

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE NEUROLOGIA (GESTÃO 2022-2024)

PRESIDENTE: Magda Lahorgue Nunes

SECRETÁRIO: Márcio Moacyr de Vasconcelos

CONSELHO CIENTÍFICO: André Luis Santos Carmo (Relator), Camila dos Santos El Halal, Eduardo Jorge Custódio da Silva, Jaime Lin, Paulo Emidio Lobão Cunha, Valéria Loureiro Rocha

DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE GENÉTICA CLÍNICA (GESTÃO 2022-2024)

PRESIDENTE: Salmo Raskin (Relator)

SECRETÁRIA: Raquel Tavares Boy da Silva

CONSELHO CIENTÍFICO: Ana Maria Martins, Dafne Dain Gandelman Horovitz, Erlane Marques Ribeiro, Marcial Francis Galera, Maria Betania Pereira Toralles, Patricia Salmona

DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE MEDICINA DO SONO (GESTÃO 2022-2024)

PRESIDENTE: Gustavo Antonio Moreira (Relator)

SECRETÁRIA: Cristiane Fumo dos Santos

CONSELHO CIENTÍFICO: Ana Elisa Ribeiro Fernandes, Beatriz Neuhaus Barbisan, Lislíe Capoulade N. Arrais de Souza, Magali Santos Lumertz, Marcia Maria Leonardo, Simone Chaves Fagundes

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é a miopatia mais comum da infância, sendo uma das principais causas de perda de força e regressão motora em crianças. Possui uma incidência aproximada de 1:5.000 meninos

nascidos vivos. Por se tratar de uma doença genética cujo padrão de herança é recessivo e ligado ao X, o acometimento familiar apenas em meninos pode levantar a suspeita diagnóstica.¹

QUANDO SUSPEITAR?

A doença possui uma progressão bem marcada do ponto de vista temporal, sendo por conta disso, de fácil suspeição. Por se tratar de uma doença cuja patogenia se dá por destruição muscular e sua substituição por tecido fibro-adiposo, há aumento de níveis séricos de enzimas musculares, o que pode trazer indicações laboratoriais antes mesmo do início dos sintomas (aumento

de creatino-fosfoquinase – CPK - e de enzimas hepáticas, por exemplo).

A evolução natural da doença está descrita no quadro 1. O aparecimento de quaisquer destes sintomas na faixa etária mencionada, principalmente associado a elevação do nível sérico de CPK deve levantar a suspeita diagnóstica para DMD e o paciente deve ser referenciado para neuropediatra ou serviço especializado em doenças musculares.¹

Quadro 1. Evolução Natural da Distrofia Muscular de Duchenne

Idade	Evolução esperada
Antes dos 4 anos	Dificuldade para correr e subir escadas, quedas frequentes, pseudo-hipertrofia das panturrilhas, marcha digitigrada
Entre 3 e 4 anos	Início da fraqueza da cintura pélvica, hiperlordose lombar, marcha anserina, levantar miopático (sinal de Gowers)
Entre 6 e 8 anos	Início da fraqueza na cintura escapular
Entre 8 e 12 anos	Perda da capacidade de marcha independente
Entre 20 e 40 anos	Óbito por complicações cardiorrespiratórias

Quase todos os pacientes com DMD apresentam miocardiopatia ao longo da vida, sendo esta a principal causa de óbito entre eles. Ao final da primeira década de vida, há o aparecimento de hipertrofia e dilatação do ventrículo esquerdo, que evoluirão para miocardiopatia dilatada nos anos subsequentes.¹

ou mais pessoas treinadas para ajudar o indivíduo ou sua família a: 1) compreender os fatos médicos, incluindo o diagnóstico, provável curso da doença e as condutas disponíveis; 2) apreciar o modo como a hereditariedade contribui para a doença e o risco de recorrência para parentes específicos; 3) entender as alternativas para lidar com o risco de recorrência; 4) escolher o curso de ação que pareça apropriado em virtude do seu risco, objetivos familiares, padrões éticos e religiosos, atuando de acordo com essa decisão; 5) ajustar-se, da melhor maneira possível, à situação imposta pela ocorrência do distúrbio na família, bem como à perspectiva de recorrência do mesmo.

A DMD é uma condição causada por variantes patogênicas em um gene localizado em Xp21.2-p21.1, variantes estas que determinam

ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Segundo Epstein,² o Aconselhamento Genético é um processo de comunicação que lida com problemas humanos associados à ocorrência, ou risco de ocorrência, de uma doença genética em uma família, envolvendo a participação de uma

a produção insuficiente da proteína distrofina. A falta de distrofina causa fragilidade do sarcolema da célula muscular, conduzindo à destruição celular e sua lipossustituição.

A transmissão deste gene de geração em geração, tanto em pessoas que têm a sequência do gene normal quanto em pessoas que têm a sequência do gene com variante patogênica, segue o típico padrão de herança ligada ao cromossomo X. O risco para os irmãos de um probando depende do *status* genético da mãe. Mulheres heterozigotas têm 50% de chance de transmitir a variante patogênica da DMD em cada gravidez. Filhos homens que herdam a variante patogênica serão afetados; filhas que herdam a variante patogênica serão heterozigotas e podem ter uma variedade de manifestações clínicas. Homens com DMD geralmente não têm filhos. Mas se tiverem, todas as suas filhas serão heterozigotas; nenhum de seus filhos homens herdará a variante patogênica do gene DMD do pai.³

a. Riscos de recorrência para um casal que tem um filho com DMD

O pai de um homem afetado com DMD não terá DMD nem será hemizigoto, visto que não terá a variante patogênica em seu único cromossomo X. Portanto, ele não requer avaliações nem testes genéticos. Em uma família com mais de um indivíduo afetado por DMD, a mãe de um homem afetado é obrigatoriamente heterozigota.

