

## Long-term management of children with neuromuscular disorders

*Manejo de longo prazo em crianças com transtornos neuromusculares*

Eugen-Matthias Strehle\*

### Resumo

**Objetivo:** A distrofia muscular de Duchenne é o tipo mais comum de miopatia genética. Contudo, existe um grande número de doenças neuromusculares hereditárias que são individualmente muito raras e sobre as quais não há muita informação clínica disponível. Este artigo de revisão baseia-se na experiência do autor em uma clínica pediátrica para tratamento de doenças musculares e apresenta orientação prática e planos terapêuticos para os problemas frequentemente encontrados.

**Fontes dos dados:** O banco de dados da MEDLINE foi pesquisado com o objetivo de localizar artigos recentes e relevantes para o manejo de crianças com miopatias e neuropatias hereditárias. Uma coorte de 200 pacientes foi avaliada através de análise estatística descritiva.

**Síntese dos dados:** A distrofia muscular de Duchenne representou quase metade dos diagnósticos, seguida da atrofia muscular espinhal (12%), da distrofia muscular de Becker e da distrofia miotônica (7% cada). Dezesesseis pacientes (9%) apresentaram miopatia de origem desconhecida.

**Conclusões:** Assim como ocorre com outras doenças crônicas, esses pacientes devem passar por acompanhamento periódico realizado por profissionais de saúde desde cedo para aumentar sua expectativa de vida e melhorar sua qualidade de vida. É útil para os médicos adotarem uma abordagem estruturada ao atender crianças com transtornos neuromusculares e monitorar todos os sistemas de órgãos afetados.

*J Pediatr (Rio J). 2009;85(5):379-384: Transtornos neuromusculares, miopatia, neuropatia, crianças, manejo, seguimento.*

### Introdução

As doenças neuromusculares (DNM) hereditárias afetam aproximadamente uma em cada 3.500 crianças no mundo, e a distrofia muscular de Duchenne (DMD) ligada ao cromossomo X apresenta a maior incidência entre essas doenças. Muitas dessas doenças causam fraqueza e cansaço muscular e podem ser diagnosticadas através de análise de mutação genética, mas a biópsia de nervos, pele e músculos ainda é uma ferramenta diagnóstica importante. Embora várias estratégias de terapias genéticas dessas doenças estejam sendo

### Abstract

**Objective:** Duchenne muscular dystrophy is the commonest genetic myopathy but there exist a large number of inherited neuromuscular diseases which individually are very rare and where clinical information is not widely available. This review is based on the author's experience in a pediatric muscle clinic and provides practical guidance and treatment plans for frequently encountered problems.

**Sources:** A MEDLINE search was conducted to retrieve recent articles relevant to the management of children with inherited myopathies and neuropathies. A patient cohort (n = 200) was evaluated using descriptive statistics.

**Summary of the findings:** Duchenne muscular dystrophy accounted for almost half of the diagnoses, followed by spinal muscular atrophy (12%), Becker muscular dystrophy and myotonic dystrophy (7% each). Sixteen patients (9%) had an unknown myopathy.

**Conclusions:** As with other chronic illnesses, these patients should be regularly reviewed by health professionals from an early age to increase life expectancy and improve quality of life. It is useful for physicians to take a structured approach when looking after children with neuromuscular disorders and to monitor all affected organ systems.

*J Pediatr (Rio J). 2009;85(5):379-384: Neuromuscular disorders, myopathy, neuropathy, children, management, follow-up.*

exploradas, a base do tratamento atual é o oferecimento de atendimento de apoio e de alívio dos sintomas<sup>1,2</sup>. Revisões abrangentes sobre DNM específicas têm sido publicadas, mas pode ser um desafio para os médicos inexperientes ou muito ocupados manterem-se atualizados sobre a literatura mais recente enquanto atendem crianças que sofrem de uma grande variedade de transtornos raros<sup>3-5</sup>. Contudo, ao monitorar esses pacientes cronicamente doentes por um longo período, certos temas recorrentes relativos à maioria

\* MD, MSc, MPhil. Consultant Pediatrician, Honorary Consultant in Neuromuscular Genetics, Department of Pediatrics, North Tyneside General Hospital, Rake Lane, North Shields, Reino Unido.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

**Como citar este artigo:** Strehle EM. Long-term management of children with neuromuscular disorders. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(5):379-384.

