos parâmetros de um paciente, ao longo do tempo, são muito mais importantes do que um valor discriminatório isolado.

É bastante comum uma preocupação maior com as forças inspiratórias, diante da possibilidade de insuficiência respiratória, porém o que muitos se esquecem é que pacientes com comprometimento da musculatura expiratória são mais sujeitos a infecções pulmonares. Pneumonias comunitárias simples, são uma enorme ameaça.

Júlio Rodrigues

Graduado em Medicina pela Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de Vitória. Pós graduação em Pneumologia na UNIRIO. Mestre e Doutor pela UNIRIO. Especialista em Pneumologia e Medicina do Sono ABS/SBPT. Professor de Pneumologia da UNIRIO.

Bibliografia

Bach JR, Turcios NL, Wang L. Respiratory Complications of Pediatric Neuromuscular Diseases. *Pediatric Clinics of North America.* 2021;68(1):177-91.

Caruso P, Albuquerque AL, Santana PV, Cardenas LZ, Ferreira JG, Prina E, et al. Diagnostic methods to assess inspiratory and expiratory muscle strength. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicação oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.* 2015;41(2):110-23.

Chaudri MB, Liu C, Hubbard R, Jefferson D, Kinnear WJ. Relationship between supramaximal flow during cough and mortality in motor neurone disease. *The European Respiratory Journal.* 2002;19(3):434-8.

Dias RM, Chauvet PR, de Siqueira HR, Rufino R. Testes de função respiratória: do laboratório à aplicação clínica com 100 exercícios para o diagnóstico: Atheneu; 2000.

Freitas FSd, Parreira VF, Ibiapina CdC. Clinical application of peak cough flow: a literature review. *Fisioterapia em Movimento.* 2010;23(3):495-502.

Gardner E, Gray DJ. Anatomia: estudo regional do corpo humano. Anatomia: estudo regional do corpo humano 1967. p.890.

Gruis KL, Lechtzin N. Respiratory therapies for amyotrophic lateral sclerosis: a primer. *Muscle & nerve.* 2012;46 (3):313-31.

Hall JE. Guyton y Hall. Tratado de fisiologia médica: Elsevier Health Sciences; 2011.

Katirji B, Kaminski HJ, Ruff RL. Neuromuscular disorders in clinical practice: Springer Science & Business Media; 2013.

Levitzky MG. Fisiologia pulmonar. Fisiologia pulmonar 2004. p. 277-.

Levitzky MG. Pulmonary Physiology (Lange Physiology Series): McGraw-Hill, New York; 2003.

Mangera Z, Panesar G, Makker H. Practical approach to management of respiratory complications in neurological disorders. *International journal of general medicine.* 2012;5:255-63.

Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG, Álvarez CM. Embriologia Clínica. Elsevier Rio de Janeiro; 2008.

Paschoal IA, Villalba WdO, Pereira MC. Insuficiência respiratória crônica nas doenças neuromusculares: diagnóstico e tratamento. *Jornal Brasileiro de Pneumologia : publicação oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.* 2007;33(1):81-92.

Polkey MI, Lyall RA, Green M, Nigel Leigh P, Moxham J. Expiratory muscle function in amyotrophic lateral sclerosis. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 1998;158(3):734-41.

Rodrigues Filho JC, Neves DD, Moreira GA, Viana ADC, Jr., Araújo-Melo MH. Nocturnal oximetry in the diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome in potentially hypoxic patients due to neuromuscular diseases. *Sleep medicine.* 2021;84:127-33.

Sharma GD. Pulmonary function testing in neuromuscular disorders. *Pediatrics.* 2009;123 Suppl 4:S219-21.

Togeiro SM, Fontes FH. [Sleep hypoventilation]. *Jornal Brasileiro de Pneumologia: publicação oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.* 2010;36 Suppl 2:47-52.

Parte III



Chegando ao coração da DMD

O coração – da cardioproteção ao tratamento da miocardiopatia dilatada

Dra. Ana Paula Cassetta

Estamos diante de uma distrofia muscular e como tal afeta toda musculatura esquelética.

Porém, anteriormente não víamos o coração como órgão em potencial a ser atingido pela *DMD*, pois a sobrevivência dos pacientes não permitia, já que o aparecimento da cardiomiopatia é mais tardio.

Mas nos últimos 30 anos, com a correta abordagem da fisioterapia respiratória e da pneumologia, a mortalidade foi reduzida e houve o aumento da expectativa de vida, permitindo que a repercussão cardiológica fosse observada.

A ausência da distrofina na célula do músculo cardíaco equipara-se à mesma fisiopatologia da musculatura esquelética. Como acontece? A ausência da distrofina leva a uma perda da integridade da membrana celular, exposição de seu conteúdo, elevação das enzimas cardíacas (o que pode ser interpretado como infarto do miocárdio) e finalmente à fibrose. No tecido muscular periférico, a falta da proteína leva à fraqueza muscular. No coração, esta alteração gera fibrose, o que reduz progressivamente a função diastólica seguida

da função sistólica, propiciando arritmia e levando ao quadro de insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Neste estágio, a insuficiência cardíaca é inexorável em torno da terceira década (Zipes, Libby, Braunwald, Bonow, Mann, Tomaselli).

A detecção mais rápida da *DMD* e do comprometimento cardiológico são fundamentais para o início precoce de medidas que visem à cardioproteção. A consulta ao cardiologista especializado em distrofias musculares deverá ser feita no momento do diagnóstico da distrofia.

Manifestações clínicas

As manifestações cardiológicas dos pacientes com *DMD* são pouco expressivas comparadas aos pacientes sintomáticos com ICC e que deambulam. Neste caso, o coração gera sintomas quando muito exigido, submetido a esforço. Nos pacientes com *DMD* e com inatividade física os sintomas podem ser distúrbios do sono, dor abdominal, náusea, vômitos, perda ponderal, além da dificuldade em tolerar as atividades diárias (Raman, Hor, Mazur, Cardona, He, Halnon). Temos que nos antecipar e buscar efetivamente estes sinais e sintomas e alertar os membros da equipe de saúde e os cuidadores.

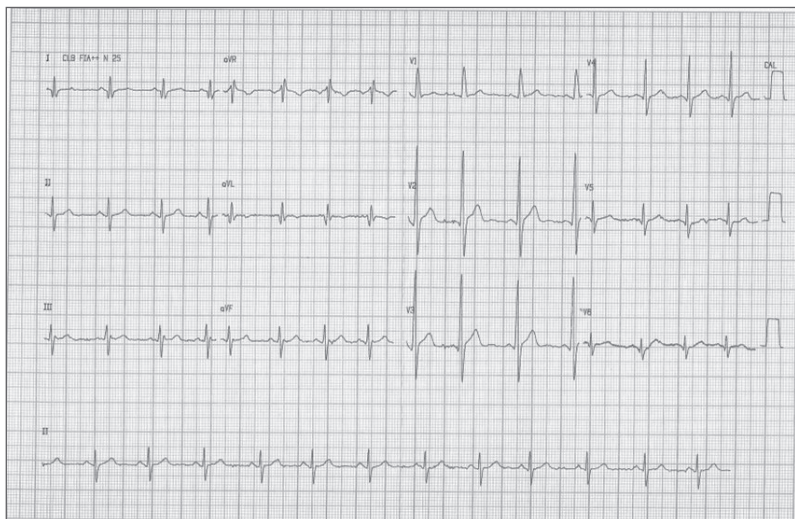
Exames complementares

Os exames cardiológicos são fundamentais. Primeiro para o diagnóstico da cardiomiopatia e segundo, para o acompanhamento evolutivo.

Na primeira consulta todos os pacientes têm que fazer o eletrocardiograma (ECG), exame físico e ecocardiograma. O ECG é o primeiro exame complementar a ser realizado nos pacientes com *DMD*, e apresenta-se anormal em 90% deles. É de baixo custo, indolor e pode ser repetido inúmeras vezes. O exame tem suas limitações na detecção da cardiomiopatia em sua fase inicial é assintomática,

mas pode já demonstrar os sinais de fibrose vistos ao ECO/RMC.

Acredita-se que as alterações eletrocardiográficas reflitam um dano seletivo da porção pósterior basal do ventrículo esquerdo, com extensão lateral, o que resulta em anormalidade na contração cardíaca, notada, primeiramente, na parede posterior livre, atrás da valva mitral (Raman, Hor, Mazur, Cardona, He, Halnon), (Adachi, Hashiguchi, Saito, Kashiwagi, Miyazaki, Kawai), (Masárová, Mojica-Pisciotti, Panovský, Kincl, Pešl, Opatřil).



Fonte: autora ECG com ondas R amplas em V1 e ondas Q profundas DI e aVL

Figura 1: Eletrocardiograma.

É o exame de eleição inicial para as arritmias e distúrbios de condução. O ECG típico apresenta aumento na amplitude da onda R nas derivações precordiais direitas (V1 e V2) com aumento da relação da onda R / onda S (R/S), além do aumento na profundidade da onda Q em precordiais esquerdas (V5 e V6) e nas derivações periféricas.

Outras alterações características incluem intervalo PR curto, hipertrofia ventricular direita, depressão do segmento ST (todas nas derivações laterais inferiores e esquerdas) e intervalo QT corrigido (QTc) prolongado também foram relatadas em alguns pacientes com DMD. Pode-se encontrar também taquicardia sinusal e inversão da onda T nas derivações precordiais de V1 a V6 (Adachi, Hashiguchi, Saito, Kashiwagi, Miyazaki, Kawai), (Masárová, Mojica-Pisciotti, Panovský, Kincl, Pešl, Opatřil), (Sadek, Mahmoud, El-Aal, Allam, El-Halim), (Araujo, Nardes, Fortes, Pereira, Rebel, Dias).

Após os 10 anos de idade poderemos solicitar a ressonância do coração. Nela conseguiremos melhor visualização do coração, sua função sistólica e quantificação de fibrose.

Sabemos que com o progredir da cardiomiopatia haverá mais fibrose e esta pode gerar arritmia grave. Portanto, a avaliação através do exame Holter de 24h que registra o ECG durante as atividades rotineiras é fundamental. Sendo assim, a positividade do exame nos leva a outra abordagem terapêutica. Este deverá ser repetido anualmente ou em menor tempo por indicação médica.

Como proceder com a cardioproteção? E o tratamento?

Os pacientes devem ser avaliados inicialmente pela equipe multiprofissional para verificação do estágio da doença e dos tratamentos em uso (ex: corticoides).