Porém existem ao menos duas informações no Aconselhamento Genético da DMD que merecem uma atenção especial.

A primeira é a informação de que se uma mulher tem mais de um filho afetado e nenhum outro parente afetado, ela pode ou não estar em risco elevado de vir a ter outro filho com DMD. Para diferenciar estes dois extremos é importante que ela realize o teste genético para a variante patogênica de DMD detectada em seu filhos afetados e/ou filhas mulheres. Isto porque se a variante patogênica da DMD detectada em seus filhos não for detectada em seu DNA leucocitário,

ela provavelmente tem mosaicismismo germinativo, ou seja, a variante patogênica estaria presente apenas em seus óvulos e não nos outros tecidos somáticos. E a probabilidade de mosaicismismo germinativo para uma variante patogênica da DMD neste caso, estimada de maneira empírica, é de 15% a 20%.⁴ Consequentemente, em casos de mosaicismismo germinal, cada um de seus filhos corre um risco maior de herdar a variante patogênica da DMD. Assim, as mães com um filho com DMD devem estar cientes da possibilidade de serem portadoras de DMD, particularmente aquelas que apresentam nível elevado de CPK, mesmo quando nenhuma variante patogênica no gene DMD é detectada por análise genética. Vários pesquisadores recomendam que as mães que têm um filho com DMD devam realizar diagnóstico pré-natal em futuras gestações.⁵

Outra informação importante que é menos conhecida do que o padrão tradicional de herança ligada ao X, é o fato de que se um homem for o único membro da família afetado (ou seja, um caso simplex), a mãe pode ser heterozigota ou o homem afetado pode ter uma variante patogênica de DMD “de novo” (por “acidente genético” naquela gametogênese). Isto pode ocorrer com frequência bem maior do que o habitual para uma condição recessiva, visto que o gene DMD é o maior gene humano, e tem uma das mais altas taxas de novas mutações (1 em 10.000 espermatozoides ou óvulos).⁵ E por isto, aproximadamente apenas dois terços das mães de homens com DMD e sem história familiar de DMD são heterozigotas. Logo, se recomenda para a mãe de um afetado que, dentro do possível, sempre faça teste genético molecular, tanto para fins de Aconselhamento Genético quanto para acompanhamento clínico de possíveis manifestações cardíacas.

O teste genético molecular pode ser usado para determinar o ponto de origem de uma variante patogênica “de novo”. Esta informação é importante para determinar quais ramos da família estão em risco para as distrofinopatias. Raramente, uma mulher pode ser o único membro da família afetado. Um probando feminino

pode ter herdado a variante patogênica da DMD de sua mãe ou de seu pai ou a variante patogênica pode ser “de novo”. O teste genético molecular da mãe (e possivelmente – ou subsequentemente – do pai) é recomendado. O teste genético é ainda fundamental para o diagnóstico pré-implantacional e prenatal, visto que estes dois procedimentos só são possíveis se a variante patogênica do gene DMD na família for previamente conhecida.^{3,6}

b. Riscos de recorrência para um irmão de uma pessoa com DMD

Quando o irmão ou irmã de uma pessoa afetada por DMD vai ter filhos, pode haver risco elevado de vir a ter filhos com DMD. O risco para irmãos de um probando masculino depende do *status* genético da mãe; se o probando for do sexo feminino, o risco para irmãos dependerá do *status* genético da mãe e do pai. Se a mãe de um probando for heterozigota para uma variante patogênica da DMD, a chance de transmiti-la em cada gravidez é de 50%. Os homens que herdam a variante patogênica serão afetados; as mulheres que herdam a variante patogênica serão heterozigotas e cerca de 76% não terão nenhuma manifestação clínica. Porém 19% podem apresentar algum grau de fraqueza muscular, 5% podem ter mialgia ou câimbras e 19% podem ter cardiomiopatia dilatada.⁷

Se a variante patogênica da DMD identificada em um probando masculino não for detectável no DNA dos leucócitos do sangue materno, é possível que o probando tenha uma variante patogênica “de novo”. No entanto, como a probabilidade de mosaicismo da linhagem germinativa materna neste caso é de 15% a 20%, os irmãos de um probando correm maior risco de herdar a variante patogênica da DMD específica da família.

Se a mãe tiver mosaicismo somático e germinativo concomitante, o risco para irmãos de herdar a variante patogênica da DMD específica da família pode ser maior do que se a mãe tiver apenas mosaicismo germinativo.⁸

Se o pai de uma mulher afetada tiver uma variante patogênica da DMD, na rara instância de chegar a ter filhos, ele a transmitirá a todas as suas filhas e a nenhum de seus filhos.

c. Riscos de recorrência para filhos de um afetado

Os homens com DMD geralmente vão a óbito antes da idade reprodutiva ou ficam muito debilitados para se reproduzir. Se eles se reproduzissem, todos os descendentes masculinos não seriam afetados e todos os descendentes femininos seriam heterozigotos e poderiam ter uma variedade de manifestações clínicas, descritas acima.

Cabe lembrar que em uma doença tipicamente hereditária outros membros da família podem estar em risco. A avó materna do probando, as tias maternas e seus descendentes podem estar em risco de serem heterozigotos ou afetados (dependendo do sexo, parentesco e condição de portadora da mãe do probando).

Por fim, é importante que os pais de um afetado por DMD saibam que se um próximo filho vier a ter DMD, em geral as manifestações clínicas serão semelhantes às do filho afetado. Mas em raras situações, apesar do quadro clínico desta condição ser sempre de prognóstico reservado, afetados de uma mesma família nem sempre apresentarão o mesmo comprometimento.