Artigo submetido em 30.03.09, aceito em 05.05.09.

doi:10.2223/JPED.1929

das DNM podem ser observados. Esses temas podem ser atribuídos à patologia nervosa ou muscular específica e a seu efeito sobre os sistemas corporais. Neste artigo, a autor descreve sua experiência com o acompanhamento de 200 crianças atendidas em uma clínica pediátrica para tratamento de doenças musculares durante um período de 3 anos.

### Atendimento clínico

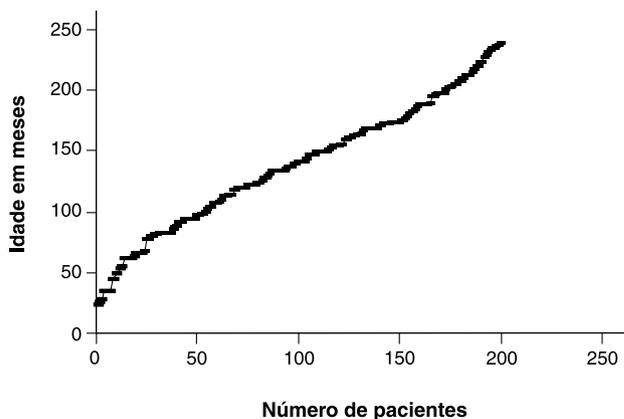
Os pacientes eram avaliados em média duas vezes por ano por uma equipe multidisciplinar formada por três a cinco médicos (pelo menos um deles experiente), um a três fisioterapeutas especializados, dois enfermeiros pediátricos, um especialista em genética e um assistente social. Um psicólogo seria desejável, mas esse profissional não era disponibilizado rotineiramente. Para reduzir a necessidade de deslocamento para as famílias dos pacientes, uma das consultas era marcada no centro de genética regional e a outra em um hospital geral da região próximo à residência do paciente. Isso significava que a equipe pediátrica especializada em doenças musculares se deslocava para oferecer atendimento regularmente aos pacientes perto de suas residências, viajando em média aproximadamente 160 quilômetros em um dia. A idade dos pacientes masculinos, que eram a maioria, variou de 1,9 a 19,8 anos, com uma média de 11,5 anos (Figura 1). As crianças eram 44% de todos os pacientes jovens acompanhados durante o período, e somente uma pequena proporção foi atendida pelo autor duas vezes. Quase metade dos pacientes (45%) tinha DMD, seguida de atrofia muscular espinhal (AME), distrofia muscular de Becker (DMB) e distrofia miotônica (DM) congênita. Uma proporção relativamente grande de crianças (9%) tinha uma miopatia de origem desconhecida para a qual um diagnóstico específico não havia sido estabelecido apesar de extensas

investigações. Em alguns casos, o diagnóstico foi estabelecido após vários anos com base em novos achados científicos. Os dados hospitalares estavam incompletos para 30 pacientes (15%). Os 170 pacientes restantes apresentaram 18 diagnósticos diferentes (Tabela 1).

### Sistemas

#### Muscular

A cada avaliação de 1 hora, obtinha-se um histórico médico detalhado com ênfase na mobilidade, englobando os meses antecedentes, e quaisquer preocupações levantadas pelos pais/cuidadores ou pelo paciente eram abordadas.



**Figura 1** - Distribuição da idade das 200 crianças com doenças neuromusculares

**Tabela 1** - Espectro de doenças neuromusculares encontradas em uma clínica pediátrica (n = 170)

Doença	n (%)
Distrofia muscular de Duchenne	77 (45)
Atrofia muscular espinhal	21 (12)
Miopatia de origem desconhecida	16 (9)
Distrofia muscular de Becker	12 (7)
Distrofia miotônica	11 (7)
Distrofia muscular congênita merosina-negativa	5 (3)
Miopatia de Bethlem	4 (2)
Doença da parte central	4 (2)
Doença de Charcot-Marie-Tooth	4 (2)
Miopatia da nemalina	3 (2)
Distrofia muscular congênita de Ullrich	3 (2)
Distrofia muscular facioescapuloumeral	2 (1)
Distrofia muscular congênita de Fukuyama	2 (1)
Síndrome de Walker-Warburg	2 (1)
Distrofia muscular do tipo cinturas autossômica recessiva	1 (1)
Miopatia miotubular	1 (1)
Distrofia muscular da espinha rígida	1 (1)
Miopatia ligada ao cromossomo X com autofagia excessiva	1 (1)

