

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE: REVISÃO DE LITERATURA*Ellen Budel¹, Flávia Del Claro²***Resumo**

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é doença genética hereditária que está ligada ao cromossomo X e afeta principalmente indivíduos do sexo masculino. Em geral, os sintomas clínicos iniciam-se na infância e dentre as alterações funcionais destaca-se o enfraquecimento muscular que pode acometer inclusive os músculos respiratório e cardíaco. As crianças portadoras da DMD apresentam sinais característicos conhecidos como sinais de Gowers. As alterações nas fibras musculares podem ser analisadas em exames de diagnóstico por imagem, como a Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e a Ultrassonografia (US) por exemplo, e em exames laboratoriais. O objetivo deste trabalho é apresentar os principais exames destinados ao diagnóstico da DMD e de comparar os métodos entre si quanto a sua eficácia diagnóstica, assim como comparar alguns tipos de tratamentos. Apesar da DMD não ter cura a avaliação do desenvolvimento da doença auxilia na sobrevivência dos indivíduos portadores da patologia. Os exames laboratoriais possibilitam a identificação de alterações na fase inicial da doença assim como os exames de imagem, dentre os quais destacam-se a Densitometria Mineral Óssea (DMO) e a ressonância Magnética Nuclear (RMN). Tratamentos como a fisioterapia e a hidroterapia associados às técnicas cirúrgicas podem contribuir de forma a lentificar os processos degenerativos musculares.

Palavras-chave: Distrofia Muscular de Duchenne (DMD). Degeneração muscular. Exames de imagem. Sinais de Gowers.

Abstract

Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) is a hereditary genetic disorder associate to the X chromosome that mainly affects male individuals. In general, clinical symptoms begin in childhood and the DMD is characterized by progressive muscular degeneration including the respiratory and cardiac muscular weakening. Children with DMD have characteristic changes in the lower limb knowns as Gowers signs. Changes in muscle fibers can be analyzed in imaging diagnostic exams such as Nuclear Magnetic Resonance (NMR) and Ultrasonography (US), for example, and through laboratory tests. The objective of this study is to present the main diagnosis exams used to detect the DMD and to compare the diagnostic efficacy of the methods, as well as to compare some types of treatments. Although DMD does not have a cure, the evaluation of the development of the disease helps in the survival of individuals. Laboratory tests also allow the identification of alterations in the initial step of the disease, as well as imaging examinations such as Bone Mineral Densitometry (BMD) and Nuclear Magnetic Resonance (NMR). Treatments such as physiotherapy and hydrotherapy associated with surgical techniques may contribute to slow the muscular degenerative processes.

Keywords: Duchenne Muscular Dystrophy (DMD). Muscle degeneration. Imaging diagnostic exams. Signs of Gowers.

1 Introdução

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), também conhecida como Distrofia Muscular Pseudo-hipertrófica, é uma doença hereditária, degenerativa e de evolução rápida associada

¹ Acadêmica do Curso Superior de Biomedicina, Universidade Tuiuti do Paraná.

² Tecnóloga em Radiologia, Professora Doutora, Universidade Tuiuti do Paraná.

ao cromossomo X que afeta cerca de um a cada 3.500 meninos nascidos vivos (ALVAREZ *et al.*, 2011).

Embora a DMD seja mais rara no sexo feminino, cerca de 8% das mulheres podem desenvolver a doença desde que os dois cromossomos X sejam portadores da mutação genética (ALMEIDA *et al.*, 2013).

Para o diagnóstico da distrofia de Duchenne são empregados exames laboratoriais e de imagem. Dentre os exames laboratoriais destaca-se a avaliação da creatina quinase (CK) que por ser um marcador precoce da doença sugere a DMD quando os seus níveis estão elevados (FUKUYAMA *et al.*, 1981).

Para a detecção da DMD por diagnóstico por imagem são utilizados exames como a ressonância magnética nuclear (RMN), a ultrassonografia (US) e a densitometria mineral óssea (DMO) (HORITA & CRUZ 2015).

Com a finalidade de descrever os principais exames destinados ao diagnóstico da DMD e de comparar os métodos entre si em relação a eficácia diagnóstica dos mesmos, e de apresentar alguns tipos de tratamentos apresenta-se esta pesquisa.

2 Metodologia

O presente trabalho é uma revisão de literatura sobre a Distrofia Muscular de Duchenne (DMD). Para o desenvolvimento da pesquisa foram consultadas as bases de dados da *Scielo*, *LILACS*, *Medline* e utilizados os seguintes descritores: doença de duchenne, distrofia muscular de duchenne, ressonância magnética, *magnetic resonance*, ultrassom, *ultrasound*, densitometria óssea e *bone densitometry*.

A pesquisa bibliográfica foi realizada entre os meses de maio de 2017 a junho de 2017, e na revisão foram considerados trabalhos publicados nos últimos dezoito anos.