Pacientes com DMD apresentam variabilidade fenotípica clinicamente relevante, apesar de compartilharem o mesmo defeito bioquímico primário (deficiência de distrofina). Os fatores que contribuem para essa variabilidade clínica, mesmo dentro de uma mesma família, incluem o tipo de variante patogênica segregando naquela família específica, modificadores genéticos além do gene DMD e variações nos cuidados clínicos.^{9,10}

Também é importante que dentro do processo de Aconselhamento Genético os pais recebam informações não-diretivas sobre as diversas alternativas reprodutivas para os casais

que estiverem em elevado risco de recorrência, incluindo optar por não ter filhos, adotar, realizar diagnóstico na gestação ou logo ao nascimento, fertilização *in vitro* com diagnóstico genético embrionário pré-implantação, fertilização *in vitro* com óvulo de outra mulher, implantação de embrião doado, ou simplesmente optar por ter um filho naturalmente, ciente dos riscos.

Dentre os princípios que norteiam o Aconselhamento Genético destacam-se o da neutralidade, não diretividade, e autonomia. O princípio da neutralidade da informação é defendido como a regra de ouro para a garantia da autonomia das decisões do propósito e/ou a família. Aconselhamento Genético se propõe a ajudar (mas não “decidir” pelas) pessoas e seus familiares a compreender o impacto da genética em suas vidas, por informações precisas e imparciais, respeitando princípios éticos, o direito à autonomia, pluralidade dos princípios morais, religiosos, filosóficos, assim como os aspectos culturais e socioeconômicos de cada pessoa. Só pode ser feito de forma voluntária, nunca de modo coercitivo ou direcionado.²

PROGNÓSTICO E TRATAMENTO DE COMPLICAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIAS

As crianças e os jovens com DMD têm um risco de vida elevado devido à insuficiência respiratória progressiva e disfunção miocárdica. Nas últimas décadas, houve aumento da sobrevida pela ação dos corticosteroides, medicações para melhora do desempenho cardíaco e terapias de assistência respiratória.¹¹

Os cuidados respiratórios permitem a prevenção e o gerenciamento de complicações respiratórias. Uma abordagem estruturada e proativa para o controle respiratório, que inclui assistência à tosse assistida e ventilação mecânica noturna e/ou diurna.^{11,12} Os pacientes com DMD correm o risco de complicações respiratórias à medida que a força muscular se deteriora e há o desenvolvimento de cifoescoliose. Essas

complicações incluem tosse ineficaz, hipoventilação noturna, apneia obstrutiva do sono e, na evolução, falência respiratória diurna.¹²

A tosse ineficaz predispõe à traqueobronquite e/ou pneumonia, usualmente precedida de infecção respiratória viral. Como a função pulmonar já está prejudicada, a obstrução traqueobrônquica por secreção pode levar à falência respiratória aguda e à necessidade de assistência em unidade de emergência. Isso pode ser evitado com terapias preventivas precoces de assistência à tosse,^{13,14} ventilação mecânica não invasiva e vacinação para pneumococo e vírus da influenza.¹¹

A equipe de atendimento deve incluir médicos e fisioterapeutas com habilidade no início e gerenciamento de ventilação não invasiva e interfaces associadas (máscaras), técnicas de recrutamento de volume pulmonar (empilhamento de ar com AMBU) e compressão torácica para assistência à tosse.^{13,14} A tosse mecanicamente assistida é uma possibilidade, na impossibilidade do uso de técnica manuais.¹⁵ Essas terapias essenciais diminuem as infecções respiratórias, melhoraram a qualidade de vida e prolongam a sobrevida do paciente.

A implementação destas terapias deve ser baseada na avaliação clínica, em testes de função pulmonar e em estudos do sono. A espirometria deve ser realizada a partir de 6 anos de idade e realizada periodicamente, pois a queda dos volumes pulmonares pode ocorrer na ausência de dispneia e permanecer não reconhecida. O estudo do sono com capnografia pode ser necessário na criança com DMD que caminha, especialmente para as com ganho de peso, naquelas que não cooperaram com os testes de função pulmonar ou quando haja sintomas de distúrbios respiratórios do sono (ronco, apneia).^{11,12}

A necessidade de intervenções respiratórias ocorre principalmente após a perda da deambulação. Com a perda da força da tosse, eleva-se o risco de atelectasia, pneumonia e progressão para insuficiência respiratória, especialmente durante infecções respiratórias. A capacidade

vital forçada (CVF) sentada, pressões inspiratórias e expiratórias máximas, pico de fluxo de tosse e saturação arterial da oxi-hemoglobina por oximetria de pulso (SpO_2) devem ser medidas pelo menos a cada 6 meses ou mais amiúde em estágios mais avançados. À medida que a CVF diminui, os adolescentes com DMD desenvolvem paredes torácicas rígidas, queda da complacência do sistema respiratório e restrição pulmonar. Para preservar a complacência pulmonar, o recrutamento do volume pulmonar é indicado quando a CVF for inferior a 60% do previsto. O conhecimento destas técnicas é essencial nos cuidados pré-anestésicos de cirurgia para cifoescoliose.¹²

O tratamento de infecções respiratórias consiste em empilhamento de ar com AMBU, assistência manual à tosse (compressão torácica) e tosse mecanicamente assistida.¹³⁻¹⁵ Elas são indicadas quando a CVF for menor que 50% do previsto, quando o pico de fluxo expiratório for inferior a 270 L/min ou quando a pressão expiratória máxima estiver abaixo de 60 cm H_2O . Ter um oxímetro de pulso no domicílio é fundamental para reconhecer quando a SpO_2 for inferior a 95% em ar ambiente, momento em que a frequência da tosse assistida deve ser aumentada para prevenir e tratar obstrução por muco, atelectasia e pneumonia. A antibioticoterapia deve ser instituída quando os indivíduos apresentam febre, mudança na quantidade e cor do escarro e/ou hipoxemia.