A força muscular era medida através da escala do Medical Research Council: 1 = contração mínima, 2 = movimento ativo na ausência de gravidade, 3 = movimento contra gravidade, 4 = movimento contra gravidade e resistência, 5 = força normal. Testes com tempo limitado em que os pacientes tinham que se levantar do chão, correr 10 metros e subir e descer quatro degraus foram realizados por todas as crianças capazes de se locomover. Os meninos com DMD também foram submetidos ao North Star Ambulatory Assessment, que mede os níveis de atividade e fornece um escore máximo de 34 pontos<sup>6</sup>. As crianças incapazes de se locomover foram avaliadas através da Egen Classification Scale Versão 2<sup>7</sup>. A maioria das crianças fazia sessões de fisioterapia regularmente, e seus pais eram aconselhados sobre a importância de as crianças realizarem exercícios diários de alongamento em casa para prevenir contraturas. Atividades físicas altamente competitivas ou que oferecessem um risco aumentado de lesão não eram recomendadas. Se a dorsiflexão do tornozelo não fosse possível além da posição neutra, o uso de talas noturnas era prescrito para as crianças que caminhavam e indicavam-se talas diurnas para aquelas que estivessem em cadeiras de rodas. As cadeiras de rodas manuais ou elétricas passavam por manutenção periódica para assegurar um posicionamento confortável do usuário sentado. Alguns jovens com DMD se beneficiavam do uso de *standing frames*, andadores ou órteses joelho-tornozelo-pé<sup>8</sup>. Uma recente revisão de literatura do banco de dados Cochrane forneceu evidências de que esteroides orais melhoram a força e o funcionamento muscular na DMD por até 5 anos<sup>9,10</sup>. Dessa forma, os pacientes acompanhados foram tratados com 0,75 mg/kg/dia de prednisolona ou 0,9 mg/kg/dia de deflazacort após suas habilidades motoras grossas terem atingido o máximo desenvolvimento possível ou terem começado a declinar, o que geralmente coincide com a entrada na escola primária (entre 4 e 6 anos). As doses eram doses iniciais, não sendo regularmente ajustadas de acordo com as alterações do peso corporal, mas sofrendo alterações dependendo do quadro clínico. A dose diária máxima para qualquer um dos medicamentos era de 40 mg. O tratamento com esteroide era geralmente bem tolerado, e os efeitos adversos observados incluíam aumento do apetite, ganho de peso, problemas comportamentais, hipertensão, atraso do crescimento, osteoporose e catarata. Antes de iniciarem o tratamento, todos os pacientes faziam exames de sangue, incluindo hemograma completo, perfil bioquímico, nível de vitamina D e anticorpos contra varicela. Caso fosse considerado apropriado, as crianças eram imunizadas contra catapora. Um histórico familiar de tuberculose ativa era considerado uma contraindicação para o tratamento da DMD com esteroides. Um cartão de saúde sobre o uso de esteroides foi emitido para cada criança com o objetivo de alertar os profissionais de saúde para a possibilidade de insuficiência adrenal induzida por medicação. A cada consulta, o peso, a altura, a pressão sanguínea e a capacidade vital forçada (CVF) eram medidos, e realizava-se exame de urina para detectar presença de glicose, proteína e sangue. Embora nenhum paciente com síndrome miastênica fizesse parte da coorte, as opções terapêuticas para esses transtornos raros que afetam a junção neuromuscular devem ser mencionadas.

Brometo de piridostigmina, 3,4-diaminopiridina e sulfato de efedrina são eficientes em síndromes miastênicas congênicas não-imunes, enquanto que os inibidores de acetilcolinesterase, os medicamentos imunossupressores e a timentomia são o tratamento de escolha para miastenia gravis juvenil autoimune<sup>11,12</sup>. Estudos recentes sugerem um efeito positivo de 2 mg de salbutamol por via oral três vezes ao dia sobre a força muscular de pacientes com AME, mas essa medicação não foi usada rotineiramente neste grupo<sup>13,14</sup>.