Em relação aos objetivos esta pesquisa classifica-se como exploratória e tem por finalidade abordar os principais exames laboratoriais e de imagem utilizados no diagnóstico da DMD, assim como de traçar um comparativo entres os métodos de exame com a finalidade de compará-los quanto a sua eficácia e vantagens e desvantagens associadas.

A pesquisa foi desenvolvida em duas etapas. A primeira etapa consistiu no levantamento de artigos científicos disponíveis nas bases de dados mencionadas acima no texto. Já, na segunda etapa a pesquisa bibliográfica foi expandida para um levantamento de estudos de casos para um maior embasamento teórico. Trabalhos de tese de doutorado também foram selecionados com o mesmo propósito.

No total foram utilizados neste trabalho 33 artigos científicos, de revisão e de estudo de caso, e sete teses de doutorado.

3 Discussão

3.1 Distrofia Muscular de Duchenne e características associadas aos portadores

Charles Bell foi o primeiro a relatar a doença da Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) na metade do século XIX, porém somente em 1852 o Dr. Edward Meryon fez a primeira definição completa da patologia (DAGHETTI *et al.*, 2013).

No ano de 1868, o neurologista francês Guillaime Benjamin Amand Duchenne, apresentou uma revisão detalhada sobre a DMD relatando mais 12 casos em seu trabalho incluindo a manifestação da doença em duas meninas. Essa foi a primeira vez que uma biópsia foi realizada em pacientes vivos (DAGHETTI *et al.*, 2013).

Já, no ano de 1879 o doutor Willian R. Gowers descreveu que a DMD como sendo uma doença genética que se traduz na fraqueza nos músculos proximais dos membros inferiores (DAGHETTI *et al.*, 2013).

A DMD é uma doença hereditária progressiva que apresenta uma herança recessiva ligada ao cromossomo X, de forma que o gene anômalo está posicionado no braço curto do cromossomo X, locus Xp21, sub banda Xp212 (SANTOS *et al.*, 2006). Em situações normais, o gene da DMD é o responsável pela produção de uma proteína chamada distrofina que é encontrada no sarcolema das fibras musculares. Já, nos casos do gene anômalo essa proteína não é encontrada no sarcolema das fibras musculares (SANTOS *et al.*, 2006).

A incidência de DMD é de, aproximadamente, um caso para cada 3.500 meninos e um caso para 50.000 meninas nascidas vivas. Nas situações em que a mãe é portadora do gene anômalo, a probabilidade de desenvolver a DMD aumenta para 50% nos indivíduos do gênero masculino. Já os indivíduos do gênero feminino, cuja a mãe é portadora da anomalia genética, podem carregar o gene sem manifestações clínicas (PENA *et al.*, 2008).

Os sintomas clínicos normalmente iniciam-se na infância, nos três primeiros anos de vida. As alterações funcionais começam com o enfraquecimento muscular, que ocorre progressivamente e de forma ascendente, começando na cintura pélvica e membros inferiores e acometendo posteriormente os membros superiores, pescoço e músculos respiratório e cardíaco (WISKI & SOUZA, 2015).

A fraqueza muscular torna-se evidente por volta dos cinco anos de idade, quando o paciente portador de DMD mostra um período inicial de uma perda de habilidade que é caracterizada pela dificuldade de deambular, pular, correr e por quedas frequentes (SILVA *et al.*, 2016). As limitações de mobilidade ocorrem devido à deterioração ocorrida no tecido muscular decorrente da ausência da proteína distrofina (NUNES *et al.*, 2016).

A Figura 1 mostra uma criança com atrofia muscular decorrente da DMD, na qual é possível observar as manifestações clínicas de lordose lombar e hipertrofia muscular na região da panturrilha.

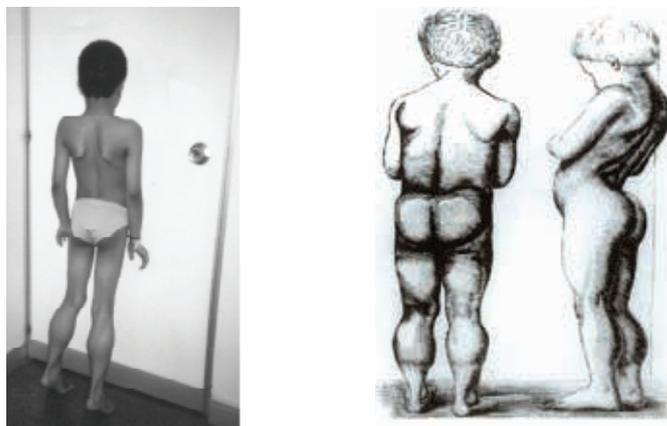


Figura 1: Paciente com DMD: com atrofia muscular (A); acentuada lordose lombar e hipertrofia de panturrilha (B).
Fonte: Adaptado de REED (2002) e ROCHA (2011)

A DMD está relacionada às junções das tríades com o sarcolema dos músculos esqueléticos. Esse conjunto desempenha função importante no controle da homeostase das fibras musculares, regulando a entrada dos íons de cálcio. Qualquer alteração dessa função pode proporcionar um aumento intracelular dos íons de cálcio de forma a ativar proteases (fosfolipase A) provocando a dissolução das membranas internas e necrose da miofibrila acarretando, assim, num problema de degeneração muscular grave (ZACHI 2009).

