

Helena Marisa Gonçalves Baptista

Síndrome de Steinert no âmbito da Medicina Dentária

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2015



Helena Marisa Gonçalves Baptista

Síndrome de Steinert no âmbito da Medicina Dentária

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2015

Helena Marisa Gonçalves Baptista

Síndrome de Steinert no âmbito da Medicina Dentária

Trabalho apresentado à Universidade  
Fernando Pessoa como parte dos  
requisitos para obtenção do grau de  
Mestre em Medicina Dentária

---

(Helena Baptista)

Porto, 2015

## **Resumo**

A síndrome de Steinert, ou distrofia miotónica tipo 1, é uma patologia resultante de mutações genéticas, caracterizada por miotonia e por apresentar um quadro clínico multisistémico que afeta vários tecidos do corpo humano, incluindo os músculos, provocando fenótipos de fraqueza, debilidade muscular e redução da força do músculo. Descrita pela 1ª vez em 1909 por Steinert, apresenta um padrão de herança autossómico dominante e, até à data, a sua etiopatogenia não está claramente estabelecida, condicionando portanto a existência de um tratamento específico para a doença. Por isso, hoje em dia, o tratamento consiste no alívio dos sintomas existentes por parte dos pacientes com DMS, proporcionando assim, uma melhor qualidade de vida aos doentes.

Estes pacientes apresentam alterações ao nível do Sistema Estomatognático e manifestações orais derivadas da distrofia sendo por isso, importante que os profissionais de saúde como os Médicos Dentistas apresentem conhecimentos acerca da síndrome de Steinert.

Foi então realizado uma pesquisa nos principais motores de busca: Pubmed, b-on, SciELO, Science Direct, como também no repositório da Faculdade de Medicina do Porto (FMUP) e da Universidade Fernando Pessoa (UFP), sem impor limites temporais na pesquisa. O período compreendido para a sua realização foi entre Março e Junho de 2015.

**Palavras-chave:** “Neuromuscular disorders”, “Miotonic Dystrophy”, “Steinert Disease”, “Management of myotonic dystrophy”, ”Health considerations”

## **Abstract**

Steinert syndrome, also called myotonic dystrophy type 1, is a pathology that results from gene mutations, and is characterized by myotiny and a multisystemic clinical picture that affects several tissues of the human body, including muscles. For this reason, it leads to weakness muscular phenotypes and reduction of muscle strength.

First described in 1909 by Steinert, it has an autosomic dominant transmission and, to date, its ethiopathogeny is still not clear, conditioning the existence of a specific treatment for this disease. Nowadays, the treatment consists of the release of the existing symptoms, in an attempt to give a better life quality to patients.

These patients show changes at the stomatognathic system and oral manifestations due to dystrophy. This is why it is important that health experts like dental doctors have sufficient knowledge about Steinert syndrome.

Research was performed using the main scientific websites: Pubmed, b-on, SciELO, Science Direct, as well as at the Medicine Faculty of Oporto University and Fernando Pessoa University, without the use of temporal limits on the search. Research was done between March and June 2015.

**Key Words:** “Neuromuscular disorders”, “Miotonic Dystrophy”, “Steinert Disease”, “Management of myotonic dystrophy”, ”Health considerations”

## **Dedicatória**

Dedico este trabalho:

Ao meu pai, Manuel Moreira Baptista, porque sem ele a vida teria sido muito mais complicada e não seria certamente metade do que sou hoje como pessoa. És um orgulho!

À minha mãe, Maria Manuela dos Santos Gonçalves, porque onde quer que estejas sei que estás a torcer por mim.

À mãe que me acompanhou durante o meu crescimento, Maria Amélia Silveira Dias Baptista.

À minha irmã Sílvia Andreia Gonçalves Baptista porque foi a minha principal fonte de inspiração para a realização deste trabalho assim como, em tudo na minha vida.

Ao meu irmão Fábio Dias porque apesar de ser a pessoa mais desligada do mundo que eu conheço nunca me falhou quando eu mais precisei.

À minha irmã Ana Baptista.

Ao meu namorado, Emanuel Cruz, não só por me ter acompanhado ao longo deste percurso académico mas por estar sempre de mão dada comigo na caminhada que é a vida.

A toda a minha família, em especial à minha avó, Mar por ser a melhor pessoa do mundo.

## **Agradecimentos**

Quero agradecer à minha orientadora, Prof. Inês Lopes Cardoso, por me ter ajudado na realização da tese porque sem ela, tudo se teria tornado muito mais complicado.

Obrigada professora!

Aos meus amigos, em especial à minha binómia Diana Silva por nunca me ter falhado ao longo deste percurso académico.

A todos os professores com quem tive o privilégio de aprender.

<u>Índice Geral</u>	pp.
Siglas e abreviaturas	xi
Índice de tabelas	xii
<b>I. Introdução:</b> .....	1
<b>II. Desenvolvimento:</b> .....	3
i. Materiais e Métodos: .....	3
ii. Revisão Bibliográfica .....	3
1. Histórico .....	3
1.1 Definição:.....	4
1.2 Tipos de DMP:.....	5
2. Etiologia .....	5
2.1 Etiopatogenia .....	7
2.2 Alelos normais e alelos patológicos: .....	9
2.3 Instabilidade meiótica da repetição do triplete CTG: .....	10
2.4 Heterogeneidade e instabilidade somática do triplete CTG: .....	11
3. Diagnóstico.....	12
3.1 Testes genéticos: .....	13
3.1.1 Análise do ADN:.....	13
3.2 Testes não genéticos: .....	13
3.2.1 Análises ao sangue .....	13

3.2.2 Eletromiografia: .....	14
3.2.3 Teste de exercício do antebraço: .....	14
3.2.4 Biópsia muscular .....	14
4. Manifestações sistémicas.....	15
4.1 Sistema muscular: .....	15
4.2 Sistema endócrino:.....	18
4.3 Sistema cardiovascular .....	21
4.4 Sistema respiratório: .....	23
4.5 Sistema nervoso: .....	25
4.6 Sistema oftálmico: .....	26
4.7 Sistema reprodutor .....	28
4.8 Sistema digestivo .....	29
4.9 Sistema esquelético:.....	31
5. Síndrome de Steinert no âmbito da Medicina dentária: .....	31
5.1 Sistema Estomatognático:.....	31
5.2 Manifestações orais: .....	35
6. Tratamento.....	39
6.1 Tratamento dentário em pacientes com DM:.....	41
7. Prognóstico .....	44
<b>II. Conclusão .....</b>	<b>45</b>
<b>III. Bibliografia.....</b>	<b>47</b>

### **Siglas e abreviaturas**

ADN- Ácido desoxirribonucleico

ALT- Alanina aminotransferase

ARNm- Ácido ribonucleico mensageiro

AST- Aspartato aminotransferase

ATM- Articulação temporomandibular

ATP- Adenosina trifosfato

CCTG- Citosina, Citosina, Timina, Guanina

CK- Creatina cinase

CNBP- *CCHC-type zinc finger Nucleic acid Binding Protein* (proteína tipo dedo de zinco, de ligação a ácidos nucleicos)

CTG- Citosina, Timina, Guanina

DM- Distrofia muscular

DM1- Distrofia miotónica tipo 1

DM2- Distrofia miotónica tipo 2

DMB- Distrofia muscular de Becker

DMC- Distrofia muscular do tipo de cinturas

DMD- Distrofia muscular de Duchenne

DMP- Distrofias musculares progressivas

DMS- Distrofia muscular de Steinert

FSH- Distrofia muscular Fásquio-Escápulo-Umeral

Gene CLC-1- gene codificador do canal de cloro

Gene IR- gene codificador do recetor da insulina

Gene TNNt2- gene codificador da Troponina T cardíaca

GI- Gastrointestinal

Kb- Quilo-bases

KDa- Quilo-Dalton

LDH- Lactato desidrogenase

PCR- *Polymerase Chain Reaction* (reação em cadeia da polimerase)

SEG- Sistema Estomatognático

SNC- Sistema Nervoso Central

STR- *Short Tandem Repeat* (repetição de sequências seguidas curtas)

TSV- Taquiarritmia supraventricular

$\gamma$ -GT- Enzima  $\gamma$ -glutamiltransferase

**Índice de tabelas:**

<b>Nº</b>	<b>Título</b>	<b>pp.</b>
1.	Opção de tratamento em concordância com o sistema do organismo..... afetado pela DMS	39
2.	Considerações a ter durante o tratamento dentário nos pacientes..... portadores de DMS	43

## **I. Introdução:**

As distrofias musculares (DM) são um grupo heterogéneo de doenças neuromusculares hereditárias caracterizadas por necrose e fraqueza muscular progressiva (Balasubramanian *et al.*, 2014).

As distrofias são causadas maioritariamente por mutações nos genes que codificam proteínas essenciais para a integridade das fibras musculares afectando a contracção muscular funcional e o relaxamento muscular. A gravidade dos sintomas pode variar de leve a grave (Balasubramanian *et al.*, 2014).