As indicações para ventilação noturna assistida não invasiva (VNI) incluem sintomas de hipoventilação ou de distúrbios respiratórios do sono relevantes (fadiga, dispneia, cefaleia matinal, despertares noturnos frequentes, hipersonolência, dificuldade de concentração, despertares com dispneia e taquicardia). No entanto, alguns indivíduos permanecem assintomáticos apesar da presença de hipoventilação. Assim, a ventilação assistida noturna deve ser iniciada quando a CVF do paciente for inferior a 50% do previsto, quando o valor absoluto da pressão inspiratória máxima for menor que 60 cm H_2O , quando as medidas não invasivas de gás carbônico ($PetCO_2$ ou $PtcCO_2$) forem maiores que 45 mm Hg em vigília,

PCO_2 do sangue capilar for maior que 45 mm Hg, ou SpO_2 basal inferior a 95% em ar ambiente.¹²

Os resultados do estudo do sono que indicam a necessidade de ventilação assistida incluem $PetCO_2$ ou $PtcCO_2$ acima de 50 mm Hg por pelo menos 2% do tempo de sono, um aumento do $PetCO_2$ ou $PtcCO_2$ de 10 mm Hg durante o sono por pelo menos 2% do tempo de sono, uma SpO_2 de 88% ou menos por pelo menos 2% do tempo de sono ou 5 minutos contínuos, ou um índice de apneia-hipopneia igual ou maior que 5 eventos por hora.

Como os pacientes com DMD inevitavelmente precisam de ventilação assistida para tratar a hipoventilação em longo prazo, a ventilação assistida não invasiva noturna com frequência respiratória de apoio (BIPAP modo ST), em vez da pressão positiva contínua em vias aéreas (CPAP), é a terapia de primeira linha para indivíduos com DMD com apneia obstrutiva do sono.^{12,13} A oxigenoterapia não deve ser usada isoladamente, pelo risco de piora da hipoventilação e aumento da mortalidade. A oxigenoterapia é segura em conjunto com ventilação assistida e tosse assistida.

As complicações cardiovasculares são uma das principais causas de morbimortalidade nos jovens com DMD. A deficiência de distrofina no coração manifesta-se como uma cardiomiopatia. À medida que a doença progride, o miocárdio deixa de atender às demandas fisiológicas e desenvolve insuficiência cardíaca clínica. O miocárdio disfuncional apresenta maior chance de arritmias com risco de vida.¹⁶

A insuficiência cardíaca sintomática pode ser difícil de diagnosticar em indivíduos com DMD, especialmente naqueles que não caminham. As manifestações clínicas da insuficiência cardíaca, como fadiga, perda de peso, vômitos, dor abdominal, distúrbios do sono e incapacidade de tolerar as atividades diárias, muitas vezes não são reconhecidas até o final da doença devido às limitações musculoesqueléticas. Uma estratégia proativa de diagnóstico e tratamento precoce é essencial para maximizar a duração e a qualidade de vida. Recomenda-se que a partir de

10 anos de idade sejam realizados, anualmente, a avaliação clínica cardiológica, eletrocardiograma e o ecocardiograma.

Tradicionalmente, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) são usados como terapia de primeira linha para o tratamento de doenças cardíacas. Evidências sugerem que o início com inibidores da ECA em meninos assintomáticos com função sistólica ventricular esquerda normal ao se aproximarem dos 10 anos de idade pode melhorar os resultados cardíacos de longo prazo.^{12,16}

Independentemente da idade, a terapia farmacológica deve ser iniciada com o aparecimento de sintomas de insuficiência cardíaca ou quando houver queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, dimensões anormais das câmaras ou presença de fibrose miocárdica identificados pelos estudos de imagem (ressonância nuclear magnética ou ecocardiograma). Os bloqueadores β -adrenérgicos são usualmente iniciados quando há evidência de disfunção ventricular. Estudos sugerem que antagonistas do receptor mineralocorticoide atenuam o declínio da função cardíaca e pode ser uma terapia adjuvante útil para insuficiência cardíaca.

Indivíduos com DMD têm risco de anormalidades do ritmo cardíaco, tais como fibrilação ou *flutter* atrial, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular. Estas podem ser tratadas com medicamentos antiarrítmicos padrão. A vigilância deve incluir monitoramento periódico com Holter eletrocardiograma de 24 horas. Deve-se considerar também a prevenção de tromboembolismo em indivíduos com disfunção ventricular esquerda grave.¹²

CONCILIANDO NOVOS E ANTIGOS TRATAMENTOS

Os principais objetivos da terapêutica para DMD sempre foram diminuir a velocidade de

progressão da doença e controlar suas consequências mais danosas. Assim sendo, o acompanhamento multiprofissional e transdisciplinar deve ser precoce.²⁰

A indicação de acompanhamento com equipes especializadas em tratamento de crianças com doenças neuromusculares é fundamental. O acompanhamento dos meninos e suas famílias com equipes de cuidados paliativos também oferece grande auxílio na compreensão dos cuidados necessários.

A assistência respiratória já foi abordada anteriormente e a assistência motora visa não necessariamente o fortalecimento muscular, uma vez que o exercício intenso como aplicado para outras enfermidades musculares pode levar a piora do quadro mioinflamatório.