Em virtude da fraqueza muscular, os pacientes com DMD desenvolvem escoliose e deformações da caixa torácica, levado a implicação da biomecânica respiratória e, associada à fraqueza dos músculos inspiratórios e expiratórios, ocorre redução da capacidade e volumes pulmonares e ineficiência do mecanismo de tosse (CAROMANO *et al.*, 2010).

Além disso, os pacientes com DMD tem uma predisposição a arritmias e miocardiopatias, onde há falha da função cardíaca em bombear o sangue, levando a sinais de insuficiência cardíaca congestiva como edema pulmonar, dispneia, hepatomegalia, edema periférico e ausculta cardíaca em ritmo de galope que indica disfunção ventricular (LOPES 2012).

As alterações físicas observadas na DMD são a retração tendínea, encurtamento do músculo que é encarregado da flexão dorsal dos pés favorecendo a marcha nas pontas dos pés e, em estágios mais avançados observa-se a lordose lombar (RABONI *et al.*, 2012), causados pelo desequilíbrio da força muscular entre extensores e flexores da junção dos membros inferiores com o tronco (BARBOSA 2011).

Nas crianças é possível também observar sinais marcantes no momento em que as mesmas se levantam e ficam na posição ereta (RABONI *et al.*, 2012), devido a atrofia dos músculos extensores do quadril e joelhos (OLIVEIRA & NASCIMENTO, 2003). Tais sinais são denominados de Sinais de Gowers (levantamento miotático) (RABONI *et al.*, 2012) e são ilustrados na Figura 2.

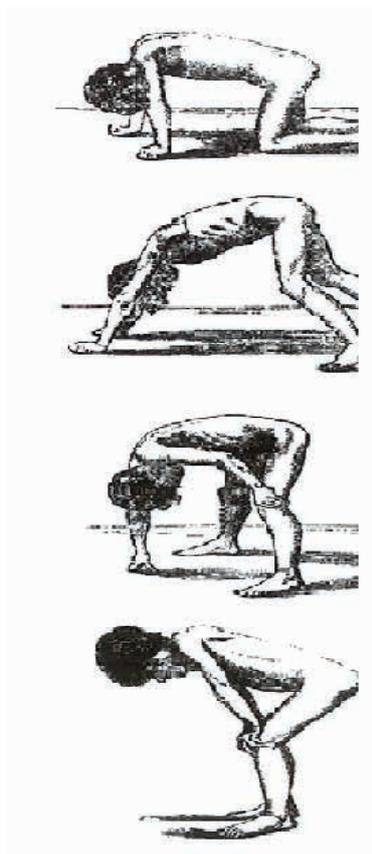


Figura 2: Sinal de Gowers.
Fonte: ROCHA (2011)

3.2 Diagnóstico da Distrofia Muscular de Duchenne

A pesquisa laboratorial para DMD é baseada na dosagem sérica de enzimas musculares como aldolase, desidrogenase láctica, creatina quinase (CK) e na constatação dos níveis elevados de aminotransferase (AST). Tais exames podem ser associados, também, a biópsia do tecido. Métodos de pesquisa de deleções ou duplicações no gene da distrofina também podem ser empregados na pesquisa da DMD. Para tanto utilizam-se técnicas moleculares ou análise *Southern blot* (ROCHA 2011).

A biópsia é aplicada para detectar se as fibras musculares estão em condições normais, aumentadas ou diminuídas, e para verificar se a distribuição das fibras é normal. O método possibilita, também, confirmar ou não a existência de alterações nas fibras decorrentes da evolução da doença, a observação de sinais de degeneração ou regeneração, além da análise da substituição de tecido muscular por fibroso (MORAES 2011).

Processos de imuno-histoquímica associados à biópsia muscular são utilizados para o diagnóstico de DMD. Contudo, o procedimento de biópsia é invasivo e deve ser usado apenas em

casos em que a triagem não é detectada por deleções de reação em cadeia de polimerase (PCR) (FREUND *et al.*, 2007).

Lesões nas células musculares (miócitos) acarretam na liberação de enzimas intracelulares, como a alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), associada a elevação sérica das mesmas. Por isso, a avaliação de tais enzimas também é um método possível de ser empregado no diagnóstico da DMD (EXTREIA *et al.*, 2014).