Este tipo de patologias difere entre si quanto ao tipo de musculatura acometida, etiopatogenia, idade de início dos sinais e sintomas, gravidade e localização das lesões assim como quanto ao quadro evolutivo visto que, em todas ocorre fraqueza e degeneração muscular (Miranda, 2007).

Os principais tipos de distrofia muscular são: Distrofia Miotónica de Steinert (DMS), Distrofia Muscular de Becker (DMB), Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), Distrofia Muscular do tipo cinturas (DMC), Distrofia Muscular Fascio-Escápulo-Umeral (FSH) (Miranda, 2007).

A distrofia miotónica é uma doença neuromuscular com padrão de herança autossómico dominante, de progressão lenta e que geneticamente se distingue em distrofia miotónica tipo 1 ou síndrome de Steinert e em distrofia miotónica tipo 2 (Planells *et al.*, 2010).

Dado que a síndrome de Steinert é uma distrofia com diversas manifestações sistémicas que induzem alterações musculares, endócrinas, oculares, cardíacas, respiratórias, entre outras, o objetivo principal desta revisão bibliográfica é tentar compreender de que forma a presença de DMS condiciona a saúde oral dos pacientes, assim como compreender quais as limitações que trazem durante um ato clínico executado por médicos dentistas.

Relativamente às minhas motivações pessoais, a escolha do tema foi baseada no facto de ter familiares com esta síndrome e na altura da descoberta, conclui que é um tema que ainda não está completamente compreendido na Medicina e pretendo assim adquirir mais conhecimento sobre esta patologia através desta pesquisa bibliográfica.

A pesquisa bibliográfica foi feita utilizando os motores de busca Pubmed, b-on, SciELO, Science Direct, através da utilização das palavras-chave: “Neuromuscular disorders”, “Miotonic Dystrophy”, “Steinert Disease”, “Management of myotonic dystrophy”, “Health considerations” que foram interligadas de várias formas levando à selecção de artigos em inglês, português e espanhol e não foi feita qualquer limitação temporal.

Para complementar, foi utilizado o repositório da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP) e da Universidade Fernando Pessoa (UFP). A pesquisa foi realizada no período compreendido entre Março e Junho de 2015.

Conclui-se que apesar da DMS estar descrita na literatura desde 1909, e de a patogenicidade da doença não estar totalmente esclarecida, há a necessidade de continuar a realizar estudos na expectativa de que um dia, a mesma seja compreendida permitindo a criação de novas estratégias para o tratamento da distrofia miotónica de Steinert.

Foi possível também verificar a existência de uma correlação positiva entre um maior comprometimento da saúde oral e a presença de DMS. Deste modo, o ato clínico realizado por parte do Médico Dentista pode estar condicionado em casos de DMS.

É portanto necessário que haja um maior conhecimento desta patologia por parte dos profissionais de saúde para que todas as manifestações/alterações orais decorrentes da doença sejam reconhecidos pelos mesmos.

## II. Desenvolvimento:

### i. Materiais e Métodos:

Foram realizadas pesquisas nos principais motores de busca: Pubmed, b-on, SciELO, Science Direct, como também no repositório da Faculdade de Medicina do Porto (FMUP) e da Universidade Fernando Pessoa.

**Palavras-chave:** “Neuromuscular disorders”, “Miotonic Dystrophy”, “Steinert Disease”, “ Management of myotonic dystrophy”, “Health considerations” que foram interligadas de várias formas.

Desta pesquisa efetuada entre Março e Junho de 2015, foram recolhidos artigos em Português, Inglês, Francês e Espanhol e livros para completar a pesquisa.

### ii. Revisão Bibliográfica

#### 1. Histórico

Em 1909, Steinert e seus colegas descreveram claramente a distrofia miotónica “clássica” que denominaram de doença de Steinert. Esta distrofia resulta de uma alteração genética no cromossoma 19. O defeito genético responsável pela doença foi descoberto em 1992, e consiste numa expansão repetida do trinucleótido CTG, na região 3’ (região não traduzida) do gene *Dystrophy Myotonic Protein Kinase (DMPK)*, que codifica uma proteína com características próprias da família das serina/treonina (Aguilar-Shea, 2009).

No entanto, em 1994, foi descrita uma doença multisistémica, que apresentava como características clínicas: miotonia maioritariamente hereditária, fraqueza muscular proximal maior que a distal e cataratas. Embora estas manifestações sejam semelhantes às presentes na síndrome de Steinert, estas duas doenças apresentam defeitos genéticos diferentes. Na Europa, a doença era denominada de miopatia miotónica proximal ou distrofia miotónica proximal enquanto nos Estados Unidos era designada de distrofia miotónica sem expansão na repetição do trinucleótido CTG, ou distrofia miotónica tipo 2 (Ricker, 1994).

Posteriormente, diversos estudos concluíram que muitas das famílias identificadas como portadoras de distrofia miotónica proximal, miopatia miotónica proximal ou distrofia miotónica tipo 2, de facto apresentavam a mesma doença, uma desordem causada por uma expansão repetida do tetranucleótido CCTG, no intrão 1 do gene *CCHC-type zinc finger Nucleic acid Binding Protein (CNBP)*, presente no braço longo do cromossoma 3 (*locus 3q21.3*) (Ranum e Day, 2004).

Uma vez que existiam diferentes tipos de distrofias miotónicas, o Consórcio Internacional da distrofia miotónica desenvolveu uma nova nomenclatura e *guidelines* relativas à deteção da doença por teste de ADN (Ashizawa, 2000).

Sendo assim, a doença de Steinert, que resulta de uma expansão do trinucleótido CTG no cromossoma 19, é agora denominada de distrofia miotónica tipo 1 (DM1). Por outro lado, pacientes com quadro clínico de distrofia miotónica tipo 2, apresentam teste de ADN positivo para a expansão instável repetida do tetranucleótido CCTG, no cromossoma 3. Esta última passou a ser designada unicamente de distrofia miotónica tipo 2 (DM2) (Thornton *et al.*, 1994).

Embora DM1 e DM2 exibam sintomas semelhantes, apresentam também diferenças significativas que as tornam claramente duas doenças diferentes (Meola, 2014).

### 1.1 Definição:

O termo distrofia (do grego *dýs*, «mal» + *trophé*, «alimento» + *-ia*) refere-se à alteração de um órgão ou tecido, geralmente muscular, causada por nutrição deficiente da área afetada (Reed, 2002).

As miopatias são desordens que alteram a estrutura e função do músculo-esquelético e que se manifestam essencialmente através de fraqueza. Podem ser classificadas em miopatias primárias e secundárias e ainda em miopatias hereditárias ou adquiridas (Escrig, 2003).

A designação de distrofia muscular refere-se a um amplo grupo de desordens musculares hereditárias, clínicamente e geneticamente heterogéneas que apresentam como

fatores comuns de coesão a presença de fraqueza e atrofia progressiva, associadas a alterações patológicas peculiares, designadas de padrão distrófico (Escrig, 2003).

As distrofias musculares progressivas (DMP) podem ser classificadas de acordo com o fenótipo clínico, a patologia, e o tipo de transmissão genética (Reed, 2002).

### 1.2 Tipos de DMP:

Os principais tipos de DMP são: Distrofia Miotónica de Steinert (DMS); Distrofia Muscular do tipo Duchenne (DMD); Distrofia Muscular do tipo Becker (DMB); Distrofia Muscular do tipo cinturas (DMC) e Distrofia Muscular Fásquio-Escápulo-Umeral (Balasubramanian *et al.*, 2008).

A DMS é a forma mais comum de distrofia muscular do adulto com incidência que varia em diferentes populações: é de 1/20.000 na população japonesa, 1/8.000 para os caucasianos e 1/475 em certas regiões do Canadá (Zerilnick *et al.*, 1995). A DMS é muito rara entre os africanos, tendo apenas sido descrita uma família nigeriana com a doença (Krahe *et al.*, 1995).

## 2. Etiologia

Através do conhecimento da sequência completa do genoma humano, foi possível verificar que os seres humanos partilham de 99,9% da mesma sequência e que apenas 0,1% da mesma nos permite diferenciar os indivíduos, conferindo-lhes assim identidade dentro da mesma espécie (Magana *et al.*, 2009).

Na atualidade, estima-se que 3% do genoma humano seja constituído por ADN microssatélite ou *short tandem repeat* (STR) (Ellegren, 2000). As repetições de STR são altamente polimórficas e podem comportar-se de maneira instável, podendo ocorrer expansões no número de unidades repetidas durante o processo de mitose e/ou meiose, sendo que o tamanho da unidade de repetição pode variar entre mononucleótidos e hexanucleótidos. Por conseguinte, o desenvolvimento de diversas doenças genéticas foi relacionado com estas alterações de expansão (Fan, 2007).

A distrofia miotónica de Steinert (DMS) apresenta um padrão de herança autossómico dominante, manifestando-se, por essa razão, de igual modo em ambos os géneros (Thompson *et al.*, 1993). Possui penetrância incompleta, isto é, nem todos os portadores da mutação expressam a doença. Apresenta ainda expressividade variável, havendo grande variabilidade de sinais/sintomas clínicos, que parecem agravar-se de geração em geração, fenómeno este denominado de antecipação (Montero, 1999). A variabilidade de sintomas engloba desde indivíduos com expressão tardia constituída por apenas cataratas até pacientes que apresentam a forma congénita com expressão multisistémica (Harris *et al.*, 1996).