### **Esquelético**

Apesar da realização regular de fisioterapia e do uso preventivo de talas, as contraturas de juntas foram observadas com frequência nas crianças com DNM, e, em algumas delas, os transtornos estavam presentes desde o nascimento (p. ex.: distrofia muscular congênita). O tipo mais comum era a contratura de tornozelo-pé, a qual era tratada com tala seriada ou secção do tendão de Aquiles por um cirurgião ortopédico<sup>15,16</sup>. A cada consulta, a coluna do paciente era examinada para verificar a presença de curvaturas anormais (hiperlordose, escoliose e cifose) e fraturas vertebrais. Havia um limiar baixo para a solicitação de raio X da coluna ou encaminhamento para um cirurgião de coluna vertebral para uma avaliação inicial. O tratamento conservador da escoliose incluía uso de colete, e, em casos graves, cirurgias de fixação e de fusão da coluna eram realizadas<sup>17-19</sup>. A osteopenia era comum nos meninos com DMD, e o efeito adicional dos esteroides orais aumentava a incidência de osteoporose e de fraturas da coluna vertebral, assim como de outras fraturas<sup>20,21</sup>. A densidade mineral óssea dessas crianças era medida através de absorciometria de raios X de dupla energia (escaneamento DEXA) a cada 2 anos. Mais tarde, os pacientes que já haviam iniciado tratamento com prednisolona ou deflazacort também recebiam bisfosfonato risedronato por via oral a uma dose de aproximadamente 1 mg/kg uma vez por semana (dose máxima de 35 mg uma vez por semana) e uma preparação combinada de cálcio e vitamina D 6 dias por semana<sup>22,23</sup>. Os pacientes com DMD que tomavam esteroides e nos quais se detectava fraturas eram tratados como pacientes hospitalizados com infusões intravenosas de pamidronato. Avaliações odontológicas duas vezes por ano eram recomendadas, já que a osteonecrose de mandíbula é reconhecidamente uma complicação do tratamento com bisfosfonato<sup>24,25</sup>. Em crianças com hiper mobilidade das juntas, doenças hereditárias do tecido conjuntivo, como a síndrome de Ehlers-Danlos, eram consideradas.

### **Nervoso**

Comprometimento cognitivo de diferentes gravidades e transtornos neuropsiquiátricos eram frequentemente observados em pacientes com distrofinopatias, DM e outras doenças musculares hereditárias<sup>26-28</sup>. Ao avaliar bebês pequenos, era importante diferenciar entre aqueles que tinham tônus muscular do tronco comprometido, mas apresentavam bom tônus dos membros (hipotonia central) e aqueles que eram moles e fracos (hipotonia periférica). Em crianças com neuropatia ou miopatia de origem desconhecida, exames

neurorradiológicos e neurofisiológicos periféricos eram úteis ocasionalmente. Convulsões associadas eram controladas com medicamentos antiepiléticos padrão (p. ex.: valproato de sódio e carbamazepina). Colchões terapêuticos e 3-6 mg de melatonina à noite eram prescritos para pacientes com dificuldades para dormir. Ocasionalmente, os adolescentes com DM e sonolência diurna excessiva eram tratados com 100 mg de modafinil uma ou duas vezes ao dia<sup>29,30</sup>. As crianças com DM e aquelas em tratamento com esteroides por período prolongado passavam por triagem para detecção de catarata anualmente. Os exames eram realizados por oculista ou oftalmologista. A surdez sensorineural era rara, mas já foi relatada em casos de DM, distrofia muscular facioescapuloumeral e doença de Charcot-Marie-Tooth<sup>31</sup>. A hipertermia maligna é uma doença grave associada à anestesia geral e caracterizada por rigidez muscular, rabdomiólise, acidose, mioglobínúria e hipertermia. Os pacientes com uma grande variedade de miopatias podem ser afetados e eram alertados sobre esse risco antes de serem submetidos a cirurgia<sup>32</sup>. Quando os pacientes reclamavam de dor, seus sintomas eram analisados de acordo com os seguintes critérios: principal local afetado, radiação, característica, gravidade, duração e frequência. Em crianças pequenas, uma escala simples de graduação da dor era utilizada<sup>33</sup>. Se uma doença de base fosse identificada, iniciava-se tratamento específico. Dores nas pernas e câimbras eram observadas frequentemente em crianças com DNM e geralmente respondiam bem a massagem, paracetamol, ibuprofeno, uso de aparelho de compressão mecânica (Flowtron®) ou estimulação nervosa elétrica transcutânea (TENS). Um número significativo de crianças apresentava dor não-orgânica ou psicossomática<sup>34,35</sup>.