A avaliação cardiológica objetiva o melhor tratamento e a possível redução da progressão da cardiomiopatia. Durante a realização do ECG ou ECO qualquer evidência de anormalidade, a cardioproteção deverá ser iniciada. Observa-se que a partir dos 10 anos de idade a cardioproteção torna-se mais frequente. Não há um consenso sobre a idade correta do início da cardioproteção.

A preocupação com a função cardíaca na *DMD* sempre esteve presente. Em 2002, durante encontro internacional para o manuseio do envolvimento cardíaco na *DMD* e Distrofia Miotônica, já havia a proposta de se pesquisar a associação entre Perindopril, inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) e a Espironolactona,

antagonista da aldosterona. O resultado foi promissor e o uso destas medicações é o pilar da cardioproteção (Sanchez, Weitz, Gutierrez, Mestroni, Hanneman, Vargas).

Um resumo dos medicamentos utilizados para a cardioproteção está apresentado na tabela 1. Visando uma abordagem mais precoce da cardioproteção, os pacientes deverão ter sua primeira consulta cardiológica no momento do diagnóstico e repeti-la a cada ano.

A repetição visa a realização de exames cardiológicos de controle/diagnóstico para abordarmos possíveis alterações que mereçam início de medicação.

As medicações que são usadas para cardioproteção são as mesmas que para o tratamento da cardiomiopatia mas visa-se o miocárdio como grande foco. Portanto, os inibidores da enzima conversora da angiotensina e a antagonista da aldosterona (Espironolactona) são as drogas iniciais.

DROGA	INDICAÇÃO E QUANDO INICIAR	DOSAGEM	EFEITOS COLATER.
Captopril	Inibem o aumento das dimensões do coração.	0,3 - 0,5 mg/kg/dose em 3 tomadas	Ambos os medicamentos podem dar tosse.
Enalapril		(0,1 mg/kg/dia) em 1 a 2 doses ao dia	

9. O CORAÇÃO – DA CARDIOPROTEÇÃO
AO TRATAMENTO DA MIOCARDIOPATIA DILATADA

DROGA	INDICAÇÃO E QUANDO INICIAR	DOSAGEM	EFEITOS COLATER.
Espironolactona	Inibe fibrose cardíaca, deve ser iniciada logo que haja alteração em qualquer exame cardiológico.	1-3 mg/kg ao dia	Pode causar ginecomastia.
Carvedilol	Reduz a frequência cardíaca, o consumo de oxigênio pelo músculo e aumenta o limiar para as arritmias. Deve ser iniciado quando a fração de ejeção for < 50%	0,1 a 0,4 mg/kg/dia (máx. 1 mg/kg/dia), 2x	

Tabela 1: Medicamentos usados para o tratamento da Cardiomiopatia.

Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA)

Os IECAs são medicamentos clássicos para o tratamento da ICC de outras etiologias e passaram a integrar o arsenal das dro-

gas a serem usadas na prevenção e tratamento da cardiomiopatia. O mecanismo de ação deste grupo de medicamentos envolve o antirremodelamento miocárdico com preservação das dimensões das cavidades ou redução dos diâmetros quando já aumentados. O Perindopril, conforme citado, foi o primeiro IECA a ser utilizado em pacientes com *DMD* e demonstrou segurança e eficácia. Outros IECAs como Ramipril e Enalapril também já foram estudados na doença. No Brasil, as drogas mais utilizadas são o Captopril em pelo menos 2 a 3 doses diárias (0,3 – 0,5 mg/kg/dose) dose usual de 12,5 mg 2 vezes ao dia e o Enalapril (0,1 mg/kg /dia) em 1 a 2 doses ao dia. O principal efeito colateral é a tosse e podemos substituir por Losartana com a dosagem de 6 a 16 anos: 20 a 50 kg 25 a 50 mg e maiores de 50 kg: até 100mg.

O início do uso de IECA é sugerido na literatura por volta de 10 anos de idade ou assim que se identificarem sinais de fibrose miocárdica nos exames de imagem cardíaca. Alguns autores sugerem o início mais precoce destas medicações em pacientes assintomáticos e com exames normais. Esta conduta deve ser discutida com a família individualmente (Birnkranz, Bushby, Bann).

Antagonistas da aldosterona

Os antagonistas da aldosterona como Eplerenone e a Espironolactona são medicamentos fundamentais para o manejo da cardiomiopatia. São drogas que atuam na prevenção da formação da fibrose na musculatura cardíaca e demonstraram redução na progressão da ICC. O Eplerenone possui a mesma eficácia que a Espironolactona, porém, ainda não está disponível no Brasil (Sanchez, Weitz, Gutierrez, Mestroni, Hanneman, Vargas). Em recente revisão sistemática foi comprovado mais uma vez que a Espironolactona consegue reduzir a progressão da cardiomiopatia, e a dose preconizada é de 1-3 mg/kg ao dia em dose única e chegando na dose máxima de 25 mg ao dia (Siegel, Olivieri, Gordish-Dressman, Spurney).

O efeito adverso mais comum da espironolactona é a ginecomastia que quando sintomática ou incomodativa, deverá ser suspensa. Este efeito ocorre com o Eplerenone.

Betabloqueadores

Inicialmente, acreditava-se que o uso de betabloqueadores em pacientes com *DMD* poderia ser similar ao de pacientes com ICC de outra etiologia. Entretanto, seu uso está direcionado ao tratamento daqueles pacientes que já desenvolveram a ICC, com ou sem sintomas de *DMD* (Oreto, Vita, Mandraffino, Carerj, Calabrò, Mangano). O uso para cardioproteção em assintomáticos é controverso - há estudos com o Propranolol e Metoprolol que justificam seu uso. Quando associados aos IECA apresentam uma tendência à redução da progressão da ICC. A dose recomendada de Carvedilol é de 0,1 a 0,4mg/kg dia (máx. 1mg/kg/dia), 2x ao dia. Não deverão ser usados em pacientes com histórico de asma, elevados graus de bloqueios cardíacos e sua suspensão requer redução progressiva da dosagem, nunca retirando subitamente, em especial com dosagens maiores pois pode haver taquicardia reflexa.

Diferentemente da condução de outras cardiomiopatias, o uso dos betabloqueadores não parecem reduzir a mortalidade quando na *DMD*. (Ferizovic, Summers, Zárate), (Song, Zhang, Wang, Zhang, Sun, Yu X), (Siddiqui, Alsaied, Henson, Gandhi, Patel, Khoury).

Ivabradina

A Ivabradina é uma antagonista dos canais de sódio que reduz a frequência cardíaca (diminuindo o consumo de oxigênio pelo miocárdio), aumenta o tempo diastólico e a tolerância aos esforços. Seu uso em crianças está sendo pesquisado desde 2016 (Santos, Costa, Travessa, Bombig, Fonseca, Luna Filho), (Mavrogeni, Markoussis-Mavrogenis, Papavasiliou, Kolovou), (Blau), (Yoo, Cho, Chun, Kim, Lee, Shin).

A dose recomendada da Ivabradina é de 2,5mg 2x ao dia até 7,5 mg 2x ao dia. É uma droga promissora para aqueles que não toleram os betabloqueadores ou em associação a estes, porém, seu uso ainda está limitado à pesquisa.

Transplante e desfibrilador-cardioversor implantável

A cardiomiopatia evolui com fibrose e disfunção ventricular, fontes importantes de eventos arrítmicos. Portanto, devemos investigar o aparecimento de arritmias complexas em pacientes acima dos 10 anos de idade, aquelas que colocam em risco a vida dos pacientes, como a taquicardia ventricular sustentada de possível evolução para fibrilação ventricular e morte súbita. Nestes casos, o uso do dispositivo CDI (Cardioversor-Desfibrilador Implantável) é indicado (Birnkrant, Bushby, Bann). O transplante cardíaco apresenta melhores resultados quando indicado para pacientes com as funções motoras e respiratórias preservadas ou pouco alteradas (Bourke, Watson, Muntoni, Spinty, Roper, Guglieri).

Ana Paula Cassetta

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO. Título de Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia SBC. Mestre em Cardiologia pela UFF. Doutora em Medicina/Clínica médica pela UFRJ. Pós-graduação em Direitos Humanos pela PUC-RS. Prof Associada Responsável pelas Disciplinas de Cardiologia e Medicina do sono da UNIRIO. Responsável pelo ambulatório de Distrofias Musculares e Coração do Hospital Gaffrée e Guinle.

Bibliografia

Adachi K, Hashiguchi S, Saito M, Kashiwagi S, Miyazaki T, Kawai H, et al. Detection and management of cardiomyopathy in female dystrophinopathy carriers. *J Neurol Sci.* 2018 Mar;386:74–80.

Adorisio R, Mencarelli E, Cantarutti N, Calvieri C, Amato L, Cicenia M, et al. Duchenne Dilated Cardiomyopathy: Cardiac Management from Prevention to Advanced Cardiovascular Therapies. *J Clin Med.* 2020 Oct 1;9(10):3186.

Araujo APQC, Nardes F, Fortes CPDD, Pereira JA, Rebel MF, Dias CM, et al. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 2: rehabilitation and systemic care. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2021 Dec 21];76(7):481–9. Available from: <http://www.scielo.br/j/anp/a/JnZn9PBZ4vRqvZ7Xg9RZbKR/?lang=en>.

Blau HM. Cell therapies for muscular dystrophy. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Sep 25 [cited 2021 Dec 21];359(13):1403–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18815403/>.

Birnbrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* 2018;17(4):347–361. doi:10.1016/S1474-4422(18)30025-5.

Bonnet D, Berger F, Jokinen E, Kantor PF, Daubeney PEF. Ivabradine in Children With Dilated Cardiomyopathy and Symptomatic Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Sep;70(10):1262–72.

Bourke JP, Watson G, Muntoni F, Spinty S, Roper H, Guglieri M, et al. Randomised placebo-controlled trial of combination ACE inhibitor and beta-blocker therapy to prevent cardiomyopathy in children with Duchenne muscular dystrophy? (DMD Heart Protection Study): a protocol study. *BMJ Open.* 2018 Dec;8(12):e022572.

De Benedittis G, Della Rosa G, D’Ettore E, Piscitelli P, Distante A, de Gregorio C. Effect of Ivabradine in dilated cardiomyopathy from Duchenne muscular dystrophy: A chance for slowing progression of heart failure? *Int J Cardiol.* 2016 Nov;223:286–8.