A maioria das mutações que causam a doença é rara na população se comparada com alelos normais. Assim, quando um dos membros de um casal possui a doença, um dos seus progenitores é normalmente heterozigótico para a mutação e o outro progenitor é homozigótico para o alelo normal (Thompson *et al.*, 1993).

A mutação que causa DMS consiste numa expansão do número de repetições do triplete CTG que se localiza na região 3' não traduzida do gene *DMPK*, localizado no cromossoma 19 (*locus* 19q.13.3). Este gene codifica uma proteína cinase (miotonina) da família das serina/treonina cinases (cinases dependentes de AMPc) que é expressa no músculo liso, esquelético e cardíaco (Brook, 1992). É também expresso a níveis mais baixos no cérebro e sistema endócrino (Jansen *et al.*, 1994).

Existe um paralelismo entre o padrão de expressão do gene nos diferentes tecidos e a forma fenotípica em que se manifesta a doença (Jansen *et al.*, 1994). Por norma, a DM1 manifesta-se entre a 3ª e 4ª década de vida, contudo há uma grande variabilidade fenotípica da doença incluindo diferentes idades de início dos sintomas. Por esta razão a DM1 divide-se em cinco subtipos: (Montero, 1999)

1. DM1 assintomática: o indivíduo é portador de distrofia miotónica e pode transmitir aos seus descendentes, contudo não apresenta sintomatologia da doença.
2. DM1 leve: com início entre os 30 e os 70 anos de idade e caracteriza-se pelo aparecimento de cataratas e ausência de sintomas neuromusculares.
3. DM1 clássica: com início entre os 12 e 60 anos de idade. O paciente apresenta um quadro clínico multisistémico que inclui vários sintomas dos quais se

destacam o dano muscular, miotonia e alopecia. Os pacientes com este tipo de distrofia apresentam uma esperança média de vida entre os 48 e 55 anos de idade.

4. DM1 infantil: distingue-se dos restantes subtipos porque os sintomas aparecem antes dos 12 anos, dos quais fazem parte, o dano muscular, atraso mental com dificuldade na aprendizagem e problemas respiratórios. A esperança média de vida ronda os 45 anos de idade.
5. DM1 congénita: é o subtipo de distrofia mais grave porque apresenta elevada taxa de mortalidade perinatal. Os pacientes que sobrevivem desenvolvem os sintomas da distrofia miotónica clássica. O aparecimento dos sintomas surge desde que o bebé está no útero até ao seu nascimento, sendo que durante a gravidez podem ocorrer diversas complicações como movimentos reduzidos, hipotonia generalizada, deformações esqueléticas e problemas respiratórios.

## 2.1 Etiopatogenia

A análise da sequência de bases do gene *DMPK* mostrou que a miotonina deve ser uma proteína com 69 kDa. Estudos mostraram que este gene codifica duas isoformas de miotonina com 54 e 72 kDa que parecem não ser proteínas integrais de membrana (Salvatori *et al.*, 1997). Imunohistoquímica permitiu determinar a localização subcelular desta proteína nos discos intercalados dos miócitos cardíacos e fibras de Purkinje, nas cisternas terminais do retículo sarcoplasmático da união neuromuscular do músculo esquelético e retículo endoplasmático das células epiteliais do cristalino (Maeda, 1995; Salvatori *et al.*, 1997).

Ainda não é conhecida a patogenicidade da Distrofia Miotónica. Foi difícil explicar a relação entre a herança autossómica dominante e a perda de função de miotonina, uma vez que o produto do alelo normal deveria permitir a existência de 50% dos níveis normais de proteína (Bhagwati *et al.*, 1997). Foi sugerida a hipótese de que a mutação provoca alterações na expressão das duas isoformas ou nos níveis de miotonina e que essas alterações podiam ser responsáveis pelo fenótipo. As alterações nos níveis proteicos podem resultar de erros na transcrição, instabilidade do ARNm, defeitos no processamento ou transporte do ARNm, má eficiência da tradução ou mesmo uma combinação de vários destes fatores (Johnson *et al.*, 1996). No entanto, os resultados de

vários investigadores são contraditórios: uns observaram redução dos níveis de ARNm e de miotonina no músculo esquelético (Carango *et al.*, 1993; Fu *et al.*, 1993), enquanto outros autores não verificaram qualquer alteração ou viram mesmo níveis aumentados do transcrito e da proteína (Sabouri *et al.*, 1993).

Bhagwati *et al.* (1997), apoiados nos resultados que obtiveram, propuseram que os baixos níveis de miotonina observados poderiam provocar apoptose nas células musculares.

Uma vez que ainda não é conhecida a função da miotonina nem com que proteínas interatua torna-se muito difícil estabelecer uma relação entre esta proteína e a patologia. Hoje em dia há três hipóteses para explicar a patogenia da DMS. A primeira sugere perda de função/haploinsuficiência por alteração de transcrição ou tradução do gene *DMPK*. Sendo a maioria dos pacientes heterozigóticos, explica a diminuição dos níveis de miotonina, no entanto continua sem se perceber como estas pequenas alterações dos níveis proteicos podem levar à variabilidade clínica observada na DMS (Kaliman, 2008).

A segunda hipótese sugere que a expansão leva a alterações da estrutura da cromatina que leva a alterações na transcrição de vários genes, incluindo o gene *DMPK*. Nesta hipótese a variabilidade clínica da doença é explicada pelo tamanho da expansão isto é, quanto maior a expansão, maior o número de genes afetados (Ranum e Day, 2004). No entanto, seria de esperar a inibição da transcrição do gene mutado, o que não acontece (Machuca-Tzili, 2005).

Na terceira hipótese assume-se um defeito no metabolismo dos ARNs e do ARN mutante. A presença da expansão provocaria a alteração do metabolismo do ARN de um número de genes. Isto é apoiado por diversos estudos que verificaram que pacientes com DMS apresentam redução da proteína *DMPK* nas células musculares resultante da retenção do transcrito primário no núcleo das células (Taneja *et al.*, 1995; Davis *et al.*, 1997). A presença das expansões CTG no ARN faz com que este assumam estruturas secundárias em forma de gancho, sendo esta a razão para a acumulação deste transcrito no núcleo das células. Quanto maior o número de repetições CTG, maior é também a acumulação do ARN mutante no núcleo das células. Este armazenamento do transcrito mutante parece levar a que este se una de forma aberrante com proteínas que participam

na regulação de processos nucleares, como modeladores do *splicing* alternativo e fatores de transcrição. Consequentemente, isto levará à modificação da expressão de certos genes, impedindo que as proteínas codificadas por estes genes levem a cabo as suas funções. Alguns dos genes afetados são os codificadores do canal de cloro (gene *CLC-1*), do recetor da insulina (gene *IR*), da troponina T cardíaca (gene *TNNT2*), entre outras (Bouhour *et al.*, 2007). Este facto permite compreender o efeito sistémico apresentado pela DMS (Bouhour *et al.*, 2007).

## 2.2 Alelos normais e alelos patológicos:

A instabilidade das repetições está diretamente relacionada com o seu tamanho. Repetições de trinucleótidos dentro do intervalo normal são considerados pequenos polimorfismos estáveis, com uma taxa de mutação relativamente baixa e só quando se atinge um determinado número de repetições (mais do que 40) é que se tornam instáveis. Não se conhece a causa da instabilidade mas estas repetições instáveis têm maior probabilidade de se expandir. Quanto maior o número de repetições mais precoce será a idade de expressão e maior será a severidade dos sintomas (Wrogemann *et al.*, 1993; Ishii *et al.*, 1996).

A existência de instabilidade nas repetições permite explicar a penetrância incompleta, expressividade variável e a antecipação características desta patologia (Wrogemann *et al.*, 1993; Ishii *et al.*, 1996).

No gene *DMPK*, os alelos normais apresentam repetições do trinucleótido CTG que oscilam entre as 5 e 36 repetições e a sua distribuição não é contínua. Estes alelos não conduzem a nenhuma condição patológica e a sua multiplicação é estável. Estes alelos encontram-se em indivíduos sãos e apresentam uma transmissão genética estável, possuindo uma taxa de mutação relativamente baixa (Martarell *et al.*, 2001).

Por outro lado, alelos instáveis não patológicos apresentam entre 37 e 47 repetições do triplete CTG. Estes alelos não estão associados à condição patológica de DM1 mas são instáveis e um indivíduo portador deste tipo de alelos corre o risco de transmitir a doença à sua descendência como consequência da instabilidade apresentada (Planells *et al.*, 2011).