A enzima creatina quinase (CK), também presente nos tecidos musculares, pode atingir valores até 2.000 vezes acima do normal, no entanto esses valores caem rapidamente após a evolução completa do processo da doença, chegando a níveis normais no estágio avançado da DMD. Comumente, nas patologias neuromusculares são encontrados aumentos da CK e das transaminases, entre outras enzimas da célula muscular como a aldolase e a desidrogenase láctica (FONSECA & FRANCA, 2004).

As técnicas moleculares são muito efetivas para o diagnóstico das deleções no gene da distrofina, já que deleções confirmam o diagnóstico da DMD (ZATZ 2002). Essas deleções podem ocorrer em quase todo o ponto do gene da distrofina, porém as deleções de interesse são duas: uma localizada próxima à parte central do gene e outra na terminação. Com base nestas duas regiões são feitas cópias de pequenos trechos do DNA pela técnica de Reação de Cadeia Polimerase (PCR) (FREUND *et al.*, 2007).

Exames de eletromiografia e de diagnóstico por imagem, como a densitometria mineral óssea (DMO), ultrassonografia (US) e ressonância magnética nuclear (RMN), também são úteis na investigação da DMD (RESENDE *et al.*, 2011).

A Eletromiografia é determinada como uma prática extracelular da atividade bioelétrica gerada pelas fibras musculares (RESENDE *et al.*, 2011). Nos casos de DMD, a eletromiografia determina potenciais de ação menores do que o normal, além da durabilidade e da amplitude dos potenciais polifásicos. A mudança observada é uma perda generalizada de ações da fibra muscular com diminuição da extensão da unidade formadora gerando como resultado um potencial de ação menor (CAROMANO 1999).

Já, a Ressonância Magnética Nuclear (RMN) é uma modalidade de exame que se utiliza das propriedades magnéticas dos núcleos dos átomos de hidrogênio para gerar imagens anatômicas dos tecidos e órgãos de interesse de estudo (BACH 2010).

Nos exames de RMN o sistema musculoesquelético é bem detalhado, com delimitação clara entre cutis, sub-cutis, músculos e ossos (BANDEIRA *et al.*, 2013). Nas crianças que apresentam fase tardia de DMD, os músculos que foram substituídos pela gordura são claramente demarcados nas imagens por RMN, além de ser visível o aumento de tamanho da musculatura afetada pela DMD (BACH, 2010).

A Figura 3 mostra um exame de RMN de comparação do tecido muscular normal e com DMD do membro inferior (perna), em corte axial.

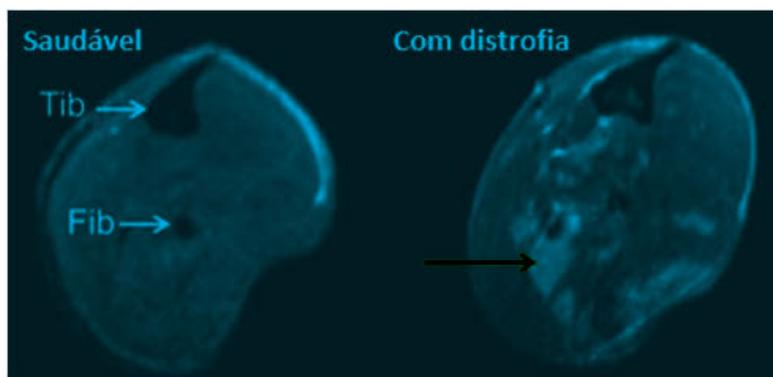


Figura 3: Musculatura do membro inferior afetada pela DMD (seta vermelha)
 Fonte: Adaptado de LOVERING e BROOKS (2013)

A musculatura demonstra que a região da panturrilha, por exemplo, é acometida por uma maior infiltração de tecido gorduroso. A pseudo-hipertrofia, normalmente associada a região, é atribuída ao aumento do volume do músculo sóleo, já que a gordura se deposita dentro das fibras musculares (MARIANO *et al.*, 2009).

O exame de RMN também se mostra útil para o diagnóstico de cardiomiopatia associada à distrofia muscular. O método é capaz de diagnosticar precocemente alterações teciduais miocárdicas em regiões com infarto e/ou fibrose, detectando até mesmo áreas de micro infartos (SILVA, 2013).

Diferentes graus de envolvimento cardíaco associados a DMD podem ser observados em exames de RMN cardiovascular como mostra a Figura 4.