Dittrich S, Graf E, Trollmann R, Neudorf U, Schara U, Heilmann A, et al. Effect and safety of treatment with ACE-inhibitor Enalapril and β -blocker metoprolol on the onset of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy - a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Dec 10;14(1):105.

Fayssol A. Which place for ivabradine in Duchenne muscular dystrophy with heart failure? *Int J Cardiol.* 2016 Nov;223:768–9.

Ferizovic N, Summers J, de Zárate IBO, et al. Prognostic indicators of disease progression in Duchenne muscular dystrophy: a literature review and evidence synthesis. *PLoS One.* 2022;17(3): e0265879, Received: 8 December 2021 Revised: 10 July 2022 Accepted: 17 July 2022.

Kipke J, Birnkrant DJ, Jin JB, Aneja A, Bahler RC. A systematic review of pharmacologic therapies for the cardiomyopathy of Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol.* 2021 Apr 23;56(4):782–95.

Masárová L, Mojica-Pisciotti ML, Panovský R, Kincl V, Pešl M, Opatřil L, et al. Decreased Global Strains of LV in Asymptomatic Female Duchenne Muscular Dystrophy Gene Carriers Using CMR-FT. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021 May;14(5):1070–2.

Mavrogeni S, Markousis-Mavrogenis G, Papavasiliou A, Kolovou G. Cardiac involvement in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *World J Cardiol [Internet].* 2015 [cited 2021 Dec 21];7(7):410. Available from: /pmc/articles/PMC4513493/McCulloch MA, Lal AK, Knecht K, Butts RJ, Villa CR, Johnson JN, et al. Implantable Cardioverter Defibrillator Use in Males with Duchenne Muscular Dystrophy and Severe Left Ventricular Dysfunction. *Pediatr Cardiol.* 2020 Jun 10;41(5):925–31.

Mirea O, Duchenne J, Voigt JU. Recent advances in echocardiography: strain and strain rate imaging. *F1000Research [Internet].* 2016 [cited 2021 Dec 21];5. Available from: /pmc/articles/PMC4856110/

Oreto L, Vita GL, Mandraffino G, Carerj S, Calabrò MP, Manganaro R, et al. Impaired myocardial strain in early stage of Duchenne muscular dystrophy: its relation with age and motor performance. *Acta Myol [Internet].* 2020 [cited 2021 Dec 21];39(4):191. Available from: /pmc/articles/PMC7783425/

Panovský R, Pešl M, Máchal J, Holeček T, Feitová V, Juříková L, et al. Quantitative assessment of left ventricular longitudinal function and myocardial deformation in Duchenne muscular dystrophy patients. *Orphanet J Rare Dis [Internet].* 2021 Dec 1 [cited 2021 Dec 21];16(1):1–9. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-021-01704-9>.

Papa AA, D'Ambrosio P, Petillo R, Palladino A, Politano L. Heart transplantation in patients with dystrophinopathic cardiomyopathy: Review of the literature and personal series. *Intractable Rare Dis Res.* 2017;6(2):95–101.

Raman S V, Hor KN, Mazur W, Cardona A, He X, Halnon N, et al. Stabilization of Early Duchenne Cardiomyopathy With Aldosterone Inhibition: Results of the Multicenter AIDMD Trial. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2021 Dec 21];8(19). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/JAHA.119.013501>.

Ryan TD, Taylor MD, Mazur W, Cripe LH, Pratt J, King EC, et al. Abnormal circumferential strain is present in young Duchenne muscular dystrophy patients. *Pediatr Cardiol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2021 Dec 21];34(5):1159–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23358912/>.

Sadek AA, Mahmoud SM, El-Aal MA, Allam AA, El-Halim WIA. Evaluation of cardiac functions in children with Duchenne Muscular Dystrophy: A prospective case-control study. *Electron Physician*. 2017;9(11):5732-5739. Published 2017 Nov 25. doi:10.19082/5732.

Sanchez F, Weitz C, Gutierrez JM, Mestroni L, Hanneman K, Vargas D. Cardiac MR Imaging of Muscular Dystrophies. *Curr Probl Diagn Radiol* [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 21]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33551194/>.

Santos MAB, Costa FDA, Travessa AF, Bombig MTN, Fonseca FH, Luna Filho B, et al. Distrofia muscular de Duchenne: análise eletrocardiográfica de 131 pacientes. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2010 [cited 2021 Dec 21];94(5):620–4. Available from: <http://www.scielo.br/j/abc/a/Sjh86X4CBBmc9JRKJmm39Ch/?lang=pt>.

Siddiqui S, Alsaied T, Henson SE, Gandhi J, Patel P, Khoury P, et al. Left Ventricular Magnetic Resonance Imaging Strain Predicts the Onset of Duchenne Muscular Dystrophy-Associated Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2020 [cited 2021 Dec 21];13(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33190531/>.

Siegel B, Olivieri L, Gordish-Dressman H, Spurney CF. Myocardial Strain Using Cardiac MR Feature Tracking and Speckle Tracking Echocardiography in Duchenne Muscular Dystrophy Patients. *Pediatr Cardiol* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2021 Dec 21];39(3):478–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29188318/>.

Song G, Zhang J, Wang X, Zhang X, Sun F, Yu X. Usefulness of speckle-tracking echocardiography for early detection in children with Duchenne muscular dystrophy: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Cardiovasc Ultrasound* [Internet]. 2020 Jul 10 [cited 2021 Dec 21];18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32650783/>.

Yoo WH, Cho MJ, Chun P, Kim KH, Lee JS, Shin YB. The evolution of electrocardiographic changes in patients with Duchenne muscular dystrophies. *Korean J Pediatr* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2021 Dec 21];60(6):196. Available from: [/pmc/articles/PMC5500388/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35500388/).

Zipes DP, Libby P, Braunwald E, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* [Internet]. Elsevier; 2019. Available from: <https://books.google.com.br/books?id=CJyjqEACAAJ> Cardioprotective medication in Duchenne muscular dystrophy: a single-centre cohort study Janneta Kisel^{1,2^}, Emily Ballard¹, Eui-Sik Suh^{1,2}, Nicholas Hart¹, Stam Kapetanakis¹, Shelley Srivastava¹, Philip Marino¹, Patrick Murphy^{1,2}, Joerg Steier¹. Prognostic factors, disease course, and treatment efficacy in Duchenne muscular dystrophy: A systematic review and meta-analysis Fabio J. Weber MD^{1*} | Tsogyal D. Latshang MD^{1,2*} | Manuel R. Blum MD^{3,4} | Malcolm Kohler MD^{1,5} | Maria M. Wertli MD, PhD^{3,6} *Muscle & Nerve*. 2022;66:462–470.

As mães portadoras, como diagnosticar e tratar

*Eduarda Vieira Rodrigues e
Dr. Fábio de Souza*

Como já foi abordado em capítulos anteriores, sabemos que a *Distrofia Muscular de Duchenne (DMD)*, assim como a *Distrofia Muscular de Becker (BMD)*, é uma doença genética ligada ao cromossomo X causada por variantes patogênicas no gene que codifica a proteína distrofina. Na grande maioria dos casos, como ocorre com esse padrão de herança, os sintomas clínicos clássicos estão restritos aos pacientes do sexo masculino. As mulheres que possuem a variante patogênica (em um único alelo) são chamadas “portadoras assintomáticas”. Isso é classicamente justificado, embora não totalmente, por um fenômeno há muito tempo descrito como inativação do cromossomo X (Lyon). No entanto, existem casos em que mulheres portadoras apresentam sintomas que podem variar desde fraqueza muscular leve, elevação assintomática dos níveis de creatinofosfoquinase (CPK), até manifestações mais graves incluindo miocardiopatia dilatada (Ogata, Nakagawa, Hamabe, Hattori). Essas pacientes são denominadas na literatura como “portadoras manifestantes” (Ishizabi, Kobayashi, Adachi, Matsumura, Moser,

Emery, Vogt). Por sua vez, o acometimento do coração em mulheres portadoras pode variar desde alterações subclínicas, percebidas por métodos de imagem, até casos graves de insuficiência cardíaca. Além disso, a incidência de cardiopatia aumenta com a idade e pode ocorrer sem sintomas musculares esqueléticos, necessitando de adequado rastreio para o diagnóstico (Hoogerwaard, Bakker, Ippel, Oosterwijk, Politano, Nigro, Petretta), (Schade, Hoogerwaard, Dekker, Standaar).

Prevalência de cardiopatia

Em razão do padrão de herança discutido, sabemos que mulheres portadoras de mutação no gene *DMD* não são convencionalmente consideradas pacientes, apesar do fato bem conhecido que algumas desenvolvem miocardiopatia dilatada e, consequentemente, sintomas de insuficiência cardíaca (Adachi, Hashiguchi, Saito, Kashiwagi). Porém, quando procuramos pela prevalência de “cardiopatia” como termo amplo, encontramos grande variação reportada na literatura. Isso porque a definição de envolvimento e manifestação de doença cardíaca é bastante heterogênea, incluindo desde alterações vistas ao eletrocardiograma (ECG) como ondas Q na parede lateral (como descrito em pacientes do sexo masculino) até dilatação com ou sem redução da função do ventrículo esquerdo (VE). Dessa forma, encontram-se taxas igualmente discrepantes dependendo dos critérios utilizados (Adachi, Hashiguchi, Saito, Kashiwagi), (Ueda, Kawai, Adachi, Naruo).

Tomando por base estudos de coorte (Politano), com período de acompanhamento de 3 a 10 anos, descreveram 10,9% de miocardiopatia (18 casos em 164 avaliados) em mulheres italianas acima de 15 anos, incluindo *DMD* e *BMD*, utilizando critérios entre os quais estavam fração de ejeção (FE) < 45%, presença de hipocinesia e dilatação do VE. Considerando apenas mulheres portadoras da mutação do gene *DMD* a prevalência de miocardiopatia dilatada foi 9,3% (12 casos em 128 avaliados) com aumento para 15,6% em pa-

cientes acima dos 50 anos. Nesse mesmo estudo foram reportados resultados de biópsia do miocárdio com demonstração de mosaicismos (onde são vistos miócitos normais associados com células sem distrofina) em 8 pacientes incluindo 7 com cardiopatia. Durante o período de seguimento do estudo, 4 pacientes portadoras *DMD* morreram (idade 58,7 anos em média), incluindo dois por insuficiência cardíaca e registro de um paciente com morte súbita aos 42 anos. (Politano, Nigro, Petretta). Em outro estudo de corte com 99 portadoras (60 *DMD* e 39 *BMD*) acompanhadas durante uma média de 9 anos, utilizando critérios de dilatação do VE e fração de encurtamento < 30%, foram identificadas 10 casos de miocardiopatia dilatada entre as pacientes com mutação para *DMD* (16,6%) com idade entre 32 a 60 anos (Schade, Hoogerwaard, Dekker, Standaar).