Ao contrário dos alelos estáveis, os que apresentam um número de repetições CTG superior a 50 até aproximadamente 4000, estão presentes nos pacientes com síndrome de Steinert e adquirem um comportamento instável ao longo das sucessivas gerações. Isto significa que, ao longo de gerações, ocorre a acumulação de cada vez maior número de repetições que resulta no fenómeno de antecipação presente na síndrome de Steinert. A transmissão da doença de geração em geração é acompanhada do aparecimento da sintomatologia em idades mais precoces e com maior gravidade, o que está diretamente relacionado com o aumento do número de repetições do triplete CTG (*Magana et al., 2009*).

Os alelos de penetrância incompleta apresentam repetições do triplete CTG que variam entre 41 e 150 (*Planells et al., 2011*). De acordo com o descrito acima, estes alelos são instáveis, levam ao desenvolvimento de DMS com variação de expressividade de sintomas. Indivíduos com alelos entre 41 e 66 repetições podem nunca ter sintomas ou apresentar fenótipo leve. Os que apresentam entre 67 e 150 repetições podem também ser assintomáticos ou desenvolver a DMS clássica (*Planells et al., 2011*).

Alelos com penetrância completa possuem entre 150 e mais do que 1000 repetições. Estes alelos são naturalmente instáveis e estão associados às formas mais graves de DMS. Pacientes com repetições entre 150 e 1400 irão desenvolver DMS clássica ou juvenil (*Planells et al., 2011*).

Por conseguinte, a determinação do número de repetições do triplete CTG em indivíduos sãos, é fundamental para o diagnóstico e prognóstico da doença (*Caskey et al., 1996*).

### 2.3 Instabilidade meiótica da repetição do triplete CTG:

A expansão da repetição do trinucleótido CTG ocorre na gametogénese, tanto no homem como na mulher. Para expansões parentais entre 0 e 0,5 Kb, há uma correlação entre o tamanho da repetição e a variação intergeracional, sendo muito similar na meiose em ambos os sexos (*Wrogemann et al., 1993*).

Contudo, para expansões maiores do que 0,5Kb, a variação intergeracional é mais importante na ovogénese do que na espermatogénese, o que parece evidenciar um mecanismo diferente nas gametogéneses feminina e masculina (Wrogemann *et al.*, 1993).

No caso de transmissão materna o aumento da expansão ocorre sempre após a ovogénese, independentemente do tamanho da repetição. Por outro lado, quando a transmissão é paterna, depois da espermatogénese, em vez de aumento ocorre diminuição da expansão quando esta é maior do que 1.5Kb. Este acontecimento pode ocorrer devido à existência de uma barreira de seleção durante a espermatogénese, que impede a sobrevivência de espermatozoides portadores de grandes repetições, ou devido a mecanismos de reparação que conduzem a contrações de repetições nos machos (Montero *et al.*, 1999).

Portanto, o sexo do progenitor que transmite a mutação é importante para determinar o tamanho do alelo anormal nos filhos. Em suma, a expansão da repetição do trinucleótido CTG é maior quando a transmissão é materna quando comparada com a paterna (Harley *et al.*, 1993).

#### 2.4 Heterogeneidade e instabilidade somática do triplete CTG:

Segundo Montero (1999), o diagnóstico molecular de um grande número de pacientes permitiu verificar que um mesmo indivíduo pode ter diferentes tamanhos da expansão da mutação dentro do mesmo tecido ou em tecidos diferentes. O número de repetições do triplete CTG é maior no músculo esquelético que nos leucócitos do mesmo indivíduo (Montero, 1999).

Por norma, pacientes mais velhos tendem a ter expansões mais pequenas mas muito heterogéneas enquanto, pacientes jovens tendem a ter expansões maiores mas com um padrão mais homogéneo (Wong *et al.*, 1995).

Esta heterogeneidade é estabelecida depois do nascimento e parece ser um processo contínuo ao longo da vida (Meiner *et al.*, 1995).

A heterogeneidade da expansão nos tecidos fetais não se deteta antes das 13 semanas de gestação, sendo por norma, observada entre as 16 semanas de gestação e o nascimento. A instabilidade é detetada no segundo trimestre de gestação e, este acontecimento está relacionado com o facto de nesta fase ocorrer um rápido crescimento do feto o que implica que durante a mesma, a fidelidade e eficiência de reparação do ADN pode não ser mantida, contrariamente, ao que ocorre no primeiro trimestre em que o crescimento é mais lento (Martorell *et al.*, 2001).

### 3. Diagnóstico

No caso da síndrome de Steinert, o diagnóstico pode ser baseado em testes genéticos nos quais se destacam o PCR e o *Southern-blot* para proceder a análise do ADN, e em testes não genéticos dos quais fazem parte, análises sanguíneas, eletromiografia, teste físico do antebraço e biópsia muscular (Planells *et al.*, 2011; Ramírez, 2014; López, 2014).

Contudo, os sintomas e a história familiar são claros e distintos o suficiente para estabelecer um diagnóstico clínico, embora a confirmação da mutação só possa ser verificada através de métodos moleculares (Meola, 2014; Ramírez, 2014).

O diagnóstico molecular da síndrome de Steinert só está indicado para as seguintes situações clínicas: (Planells *et al.*, 2011).

1. Confirmação do diagnóstico clínico de que haja suspeita: é realizado quando o paciente apresenta sinais e sintomas que são característicos da doença;
2. Diagnóstico pré-sintomático: nesta situação específica o doente não apresenta sintomas, mas quer saber qual o risco de transmitir a doença à sua descendência. Este diagnóstico não deve ser realizado em pacientes menores, a menos que haja benefício para o paciente por ser possível a aplicação de medidas preventivas e terapêuticas.
3. Diagnóstico pré-natal: só é solicitado, quando um dos progenitores é portador de uma expansão do triplete CTG patológica ou instável. Através deste diagnóstico é possível saber se o feto é portador de alguma mutação patológica.

4. Diagnóstico pré-implantacional: só é indicado quando um dos progenitores é portador de uma expansão CTG patológica e quer evitar a sua transmissão à descendência através da seleção de embriões não portadores de expansões patológicas.

### 3.1 Testes genéticos:

#### 3.1.1 Análise do ADN:

A análise do ADN tem como objetivo avaliar a extensão do triplete (CTG) no gene *DMPK* e pode ser realizada através de dois métodos específicos: PCR e *Southern blot* (Udd e Krahe, 2012; López, 2014).

O PCR é o método utilizado para analisar alelos que contêm entre 5 e 125 unidades de repetição CTG, podendo ser detetados e localizados através de *primers* marcados por fluorescência. Estes emparelham em sequências de ADN que rodeiam a região da repetição CTG. Após amplificação, faz-se a análise direta do comprimento dos alelos através da eletroforese (López, 2014).

O método mais utilizado para avaliar a extensão do triplete CTG é o *Southern-blot*, que apresenta como vantagem o facto de estimar o tamanho da repetição. Contudo, esta avaliação pode originar falsos negativos devido à baixa sensibilidade da técnica nos casos de heterogeneidade somática (Bjame, 2012). Este método de análise é usado para detetar alelos com 100 ou mais repetições do triplete CTG (López, 2014).

### 3.2 Testes não genéticos:

#### 3.2.1 Análises ao sangue

As análises ao sangue têm como principal objetivo verificar como é que se encontram os níveis séricos dos seguintes marcadores: creatina cinase (CK), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), aldolase e lactato desidrogenase (LDH), uma vez que estas enzimas são produzidas no músculo e no fígado. Quando os níveis séricos destas enzimas se encontram elevados podemos estar

perante um problema muscular ou hepático. Para diagnóstico diferencial, é necessário analisar também os valores séricos da enzima  $\gamma$ -glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT) uma vez que o aumento dos níveis desta enzima ajudam a estabelecer a origem hepática visto que esta não se encontra nos músculos (Udd e Krahe, 2012; Amato, 2013; López, 2014).

### 3.2.2 Eletromiografia:

A eletromiografia é considerada uma das provas de eleição para o diagnóstico da síndrome de Steinert. Pode ser realizada antes do diagnóstico genético e permite verificar a combinação de miotonia e mudanças miopáticas patognomónicas para o diagnóstico (Udd e Krahe, 2012).

### 3.2.3 Teste de exercício do antebraço:

O teste de exercício do antebraço é um teste que revela muita variabilidade de resultados. Para evitar este facto, este teste deve ser realizado em condições isquémicas, a fim de prevenir dano desnecessário ao músculo. Para a realização deste teste, introduz-se um pequeno cateter numa veia antecubital para a recolha de uma amostra inicial de sangue que vai permitir medir os níveis de ácido láctico e amoníaco. A seguir, o paciente deve ser instruído a exercitar os músculos do antebraço, abrindo e fechando a mão durante 1 minuto. Após esse minuto, deve-se fazer novamente recolha de sangue assim como após 2, 4, 6 e 10 minutos para serem posteriormente comparados com a colheita inicial. Numa situação de DMS, os níveis de ácido láctico encontrar-se-ão 3-4x mais altos e por sua vez, os valores de amoníaco servem como controlo, pois também se devem encontrar elevados no caso de paciente portador da síndrome (Amato, 2013).