### **Cardiovascular**

Como o acometimento cardíaco é comum em crianças com DNM, todos os pacientes passavam por uma avaliação cardiovascular inicial no momento em que o diagnóstico era estabelecido<sup>36</sup>. Os meninos com DMD e os adolescentes com DMB realizavam ecocardiogramas anuais para verificar sinais precoces de cardiomiopatia. Eletrocardiogramas periódicos eram recomendados para os pacientes com DM e distrofia muscular de Emery-Dreifuss com o intuito de detectar defeitos de condução que pudessem exigir tratamento com medicação antiarrítmica ou um marca-passo<sup>37,38</sup>. Assim que a fração de ejeção ventricular esquerda começasse a diminuir significativamente em pacientes com DMD, iniciava-se tratamento com um bloqueador beta-adrenérgico (p. ex.: bisoprolol) e um inibidor de enzima de conversão da angiotensina (p. ex.: perindopril)<sup>39,40</sup>. Ocasionalmente, o uso prolongado de esteroides orais levava a hipertensão moderada. Se houvesse suspeita de hipertensão após uma medição anormal, a pressão arterial era medida repetidamente em dias diferentes utilizando-se um esfigmomanômetro com manguito cobrindo pelo menos 2/3 da parte superior do braço da criança. O tratamento com anti-hipertensivos raramente era necessário e geralmente era iniciado pelo nefrologista pediátrico sem interrupção do tratamento com esteroides<sup>41</sup>.

### **Respiratório**

As crianças com DNM, particularmente aquelas com DMD e AME, são propensas a desenvolver infecções torácicas devido à fraqueza dos músculos respiratórios e à sua mobilidade reduzida. Portanto, era recomendado que elas recebessem as vacinas contra o pneumococo e contra o vírus influenza<sup>42</sup>. As infecções do sistema respiratório inferior eram tratadas agressivamente com antibióticos por via oral ou intravenosa. A cada consulta, a função pulmonar dos pacientes era verificada utilizando-se um espirômetro eletrônico acoplado a uma impressora. Se sintomas de hipoxia noturna e hipercapnia fossem relatados como, por exemplo, dores de cabeça e cansaço pela manhã, realizava-se oximetria de pulso durante a noite. Esse exame permitia o registro contínuo das saturações de oxigênio e da frequência cardíaca, além do reconhecimento precoce de dessaturações<sup>43,44</sup>. Quando a capacidade de tossir de um paciente ficava significativamente reduzida, um aparelho de insuflação/exsuflação mecânica (CoughAssist®) era prescrito para auxiliar a remoção de secreções dos pulmões<sup>45</sup>. Uma redução estável da CVF (absoluta e percentual do previsto) indicava a necessidade de encaminhamento para a equipe de ventilação realizada em casa e, geralmente na segunda década de vida, iniciava-se ventilação não-invasiva com pressão positiva (VNIPP) com o uso de máscara nasal, máscara facial ou bocal para prevenir insuficiência respiratória. A realização de traqueostomia raramente era necessária<sup>46,47</sup>.

### **Gastrointestinal**

Em cada consulta, um histórico alimentar era obtido, incluindo informações sobre apetite, duração das refeições e dificuldades para mastigar e engolir. Se fossem relatados episódios recorrentes de engasgamento, o paciente era encaminhado a um fonoaudiólogo para uma avaliação formal da deglutição e uma videofluoroscopia<sup>48</sup>. Os pais recebiam orientação de levar as crianças para consultas odontológicas periódicas com o objetivo de identificar cáries e gengivite precocemente<sup>49</sup>. A importância de uma dieta balanceada, com alto teor de fibras, era enfatizada para melhorar o bem-estar geral e facilitar a função intestinal normal. A constipação era bastante comum e geralmente respondia à lactulose, macrogol, sene ou docusato de sódio<sup>50</sup>. O refluxo gastroesofágico era tratado com hidróxido de alumínio e carbonato de magnésio ou ranitidina. O ganho excessivo de peso era frequentemente observado em crianças tratadas com esteroides orais, particularmente aquelas que recebiam prednisolona, as quais desenvolviam características parecidas com as da síndrome de Cushing. Alguns pacientes jovens com DNM não apresentavam ganho de peso adequado apesar de receberem orientação de um nutricionista e, portanto, necessitavam alimentação por sonda nasogástrica ou precisavam ser submetidos a uma gastrostomia<sup>51,52</sup>.

### **Urogenital**

Crianças com DNM são propensas a terem desidratação por causa da sua mobilidade limitada, o que pode acarretar disfunção renal. A mioglobínúria é outra complicação das miopatias hereditárias e pode resultar em insuficiência renal.