Outros estudos transversais utilizando ecocardiografia também reportaram prevalências semelhantes (em torno de 10 a 20%), porém sempre variando de acordo com os critérios utilizados. Em 2017, um estudo conduzido no Reino Unido reportou disfunção ventricular em 13% de mulheres *DMD* e *BMD* considerando FE < 55%, porém, se utilizado o parâmetro FE < 40%, a prevalência foi 2,9% no mesmo grupo avaliado (McCaffrey, Guglieri, Murphy, Bushby).

Vale destacar que, em geral, são demonstrados dados conjuntos de pacientes portadoras de mutações para ambas distrofinopatias, entretanto, cardiopatia é mais comumente reportada em mulheres com variantes patogênicas associadas com a *DMD* quando comparadas com a *BMD* (Florian, Rösch, Bietenbeck, Engelen), (Solheim, Fornander, Raja, MØgelvang).

Fibrose determinada por ressonância cardíaca

A busca por métodos diagnósticos precoces e maior sensibilidade na detecção de acometimento cardíaco subclínico, de forma não invasiva, nos leva-nos aos estudos com Ressonância Magnética Cardíaca (RMC). Associada com a técnica do Realce Tardio com

utilização de Gadolínio (RTG), é possível a detecção e avaliação da progressão da fibrose que ocorre no músculo cardíaco de mulheres portadoras assim como ocorre em pacientes do sexo masculino com *DMD* (Florian, Rösch Bietenceck, Engelen), (Florian, Shomanova; Bietenbeck, Chatzantonis), (Lang, Shugh, Mazur, Sticka).

O padrão de acometimento mais comum descrito na RMC é do realce tardio de padrão não isquêmico, subepicárdico, envolvendo a parede ínfero-lateral (previamente, descrita como posterior) havendo, inclusive, demonstração histopatológica demonstrando áreas de miocárdio sem distrofina (Floria, Ludwig, Ong, Klingel).

A cardiopatia assintomática pode ser detectada mais cedo pela RMC com RTG do que pela ecocardiografia convencional e nesse aspecto pode estar justificada quando disponível para avaliação desse grupo de mulheres (Adachi, Hashiguchi, Saito, Kashiwagi), (Iwase, Takao, Akaike, Adachi). Note-se que não estamos falando do diagnóstico ou da prevalência de miocardiopatia, porém de algum grau de acometimento do miocárdio, sendo que as alterações no RTG foram descritas entre 40 a 70% de mulheres portadoras de *DMD* assintomáticas (Florian, Rösch, Bietenbeck, Engelen), (Mavrogeni, Markousis-Mavrogenis, Papavasiliou, Papadopoulos), (Sohlheim, Fornander, Raja, MØgelvang). Importante ressaltar que o prognóstico desses achados subclínicos não está definido.

Novas evidências surgem trazendo o estudo da deformação do miocárdio com speckle-tracking, associado com a ecocardiografia ou RMC, que também demonstra evolução na sensibilidade para o diagnóstico precoce do envolvimento cardíaco. No atual momento em que vivemos esse parece ser o próximo passo.

Avaliação por RMC do strain longitudinal, circunferencial e radial, foram significativamente menores em um grupo de portadoras de *DMD*, idade média próxima aos 40 anos, comparado com o grupo controle. De forma bem simples pode-se dizer que anormalidades sutis da movimentação do miocárdio que não podem ser detectadas visualmente, podem ser identificadas pela avaliação do

strain com a vantagem de não utilizar contraste (Adachi, Hashiguchi, Saito, Kashiwagi). Importante ressaltar que todas as técnicas e métodos disponíveis podem ser complementares e serem utilizados de acordo com sua disponibilidade e condições clínicas de cada paciente. Embora a RMC tenha maior sensibilidade, ela é pouco disponível quando comparada ao ecocardiograma que também pode fornecer informações sobre acometimento precoce (Kincl, Panořský, Peřl, Máchal).

Outra observação interessante é a demonstração de correlação entre o padrão de fibrose observado entre mulheres portadoras e seus familiares homens. Se o parente masculino apresentar cardiomiopatia, houve um terço de chance dessa portadora ter envolvimento cardíaco, com o mesmo padrão de fibrose miocárdica que seus parentes masculinos, embora a quantidade de RTG evidenciado em homens foi mais extensa do que nas portadoras. Esses fatores reforçam a hipótese de que o acometimento cardíaco abrange um grande espectro fenotípico que, provavelmente, depende da quantidade total de proteína distrofina/status. O caráter progressivo da cardiomiopatia também é encontrado ao avaliar mães e filhas portadoras, onde o RTG foi mais extenso nas mães. Esse dado reforça que além do teste genético, é importante realizar investigação cardíaca nas portadoras, especialmente as que têm parentes masculinos com cardiomiopatia (Florian, Rösch, Bietenceck, Engelen).

Tratamento

Não existem estudos clínicos de grande escala sobre intervenção miocárdica em pacientes do sexo feminino como inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), β -bloqueadores ou corticosteróides e, portanto, não há evidências definitivas orientando o manejo e tratamento de mulheres portadoras de mutações no gene *DMD* (Adachi, Hashiguchi, Saito, Kashiwagi), (Ishizaki, Kobayashi, Adachi, Matsumura). Dessa forma, as melhores evidências que temos estão baseadas em estudos realizados em pacientes do

sexo masculino (Araujo, Nardes, Fortes, Pereira), (Duboc, Meune, Lerebours, Devaux), (Duboc, Meune, Pierre, Wahbi).

Até aqui a principal terapêutica para retardar a progressão da fibrose e evolução da cardiopatia baseia-se no bloqueio do sistema renina-angiotensina aldosterona, sobretudo, com inibidores da ECA (Silva, Magalhães, Meira, Rassi). Além disso, de forma geral, como em outras etiologias, é esperado que o prognóstico das mulheres portadoras dependa da gravidade da cardiomiopatia. No entanto, há poucos relatos sobre o prognóstico de pacientes do sexo feminino nesse contexto. O único artigo publicado até o momento foi um relatório britânico que investigou a sobrevida e as causas de morte em mulheres familiares de pacientes com *DMD/BMD*. Esse estudo não sugeriu redução da expectativa de vida ou aumento do risco de morte cardíaca nesse grupo (Holloway, Wilcox, Dean).

Recomendações

Avaliação cardiológica é indicada para mulheres adultas portadoras assintomáticas de mutações no gene da *DMD*. Recomenda-se uma avaliação cardíaca inicial incluindo ECG e imagem não invasiva, preferencialmente RMC, quando disponível. A orientação mais atual é de uma vigilância contínua com avaliação cardiológica a cada 3-5 anos quando a avaliação inicial for negativa (Birnkrant, Bushby, Bann, Apkon). Isso é relevante pois as portadoras assintomáticas e sem disfunção sistólica significativa podem ter algum grau de comprometimento subclínico da função sistólica e, somente por meio de exames de triagem essas alterações podem ser encontradas. Entretanto, estudos de longo prazo são necessários para avaliar o prognóstico e o efeito de terapêuticas cardioprotetoras nesse grupo de mulheres.

Pontos-chave

- 1- Embora classicamente conhecidas como “assintomá-

ticas”, mulheres portadoras de variações patogênicas no gene *DMD* podem apresentar sinais e manifestar sintomas de doença cardíaca.

2- A expressão fenotípica mais característica consiste em miocardiopatia dilatada. A definição de cardiopatia é heterogênea. De forma geral, a prevalência descrita na literatura encontra-se em torno de 10 a 20%.

3- O rastreio de acometimento cardíaco com RMC e/ou ecocardiografia associada com speckle-tracking são mais sensíveis e encontram-se alteradas em um percentual maior de mulheres portadoras *DMD*. Porém, o significado clínico e o prognóstico de achados subclínicos em mulheres assintomáticas não estão claros.

4- A exemplo do que ocorre em pacientes do sexo masculino, a principal terapêutica para retardar a progressão da fibrose e evolução da cardiopatia em mulheres baseia-se no uso de inibidores da ECA.

5- Recomenda-se avaliação cardíaca inicial em portadoras adultas incluindo ECG e imagem não invasiva, preferencialmente RMC, quando disponível. O acompanhamento cardiológico deve ser mantido a cada 3 - 5 anos.

Eduarda Vieira Rodrigues

Graduanda do curso de Medicina- Escola de Medicina e Cirurgia - UNIRIO. Bolsista Iniciação Científica, IC-UNIRIO (2021/2022), PIBIC-CNPq (2022/2023).

Fábio de Souza

Professor Adjunto de Cardiologia - Departamento de Medicina Especializada, Escola de Medicina e Cirurgia - UNIRIO. Graduado em Medicina pela Escola de Medicina e Cirurgia - UNIRIO. Título de especialista pela Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC . Mestrado e Doutorado em Clínica Médica - UFRJ. Pós-doutorado em Cardiologia-InCor/USP.

Bibliografia

Adachi, K; Hashiguchi, S; Saito, M; Kashiwagi, S. et al. Detection and management of cardiomyopathy in female dystrophinopathy carriers. *J Neurol Sci*, 386, p. 74-80, 03 2018.

Araujo, A. P. Q. C; Nardes, F; Fortes, C. P. D.D; Pereira, J. A. et al. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 2: rehabilitation and systemic care. *Arq Neuropsiquiatr*, 76, n. 7, p. 481-489, Jul 2018.

Birnbrant, D. J; Bushby, K; Bann, C.M.; Apkon, S. D. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol*, 17, n. 5, p. 445-455, 05 2018.

Duboc, D.; Meune, C; Lerebours, G; Devaux, J. Y. et al. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol*, 45, n. 6, p. 855-857, Mar 2005.

Duboc, D.; Meune, C.; Pierre, B; Wahbi, K. et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years39; follow-up. *Am Heart J*, 154, n. 3, p.596-602, Sep 2007.