### 3.2.4 Biópsia muscular

Numa biópsia muscular de pacientes com síndrome de Steinert, as alterações são mais evidentes no músculo distal do que no músculo proximal, onde o número de núcleos

internos, de massas sarcoplasmáticas, de anéis de fibras está aumentado e padece também de uma atrofia moderada de fibras com musculatura débil (Fu *et al.*, 1993).

#### 4. Manifestações sistémicas

A DMS é uma doença que se caracteriza pelo acometimento muscular mas que apresenta várias manifestações sistémicas associadas (Bisinotto *et al.*, 2010).

Por ser uma doença sistémica, pode manifestar-se através de diferentes sintomas e não se apresenta de igual modo de paciente para paciente e como tal, o dano, a gravidade e os sintomas da doença variam entre indivíduos portadores da DMS (Bourguet *et al.*, 2010).

Entre as manifestações sistémicas, as alterações que mais se destacam são: musculares, cardíacas, respiratórias, do SNC, oculares, ginecológicas, digestivas, ortopédicas, nervosas, cognitivas e psicológicas (Jaeger, 2004).

##### 4.1 Sistema muscular:

O tecido muscular é um tecido altamente vascularizado, constituído por fibras musculares envolvidas no processo de contração muscular. Cada fibra muscular é constituída por um número de células individuais que se unem durante o desenvolvimento, estando envolvidas por uma membrana exterior (Seeley *et al.*, 2003).

O tecido muscular pode ser de três tipos: esquelético, liso e cardíaco. O músculo esquelético depende do controlo voluntário ou consciente do Sistema Nervoso Central (SNC), corresponde a cerca de 40% do peso corporal e é responsável pela expressão facial, locomoção, postura e movimentos respiratórios (Seeley *et al.*, 2003).

Por sua vez, o músculo liso é responsável pela maior variedade de funções e faz parte das paredes dos órgãos ocos, músculos intrínsecos dos olhos e das paredes dos vasos sanguíneos (Seeley *et al.*, 2003).

Como o nome indica, o músculo cardíaco encontra-se somente no coração e a sua contração constitui a força propulsora mais importante no sistema circulatório. Tanto o músculo esquelético como o músculo liso são auto-rítmicos, ou seja contraem espontaneamente em intervalos aproximadamente regulares (Standring, 2008).

Os músculos são ativados por impulsos/sinais enviados pelo cérebro através dos nervos periféricos (nervos que ligam o sistema nervoso central aos órgãos sensoriais e aos músculos) até à junção neuromuscular, onde ocorre libertação de acetilcolina, que ativa uma cascata de eventos que culmina na contração muscular (Standring, 2008).

A membrana da fibra muscular é constituída por um grupo de proteínas, complexo de distrofina-glicoproteína, que é responsável por evitar o dano da fibra muscular à medida que estas fibras contraem e relaxam. Quando esta membrana sofre danos, as fibras musculares começam a perder creatina cinase (CK), cuja função é produzir ATP necessário para a contração (Standring, 2008).

A distrofia miotónica de Steinert pode afetar a integridade das fibras musculares levando a degeneração muscular, debilidade progressiva e perda da força muscular (Bear *et al.*, 2008).

#### Descrição clínica da DMS no sistema muscular: (Jaeger, 2004)

##### i. Miotonia:

A miotonia corresponde a um aumento do tónus muscular que resulta da contração voluntária ou involuntária e que se mantém durante um período de tempo fora do normal. O paciente com DMS apresenta como resposta à contração, espasmos exagerados de um músculo ou de um grupo de músculos e consequentemente, apresenta falta de capacidade de relaxar esses músculos (Bhatt *et al.*, 1971). É um sintoma/sinal clínico que afeta tanto os músculos lisos como os estriados. É indolor mas considerada desagradável por parte dos pacientes sobretudo quando afeta os membros inferiores. Esta situação clínica agrava-se com o frio, menstruação, cansaço, stress e gravidez e que diminui com a repetição do movimento (contração e relaxamento) e com o calor, apresentando a particularidade de desaparecer durante o sono e perante situações clínicas em que o paciente esteja sob o efeito de anestesia (Bouhour *et al.*, 2007).

São diversos os músculos afetados pela miotonia, sendo que durante o movimento voluntário, a miotonia espontânea predomina nos músculos distais dos membros superiores (músculos da mão e do antebraço). A miotonia pode afetar também os músculos da face, da mastigação e da faringe, o que pode originar problemas ao nível da deglutição e da fala (Jaeger, 2004).

Embora com menos frequência, também se pode observar o fenómeno de miotonia nos músculos distais dos membros inferiores, diafragma, músculos oculomotores e da parede abdominal (Bhatt, 1971).

No exame clínico, a miotonia pode ser despoletada através de dois procedimentos: um deles baseia-se na execução da percussão da língua com uma espátula que permite verificar se a língua realiza movimentos ondulados; por outro lado, podemos pedir ao paciente para apertar a mão com força e posteriormente a largar, observando assim se o relaxamento do músculo após contração é ou não lento. No exame clínico também é possível averiguar que os músculos dos pacientes com miotonia tendem a ser mais largos e que a sua força tende a ser menor do que o normal (Bhatt, 1971).

#### ii. Atrofia dos músculos esqueléticos:

A atrofia muscular é caracterizada pela diminuição do volume muscular provocada pela inatividade do músculo, resultante de uma patologia neurológica ou devido à falta de utilização de um determinado músculo ou grupo de músculos.

É uma situação clínica que é sempre simétrica e em que a diminuição da força muscular é acompanhada por cansaço muscular e em algumas situações por mialgia (Ramírez, 2012).

Nos casos de DMS, a atrofia muscular afeta principalmente os seguintes músculos: (Jaeger, 2004)

- Da face e pescoço
- Da mão:

Os sintomas relativamente aos músculos da mão aparecem precocemente e são frequentemente acompanhados de miotonia e diminuição da força muscular, não prevalecendo normalmente a atrofia destes músculos.

- Do antebraço

- Deflexores do pé
- Do diafragma e os intercostais
- Do palato
- Da língua
- Oculomotores
- Da cintura escapular
- Da cintura pélvica
- Peitorais
- Espinais

#### 4.2 Sistema endócrino:

O termo endócrino deriva do termo grego “endo”, que significa dentro e do termo “crino” que significa separar (Seeley *et al.*, 2003).

O sistema endócrino é constituído por glândulas que têm como finalidade segregar sinais químicos para o aparelho circulatório. Estes sinais químicos são denominados de hormonas, são produzidas por células e posteriormente são lançadas para os espaços intersticiais, entram no sistema circulatório e atuam nos tecidos alvos influenciando a sua atividade de um modo direto (Seeley *et al.*, 2003).

O músculo esquelético é responsável pela captação de 70-80% da glucose sendo esta captação, o transporte e o armazenamento de glucose nestas células estimulado pela insulina. Este músculo apresenta também um papel importante no catabolismo lipídico (Bianchi *et al.*, 2005).

É por isso importante enfatizar que nos casos de DMS, em que a membrana das fibras musculares se encontra danificada, pode ocorrer alteração da função do recetor da insulina e deste modo aumentar o risco do paciente desenvolver resistência à insulina (Bushby, 2004). A resistência à insulina é um importante fator de risco para desenvolvimento de *Diabetes Mellitus* tipo II, dislipidemia, hipertensão, obesidade e doença cardiovascular. A progressão do dano muscular depende da expansão da repetição (Borissova *et al.*, 2004).

Pacientes portadores de DMS apresentam um aumento da prevalência de disfunções endócrinas (Guzmán *et al.*, 2012).

Contudo, a evolução das disfunções endócrinas nunca foram descritas e o conhecimento sobre esta relação de causalidade tem que ser melhor estudado para esclarecer o processo de evolução da doença (Dhalqvist *et al.*, 2014).

A prevalência de alterações endócrinas em pacientes com DMS aumenta com o tempo, o que leva a crer que a disfunção endócrina assim como o dano muscular são de natureza progressiva (Dhalqvist *et al.*, 2014).

#### Alterações endócrinas na DMS:

As alterações endócrinas na DMS afetam mais os homens (Bouhour *et al.*, 2007).

As alterações endócrinas que apresentam maior incidência nos pacientes com DMS são: (Guzmán *et al.*, 2012)

- Hiperparatiroidismo
- Diabetes
- Níveis aumentados da hormona TSH
- Níveis reduzidos da hormona testosterona
- Insuficiência androgénica no sexo feminino
- Hipogonadismo
  - ✓ Oligospermia
  - ✓ Baixos níveis de testosterona
  - ✓ Redução da espermatogénese

O Hipogonadismo pode ocorrer devido a disfunção erétil, uma vez que esta pode estar presente em pacientes com DMS, devido a fatores como o tamanho da expansão do trinucleótido CTG (Al-Harbi *et al.*, 2008).

Por outro lado, o aumento das disfunções hormonais não parece estar relacionado com a severidade da doença uma vez que não foi detetada correlação entre o aumento da disfunção hormonal e o número de repetições do trinucleótido CTG (Dhalqvist *et al.*, 2014).