A proteína mioglobina é liberada pelas fibras musculares danificadas e causa a coloração marrom da urina, determinando resultados positivos para presença de sangue em tiras para teste de urina. As crianças mais velhas eram alertadas sobre o fato de evitarem a prática excessiva de exercícios físicos e encorajadas a beber muito líquido, particularmente durante os meses de verão<sup>53-55</sup>. A enurese noturna e diurna era tratada com desmopressina ou oxibutinina em crianças que não apresentavam retardo global do desenvolvimento<sup>56</sup>. Sintomas de infecção urinária eram investigados rapidamente e tratados de acordo com as diretrizes atuais<sup>57</sup>.

## Conclusão

Embora o oportuno manejo de problemas médicos tivesse prioridade nas crianças acompanhadas, havia outras questões, tais como integração educacional e social, que contribuíam para a qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias. A maioria das crianças com DNM frequentava um jardim de infância ou uma escola especial durante o dia e recebia educação de acordo com suas necessidades especiais. Seu tratamento e quaisquer adaptações realizadas em suas residências eram pagos pelo National Health Service (Serviço Nacional de Saúde, Reino Unido) e pelas secretarias de serviço social locais. Algumas crianças recebiam hospedagem temporária assistida em uma clínica. O período de transição entre a adolescência e a vida adulta frequentemente é mais longo para os jovens com doença crônica ou deficiência, e alguns pacientes eram atendidos na clínica pediátrica além do limite máximo de 16 anos estabelecido na Grã-Bretanha. Em uma pesquisa recente, médicos estadunidenses de outras especialidades que não a pediatria expressaram sua preocupação sobre a falta de treinamento a respeito de doenças que se iniciam na infância, o que pode dificultar uma transição tranquila no atendimento recebido pelos adolescentes afetados<sup>58</sup>. Esse problema não ocorreria se as crianças e os adultos com DNM recebessem atendimento especializado da mesma equipe multidisciplinar durante toda a vida, como é realizado em alguns centros da Grã-Bretanha. Onde essa solução não for factível, é necessário que haja treinamento adicional em nível de pós-graduação para os médicos especificamente no que se refere ao atendimento no período de transição. Finalmente, espera-se que alguns dos novos agentes terapêuticos que estão sendo testados atualmente em estudos multicêntricos tornem-se tratamentos bem-sucedidos para uma ou mais DNM no futuro<sup>59</sup>.

## Agradecimentos

Gostaria de agradecer aos membros da equipe pediátrica de Newcastle upon Tyne pelo seu contínuo apoio.