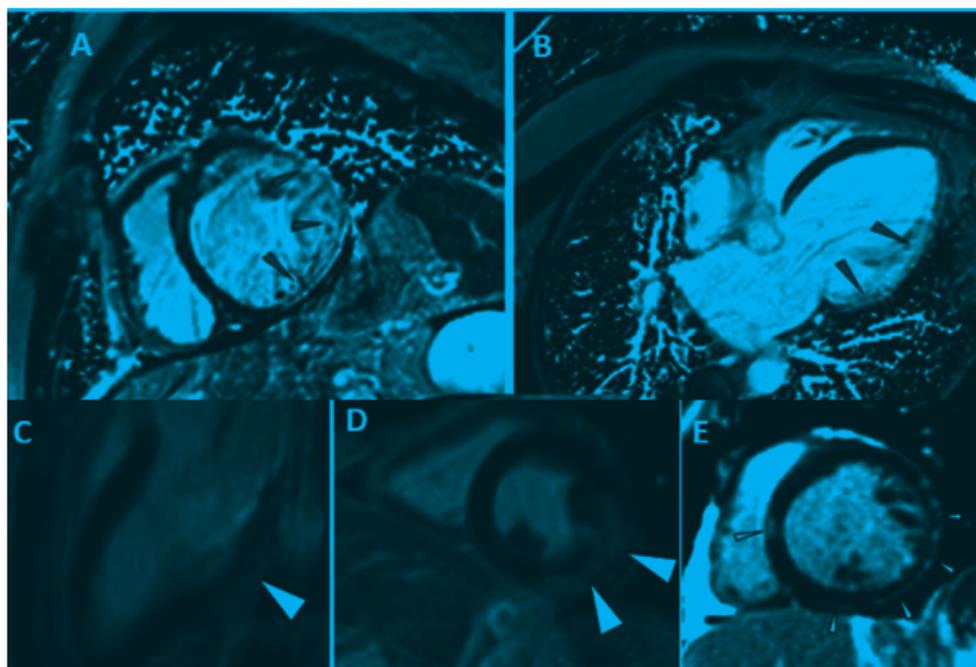


Figura 4: Ressonância magnética nuclear cardiovascular evidenciando diferentes graus de cardiopatia (setas brancas) nos planos anatômicos axiais (A, B, D e E) e sagital (C)

Fonte: Adaptado de VERHAERT *et al.*, (2011)

Outro exame útil no diagnóstico de DMD é a Densitometria Mineral Óssea (DMO), que tem como intuito avaliar a densidade mineral óssea do tecido além de analisar os percentuais de tecido adiposo e muscular distribuídos no corpo. Assim, pelo método de imagem de DMD é possível verificar o enrijecimento e o grau de atrofia muscular (GIGLIO *et al.*, 2009; MORGENROTH *et al.*, 2012). Segundo Catalano *et al.*, (2016) os pacientes que fazem administração de glicocorticoides associado a imobilização são mais propensos a terem fraturas, uma vez que estes diminuem os níveis de massa muscular.

Uma das técnicas de diagnóstico por imagem que também pode auxiliar no acompanhamento da DMD é a Ultrassonografia (US). A US auxilia na análise morfológica muscular em tempo real da largura transversal do músculo possibilitando, assim, a avaliação da espessura muscular e da morfologia do mesmo. Os pacientes portadores da DMD apresentam células gordurosas e tecido conjuntivo ao invés de células musculares e essa substituição de tecido é visível nos exames de US (FERREIRA 2014).

A Figura 5 mostra uma comparação de imagens de US do músculo quadríceps normal e acometido pela DMD.

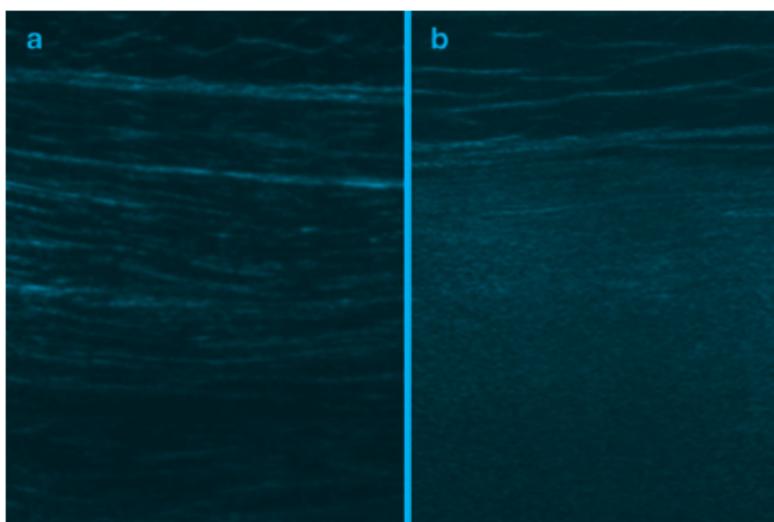


Figura 5: Imagens de ultrassonografia do músculo quadríceps normal (a) e do músculo de um paciente que apresenta a Distrofia Muscular de Duchenne (b).
Fonte: WATTJES *et al.* (2010)

Na Figura 5 é possível observar que na imagem b há um aumento da homogeneidade da ecogenicidade do músculo em relação a imagem a, devido a substituição da musculatura normal pelo tecido conjuntivo e adiposo, que se traduz na imagem de US como uma faixa de tecido maior que apresenta um tom mais acinzentado e homogêneo na imagem.