Um dos principais objetivos da terapia motora é manter as articulações com boa mobilidade e evitar contraturas.¹⁷

Do ponto de vista medicamentoso, a introdução de corticosteroides no tratamento de meninos com DMD foi uma das intervenções que mais trouxe benefícios em longo prazo até o presente momento. No entanto, ainda hoje, a decisão do momento de início desta terapia é alvo de controvérsias. Não há dúvidas de que o tratamento deve estar instituído tão logo comece a perda funcional motora, contudo, o início precoce da medicação não se mostrou tão benéfico quanto se supunha.¹⁸

Há três modalidades para o tratamento com corticosteroides administrado por via oral, sendo elas:

- Prednisolona contínua diária na dose de 0,75mg/kg/dia.
- Prednisolona intermitente na dose de 0,75mg/kg/dia, por períodos de 10 dias e pausas de 10 dias.
- Deflazacort contínuo na dose de 0,9mg/kg/dia.

A escolha do corticosteroide deve ser individualizada levando em consideração o perfil do

paciente, a adesão ao tratamento e o perfil de efeitos adversos.¹⁸

Devido à baixa mobilidade e ao uso crônico de corticosteroides, a reposição de vitamina D e de cálcio também são indicadas, bem como o acompanhamento com endocrinologista pediátrico para controle da osteoporose.

Meninos com DMD têm chances aumentadas de apresentarem outros transtornos do desenvolvimento, como Desatenção e Hiperatividade (TDAH), Deficiência Intelectual (DI) e Espectro Autista (TEA) e devem ser avaliados e acompanhados por outros profissionais conforme as suas necessidades.¹⁷

Nos últimos anos, novas medicações surgiram cujo alvo principal é aumentar a produção da distrofina, ainda que funcionalmente e em níveis menores que o fisiológico, objetivando aumentar a estabilidade das fibras musculares, diminuindo o processo inflamatório e aumentando tanto a funcionalidade quanto a sobrevida dos pacientes com DMD.^{1,19}

Entre algumas modalidades destes novos tratamentos estão o *Exon skipping* e a supressão de mutação *nonsense*. Os chamados oligonucleotídeos antissenso (ONA) se ligam de modo complementar a uma sequência de pré-RNA mensageiro de éxons próximos às variantes patogênicas, permitindo que a leitura do DNA salte estes éxons defeituosos e permitindo a produção da proteína, ainda que não totalmente funcional. Entre 60% e 80% das variantes patogênicas na DMD são passíveis a este processo, principalmente por skipping dos éxons 45, 51 e 53 (Casimersen, Eteplirsen, Golodirsén, respectivamente).¹⁹

Os medicamentos de supressão de mutação *nonsense*, como o ataluren, permitem a leitura do código genético suprimindo a leitura da mutação de parada, permitindo a produção da proteína.

Os estudos com estas novas modalidades terapêuticas são muito promissores, tanto em melhora da sobrevida, quanto da qualidade de vida dos pacientes até o momento. E apesar de não representarem a cura, apresentam grande esperança para pacientes e suas famílias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. Zanoteli E, Reed UC. Miopatias *in*: Masruha M, Vilanova LC. Neurologia Infantil: fundamentos e prática clínica. São Paulo. Editora dos Editores. 2022.
02. Epstein CJ. Genetic counseling: statement of the American Society of Human Genetics *ad hoc* Committee on Genetic Counseling. Genetic counseling. Am J Hum Genet. 1975;27(2):240-2.
03. Darras BT, Urion DK, Ghosh PS. Dystrophinopathies. 2000 Sep 5 [Updated 2022 Jan 20]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1119> Acesso em 17/07/2023.
04. Wang H, Xu Y, Liu X, Wang L, Jiang W, Xiao B, et al. Prenatal diagnosis of Duchenne muscular dystrophy in 131 Chinese families with dystrophinopathy. Prenat Diagn. 2017;37(4):356-364.
05. Zhong J, Xie Y, Bhandari V, Chen G, Dang Y, Liao H, et al. Clinical and genetic characteristics of female dystrophinopathy carriers. Mol Med Rep. 2019;19(4):3035-3044.
06. Hoffman EP. Causes of clinical variability in Duchenne and Becker muscular dystrophies and implications for exon skipping therapies. Acta Myol. 2020;39(4):179-186.
07. Hoogerwaard EM, van der Wouw PA, Wilde AA, Bakker E, Ippel PF, Oosterwijk JC, et al. Cardiac involvement in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 1999;9(5):347-51.
08. van Essen AJ, Mulder IM, van der Vlies P, van der Hout AH, Buys CH, Hofstra RM, et al. Detection of point mutation in dystrophin gene reveals somatic and germline mosaicism in the mother of a patient with Duchenne muscular dystrophy. Am J Med Genet A. 2003;118A(3):296-8.
09. Coimbra Neto AR, de Carvalho SC, Leoni TB, Iwabe C, Silva TQAC, Coelho-Filho OR, et al. Intrafamilial phenotypic heterogeneity related to a new DMD splice site variant. Neuromuscul Disord. 2021;31(8):788-797.
10. Bello L, Hoffman EP, Pegoraro E. Is it time for genetic modifiers to predict prognosis in Duchenne muscular dystrophy? Nat Rev Neurol. 2023;19(7):410-423.
11. Finder JD, Birnkrant D, Carl J, Farber HJ, Gozal D, Iannaccone ST, et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170(4):456-65.
12. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. Lancet Neurol. 2010;9(2):177-89.
13. Gomez-Merino E, Bach JR. Duchenne muscular dystrophy: prolongation of life by noninvasive ventilation and mechanically assisted coughing. Am J Phys Med Rehabil. 2002;81:411-15.
14. Brito MF, Moreira GA, Pradella-Hallinan M, Tufik S. Air stacking and chest compression increase peak cough flow in patients with Duchenne muscular dystrophy. J Bras Pneumol. 2009;35(10):973-9.
15. Winck JC, Goncalves MR, Lourenco C, Viana P, Almeida J, Bach JR. Effects of mechanical insufflation-exsufflation on respiratory parameters for patients with chronic airway secretion encumbrance. Chest. 2004;126:774-80.
16. Buddhe S, Cripe L, Friedland-Little J, Kertesz N, Eghtesady P, Finder J, et al. Cardiac Management of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy. Pediatrics. 2018;142(Suppl 2):S72-S81.
17. 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 Neuro-Psiquiatr. 2018;76(7):481-9.
18. Araujo APQC, Carvalho AAS, Cavalcanti EBU, Saute JAM, Carvalho E, França MC, et al. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 1: diagnosis, steroid therapy and perspectives. Arq Neuro-Psiquiatr. 2017;75(8):104-13.
19. Araujo APQC, Saute JAM, Fortes CPDD, França MC Jr, Pereira JA, Albuquerque MAV, et al. Update of the Brazilian consensus recommendations on Duchenne muscular dystrophy. Arq Neuropsiquiatr. 2023;81(1):81-94.