## Referências

1. Strehle EM. Food for thought: autophagic vacuolar myopathies. *Arch Dis Child*. 2009;94:567-9.
2. Jain Foundation Inc. Orchestrating a cure for LGMD2B/Miyoshi [website]. <https://www.jain-foundation.org/projects.php>. Acesso: 09/03/2009.
3. Manzur AY, Kinali M, Muntoni F. Update on the management of Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child*. 2008;93:986-90.
4. Eagle M, Bourke J, Bullock R, Gibson M, Mehta J, Giddings D, et al. Managing Duchenne muscular dystrophy – the additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscul Disord*. 2007;17:470-5.
5. Iannaccone ST. Modern management of spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2007;22:974-8.
6. Muscular Dystrophy Campaign [website]. [http://www.muscular-dystrophy.org/how\\_we\\_help\\_you\\_for\\_professionals/clinical\\_databases](http://www.muscular-dystrophy.org/how_we_help_you_for_professionals/clinical_databases). Acesso: 09/03/2009.
7. Steffensen B, Hyde S, Lyager S, Mattsson E. Validity of the EK scale: a functional assessment of non-ambulatory individuals with Duchenne muscular dystrophy or spinal muscular atrophy. *Physiother Res Int*. 2001;6:119-34.
8. Bakker JP, de Groot IJ, Beckerman H, de Jong BA, Lankhorst GJ. The effects of knee-ankle-foot orthoses in the treatment of Duchenne muscular dystrophy: review of the literature. *Clin Rehabil*. 2000;14:343-59.
9. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan A. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD003725.
10. Ciafaloni E, Moxley RT. Treatment options for Duchenne muscular dystrophy. *Curr Treat Options Neurol*. 2008;10:86-93.
11. Kinali M, Beeson D, Pitt MC, Jungbluth H, Simonds AK, Aloysius A, Cockerill H, Davis T, Palace J, Manzur AY, Jimenez-Mallebrera C, Sewry C, Muntoni F, Robb SA. Congenital myasthenic syndromes in childhood: diagnostic and management challenges. *J Neuroimmunol*. 2008;201-202:6-12.
12. Forsyth R, Newton R. *Paediatric Neurology*. Oxford: University Press, 2007.
13. Angelozzi C, Borgo F, Tiziano FD, Martella A, Neri G, Brahe C. Salbutamol increases SMN mRNA and protein levels in spinal muscular atrophy cells. *J Med Genet*. 2008;45:29-31.
14. Pane M, Staccioli S, Messina S, D'Amico A, Pelliccioni M, Mazzone ES, et al. Daily salbutamol in young patients with SMA type II. *Neuromuscul Disord*. 2008;18:536-40.
15. Main M, Mercuri E, Haliloglu G, Baker R, Kinali M, Muntoni F. Serial casting of the ankles in Duchenne muscular dystrophy: can it be an alternative to surgery? *Neuromuscul Disord*. 2007;17:227-30.
16. Burns J, Ryan MM, Ouvrier RA. Evolution of foot and ankle manifestations in children with CMT1A. *Muscle Nerve*. 2009;39:158-66.
17. Cheuk DK, Wong V, Wraige E, Baxter P, Cole A, N'Diaye T, et al. Surgery for scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD005375.
18. Mullender M, Blom N, De Kleuver M, Fock J, Hitters W, Horemans A, et al. A Dutch guideline for the treatment of scoliosis in neuromuscular disorders. *Scoliosis*. 2008;3:14.
19. Kotwicki T, Jozwiak M. Conservative management of neuromuscular scoliosis: personal experience and review of literature. *Disabil Rehabil*. 2008;30:792-8.
20. King WM, Ruttencutter R, Nagaraja HN, Matkovic V, Landoll J, Hoyle C, et al. Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2007;68:1607-13.
21. Houde S, Filiatrault M, Fournier A, Dube J, D'Arcy S, Berube D, et al. Deflazacort use in Duchenne muscular dystrophy: an 8-year follow-up. *Pediatr Neurol*. 2008;38:200-6.
22. Russell RG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics*. 2007;119 Suppl 2:S150-62.
23. Mok CC, Tong KH, To CH, Siu YP, Ma KM. Risedronate for the prevention of bone mineral density loss in patients receiving high-dose glucocorticoids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Osteoporos Int*. 2008;19:357-64.
24. Cartsos VM, Zhu S, Zavras AI. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people. *J Am Dent Assoc*. 2008;139:23-30.