Florian, A.; Ludwig, A.; Ong, P.; Klingel, K. et al. Cause of cardiac

disease in a female carrier of Duchenne muscular dystrophy: myocarditis versus genetic cardiomyopathy without skeletal myopathy? *Circulation*, 129, n. 18, p. e482-484, May 06 2014.

Florian, A.; Rösch, S.; Bietenbeck, M.; Engelen, M. et al. Cardiac involvement in female Duchenne and Becker muscular dystrophy carriers in comparison to their first-degree male relatives: a comparative cardiovascular magnetic resonance study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 17, n. 3, p. 326-333, Mar 2016.

Florian, A. R.; Shomanova, Z.; Bietenbeck, M.; Chatzantonis, G. et al. Occurrence of Cardiovascular Events and Progression of Cardiomyopathy in Muscular Dystrophy Patients: A CMR-Based Study. *JACC Cardiovasc Imaging*, Jun 2020.

Holloway, S. M.; Wilcox, D.E.; Wilcox, A.; Dean, J. C. et al. Life expectancy and death from cardiomyopathy amongst carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy in Scotland. *Heart*, 94, n. 5, p. 633-636, May 2008.

Hoogerwaard, E. M.; Bakker, E.; Ippel, P.F.; Oosterwijk, J.C. et al. Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy among carriers in The Netherlands: a cohort study. *Lancet*, 353, n. 9170, p. 2116-2119, Jun 19 1999.

Ishizaki, M.; Kobayashi, M.; Adachi, K.; Matsumura, T. et al. Female dystrophinopathy: Review of current literature. *Neuromuscul Disord*, 28, n. 7, p. 572-581, 07 2018.

Iwase, T.; Takao, S.; Akaike, M.; Adachi, K. et al. Diagnostic utility of cardiac magnetic resonance for detection of cardiac involvement in female carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Heart Asia*, 2, n. 1, p. 52-55, 2010.

Kincl, V.; Panovský, R.; Pešl, M.; Máchal, J. et al. Echocardiographic signs of subclinical cardiac function impairment in Duchenne dystrophy gene carriers. *Sci Rep*, 10, n. 1, p. 20794, 11 27 2020.

Lang, S.M.; Shugh, S.; Mazur, W.; Sticka, J.J. et al. Myocardial Fibrosis and Left Ventricular Dysfunction in Duchenne Muscular Dystrophy Carriers Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Pediatr Cardiol*, 36, n. 7, p. 1495-1501, Oct 2015.

Lyon, M.F. LYONISATION OF THE X CHROMOSOME. *Lancet*, 2, n. 7317, p. 1120-1121, Nov 23 1963.

Mavrogeni, S.I.; Markousis-Mavrogenis, G.; Papavasiliou, A.; Papadopoulos, G. et al. Cardiac Involvement in Duchenne Muscular

Dystrophy and Related Dystrophinopathies. *Methods Mol Biol*, 1687, p. 31-42, 2018.

Mccaffrey, T.; Guglieri, M.; Murphy, A. P.; Bushby, K. et al. Cardiac involvement in female carriers of duchenne or becker muscular dystrophy. *Muscle Nerve*, 55, n. 6, p. 810-818, 06 2017.

Moser, H.; Emery, A. E. The manifesting carrier in Duchenne muscular dystrophy. *Clin Genet*, 5, n. 4, p. 271-284, 1974.

Moser, H.; Vogt, J. Letter: Follow-up study of serum-creatine-kinase in carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Lancet*, 2, n. 7881, p. 661-662, Sep 14 1974.

Ogata, H.; Nakagawa, H.; Hamabe, K.; Hattori, A. et al. A female carrier of Duchenne muscular dystrophy complicated with cardiomyopathy. *Intern Med*, 39, n. 1, p. 34-38, Jan 2000.

Politano, L.; Nigro, V.; Nigro, G.; Petretta, V. R. Development of cardiomyopathy in female carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies. *JAMA*, 275, n. 17, p. 1335-1338, May 1996.

Schade Van Westrum, S. M.; Hoogerwaard, E. M.; Dekker, L.; Standaar, T. S. et al. Cardiac abnormalities in a follow-up study on carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neurology*, 77, n. 1, p. 62-66, Jul 05 2011.

Silva, M. C.; Magalhães, T. A.; Meira, Z. M.; Rassi, C. H. et al. Myocardial Fibrosis Progression in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy: A Randomized Clinical Trial.

Jama Cardiol, 2, n. 2, p. 190-199, 02 01 2017.

Solheim, T.; Fornander, F.; Raja, A. A.; MØgelvang, R. et al. Cardiac Involvement in Women With Pathogenic Dystrophin Gene Variants. *Front Neurol*, 12, p. 707838, 2021. Ueda, Y.; Kawai, H.; Adachi, K.; Naruo, T. et al. [Cardiac dysfunction in female gene carriers of Duchenne muscular dystrophy]. *Rinsho Shinkeigaku*, 35, n. 11, p. 1191-1198, Nov 1995.

Aspectos ecocardiográficos da *Distrofia Muscular de Duchenne*

Dr. Wilson Braz

A *Distrofia Muscular de Duchenne* (DMD) é uma doença muscular recessiva ligada ao cromossomo X caracterizada por uma progressiva fraqueza muscular resultando em uma morte precoce. É a causa mais comum de distrofia muscular, comprometendo um em cada 3.800 a 5.000 nascidos do sexo masculino. O defeito do gene da distrofina provoca a ausência da proteína distrofina do citoesqueleto muscular que leva à doença muscular esquelética, respiratória e cardíaca. Historicamente, a causa de mortalidade mais comum na *Distrofia Muscular de Duchenne* é a insuficiência respiratória. A análise das curvas de sobrevivência demonstram o impacto da ventilação noturna, que deslocou a média de idade da mortalidade de 14,4 anos na década de 60 para a média de idade de 25,3 anos na década de 90 (Eagle). Com o avanço das técnicas de suporte respiratório, a cardiomiopatia assume um papel de destaque no contexto da morbidade e da mortalidade devido à presença de insuficiência cardíaca e de arritmias (Politano). A doença cardíaca representa a causa primária de mortalidade em mais de 20% dos pacientes com *DMD*. No período de 1961 a 2006,

II. ASPECTOS ECOCARDIOGRÁFICOS DA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

835 pacientes com *DMD* foram acompanhados pelo *Naples Centre of Cardiomyology and Medical Genetics*, para avaliar o aumento de sobrevida com a ventilação noturna combinada com um melhor manuseio do envolvimento cardíaco, através das décadas (grupo 1 – nascidos entre 1961 e 1970; grupo 2 – entre 1971 e 1980; e, grupo 3 – entre 1981 e 1990). Houve melhora significativa na taxa de sobrevida década a década nas idades de 20 anos, que passou de 23,3% dos pacientes do grupo 1 para 54% nos pacientes do grupo 2 e para 59,8% nos pacientes do grupo 3 ($p < 0,001$); e nas idades de 25 anos, passou de 13,5% dos pacientes do grupo 1 para 31,6% nos pacientes do grupo 2 e para 49,2% nos pacientes do grupo 3 ($p < 0,001$), que pode ser observado na Figura 1.

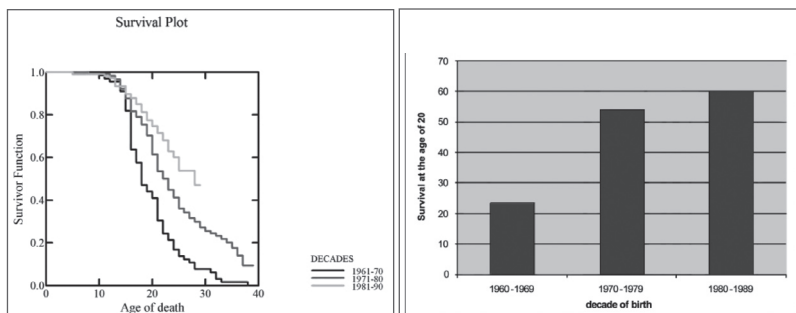


Figura 1: À esquerda, curvas de sobrevida de Kaplan-Meier demonstrando a sobrevivência nas décadas de 1960 a 1990. À direita, sobrevida aos 20 anos de idade, de acordo com a década do nascimento. (Politano et al, 2012).

As causas de morte foram ambas cardíacas e respiratórias, com prevalência das respiratórias até os anos 80. A média das mortes cardíacas foi de 19,6 anos (variação de 13,4 a 27,5), com aumento da idade nos últimos 15 anos. A média das mortes respiratórias foi de 17,7 anos (variação de 11,6 a 27,5) nos pacientes sem suporte ventilatório, e de 27,9 anos (variação de 23 a 38,6) nos pacientes

que foram beneficiados com suporte ventilatório (Figura 2). Uma crítica que pode ser feita, sem qualquer demérito a esse excelente trabalho, é a avaliação dos critérios para o diagnóstico da disfunção ventricular, tendo em vista que os métodos de imagem não invasiva adquiriram um grande avanço tecnológico. A partir da década de 90, ou seja, após a janela temporal da coorte, houve uma melhora substancial na aquisição e processamento de imagens não invasivas, tanto do ecocardiograma quanto da ressonância nuclear magnética.

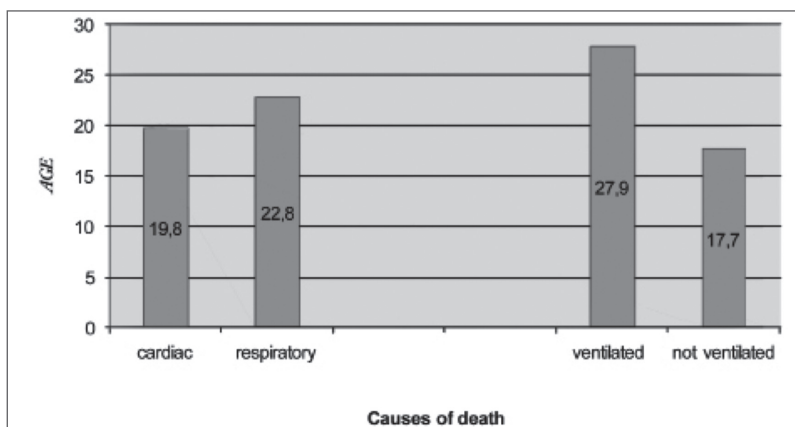


Figura 2: Causas de mortes em pacientes com DMD. À esquerda, média de idade para causas cardíacas e respiratórias. À direita, média de idade de morte em pacientes ventilados versus não ventilados. (Politano et al, 2012).