Além disso, a prevalência da disfunção hormonal não é dependente do início da doença, ou seja, não depende se a distrofia se manifesta na idade infantil ou adulta. Estas observações têm implicações importantes para o planeamento do acompanhamento clínico e sugerem que as alterações endócrinas corrigíveis devem ser monitorizadas periodicamente neste grupo de doentes (Dhalqvist *et al.*, 2014).

As alterações metabólicas que podem ocorrer em casos de DMS são:

- **Má nutrição**  
A má nutrição é sugerida como sendo uma consequência da DMS, devido às desordens que ocorrem na faringe, língua e cavidade orofaríngea.  
A miotonia da língua e da faringe assim como a redução dos movimentos peristálticos do esófago provocam uma diminuição na capacidade de triturar e deglutir os alimentos. Como consequência, um paciente que seja portador de DMS, apresenta a sua capacidade funcional diminuída para assegurar uma boa nutrição (Matlagh, 2005).
- **Obesidade**  
Na DMS, como resultado dos danos na membrana das fibras musculares, estas apresentam deterioração e regeneração constantes até que perdem a capacidade de se regenerar. Este fenómeno aumenta a suscetibilidade das fibras musculares a necrose e à sua substituição por tecido fibroso e adiposo o que juntamente com as alterações metabólicas (como o aumento da resistência à insulina, hiperglicemia e a perda de massa muscular), provocam redução da capacidade motora e consequentemente, o aumento da massa gorda a nível corporal (Ervasti *et al.*, 1990).
- **Alterações no metabolismo de glicose e da insulina:**  
Pacientes com DMS apresentam alterações no metabolismo da glicose resultantes da resistência à insulina, sendo esta a manifestação mais precoce das alterações metabólicas presentes na DMS (Matsumura *et al.*, 2009).

As alterações metabólicas na DMS estão relacionadas com a extensão do triplete CTG no gene DMPK e com os problemas na secreção da insulina.

Neste contexto, é possível verificar que os problemas metabólicos resultam de danos na permeabilidade da membrana, de alterações nas enzimas glicolíticas, da redução do metabolismo da glucose, assim como de mudanças no sarcolema (Matsumura *et al.*, 2009).

É importante salientar que a síndrome de Steinert leva a fraqueza muscular, diminuição da mobilidade assim como da capacidade física. Nesta patologia ocorre a substituição de músculo esquelético por tecido fibroso e adiposo o que leva a uma redução da massa muscular. Estas alterações são importantes uma vez que a combinação do aumento do tecido adiposo com um estilo de vida sedentário aumentam consideravelmente, o risco de estes pacientes desenvolverem alterações metabólicas (Guzmán *et al.*, 2012).

#### 4.3 Sistema cardiovascular

O sistema cardiovascular é constituído pelo coração e pelos vasos sanguíneos e apresenta como principal função o transporte de nutrientes e oxigénio às diversas partes do corpo humano (Standrig, 2004).

A DMS caracteriza-se por ser a doença multisistémica que apresenta maior envolvimento cardíaco (Nigro *et al.*, 2012) sendo que, tal envolvimento representa a principal causa de morte dos doentes portadores desta distrofia (Fayssoil *et al.*, 2014).

O efeito da DMS no coração é progressivo e clinicamente importante porque as alterações evidenciadas não produzem sintomas em muitos pacientes e em alguns casos, os pacientes já são portadores de alterações severas que se mantêm clinicamente silenciosas (Olofsson *et al.*, 1988).

As manifestações cardíacas podem agrupar-se em três categorias distintas: (Olofsson *et al.*, 1988; Nigro *et al.*, 2012).

i. Defeitos na condução cardíaca:

Os defeitos na condução cardíaca representam a alteração cardíaca mais comum em DMS surgindo em 40% dos pacientes. Os defeitos na condução podem afetar qualquer parte do sistema de condução cardíaca contudo o sistema His-Purkinje é o mais afetado (Philips, 1997).

Defeitos menores na condução cardíaca, também surgem frequentemente em casos de DMS. Contudo, estes pequenos defeitos podem evoluir para defeitos na condução mais severos associados a situações clínicas de falta de ar, tonturas, desmaios e síncope (Florek *et al.*, 1990).

Estes menores defeitos de condução cardíaca são detetados por eletrocardiograma (ECG) onde se observa um prolongamento do tempo de condução auriculoventricular (Hawley *et al.*, 1983; Philips, 1997; Emery, 2010). O facto de os intervalos apresentarem um prolongamento na sua condução faz com que o miocárdio seja ativado tardiamente. Estes prolongamentos por norma refletem-se em tecidos com alterações, como é o caso dos tecidos com fibrose ou tecidos necrosados, sendo consideradas situações clínicas favoráveis à ocorrência de arritmias. Todavia, nos casos de DMS, o que causa o atraso na ativação do miocárdio é a existência de prolongamentos na condução cardíaca no sistema His-purkinje e não o facto de a condução ocorrer num tecido heterogéneo, resultante de áreas dispersas de fibrose (Nigro *et al.*, 2012).

ii. Arritmias:

A arritmia é uma condição patológica em que ocorre um distúrbio no batimento cardíaco que pode manifestar-se através de taquicardia ou bradicardia. Nos pacientes com DMS, as arritmias podem ser de diversos tipos: (Nigro *et al.*, 2012)

- Taquiarritmia supraventricular (TSV) - corresponde a alterações do ritmo cardíaco que dependem do nó sinusal, tecido atrial, nó atrioventricular ou vias acessórias extranodais para o início e manutenção da arritmia (Wellens, 2003; Link, 2007).
- Fibrilação atrial - é a arritmia mais comum em pacientes portadores de DMS. Manifesta-se através de batimentos cardíacos irregulares e acelerados (Tineli *et al.*, 2005; Nigro *et al.*, 2012).
- Arritmias ventriculares, como taquicardia ventricular (VT) e fibrilação ventricular também se manifestam na DMS (Nigro *et al.*, 2012).

Os pacientes portadores de DMS, que apresentam como sintoma clínico a taquicardia ventricular, que se manifesta através de três ou mais extrassístoles seguidas, devem ser submetidos a estudos eletrofisiológicos cardíacos devido ao risco fatal apresentado por este tipo de arritmias na segunda década de vida (English, 2006).

iii. Outras manifestações clínicas: (Olofsson *et al.*, 1988; Florek *et al.*, 1990; Nigro *et al.*, 2012; Fayssol *et al.*, 2014)

- Angina de peito instável
- Angina de peito estável
- Prolapso da válvula mitral
- Doença isquémica do coração
- Sopros sistólicos
- Hipotensão arterial
- Cardiomiopatia
- Insuficiência cardíaca

A deteção de alterações cardíacas nos pacientes com DMS é fundamental uma vez que 90% dos pacientes apresentam uma alteração cardíaca subclínica que se pode manifestar ao longo de vários anos antes que a doença se manifeste (Jaeger, 2004).

Pacientes homens são mais afetados por estas alterações cardíacas que os pacientes do sexo feminino e não existe correlação entre a gravidade das manifestações cardíacas e das musculares, uma vez que a evolução destes sintomas ocorre de forma independente (Jaeger, 2004).

Segundo Liandrat (1990), pacientes com DMS apresentam um aumento de cerca de 10% no risco de morte súbita comparativamente ao resto da população, devido ao envolvimento cardíaco.

#### 4.4 Sistema respiratório:

O sistema respiratório é constituído pelas fossas nasais, faringe, traqueia, brônquios e pulmões. As vias aéreas superiores são constituídas pelas fossas nasais, faringe e suas

estruturas anexas enquanto as vias aéreas inferiores incluem laringe, traqueia, brônquios e pulmões (Standrig, 2008).

A respiração é essencial para a vida humana, visto que, é através deste fenómeno fisiológico que ocorrem as trocas gasosas de oxigénio e dióxido de carbono, fundamentais para a manutenção do metabolismo celular (Seeley *et al.*, 2003).

Os movimentos respiratórios são efetuados através do diafragma, músculos da parede torácica e músculos da parede abdominal (Seeley *et al.*, 2003).

As complicações respiratórias associadas a DMS variam não só consoante o grau de afeção muscular mas também de acordo com a progressão da doença (Ferrer, 2013).

É importante salientar que as complicações respiratórias da DMS decorrem devido ao comprometimento dos músculos respiratórios e não por alteração no pulmão, uma vez que este órgão não é afetado diretamente pela síndrome de Steinert (Harper, 2008).