25. Chahine C, Cheung MS, Head TW, Schwartz S, Glorieux FH, Rauch F. Tooth extraction socket healing in pediatric patients treated with intravenous pamidronate. *J Pediatr*. 2008;153:719-20.
26. D'Angelo MG, Bresolin N. Cognitive impairment in neuromuscular disorders. *Muscle Nerve*. 2006;34:16-33.
27. Young HK, Barton BA, Waisbren S, Portales Dale L, Ryan MM, Webster RI, et al. Cognitive and psychological profile of males with Becker muscular dystrophy. *J Child Neurol*. 2008;23:155-62.
28. 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;23:477-81.
29. Quera Salva MA, Blumen M, Jacquette A, Durand MC, Andre S, De Villiers M, et al. Sleep disorders in childhood-onset myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord*. 2006;16:564-70.
30. Kumar R. Approved and investigational uses of modafinil: an evidence based review. *Drugs*. 2008;68:1803-39.
31. Auer-Grumbach M. Hereditary sensory neuropathy type I. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:7.
32. Hayes J, Veyckemans F, Bissonnette B. Duchenne muscular dystrophy: an old anesthesia problem revisited. *Paediatr Anaesth*. 2008;18:100-6.
33. Decruynaere C, Thonnard JL, Plaghki L. How many response levels do children distinguish on faces scales for pain assessment? *Eur J Pain*. In press 2009.
34. Engel JM, Kartin D, Jaffe KM. Exploring chronic pain in youths with Duchenne Muscular Dystrophy: a model for pediatric neuromuscular disease. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2005;16:1113-24.
35. Clinch J, Eccleston C. Chronic musculoskeletal pain in children: assessment and management. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:466-74.
36. Finsterer J, Stöllberger C. Primary myopathies of the heart. *Scand Cardiovasc J*. 2008;42:9-24.
37. Sovari AA, Bodine CK, Farokhi F. Cardiovascular manifestations of myotonic dystrophy-1. *Cardiol Rev*. 2007;15:191-4.
38. Finsterer J, Stöllberger C. Atrial fibrillation/flutter in myopathies. *Int J Cardiol*. 2008;128:304-10.
39. Duboc D, Meune C, Pierre B, Wahbi K, Eymard B, Toutain A, et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. *Am Heart J*. 2007;154:596-602.
40. Ogata H, Ishikawa Y, Ishikawa Y, Minami R. Beneficial effects of beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors in Duchenne muscular dystrophy. *J Cardiol*. 2009;53:72-8.
41. Johnson MC, Schneider CJ, Beck AM. Management of systemic hypertension in children and adolescents: an update. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2007;9:381-90.
42. United Kingdom. Department of Health. [website]. <http://www.dh.gov.uk/en/AdvanceSearchResult/index.htm?searchTerms=gr+een+book>. Acesso: 09/03/2009.
43. Bushby K, Bourke J, Bullock R, Eagle M, Gibson M, Quinby J. The multidisciplinary management of Duchenne muscular dystrophy. *Curr Paediatr*. 2005;15:292-300.
44. Kang SW. Pulmonary rehabilitation in patients with neuromuscular disease. *Yonsei Med J*. 2006;47:307-14.
45. Hornick DN. Mechanical insufflation-exsufflation for airway mucus clearance. *Respir Care*. 2007;52:1296-305.
46. Robert D, Argaud L. Clinical review: long-term noninvasive ventilation. *Crit Care*. 2007;11:210.
47. Ozsancak A, D'Ambrosio C, Hill NS. Nocturnal noninvasive ventilation. *Chest*. 2008;133:1275-86.
48. Aloysius A, Born P, Kinali M, Davis T, Pane M, Mercuri E. Swallowing difficulties in Duchenne muscular dystrophy: indications for feeding assessment and outcome of videofluoroscopic swallow studies. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008;12:239-45.
49. Engvall M, Sjögreen L, Kjellberg H, Robertson A, Sundell S, Kiliaridis S. Oral health in children and adolescents with myotonic dystrophy. *Eur J Oral Sci*. 2007;115:192-7.
50. Pijpers MA, Tabbers MM, Benninga MA, Berger MY. Currently recommended treatments of childhood constipation are not evidence based: a systematic literature review on the effect of laxative treatment and dietary measure. *Arch Dis Child*. 2009;94:117-31.
51. Philpot J, Bagnall A, King C, Dubowitz V, Muntoni F. Feeding problems in merosin deficient congenital muscular dystrophy. *Arch Dis Child*. 1999;80:542-7.
52. Messina S, Pane M, De Rose P, Vasta I, Sorletti D, Aloysius A, et al. Feeding problems and malnutrition in spinal muscular atrophy type II. *Neuromuscul Disord*. 2008;18:389-93.
53. Garrod P, Eagle M, Jardine PE, Bushby K, Straub V. Myoglobinuria in boys with Duchenne muscular dystrophy on corticosteroid therapy. *Neuromuscul Disord*. 2008;18:71-3.
54. Aboumoussa A, Hoogendijk J, Charlton R, Barresi R, Herrmann R, Voit T, et al. Caveolinopathy - new mutations and additional symptoms. *Neuromuscul Disord*. 2008;18:572-8.
55. Van Adel BA, Tarnopolsky MA. Metabolic myopathies: update 2009. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2009;10:97-121.
56. Ellsworth P, Caldamone A. Pediatric voiding dysfunction: current evaluation and management. *Urol Nurs*. 2008;28:249-57.
57. Coulthard MG, Lambert HJ, Keir MJ. Do systemic symptoms predict the risk of kidney scarring after urinary tract infection? *Arch Dis Child*. 2009;94:278-81.
58. Peter NG, Forke CM, Ginsburg KR, Schwarz DF. Transition from pediatric to adult care: internists' perspectives. *Pediatrics*. 2009;123:417-23.
59. Wagner KR. Approaching a new age in Duchenne muscular dystrophy treatment. *Neurotherapeutics*. 2008;5:583-91.

## Correspondência:

Eugen-Matthias Strehle

Consultant Pediatrician, Honorary Consultant in Neuromuscular Genetics

Department of Pediatrics, North Tyneside General Hospital

Rake Lane, North Shields NE29 8NH - Reino Unido

Tel.: +44 (191) 203.1200

Fax: +44 (191) 293.2520

E-mail: [strehle@doctors.org.uk](mailto:strehle@doctors.org.uk)