Spurney e colaboradores estudaram a história natural da *DMD* com base apenas em achados da ecocardiografia para a detecção de cardiomiopatia. A média de idade para o desenvolvimento de cardiomiopatia foi de 16,4 anos, baseado no último registro ecocardiográfico. Nessa coorte, o exame de ecocardiograma foi realizado

II. ASPECTOS ECOCARDIOGRÁFICOS DA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

em 231 de um total de 340 pacientes, e em apenas 174 foi obtida a fração de ejeção do ventrículo esquerdo; portanto, o exame de ecocardiograma foi subutilizado, assim como a cardiomiopatia foi também subtratada (Spurney).

A identificação precoce do comprometimento cardíaco é essencial para o estabelecimento de uma terapêutica adequada. Os pacientes com diagnóstico de *DMD* apresentam uma menor prevalência de aumento do ventrículo esquerdo, somente 30% destes pacientes possuem sintomas cardíacos no momento do diagnóstico. No entanto, há uma tendência do aumento da taxa de tratamento ao longo das últimas décadas, com aumento da mortalidade da cardiomiopatia da *DMD* em relação a outras cardiomiopatias dilatadas (McNally).

As complicações cardiovasculares representam uma das principais causas de morbidade e mortalidade dos indivíduos com *DMD*. A deficiência de distrofina no coração manifesta-se na forma de cardiomiopatia, e com a progressão da doença, ocorre o desenvolvimento de insuficiência cardíaca e aumenta o risco de morte súbita por arritmias malignas (Birnkrant). Quando os indivíduos com Duchenne não são acompanhados por um cardiologista precocemente ocorrem desfechos clínicos piores. O manuseio cardíaco pode ser um desafio devido à limitação da classificação de insuficiência cardíaca da *New York Heart Association* em avaliar a tolerância ao exercício nos pacientes *DMD* que possuem doença cardíaca associada a doença músculo esquelética.

Os sinais e sintomas de insuficiência cardíaca podem estar subestimados devido à inatividade dos pacientes com *DMD*. Uma estratégia pró-ativa para diagnóstico e tratamento é essencial para melhorar a duração e qualidade de vida. O cardiologista deve participar de uma equipe multidisciplinar com experiência em tratar a insuficiência cardíaca associada à doença neuromuscular, além de imagem cardiovascular não invasiva.

Na fase precoce, a avaliação cardíaca deve incluir a história da doença atual, a história patológica progressiva e o exame físico. O ele-

trocardiograma e a imagem não invasiva são recomendados para avaliar a função cardíaca, identificar alterações anatômicas e do ritmo cardíaco. A Ressonância Magnética Nuclear (RMN) cardíaca é a modalidade de imagem não invasiva de escolha, apesar de indivíduos jovens não colaborarem com o procedimento. Consequentemente, a ecocardiografia é recomendada até a idade de 6 a 7 anos, pois nesta faixa etária a RMN cardíaca é geralmente realizada com o uso de anestesia. Os portadores de *DMD* devem ser submetidos a uma avaliação cardíaca anual, incluindo o eletrocardiograma, um exame de imagem não invasiva, mesmo os indivíduos assintomáticos, devido ao risco de disfunção ventricular esquerda.

A alteração cardíaca se torna bastante prevalente próximo da segunda década de vida, podendo a cardiopatia se instalar ainda durante a adolescência. A prevalência de fibrose miocárdica nos pacientes com *DMD* é maior nos segmentos inferior, inferolateral e anterolateral, indicando uma associação regional nos dados obtidos pela RMN cardíaca com realce tardio do tecido miocárdico com gadolínio (Bilchick). O realce tardio com gadolínio é uma ferramenta para identificar as áreas com fibrose segmentar nos pacientes com *DMD*. Porém, o uso de imagem de strain miocárdico pode demonstrar alterações segmentares precoces e permitir uma avaliação miocárdica sem a necessidade de contraste com gadolínio.

Ao comparar o *strain* circunferencial dos segmentos médios no eixo curto paraesternal, tanto em pacientes com realce tardio positivo quanto negativo, foi observado a superioridade do exame realizado pela RMN para avaliar os segmentos ântero lateral e inferolateral em relação ao ecocardiograma transtorácico, com relação ao segmento inferior ambos foram semelhantes (Siegel). A maioria dos pacientes com *DMD* que são atendidos no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) apresentam uma realidade sócio-econômica que dificulta a aquisição de exame de RMN cardíaca, no entanto, o HUGG dispõe de ecocardiografia com aplicativo para avaliação da deformidade miocárdica, o chamado *strain*. Através da

inteligência artificial, o método permite o cálculo do percentual de deformidade das fibras longitudinais, circunferenciais e radiais, e a detecção de alterações endocárdicas segmentares. Uma importante limitação para a aplicação do método é a presença de deformidade torácica associada à progressão da doença osteomuscular. Quanto mais avançada a doença maior a dificuldade técnica para a obtenção de imagens com boa qualidade, especialmente nos cortes apicais do ecocardiograma. Isto impacta especialmente na análise que é realizada pelo aplicativo da inteligência artificial.

A seguir, alguns casos de pacientes com *DMD* do HUGG foram selecionados para ilustrar o método. Clinicamente, os meninos com *DMD* são assintomáticos ao nascimento. A dificuldade de locomoção inicia-se nos primeiros 3 anos de vida. Em média, o diagnóstico de *DMD* ocorre aos 4 anos, próximo da idade de início da sintomatologia. Nesse estágio da doença, o exame do ecocardiograma pode apresentar uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) normal, assim como os volumes cardíacos normais. No entanto, a avaliação da deformação miocárdica, através do método de *strain* longitudinal global e com o auxílio de inteligência artificial, pode demonstrar discretas alterações em território subendocárdico, imperceptíveis do ponto de vista clínico ou mesmo ao exame de imagem convencional. Um exemplo desta situação pode ser observado na Figura 3.

Em consequência da rápida progressão da doença, os pacientes com *DMD* podem ficar restritos a cadeiras de rodas em idades precoces, próximo aos 10 anos de vida. Nessa fase, não há manifestação de sintomas cardíacos devido a baixa necessidade de aptidão cardiorrespiratória para execução das atividades diárias, e, a maioria dos indivíduos com *DMD* possui uma função ventricular preservada. No entanto, surgem os primeiros sinais de fibrose miocárdica subendocárdica, que podem ser detectados em métodos de imagem como a ressonância nuclear magnética e o ecocardiograma com *strain* (Figura 4).

Em uma fase avançada pode ser observada a presença de dis-

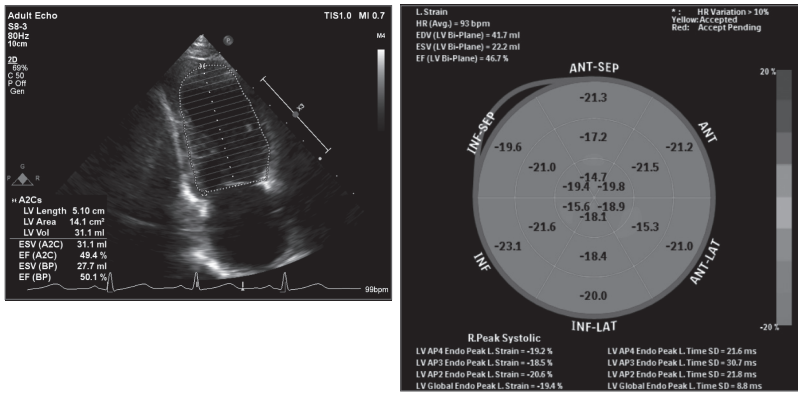


Figura 3: Ecocardiograma de menino portador de DMD com 5 anos de idade. À esquerda, imagem de corte apical com avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) pelo método de Simpson demonstrando uma FEVE de 50%, considerada normal. À direita, a inteligência artificial foi utilizada para calcular a deformação miocárdica de 18 segmentos do ventrículo esquerdo. Considerando como parâmetro de normalidade o valor abaixo de -18% (valor de referência do fabricante do aparelho), observa-se a presença de quatro segmentos discretamente alterados (médio e apical da parede ântero-septal, apical da parede inferior, e, médio da parede ântero-lateral), o que provoca uma discreta diferença na tonalidade do mapa polar; contudo, esta alteração não é o suficiente para alterar o valor global, que se encontra dentro da normalidade (Global Longitudinal Strain [GLS] de -19,4%). Imagens cedidas pelo Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle.

função sistólica e alterações de fibrose e remodelamento miocárdico com dilatação do ventrículo esquerdo. Os aspectos de fibrose nas paredes inferior, ínfero-lateral e ântero-lateral descritos na RMN cardíaca podem ser identificados no *strain* circunferencial global (figura 5).

II. ASPECTOS ECOCARDIOGRÁFICOS DA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

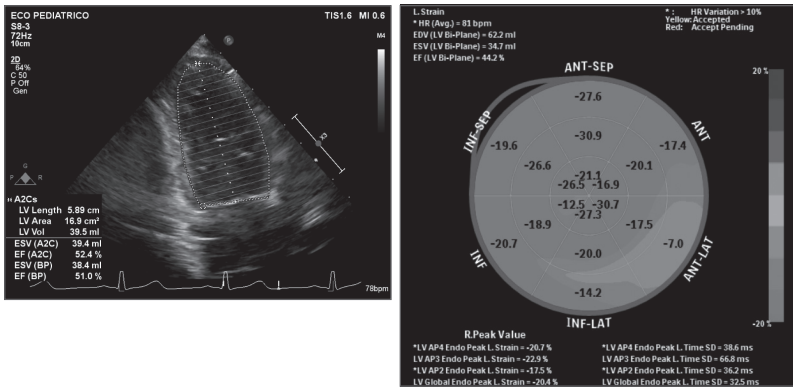


Figura 4: Ecocardiograma de menino portador de DMD com 10 anos de idade. À esquerda, imagem de corte apical com avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) pelo método de Simpson demonstrando uma FEVE de 51%, considerada normal. À direita, a inteligência artificial foi utilizada para calcular a deformação miocárdica de 18 segmentos do ventrículo esquerdo. Considerando como parâmetro de normalidade o valor abaixo de -18% (valor de referência do fabricante), observa-se a presença de cinco segmentos alterados (basal e médio da parede ânterolateral, basal da parede infero-lateral, e, apicais das paredes inferior e anterior), o que provoca uma diferença na tonalidade do mapa polar, principalmente no segmento basal ântero-lateral; contudo, esta alteração não é o suficiente para alterar o valor global, que se encontra dentro da normalidade (Global Longitudinal Strain [GLS] de -20,4%). Imagens cedidas pelo Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Gaffrêe e Guinle.