#### Mecanismo do Sistema Respiratório na DMS:

As alterações que ocorrem ao nível do Sistema Respiratório em pacientes portadores de DMS são: (Masdeu, 2003; Jaeger, 2004; Harper, 2008)

- ✓ Diminuição da distensão pulmonar: esta condição clínica ocorre devido a microatelectasias, ao aumento da tensão superficial alveolar, a alterações das propriedades elásticas do tecido pulmonar e ao aumento do fluído peribronquial e intersticial.
- ✓ Diminuição da distensão da caixa torácica: este fenómeno ocorre como consequência da anquilose das articulações costovertebrais e costo esternais que são provocadas pela diminuição das excursões respiratórias, próprias da debilidade muscular apresentadas nos pacientes com DMS.
- ✓ Atrofia e miotonia do músculo diafragma
- ✓ Diminuição dos movimentos paradoxais do tórax
- ✓ Episódios infecciosos bronco-pulmonares devido à fraqueza muscular apresentada pelos músculos respiratórios (músculo diafragma e intercostal) e que conseqüentemente originam uma diminuição na capacidade de limpeza das secreções ao nível do tórax, assim como da capacidade do indivíduo tossir. Tais alterações ocorrem frequentemente

numa fase avançada da doença, contudo se o paciente apresentar alterações ao nível da deglutição, os alimentos podem ser transportados pela traqueia e pelos brônquios e deste modo, entrarem nos pulmões, havendo portanto, infeções pulmonares mais recorrentes, que representam um risco de morte para os indivíduos mais debilitados.

- ✓ Dispneia
- ✓ Insuficiência respiratória: é uma condição clínica presente em pacientes com doenças neuromusculares, como é o caso da distrofia miotónica devido às alterações que ocorrem ao nível da função respiratória, apesar dos pulmões se manterem íntegros. No caso da DMS, muitos dos pacientes já são recomendados a usar ventilação domiciliar prolongada, uma vez que o seu uso está associado a um aumento da sobrevida, assim como a uma melhor oxigenação sanguínea.
- ✓ Hipoventilação alveolar: Reflete a incompetência do aparelho respiratório nos pacientes com DMS em eliminar dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) na mesma proporção em que o gás chega aos pulmões. Esta incompetência fisiológica leva a condições clínicas manifestadas pelos doentes das quais se destacam: a fadiga, a dispnéia, apneia, dificuldade na concentração e sonolência diurna excessiva.

#### 4.5 Sistema nervoso:

O sistema nervoso é composto pelo sistema nervoso central que é constituído pelo encéfalo e espinal medula e pelo sistema nervoso periférico do qual faz parte o tecido nervoso (Rodrigues, 2010).

O sistema nervoso central é responsável pela estimulação sensitiva e é através dele que ocorrem os pensamentos e emoções. Por outro lado, o sistema nervoso periférico é composto pelos nervos do crânio e suas ramificações, controlando a entrada e saída de estímulos nervosos nos órgãos e sistemas, dividindo-se em sistema nervoso somático, autónomo e entérico (Rodrigues, 2010).

O sistema nervoso somático tem como função a transmissão dos sentidos ao SNC, assim como conduzir os impulsos nervosos do SNC aos músculos esqueléticos. Por conseguinte, o sistema nervoso autónomo apresenta como função a transmissão de

informações dos órgãos viscerais ao SNC e o sistema nervoso entérico tem como finalidade o controlo de todos os impulsos ao nível do intestino (Seeley *et al.*, 2003).

Sendo assim, o sistema nervoso central é responsável pelo desenvolvimento de inúmeras funções no corpo humano, através dos impulsos elétricos que ocorrem ao nível dos neurónios e devido à sua capacidade de se interligar com todas as partes do nosso corpo (Seeley *et al.*, 2003).

Em casos de DMS, as alterações ao nível do SNC variam consoante a idade e as que afetam principalmente a qualidade de vida do paciente são os distúrbios do sono, da vigília e dificuldades cognitivas (Urtizberea, 2008).

Os distúrbios do sono são muito frequentes nestes pacientes, e manifestam-se através de sonolência diurna excessiva, o que pode acarretar problemas para o indivíduo a nível emocional, social e profissional, uma vez que o aumento da sonolência pode comprometer a capacidade cognitiva do paciente (Jaeger, 2004).

Os transtornos de humor também estão presentes nos casos de DMS, apresentando os pacientes estados de depressão, de irritabilidade, de ansiedade, de apatia e tendência para agir por impulso (Bouguet *et al.*, 2012).

#### 4.6 Sistema oftálmico:

O sistema oftálmico é constituído pelos olhos, estruturas acessórias, nervos, feixes e vias óticas (Standrig, 2004). Os olhos apresentam como função transmitir sinais aferentes, que são transmitidos dos olhos para o encéfalo pelos nervos e vias óticas (Standrig, 2004).

As estruturas acessórias, das quais fazem parte as sobrancelhas, as pálpebras e as glândulas lacrimais têm como objetivo proteger o olho das agressões externas assim como da luz direta do sol (Seeley *et al.*, 2003).

A distrofia miotónica de Steinert caracteriza-se por ser uma distrofia que afeta vários grupos musculares, incluindo os músculos oculomotores (Davidson, 1961).

Os indivíduos portadores de DMS apresentam afeções oculares resultantes da doença e, contrariamente ao que tinha sido descrito pela literatura, essas afeções são mais complexas e variadas (Burian, 1966).

As alterações clínicas a nível ocular, nos pacientes portadores desta síndrome são: (Davidson, 1966)

- Cataratas:

A associação do desenvolvimento de cataratas a DMS não é casual, e caracteriza-se como sendo a principal manifestação da mesma a nível ocular. A sua incidência depende da idade do paciente, contudo pode aparecer em idades mais precoces em sucessivas gerações, devido ao fenómeno de antecipação que caracteriza esta síndrome. Esta antecipação progressiva é acompanhada por um aumento da severidade (Goulden, 1921).

Os pacientes que apresentam a catarata como primeira manifestação da doença desenvolvem os sintomas musculares 15-20 anos mais tarde do que os apresentam primeiramente sintomas musculares (Harper, 1989).

- Ptose palpebral:

É uma situação clínica que se caracteriza pela queda da pálpebra superior, e que resulta da afeção dos músculos levantadores da pálpebra superior devido a DMS e que se agrava com a presença de enoftalmia nestes doentes (Davidson, 1966).

- Lagoftalmia:

De *lago-* e do grego *ophthalmós* «olho» e *-ia*, caracteriza-se como sendo uma condição patológica em que, a pálpebra superior pode fechar completamente, devido ao défice de lubrificação da superfície ocular pelo líquido lacrimal.

- Diplopia:

Corresponde ao termo médico usado para designar visão dupla e é uma condição clínica que está presente na DMS, não só devido à afeção dos músculos oculomotores mas também devido à afeção central que ocorre ao nível da coordenação dos movimentos oculares (Harper, 1989).

- Queratites:

Em termos médicos a queratite é definida como uma inflamação da córnea que pode resultar de fatores traumáticos ou infecciosos.

Esta condição patológica ocorre com frequência em pacientes portadores de DMS, não como consequência direta da doença mas sim, devido à ocorrência de lagoftalmia (Davidson, 1961; Burian, 1966).

- **Enoftalmia:**

A enoftalmia resulta da depressão do globo ocular na órbita, e é uma característica comum dos portadores de DMS que pode estar relacionada com as disfunções endócrinas também existentes na DMS. Este sinal clínico não se encontra relacionado com os músculos nem com o estado de nutrição apresentado pelo doente (Davidson, 1961).
- **Diminuição da pressão intra-ocular:**

Nos casos de DMS, a diminuição da pressão intra-ocular resulta de um distúrbio funcional no centro do hipotálamo que apresenta como função controlar a pressão intra-ocular (Burian, 1966).
- **Aumento da secreção lacrimal:**

É uma situação clínica que ocorre nos casos de distrofia miotónica de Steinert, devido à perda do tónus muscular dos músculos orbiculares do olho (Davidson, 1961).
- **Atrofia ótica:**

É uma condição patológica que está associada com a depressão nasal dos isópteros periféricos e devido à forma arqueada do escotoma ocular e por consequência, o disco direito nestes casos apresentam uma coloração pálida amarelada e bordos atróficos não definidos (Davidson, 1961).
- **Diminuição da visão:**

A diminuição de 20-30% da visão ocorre na DMS, devido a mudanças que ocorrem a nível ocular, como é o caso da mácula (Burian, 1966).

#### 4.7 Sistema reprodutor

As alterações ao nível do sistema reprodutor nos pacientes portadores da DMS são evidentes e estão associadas a elevadas repetições do trinucleótido CTG no gene *DMPK* (Pan *et al.*, 2002).

O sistema reprodutor masculino acarreta principalmente com as seguintes alterações: atrofia testicular, oligospermia e azoospermia (Kolettis, 2003).

Relativamente ao sistema reprodutor feminino as manifestações clínicas da distrofia são variadas e influenciam significativamente: (Hasbun *et al.*, 2010)

1. A evolução da gravidez
2. As etapas da gravidez, devido a anomalias na contração uterina e na musculatura resultantes dos danos no músculo liso que conduzem a fraqueza do músculo uterino
3. O risco de aborto
4. O desenvolvimento de gravidez ectópica
5. A ocorrência de parto prematuro, sobretudo quando o feto é portador de DMS. Contudo, as mães portadoras de DMS entram em trabalho de parto após 35 semanas
6. O aparecimento de metrorragia
7. O risco aumentado de hemorragia pós-parto
8. O desenvolvimento de infeções urinárias mais graves
9. A existência de ciclos menstruais irregulares ou até mesmo amenorreia
10. A presença de dismenorreia
11. Um maior risco para desenvolver quistos ováricos

O diagnóstico de DMS é muitas vezes obtido devido às manifestações existentes no sistema reprodutor e durante a gravidez, sendo que mulheres portadoras de DMS, vão padecer de maiores riscos obstétricos e como não há tratamento específico, o médico especialista desta área, deve informar a mulher/homem das complicações inerentes da doença (Hasbun *et al.*, 2010).