Considerando as possibilidades de tratamentos medicamentosos da DMD, os glicocorticoides são hormônios esteroides usados terapêuticamente que ajuda na melhora da força muscular e na manutenção no tempo de ambulação do paciente, um dos glicocorticoides mais utilizados são a

prednisona e o deflazacort derivado da prednisona, porém pelo baixo custo e melhor acesso ao Sistema Único de Saúde o uso de prednisona é mais indicado (MANCHINI *et al.*, 2010).

Outras formas que auxiliam no tratamento da distrofia são a fisioterapia e a hidroterapia, ambos visam capacitar a criança a ter domínio sobre seus movimentos, retardando a fraqueza da musculatura, corrigindo o alinhamento postural e a capacidade respiratória (FREZZA *et al.*, 2005).

Considerações Finais

O uso de medicamentos disponíveis no tratamento da DMD, vem causando controvérsias entre alguns autores em relação aos efeitos adversos associados ao tratamento medicamentoso. O uso de glicocorticoides, por exemplo, pode causar obesidade e osteoporose podendo prejudicar ainda mais o portador da DMD. Segundo a literatura não existem vantagens significativas no tratamento da DMD quando os medicamentos são comparados entre si.

Em relação aos exames laboratoriais, sabe-se que é possível observar alterações de enzimas musculares já na fase inicial da vida do portador, seguido de outros marcadores sorológicos.

Modalidades de diagnóstico por imagem também se mostram eficientes na avaliação da DMD, como a DMO que se destaca por ser um exame de custo relativamente baixo que possibilita a medição de percentuais de tecido muscular e a taxa de distribuição do mesmo no corpo. Tal característica se mostra mais interessante, em especial, no diagnóstico precoce da DMD e no acompanhamento da evolução da doença.

O exame de US apesar de ter um baixo custo é uma modalidade totalmente dependente do operador, o que pode dificultar na prática a avaliação da DMD, principalmente nos casos em que a degeneração muscular ainda não é tão evidente.

Já a RMN, possibilita uma visualização clara de todo o tecido muscular de forma a auxiliar significativamente no diagnóstico da DMD. Todavia, o custo desse exame é elevado o que dificulta a utilização do método com maior frequência para a avaliação da evolução da DMD.

Outros métodos que também podem ser empregados na melhoria da condição física do paciente são as cirurgias ortopédicas corretivas que tem o objetivo de lentificar os processos degenerativos musculares. A fisioterapia e a hidroterapia também podem ser associadas às técnicas cirúrgicas.

Referências

ALMEIDA, G; SAKURADA, RY; FRONZA, D. DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE SINTOMÁTICA EM PACIENTE DO SEXO FEMININO: ESTUDO DE CASO. Revista *Thêma et Scientia* – Vol. 3, no 2, Pag 14–18 Edição Especial de Medicina, jul/dez 2013.

ALVAREZ, MPB; FÁVERO, FM; SÁ, CSC. Avaliação do equilíbrio de pacientes com distrofia muscular de Duchenne. *Acta Fisiatr.* 18(2): 49–54, 2011.

BANDEIRA, F; NEVES, EB; BARROSO, GC; NOHAMA, P. MÉTODOS DE APOIO AO DIAGNÓSTICO DE



LESÕES MUSCULARES. Revista Brasileira de Inovação Tecnológica em Saúde, v. 3, **n. 3** Pag 27–49, 2010.

BARBOSA, J; FILIPE, F; MARQUES, E; SANCHO, J. Hiperlordose Lombar. Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Física e de Reabilitação | Vol 20 | Pag 36–42 | Nº 2 | Ano 19, 2011.

BACH, ABM. Estudo da Distrofia Muscular em Camundongos mdx com Ressonância Magnética Nuclear. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/43/43134/tde-14052010-111406/pt-br.php> acesso em 19 de setembro 2017.

CAROMANO, FA. CARACTERÍSTICA DO PORTADOR DE Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) – REVISÃO. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 3(3):211–218 set./dez., 1999.

CAROMANO, FA; GOMES, ALO; PINTO, NA; GOES, ER; HIROSUE, LN; ASSIS, SMB; CARVALHO, EV. Correlação entre massa de gordura corporal, força muscular, pressão respiratórias máximas e funções na Distrofia Muscular de Duchenne. *ConScientiae Saúde*, 9(3):423–429, 2010.