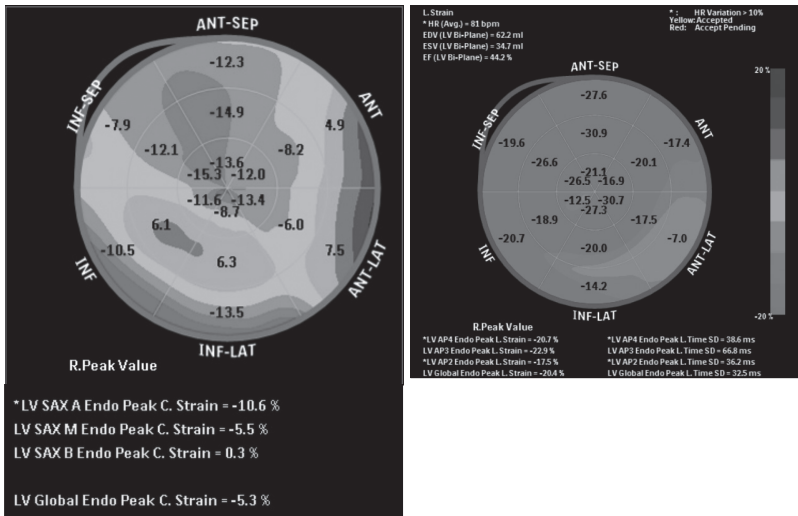


Figura 5: Ecocardiograma de um adulto portador de DMD com 29 anos de idade. À direita, a inteligência artificial foi utilizada para calcular a deformação miocárdica das fibras circunferenciais de 18 segmentos do ventrículo esquerdo. Considerando como parâmetro de normalidade o valor abaixo de -18% (valor de referência do fabricante), observa-se a alteração de todos os segmentos, o que provoca uma diferença na tonalidade do mapa polar, principalmente nos segmentos basais anterior e ântero-lateral, e, os segmentos médios das paredes infero-lateral e inferior (Global Circunferential Strain [GCS] de $-5,3\%$). À esquerda, observa-se a alteração de quase todos os segmentos (com exceção dos apicais infero-lateral e inferior), mais acentuada nos segmentos basais das paredes anterior, infero-lateral e inferior, e, os segmentos médios das paredes ântero-lateral e infero-lateral (Global Circunferential Strain [GCS] de $-6,6\%$). Além dessas alterações, observa-se um aumento nos volumes sistólicos do VE e fração de ejeção reduzida (FEVE de 21%) pelo método de Simpson. Imagens cedidas pelo Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle.

II. ASPECTOS ECOCARDIOGRÁFICOS DA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

Enfim, a ecocardiografia apresentou grandes avanços nas últimas décadas. O desenvolvimento de novas técnicas e a utilização de inteligência artificial disponibilizam um vasto campo de pesquisa para compreensão dos problemas e auxílio tanto no tratamento, quanto no aumento de sobrevida dos indivíduos com Duchenne.

Wilson Braz

Médico cardiologista do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Residência médica de Clínica Médica e de Cardiologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Título de Especialista em Clínica Médica pelo CREMERJ. Título de Especialista em Medicina Intensiva pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). Título de Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). Mestre em Cardiologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Doutor em Cardiologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Bibliografia

Bilchick, KC; Salermo, M; Plitt, D et al. Prevalence and distribution of regional scar in dysfunctional myocardial segments in Duchenne muscular dystrophy. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2011 Mar 11;13(1):20.

Birnkrant, DJ; Bushby, D; Bann, CM et al. Diagnosis

and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* 2018 April ; 17(4): 347–361.

Eagle, M; Baudouin, SV; Chandler, C et al. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord.* 2002 Dec;12(10):926-9.

Loboda, A; Dulak, J. Muscle and cardiac therapeutic strategies for Duchenne muscular dystrophy: past, present, and future. *Pharmacological Reports.* 2020 72:1227–1263.

McNally, EM; Kaltman, JR; Benson, DW et al. Contemporary Cardiac Issues in Duchenne Muscular Dystrophy. *Circulation.* 2015; 131: 1590-1598.

Politano, L; Passamano, L; Taglia, A et al. Improvement of survival in Duchenne Muscular Dystrophy: retrospective analysis of 835 patients. *Acta Myologica.* 2012 Oct; 31(2):121-5.

Siegel, B; Olivieri, L; Gordish-Dressman, H et al. Myocardial Strain Using Cardiac MR Feature Tracking and Speckle Tracking Echocardiography in Duchenne Muscular Dystrophy Patients. *Pediatr Cardiol.* 2018 Mar;39(3):478-483.

Spurney, C; Shimizu, R; Hache, LP et al. CINRG Duchenne Natural History Study demonstrates insufficient diagnosis and treatment of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2014 August ; 50(2): 250–256.

A ressonância cardíaca

Dr. Eduardo Tassi

A Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) é o exame de imagem de escolha para avaliação estrutural, anatômica e funcional do coração. Um protocolo típico de exames de RMC engloba, dependendo da sua indicação clínica, várias sequências de exames para estudar desde anatomia, função, perfusão além da presença de fibrose e/ou edema, não sendo nenhuma dessas avaliações excludentes.

Nos últimos 30 anos, todas as diretrizes de indicação de exames de imagem selecionaram a RMC como exame padrão-ouro para todas essas avaliações, excetuando análise de valvas e anatomia coronariana.

Como é o exame

Um exame típico de RMC inicia com uma sequência rápida estática de alta-resolução de sangue-escuro para avaliar a anatomia cardiovascular seguida de sequência de cine-RM em eixo-longo e eixo curto dos ventrículos para avaliação da função ventricular global e

segmentar através de imagens de alta resolução cardíacas em movimento para análise detalhada da contração e relaxamento cardíacos.

As imagens de cine-RM permitem tanto análise qualitativa quanto quantitativa da função cardíaca. A análise qualitativa tipicamente inclui a interação hemodinâmica entre as câmaras do coração através dos eixos curto e longo e avaliação da movimentação global e regional das paredes do ventrículo esquerdo e direito.

Para avaliação de anormalidades na função segmentar, cada um dos 17 segmentos do ventrículo esquerdo (nomeados igualmente ao utilizado no ecocardiograma) são categorizados em hipercinético, normocinético, hipocinético, acinético ou discinético.

A análise quantitativa das imagens de cine-RM no pós-processamento permite a obtenção do volume diastólico final e sistólico final sendo possível então obter também a fração de ejeção biventricular, débito cardíaco, massa de VE e volume sistólico. A fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) mensurada através da RMC é o cálculo mais fidedigno e de valor prognóstico nas mais variadas doenças cardiovasculares e é um indicador de disfunção cardíaca quando abaixo de 50%.(Lorenz)

Após essas sequências é injetado o meio de contraste gadolínio para avaliação da presença ou ausência de fibrose miocárdica. É sabido que a RMC consegue detectar com extrema acurácia áreas de fibrose que outrora passavam despercebidas por qualquer outro método não-invasivo, principalmente, em infartos subendocárdicos e também pequenos focos de fibrose típicos de doenças como miocardites e cardiomiopatias dilatadas não-isquêmicas (Assomull, Marholdt). O gadolínio é um contraste extra-celular e caso haja algum desarranjo na matriz celular tais como cicatrizes de fibrose, inflamação ou hipertrofias assimétricas será detectado através da sequência de pulso chamada realce tardio que realça sua presença nas imagens de ressonância. Desta forma, o miocárdio normal aparece preto, mas regiões com cicatrizes ou fibroses ficam brancas (“hiperintensas”). As imagens em realce tardio são adquiridas nas

mesmas localizações segmentares das de cine-RM. A porcentagem dos 17 segmentos cardíacos acometidos e extensão da transmuralidade (epicárdica, mesocárdica, endocárdica ou transmural) de cada segmento é usada para classificar a gravidade do envolvimento da fibrose presente.

Desvantagens

Apneia

Para realização do exame de RMC com qualidade é necessária a colaboração do paciente que realizará pausas respiratórias (apneias) curtas entre 4 a 8 segundos várias vezes para a aquisição de todas as sequências. Apesar de ser capaz de fornecer todas as informações ditas na introdução deste capítulo, quanto mais sequências acrescentamos, obviamente, aumenta-se o tempo de exame. Um exame “enxuto” com informações anatômicas, de função e detecção de fibrose demora cerca de 20 minutos para ser realizado e um exame completíssimo, cerca de 45 minutos - o que pode se tornar proibitivo em doenças que causem alteração da mecânica ventilatória como em pacientes com *Distrofia Muscular de Duchenne (DMD)* ou mesmo em crianças menores de 7 anos que terão dificuldades em colaborar conscientemente com o exame. Há protocolos atualmente em que se consegue adquirir a RMC com “respiração livre” (free-breathing acquisition) o que permite a realização em pacientes com dificuldade em manter apneia, contudo o tempo de máquina aumenta consideravelmente.

Claustrofobia

O exame de RMC é realizado exclusivamente em máquinas de alto campo e todas são fechadas, o que pode ocasionar sensação de claustrofobia em cerca de 3% dos pacientes.

A claustrofobia varia em graus, sendo que alguns pacientes conseguem superar o medo com ansiedade controlável e outros não conseguem realizar o exame. O uso de sedativos ou até mesmo anestesia geral deve ser avaliado com rigoroso cálculo de risco-benefício.

Grande ímã

A RMC é um grande ímã que forma imagens através do magnetismo elétrico dos átomos de hidrogênio do nosso corpo, logo, é proibitivo a entrada de qualquer material ferro-magnético na sala de ressonância, tais como cadeiras de roda, balas de oxigênio convencionais e aparelhos de Bipap, itens utilizados por alguns pacientes com *DMD*.

A RMC em Duchenne

Os estudos de RMC em Duchenne são iniciais, contudo, bem promissores. É sabido que a principal causa de morte atualmente na *DMD* é a morte cardíaca, seja arritmogênica ou por disfunção ventricular esquerda. Estudos de coorte com RMC demonstram que a FEVE diminui cerca de 2% ao ano (Hagenbuch). A presença de hipocinesia segmentar é frequente na evolução da cardiomiopatia na *DMD* com a parede ínfero-lateral basal sendo a mais acometida (Brunklau).