Diretoria Plena

Triênio 2022/2024

PRESIDENTE:
Clóvis Francisco Constantino (SP)

1º VICE-PRESIDENTE:
Edson Ferreira Liberal (RJ)

2º VICE-PRESIDENTE:
Anamaria Cavalcante e Silva (CE)

SECRETÁRIO GERAL:
Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)

1º SECRETÁRIO:
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

2º SECRETÁRIO:
Rodrigo Aboudib Ferreira (ES)

3º SECRETÁRIO:
Claudio Hoineff (RJ)

DIRETORIA FINANCEIRA:
Sidnei Ferreira (RJ)

2ª DIRETORIA FINANCEIRA:
Maria Angelica Barcellos Svaiteir (RJ)

3ª DIRETORIA FINANCEIRA:
Donizetti Dimer Giambardino (PR)

DIRETORIA DE INTEGRAÇÃO REGIONAL
Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)

COORDENADORES REGIONAIS

NORTE:
Adelma Alves de Figueiredo (RR)

NORDESTE:
Maryneia Silva do Vale (MA)

SUDESTE:
Marisa Lages Ribeiro (MG)

SUL:
Cristina Targa Ferreira (RS)

CENTRO-OESTE:
Renata Belem Pessoa de Melo Seixas (DF)

COMISSÃO DE SINDICÂNCIA

TITULARES:
Jose Hugo Lins Pessoa (SP)
Marisa Lages Ribeiro (MG)
Maryneia Silva do Vale (MA)
Paulo de Jesus Hartmann Nader (RS)
Vilma Francisca Hutim Gondim de Souza (PA)

SUPLENTE:
Analiária Moraes Pimentel (PE)
Dolores Fernandez Fernandez (BA)
Rosana Alves (ES)
Silvio da Rocha Carvalho (RJ)
Sulim Abramovici (SP)

ASSESSORES DA PRESIDÊNCIA PARA POLÍTICAS PÚBLICAS:

COORDENAÇÃO:
Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)

DIRETORIA E COORDENAÇÕES

DIRETORIA DE QUALIFICAÇÃO E CERTIFICAÇÃO PROFISSIONAL
Edson Ferreira Liberal (RJ)
José Hugo de Lins Pessoa (SP)
Maria Angelica Barcellos Svaiteir (RJ)

COORDENAÇÃO DE ÁREA DE ATUAÇÃO
Sidnei Ferreira (RJ)

COORDENAÇÃO DO CEXTEP (COMISSÃO EXECUTIVA DO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM PEDIATRIA)

COORDENAÇÃO:
Hélio Villaga Simões (RJ)

COORDENAÇÃO ADJUNTA:
Ricardo do Rego Barros (RJ)

MEMBROS:
Clóvis Francisco Constantino (SP) - Licenciado
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)
Carla Príncipe Pires C. Vianna Braga (RJ)
Cristina Ortiz Sobrinho Valette (RJ)
Grant Wall Barbosa de Carvalho Filho (RJ)
Sidnei Ferreira (RJ)
Silvio Rocha Carvalho (RJ)

COMISSÃO EXECUTIVA DO EXAME PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM PEDIATRIA AVALIAÇÃO SÉRIADA

COORDENAÇÃO:
Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)
Luciana Cordeiro Souza (PE)

MEMBROS:
João Carlos Batista Santana (RS)
Victor Horácio de Souza Costa Junior (PR)
Ricardo Mendes Pereira (SP)
Mara Morelo Rocha Felix (RJ)
Vera Hermina Kalika Koch (SP)

DIRETORIA DE RELAÇÕES INTERNACIONAIS
Nelson Augusto Rosário Filho (PR)
Sergio Augusto Cabral (RJ)

REPRESENTANTE NA AMÉRICA LATINA
Ricardo do Rego Barros (RJ)

INTERCÂMBIO COM OS PAÍSES DA LÍNGUA PORTUGUESA
Marcela Damasio Ribeiro de Castro (MG)

DIRETORIA DE DEFESA PROFISSIONAL

DIRETOR:
Fabio Augusto de Castro Guerra (MG)

DIRETORIA ADJUNTA:
Sidnei Ferreira (RJ)
Edson Ferreira Liberal (RJ)

MEMBROS:
Gilberto Pascolat (PR)
Paulo Tadeu Falanghe (SP)
Cláudio Orestes Brito Filho (PB)
Ricardo Maria Nobre Othon Sidou (CE)
Anerisia Coelho de Andrade (PI)
Isabel Rey Madeira (RJ)
Donizetti Dimer Giambardino Filho (PR)
Jocileide Sales Campos (CE)
Carlando de Souza Machado e Silva Filho (RJ)
Corina Maria Nina Viana Batista (AM)