CATALANO, A; VITA, GL; RUSSO, M; VITA, G; LASCO, A; MORABITO, N; MESSINA, S. Effects of teriparatide on bone mineral density and quality of life in Duchenne muscular dystrophy related osteoporosis: a case report. *Osteoporos Int* 27:3655–3659, 2016.

DAGHETTI, S. Distrofia Muscular de Duchenne. Disponível em: [Revista Nativa, revistanativa.com/index.php/revistanativa/article/view/88/172](http://revistanativa.com/index.php/revistanativa/article/view/88/172) acesso em 23 de agosto 2017.

EXTREIA, J; AFONSO, P; RAFAEL, M; ROCHA, S. Criança com hipertrofia gemelar e elevação das transaminases: relato de caso. *Rev Port Med Geral Fam* 30:398–401, 2014.

FERREIRA, B. Efeito da Ausência da Distrofia Muscular na Atuação do Sistema Estomagnático - Análise Eletromiografia, Eficiência Mastigatória, Espessura Muscular e Força de Mordida Molar Máxima. Disponível em: www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17152/tde-2209201605029/publico/5.pdf acesso em 19 de setembro 2017.

FONSECA, JG; FRACA, MJ. Distrofia Muscular de Duchenne: COMPLICAÇÕES RESPIRATÓRIAS E SEU TRATAMENTO. Disponível em: http://www.pucgoias.edu.br/ucg/institutos/nepss/monografia/monografia_11.pdf acesso em 25 de agosto 2017.

FREUND, AA; SCOLA, RH; ARNDT, RC; LORENZONI, PJ; KAY, CK; WERNECK, LC. DUCHENNE AND BECKER MUSCULAR DYSTROPHY A molecular and immunohistochemical approach. *Arq Neuropsiquiatr* 65(1):73–76, 2007.

FREZZA, RM; SILVA, SRN; FAGUNDES, SL. ATUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO FISIOTERAPÊUTICO DAS Distrofias Musculares de Duchenne e de Becker. *RBPS* 18 (1) : 41-49, 2005.

FUKUYAMA, Y; OSAWA, M; SUZUKI, H. Congenital progressive muscular dystrophy of the fukuyama type — clinical, genetic and pathological considerations. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0387760481800022> acesso em 25 de setembro 2017.

GATHERIDGE, MA; KWON, JM; MENDELL, JM; SCHEUERBRANDT, G; MOAT, SJ; EYSHENS, F; GREENBERG, CR; DROUSIOTOU, A; GRIGGS, RC. Identifying Non-Duchenne Muscular Dystrophy-Positive and False Negative Results in Prior Duchenne Muscular Dystrophy Newborn Screening Programs A Review. *JAMA Neurol.* 73(1):111–116, 2016.

GIGLIO, RF; FERRIGNO, CRA; STERMAN, FA; PINTO, ACBCF; BALIEIRO, JCC; AMBROSIO, CE; MARTINS, DS; LIMA, AR; GRANDO, AP; MIGLINO, MA; ZATZ, M. Estudo longitudinal da densidade mineral óssea de cães Golden Retriever hípidos, portadores e afetados pela distrofia muscular. *Braz. J. vet. Res. anim. Sci.*, São Paulo, v. 46, n. 5, p. 347-354, 2009.

HORITA, SIM; CRUZ, FM. Distrofia Muscular de Duchenne: Eventos Celulares, Teciduais e Tratamentos. *Revista Episteme Transversalis* V.9, N.2, P. 35-44, 2015.

LOPES, PSD; VIEIRA, LR; LEON, CA. Insuficiência cardíaca congestiva na distrofia muscular de Duchenne: um relato de caso. *Revista HCPA*. 32(2):213-216, 2012.

LOVERING, RM; BROOKS, SV. Eccentric exercise in aging and diseased skeletal muscle: good or bad?. *J Appl Physiol* 116: 1439–1445, 2014.

MANCHINI, MT; BOIATI, RF; MALAGUTTI, C; NASCIMENTO, JW. Repercussões musculares do uso de glicocorticóides na distrofia muscular de Duchenne e na DPOC. *Ter Man*. 8(35): 70-77, 2010.

MARIANO, WS; SEVILHA, RCCC; SOUTO, A. ASPECTOS GENÉTICOS, FISIOLÓGICOS E CLÍNICOS DE UM PACIENTE COM DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE. *Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde*, vol. XIII, núm. 1, pp. 107-123, 2009.

MORAES, FM; FERNANDES, RCSC; ACOSTA, EM. Distrofia Muscular de Duchenne: relato de caso. *Revista Científica da FMC*. Vol. 6, p. 11–15, nº 2, 2011.