A presença de realce tardio na *DMD* é encontrada em estágios posteriores no processo da doença. Parece que a presença de realce tardio indica uma queda mais rápida da FEVE ao longo do tempo

do que em pacientes sem fibrose detectável pelo método (Tandon). Estudos iniciais apontam que o uso crônico de corticoesteróides são associados com um aumento mais lento de segmentos com realce tardio detectável (Tandon). A região mais comumente acometida pela fibrose também é a parede ínfero-lateral basal com uma distribuição epicárdica. Em doenças mais progressivas, a fibrose geralmente progride para a parede ântero-lateral, inferior e ínfero-septal de segmentos basais e, mais tardiamente, mediais. (Puchalski)

Sequências emergentes em RMC

As imagens de cine-RM e realce tardio são as sequências de pulso de RMC mais amplamente disponíveis para avaliar a estrutura e a função cardíaca. Elas são clinicamente eficazes no diagnóstico da disfunção ventricular e detecção de fibrose que estão presentes em estágios intermediários e tardios no processo da doença, mas nenhuma das duas técnicas é um método eficaz para identificar a disfunção cardíaca oculta antes de evidência aberta de doença cardíaca ou o início dos sintomas do paciente. A cine-RM avalia a FEVE, mas vários estudos recentes não conseguiram identificar uma diferença significativa na FEVE entre coortes combinadas na *DMD* no final da infância ou no início da adolescência, ou uma diferença significativa entre a FEVE em estudos longitudinais (Tandon, Hagenbuch).

Da mesma forma, a presença de realce tardio representa evidências de fibrose e aumento do risco de disfunção ventricular esquerda e arritmias (Finsterer), mas raramente é encontrado em pacientes com *DMD* infantes e não serve como um indicador eficaz do envolvimento cardíaco precoce.

Strain miocárdico por RMC

No contexto da RMC, o strain mede a porcentagem de encurtamento de uma região de tecido dentro do miocárdio entre dois pontos de tempo no ciclo cardíaco, normalmente entre a diástole

final e sístole de pico (deformação miocárdica). O pico de tensão circunferencial sistólico da parede é medida em porcentagem do encurtamento do miocárdio através de uma imagem em cine-RM do plano de eixo curto do ventrículo esquerdo e estudos iniciais evidenciam uma promessa clínica na identificação de doença cardíaca precoce (Götte). Estudos incipientes apoiam a hipótese de que o strain pela RMC pode diferenciar pacientes com *DMD* com disfunção cardíaca oculta de voluntários saudáveis. O strain também pode rastrear o declínio progressivo na função cardíaca na *DMD* com mais eficácia do que a FEVE. (Hor, Hagenbuch, Ashford).

Esses resultados sugerem que o strain miocárdico pela RMC é um biomarcador sensível de disfunção ventricular antes mesmo do aparecimento de FEVE reduzida ou fibrose detectável (Ryan, Hor2, Lang).

Mapa T1

As sequências de pulso de RMC emergentes da microestrutura cardíaca dependem dos mecanismos de contraste específicos do tecido miocárdico e são governados por constantes de tempo de relaxamento chamados T1 e T2, que descrevem as taxas de recuperação da magnetização longitudinal e decaimento da magnetização transversal, respectivamente. O tecido normal e patológico (por exemplo, fibrótico, infiltração gordurosa ou edema) exibem tempos de relaxamento diferentes entre si e essas diferenças podem ser usadas para diagnosticar doenças, avaliar a gravidade do envolvimento e monitorar a resposta à terapia.

A presença de realce é tipicamente um resultado tardio e também é semi-quantitativo e incapaz de representar claramente a fibrose difusa, se presente. Mais recentemente, as técnicas rápidas de mapeamento de T1 surgiram quantitativamente para medir seus valores no nível de pixel (nível celular). O Mapa-T1 possui capacidade de capturar mudanças miocárdicas anteriores à fibrose detectável

devido ao aumento da deposição de colágeno por causa dos danos celulares na cardiomiopatia em comparação com os achados do realce tardio (Haaf). Ademais, estudos recentes evidenciam que o grau de fibrose detectável pelo Mapa-T1 possui uma correlação inversa com a FEVE (Starc).

Mapa T2

Enquanto o Mapa-T1 avalia o grau de fibrose miocárdica, o Mapa-T2 pode ajudar a determinar o nível de inflamação, edema e infiltração de gordura presentes no músculo afetado. Essas alterações histopatológicas aumentam o tempo de relaxamento em T2 e, portanto, o Mapa-T2 pode ajudar a capturar o grau do envolvimento miocárdico na *DMD* em quadros bem iniciais (Wansapura). E pode ser utilizado não somente no músculo cardíaco, como também na musculatura esquelética periférica (coxas e/ou braços) (Gaur).

Conclusão

A RMC desempenha um papel cada vez mais importante no diagnóstico e no atendimento clínico na *DMD*, devido à sua capacidade de caracterizar mudanças progressivas na massa cardíaca, volume e função global e segmentar. A RMC também se destaca em caracterizar mudanças regionais na função cardíaca, detecção de fibrose miocárdica e várias medidas de remodelação microestrutural. As sequências de pulso convencionais incluem mensuração precisa de volumes ventriculares, massas, fração de ejeção biventricular e presença ou ausência de fibrose miocárdica através da técnica do realce tardio, contudo essas medidas são resultados tardios com efeito prognóstico válido quando presentes, entretanto sem muito valor quando a FEVE esteja preservada e com ausência de fibrose.

As sequências de pulso emergentes da RMC procuram detectar a remodelação microestrutural do miocárdio através da presença de fibrose extracelular precoce através do Mapa-T1 e do uso do

Mapa-T2 como marcador de inflamação/edema, assim como a avaliação do strain miocárdico como marcador precoce da disfunção ventricular na *DMD*.

Essas sequências de pulso podem fornecer informações do envolvimento incipiente cardíaco na *DMD* que poderão ser utilizadas como ferramentas de avaliação da eficácia de terapias emergentes. Contudo o impacto clínico destas novas sequências de pulso ainda carece de maiores estudos.

A RMC é exame padrão-ouro para avaliação da função ventricular e detecção de fibrose miocárdica. Alteração segmentar, disfunção ventricular e detecção de fibrose miocárdica progressiva são esperadas na evolução da *DMD*.

Sequências de pulso emergentes na RMC são capazes de detectar disfunção ventricular precoce e fibrose intersticial antes mesmo da queda da FEVE ou da presença de fibrose miocárdica. Strain miocárdico pela RMC é ferramenta precoce para avaliar a disfunção ventricular antes da queda da FEVE.

Mapa-T1 avalia a fibrose miocárdica intersticial de forma anterior à presença do realce tardio.

Mapa-T2 avalia o grau de inflamação/edema tanto no músculo esquelético quanto no miocárdio.

Eduardo Tassi

Chefe do Departamento de Cardiologia do Hospital
Universitário Gaffrée e Guinle - UNIRIO.

Bibliografia

Ashford M, Liu W, Lin S et al. Occult cardiac contractile

dysfunction in dystrophin-deficient children revealed by cardiac magnetic resonance strain imaging. *Circulation* 112(16), 2462–2467 (2005).

Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M, et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(10):1977-85.

Brunklaus A, Parish E, Muntoni F et al. The value of cardiac MRI versus echocardiography in the pre-operative assessment of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 19(4), 395–401 (2015).

Finsterer J, Stollberger C. The heart in human dystrophinopathies. " *Cardiology* 99(1), 1–19 (2003).

Gaur L, Hanna A, Bandettini WP, Fischbeck KH, Arai AE, Mankodi A. Upper arm and cardiac MRI in Duchenne muscular dystrophy. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 3(12), 948–955 (2016).

Götte MJ, Germans T, Rüssel IK. et al. Myocardial strain and torsion quantified by cardiovascular magnetic resonance tissue tagging. *J. Am. Coll. Cardiol.* 48(10), 2002–2011 (2006).

Hagenbuch SC, Gottliebson WM, Wansapura J et al. Detection of progressive cardiac dysfunction by serial evaluation of circumferential strain in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am. J. Cardiol.* 105(10), 1451–1455 (2010).

Haaf P, Garg P, Messroghli DR, Broadbent DA, Greenwood JP, Plein S. Cardiac T1 mapping and extracellular volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 18(1), 89 (2016).

Hor KN, Wansapura J, Markham LW et al. Circumferential strain analysis identifies strata of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 53(14),

1204–1210 (2009).

Lang SM, Shugh S, Mazur W et al. Myocardial fibrosis and left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy carriers using cardiac MRI. *Pediatr. Cardiol.* 36(7), 1495–1501 (2015).

Lorenz C. The range of normal values of cardiovascular structures in infants, children, and adolescents measured by MRI. *Pediatr. Cardiol.* 21(1), 37–46 (2000).

Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U, Kim RJ. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *European heart journal.* 2005;26(15):1461-74.

Puchalski MD, Williams RV, Askovich B et al. Late gadolinium enhancement: precursor to cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy? *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 25(1), 57–63 (2009).

Ryan TD, Taylor MD, Mazur W et al. Abnormal circumferential strain is present in young Duchenne muscular dystrophy patients. *Pediatr. Cardiol.* 34(5), 1159–1165 (2013).

Hor KN, Kissoon N, Mazur W et al. Regional circumferential strain is a biomarker for disease severity in duchenne muscular dystrophy heart disease: a cross-sectional study. *Pediatr. Cardiol.* 36(1), 111–119 (2015).

Starc JJ, Moore RA, Rattan MS et al. Elevated myocardial extracellular volume fraction in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr. Cardiol.* 38(7), 1485–1492 (2017).

Tandon A, Villa CR, Hor KN et al. Myocardial fibrosis burden predicts left ventricular ejection fraction and is associated with age and steroid treatment duration in Duchenne muscular dystrophy. *J. Am. Heart Assoc.* 4(4), e001338 (2015).

Wansapura JP, Hor KN, Mazur W et al. Left ventricular T2 distribution in Duchenne muscular dystrophy. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 12(1), 14 (2010).



Rua Ferreira Lima, 127, loja,
CEP: 88015-420 – Florianópolis — SC
Telefone: (48) 9 8427-6999 | 9 9151-4721
E-mail: contato@construtoresdememorias.com.br
www.construtoresdememorias.com.br



REALIZAÇÃO



PATROCÍNIO



PHILIPS

APOIO