DIRETORIA CIENTÍFICA

DIRETOR:
Dirceu Solé (SP)

DIRETORIA CIENTÍFICA - ADJUNTA
Luciana Rodrigues Silva (BA)

DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS:
Dirceu Solé (SP)
Luciana Rodrigues Silva (BA)
GRUPOS DE TRABALHO
Dirceu Solé (SP)
Luciana Rodrigues Silva (BA)

MÍDIAS EDUCACIONAIS
Luciana Rodrigues Silva (BA)
Edson Ferreira Liberal (RJ)
Rosana Alves (ES)
Ana Alice Ibiapina Amaral Parente (ES)

PROGRAMAS NACIONAIS DE ATUALIZAÇÃO

PEDIATRIA - PRONAP
Fernanda Luisa Ceragioli Oliveira (SP)
Tulio Konstantyner (SP)
Claudia Bezerra Almeida (SP)

NEONATOLOGIA - PRORIN
Renato Soibelmann Procianny (RS)
Clea Rodrigues Leone (SP)

TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA - PROTIPEP
Werther Brownow de Carvalho (SP)

TERAPÉUTICA PEDIÁTRICA - PROPEP
Claudio Leone (SP)
Sérgio Augusto Cabral (RJ)

EMERGÊNCIA PEDIÁTRICA - PROEMPEP
Hany Simon Júnior (SP)
Gilberto Pascolat (PR)

DOCUMENTOS CIENTÍFICOS
Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho (PE)
Dirceu Solé (SP)
Luciana Rodrigues Silva (BA)

PUBLICAÇÕES

TRATADO DE PEDIATRIA
Fábio Ancona Lopes (SP)
Luciana Rodrigues Silva (BA)
Dirceu Solé (SP)

Clovis Artur Almeida da Silva (SP)
Clóvis Francisco Constantino (SP)
Edson Ferreira Liberal (RJ)
Anamaria Cavalcante e Silva (CE)

OUTROS LIVROS
Fábio Ancona Lopes (SP)
Dirceu Solé (SP)
Clóvis Francisco Constantino (SP)

DIRETORIA DE CURSOS, EVENTOS E PROMOÇÕES

DIRETORA:
Lilian dos Santos Rodrigues Sadeck (SP)

MEMBROS:
Ricardo Queiroz Gurgel (SE)
Paulo César Guimarães (RJ)
Cléa Rodrigues Leone (SP)
Paulo Tadeu de Mattos Prereira Poggiali (MG)

COORDENAÇÃO DO PROGRAMA DE REANIMAÇÃO NEONATAL
Maria Fernanda Branco de Almeida (SP)
Ruth Guinsburg (SP)

COORDENAÇÃO DO CURSO DE APRIMORAMENTO EM NUTROLOGIA PEDIÁTRICA (CANP)
Virginia Resende Silva Woffort (MG)

PEDIATRIA PARA FAMÍLIAS

COORDENAÇÃO GERAL:
Edson Ferreira Liberal (RJ)

COORDENAÇÃO OPERACIONAL:
Nilza Maria Medeiros Perin (SC)
Renata Dejtiar Waksman (SP)

MEMBROS:
Adelma Alves de Figueiredo (RR)
Marcia de Freitas (SP)
Nelson Grisard (SC)
Normeide Pedreira dos Santos Franca (BA)

PORTAL SBP
Clóvis Francisco Constantino (SP)
Edson Ferreira Liberal (RJ)

Anamaria Cavalcante e Silva (CE)
Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)
Rodrigo Aboudib Ferreira Pinto (ES)
Claudio Hoineff (RJ)
Sidnei Ferreira (RJ)
Maria Angelica Barcellos Svaiteir (RJ)
Donizetti Dimer Giambardino (PR)

PROGRAMA DE ATUALIZAÇÃO CONTINUADA

A DISTÂNCIA
Luciana Rodrigues Silva (BA)
Edson Ferreira Liberal (RJ)

DIRETORIA DE PUBLICAÇÕES
Fábio Ancona Lopez (SP)

EDITORES DO JORNAL DE PEDIATRIA (JPED)

COORDENAÇÃO:
Renato Soibelmann Procianny (RS)

MEMBROS:
Crísio de Aragão Dantas Alves (BA)
Paulo Augusto Moreira Camargos (MG)
João Guilherme Bezerra Alves (PE)
Marco Aurelio Palazzi Safadi (SP)
Magda Lahorgue Nunes (RS)
Gisela Alves Pontes da Silva (PE)
Dirceu Solé (SP)
Antonio Jose Ledo Alves da Cunha (RJ)

EDITORES REVISTA
Residência Pediátrica

EDITORES CIENTÍFICOS:
Clémex Couto Sant'Anna (RJ)
Marilene Augusta Rocha Crispino Santos (RJ)

EDITORA ADJUNTA:
Márcia Garcia Alves Galvão (RJ)

CONSELHO EDITORIAL EXECUTIVO:
Sidnei Ferreira (RJ)

EDITORES ASSOCIADOS:
Danilo Blank (RS)
Paulo Roberto Antonacci Carvalho (RJ)
Renata Dejtiar Waksman (SP)

DIRETORIA DE ENSINO E PESQUISA
Angelica Maria Bicudo (SP)

COORDENAÇÃO DE PESQUISA
Cláudio Leone (SP)

COORDENAÇÃO DE GRADUAÇÃO

COORDENAÇÃO:
Rosana Fiorini Puccini (SP)

MEMBROS:
Rosana Alves (ES)
Suzy Santana Cavalcante (BA)
Ana Lucia Ferreira (RJ)
Silvia Wanick Sarinho (PE)
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