MORGENROTH, VH; HACHE, LP; CLEMENS, PR. Insights into bone health in Duchenne muscular dystrophy. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3727795/> acesso em 15 de novembro 2017.

NUNES, MF; HUKUDA, ME; FAVERO, FM; OLIVEIRA, AB; VOOS, MC; CAROMANO, FA. Relationship between muscle strength and motor function in Duchenne muscular dystrophy. *Arq Neuropsiquiatr*, 74(7):530–535, 2016.

OLIVEIRA, JBA; NASCIMENTO, PCVM. Distrofia muscular de Duchenne A necessidade de diagnóstico clínico e da fisioterapia precoce. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=2935&fase=imprime acesso em 24 de setembro 2017.

PENA, FF; ROSOLEM, FC; ALPINO, ÂMS. CONTRIBUIÇÃO DA FISIOTERAPIA PARA O BEM-ESTAR E A PARTICIPAÇÃO DE DOIS ALUNOS COM DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE NO ENSINO REGULAR. Relato de Pesquisa. *Rev. Bras. Ed, Esp.*, Marília, v.14, n.3,p.447–462, Set–Dez, 2008.

RABONI, TEGR; SILVA, MFM; PFEIFER, LI. Intervenção Terapêutica Ocupacional junto à criança com Distrofia Muscular de Duchenne (DMD): um estudo de caso. *Cad. Ter. Ocup. UFSCar*, São Carlos, v.20, n. 1, p. 121–127, 2012.

REED, UC. Doenças neuromusculares. *Jornal de Pediatria* - Vol. 78, Pag:89–102 Supl.1, 2002.

RESENDE, APM; NAKAMURA, UM; FERREIRA, EAG; PETRICELLI, CD; ALEXANDRE, SM; ZANETTI, MRD. Eletromiografia de superfície para avaliação dos músculos do assoalho pélvico feminino: revisão de literatura. *Fisioterapia e Pesquisa*, São Paulo, v.18, n.3, p. 292-297, jul/set. 2011.

ROCHA, VLS. AVALIAÇÃO CLÍNICA E DA QUALIDADE DE VIDA DE INDIVÍDUOS COM DISTROFIA MUSCULAR PROGRESSIVA. Disponível em: https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/15294/1/tese_vera_versao_FINAL_karla.pdf acesso em 12 de setembro 2017.

SANTOS, NM; REZENDE, MM; TERNIL, A; HAYASHI, MCB; FRANCIS, MF; QUADROS, AAJ; REIS, LIO; MIRIAM, A; LANGER, AL; FONTES, SV; OLIVEIRA, ASB. Perfil clínico e funcional dos pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne assistidos na Associação Brasileira de Distrofia Muscular (ABDIM). *Rev Neurocienc*, 14(1): 015–022, 2006.

SILVA, EC. Análise da função motora de pacientes com distrofia muscular de Duchenne em corticoterapia através da escala MFM. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5138/tde-11112010-093054/pt-br.php> acesso em 12 de setembro 2017.

SILVA, MC. Diagnóstico da cardiomiopatia a distrofia muscular progressiva por ressonância magnética cardiovascular - correlação com tratamento prognostica e preditores genéticos. Disponível em:

<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5131/tde-01112013-093410/pt-br.php> acesso em 18 de setembro 2017.



SILVA, TD; MASSETTI, T; MONTEIRO, CBM; TREVIZAN, IL; ARAB, C; CAROMANO, FA; VOOS, MC; OLIVEIRA, ASB; FAVERO, FM. Pain characterization in Duchenne muscular dystrophy. *Arq Neuropsiquiatr*, 74(9):767–774, 2016.

VERHAERT, D; RICHARDS, K; JILL, RFA; RAMAN, SV. Cardiac Involvement in Patients With Muscular Dystrophies Magnetic Resonance Imaging Phenotype and Genotypic Considerations. *Circ Cardiovasc Imaging*. 4:67-76, 2011.

ZACHI, EC. Avaliação neuropsicológica de pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/47/47135/tde-22022010-100117/en.php> acesso em 15 de novembro.

ZATZ, M. A biologia molecular contribuindo para a compreensão e a prevenção das doenças hereditárias. *Ciência & Saúde Coletiva*, 7(1): 85–99, 2002.

WATTJES, MP; KLEY, RA; FISCHER, D. NEURMUSCULAR IMAGING IN INHERITED MUSCLE DISEASES. Disponível em: https://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=PMC2940021_330_2010_1799_Fig1_HTML&req=4 acesso em 28 de setembro 2017.

WISKI, MB; SOUZA, MC. Perfil Clínico e Funcional da Distrofia Muscular de Duchenne: Atuação da Enfermagem no Tratamento e Diagnostico Precoce. *Rev Ensaios Cienc., Cienc. Biol. Agrar. Saúde*, v.19, n.2,p.81–88, 2015.