COORDENAÇÃO DE RESIDÊNCIA E ESTÁGIOS EM PEDIATRIA

COORDENAÇÃO:
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

MEMBROS:
Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)
Paulo de Jesus Hartmann Nader (RS)
Victor Horácio da Costa Junior (PR)
Silvio da Rocha Carvalho (RJ)
Tânia Denise Resener (RS)
Delia Maria de Moura Lima Herrmann (AL)
Helita Regina F. Cardoso de Azevedo (BA)
Sérgio Luis Amantéa (RS)
Susana Maciel Guillaume (RJ)
Aurimery Gomes Chermon (PA)
Silvia Regina Marques (SP)
Claudio Barssanti (SP)
Maryneia Silva do Vale (MA)
Liana de Paula Medeiros de A. Cavalcante (PE)

COORDENAÇÃO DAS LIGAS DOS ESTUDANTES

COORDENADOR:
Lelia Cardamone Gouveia (SP)

MUSEU DA PEDIATRIA (MEMORIAL DA PEDIATRIA BRASILEIRA)

COORDENAÇÃO:
Edson Ferreira Liberal (RJ)

MEMBROS:
Mario Santoro Junior (SP)
José Hugo de Lins Pessoa (SP)
Sidnei Ferreira (RJ)
Jefferson Pedro Piva (RS)

DIRETORIA DE PATRIMÔNIO

COORDENAÇÃO:
Claudio Barsanti (SP)
Edson Ferreira Liberal (RJ)
Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)
Paulo Tadeu Falanghe (SP)

AC - SOCIEDADE ACREANA DE PEDIATRIA
Ana Isabel Coelho Montero

AL - SOCIEDADE ALAGOANA DE PEDIATRIA
Marcos Reis Gonçalves

AM - SOCIEDADE AMAZONENSE DE PEDIATRIA
Adriana Távora de Albuquerque Taveira

AP - SOCIEDADE AMAPEENSE DE PEDIATRIA
Camila dos Santos Salomão

BA - SOCIEDADE BAIANA DE PEDIATRIA
Ana Luiza Velloso da Paz Matos

CE - SOCIEDADE CEARENSE DE PEDIATRIA
Anamaria Cavalcante e Silva

DF - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO DISTRITO FEDERAL
Renata Belem Pessoa de Melo Seixas

ES - SOCIEDADE ESPIRITOSANTENSE DE PEDIATRIA
Carolina Strauss Estevez Gadelha

GO - SOCIEDADE GOIANA DE PEDIATRIA
Valéria Granieri de Oliveira Araújo

MA - SOCIEDADE DE PUEICULTURA E PEDIATRIA DO MARANHÃO
Silvia Helena Cavalcante de S. Godoy

MG - SOCIEDADE MINEIRA DE PEDIATRIA
Márcia Gomes Penido Machado

MS - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO MATO GROSSO DO SUL
Carmen Lúcia de Almeida Santos

MT - SOCIEDADE MATOGROSSENSE DE PEDIATRIA
Paula Helena de Almeida Gattass Bumla

PA - SOCIEDADE PARAENSE DE PEDIATRIA
Vilma Francisca Hutim Gondim de Souza

PB - SOCIEDADE PARAIBANA DE PEDIATRIA
Mária do Socorro Ferreira Martins

PE - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE PERNAMBUCO
Alexsandra Ferreira da Costa Coelho

PI - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO PIAUÍ
Ramon Nunes Santos

PR - SOCIEDADE PARANAENSE DE PEDIATRIA
Victor Horácio de Souza Costa Junior

RJ - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
Claudio Hoineff

RN - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO RIO GRANDE DO NORTE
Manoel Reginaldo Rocha de Holanda

RO - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE RONDÔNIA
Wilmerson Vieira da Silva

RR - SOCIEDADE RORAIMENSE DE PEDIATRIA
Érica Patrícia Cavalcante Barbalho

RS - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO RIO GRANDE DO SUL
Sérgio Luis Amantéa

SC - SOCIEDADE CATARINENSE DE PEDIATRIA
Nilza Maria Medeiros Perin

SE - SOCIEDADE SERGIPANA DE PEDIATRIA
Ana Jovina Barreto Bispo

SP - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO
Renata Dejtiar Waksman

TO - SOCIEDADE TOCANTINENSE DE PEDIATRIA
Ana Mackartney de Souza Marinho

DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS

- Aleitamento Materno
- Alergia
- Bioética
- Cardiologia
- Dermatologia
- Emergência
- Endocrinologia
- Gastroenterologia
- Genética Clínica
- Hematologia
- Hepatologia
- Imunizações
- Imunologia Clínica
- Infectologia
- Medicina da Dor e Cuidados Paliativos
- Medicina do Adolescente
- Medicina Intensiva Pediátrica
- Nefrologia
- Neonatologia
- Neurologia
- Nutrologia
- Oncologia
- Otorrinolaringologia
- Pediatria Ambulatorial
- Ped. Desenvolvimento e Comportamento
- Pneumologia
- Prevenção e Enfrentamento das Causas Externas na Infância e Adolescência
- Reumatologia
- Saúde Escolar
- Sono
- Suporte Nutricional
- Toxicologia e Saúde Ambiental

GRUPOS DE TRABALHO

- Atividade física
- Cirurgia pediátrica
- Criança, adolescente e natureza
- Doença inflamatória intestinal
- Doenças raras
- Drogas e violência na adolescência
- Educação é Saúde
- Imunobiológicos em pediatria
- Metodologia científica
- Oftalmologia pediátrica
- Ortopedia pediátrica
- Pediatria e humanidades
- Políticas públicas para neonatologia
- Saúde mental
- Saúde digital