#### 4.8 Sistema digestivo

O sistema digestivo é dividido em 3 partes fundamentais: (Seeley *et al.*, 2003)

1. Sistema digestivo alto: é constituído pela boca, faringe e esófago.  
Os sintomas que mais afetam o sistema digestivo alto nos pacientes portadores de DMS são: (Nowak *et al.*, 1982; Modolell *et al.*, 1999)
  - ✓ Disfagia
  - ✓ Regurgitação
  - ✓ Tosse enquanto os pacientes se alimentam
  - ✓ Dor no peito
  - ✓ Azia

Segundo os médicos e os doentes portadores da DMS, o sintoma que consideram mais problemático é a disfagia, porque está associado com a elevada incidência da infeção pulmonária recorrente (Bellini *et al.*, 2006).

2. Sistema digestivo médio: composto pelo estômago e intestino delgado (duodeno, jejuno e íleo)

Os pacientes com DMS são frequentemente afetados por sintomas dispépticos derivados da doença dos quais fazem parte: (Ronblom *et al.*, 1999)

- ✓ Náuseas
- ✓ Vômitos
- ✓ Saciedade precoce
- ✓ Dor epigástrica

3. Sistema digestivo baixo: formado pelo intestino grosso

Ao nível do sistema digestivo baixo os pacientes apresentam as seguintes manifestações clínicas da doença: (Chiu, 1962)

- ✓ Diarreia
- ✓ Dor abdominal tipo cólica
- ✓ Má absorção
- ✓ Esteatorréia
- ✓ Íleo paralítico
- ✓ Volvo sigmóide

O envolvimento gastrointestinal (GI), na distrofia miotónica de Steinert é muito frequente e pode ocorrer em qualquer fase da vida do paciente (Bellini *et al.*, 2006).

As manifestações clínicas da DMS, relativamente ao envolvimento GI, foram inicialmente relacionadas com alterações de motilidade causadas pelo dano do músculo esquelético e menos frequentemente do músculo liso mas as evidências das alterações histológicas não foram conclusivas e como tal a hipótese de haver um envolvimento neurológico, devido as alterações no controlo neuronal não adrenérgico e não colinérgico do sistema gastrointestinal, têm sido evidenciadas recentemente (Bellini *et al.*, 2006).

#### 4.9 Sistema esquelético:

O sistema esquelético é composto por ossos e cartilagem e sua principal função é promover o movimento do ser humano, produzir células sanguíneas, proteger os órgãos e armazenar os minerais (Seeley *et al.*, 2003).

As alterações ao nível do sistema esquelético são raras na DMS, exceto na forma congénita em que podem ocorrer alterações ósseas ao nível: (Jaeger, 2004; Urtizebarea, 2008)

- Do Tórax:  
Na DMS, o tórax apresenta-se deformado.
- Da mandíbula:  
As alterações que ocorrem ao nível da mandíbula são a subluxação temporomandibular e retrognatismo mandibular.
- Do crânio:  
Ao nível do crânio, há um engrossamento da abóbada craniana, hiperosteose frontal e hipertelorismo.
- Da coluna vertebral:  
A curvatura anormal da coluna vertebral, ou seja, a cifose é a manifestação mais recorrente ao nível da coluna vertebral nos pacientes portadores de DMS.
- Do pé: o paciente com DMS apresenta o típico pé boto.

### 5. Síndrome de Steinert no âmbito da Medicina dentária:

#### 5.1 Sistema Estomatognático:

O sistema estomatognático é considerado uma unidade morfofuncional sendo composto por um conjunto anátomo-fisiológico de sistemas e estruturas como: dentes, estruturas ósseas, músculos, articulação temporomandibular (ATM), sistema nervoso e sistema vascular (Okeson, 2013).

Os dentes e a ATM são as estruturas que se destacam no sistema estomatognático, uma vez que em conjunto, permitem que o mesmo efetue as funções neuro-vegetativas. Esta harmonia permite que estas estruturas se desenvolvam corretamente, estabelecendo assim, o seu perfeito funcionamento (Marchesan, 1997).

Para que as alterações que ocorrem ao nível do sistema estomatognático em portadores da DMS, sejam corretamente explicadas, é importante analisar qual a sua funcionalidade e de que modo estas perturbações afetam a sua função. Por conseguinte, as principais funções do SEG são: a mastigação, a deglutição, a respiração e a fala (Okeson, 2013).

#### i. Mastigação

A mastigação é definida como a ato de morder e triturar o alimento, permitindo que ele seja transformado em partículas menores através da ação da saliva, levando assim à formação do bolo alimentar que será posteriormente deglutido (Rodrigues de Sousa, 2001).

O processo de mastigação é assegurado pelos movimentos da mandíbula, da ATM e dos músculos da mastigação (Rodrigues de Sousa, 2001).

Do ponto de vista funcional, o padrão bilateral apresentado pelo processo de mastigação é fundamental para a harmonia funcional dos componentes do SEG e, durante o mesmo, vários grupos musculares contraem em sinergismo, destacando-se principalmente os músculos da mastigação, da língua, faciais e especialmente o músculo bucinador e o músculo orbicular dos lábios (Mory, 2013).

A harmonia do SEG depende do equilíbrio dos seus componentes fisiológicos e da eficiência em realizar as suas funções e como tal, qualquer alteração neuromuscular contribuirá inevitavelmente para a perturbação do sistema estomatognático e por conseguinte, da mastigação (Mory, 2013).

Relativamente aos músculos da mastigação, estes são compostos pelo masséter, temporal pterigoideu medial e lateral e apresentam como função permitir o movimento mandibular durante o processo da mastigação (Tortora, 2000).

Segundo o estudo realizado por Odman (1996), indivíduos portadores de DMS apresentam uma redução na atividade dos músculos mastigatórios durante a mastigação e apertamento dentário. Por estas razões, necessitam de mais ciclos para triturar e mastigar os alimentos quando comparados com indivíduos saudáveis.

Existe ainda uma correlação positiva entre a idade do paciente e o número de dentes que este possui, uma vez que estes pacientes apresentam um elevado risco de perder os dentes não só devido à perda de agilidade motora o que acaba por afetar a higiene oral

mas também porque estes indivíduos apresentam um elevado número de alterações oclusais como mordida aberta, mordida cruzada lateral e apinhamentos, que em nada favorecem a colocação dos dentes em oclusão (Balasubramaniam *et al.*, 2008).

Contudo, Bakke *et al.* (1990) concluíram que os pacientes examinados com síndrome de Steinert precisam de 30-50% mais tempo para o ciclo da mastigação quando comparados com indivíduos normais. No entanto, isto não se verificava durante os primeiros dez ciclos. A redução da atividade muscular depende do grau de afeção do músculo bem como de indivíduo para indivíduo (Odman, 1996).

## ii. Deglutição:

A deglutição é um processo fisiológico dependente de estimulação neurológica, o que implica a existência de um estímulo sensitivo e de um controlo cognitivo e motor. Como tal, a deglutição é um ato que necessita de uma série de contrações musculares para ocorrer e apresenta como função o transporte do bolo alimentar desde a cavidade oral até ao estômago (Sancho *et al.*, 2004).

Neste processo, são compreendidas três fases das quais fazem parte: (Marchesan, 2008)

1. Fase oral
2. Fase faríngea
3. Fase esofágica

Segundo o estudo realizado por Chiappetta *et al.* (2001), alterações na deglutição ocorrem em 95% dos pacientes com DMS, devido a afeções musculares que surgem como consequência da patologia. Deste modo, os pacientes podem apresentar dificuldades em deglutir ou disfagia e podem também sofrer fenómenos de aspiração pela passagem de alimentos para a via aérea. Tal fenómeno pode ocorrer em qualquer fase da deglutição sendo que, se tiver origem na fase oral o músculo que está acometido é a língua e por conseguinte, ocorre o transporte do alimento sem que a faringe esteja preparada para transportar o bolo alimentar para o esófago (Zorowitz, 1999).

Por outro lado, se a aspiração ocorre durante a deglutição as fases que estão afetadas podem ser a oral e a faríngea, sendo que nesta última as alterações na musculatura manifestam-se através da dificuldade em elevar os músculos hioides resultante da debilidade apresentada pelos músculos tirohioideus e palatofaríngeos (Lundy, 1999).

No entanto, se a aspiração ocorre depois da deglutição é o músculo constritor da faringe que se apresenta frágil e, como consequência, haverá a presença de restos alimentares nos seios piriformes ou há distúrbios no esfíncter superior do esófago que impedem a passagem do bolo alimentar para o esófago (Sancho *et al.*, 2004).

Relativamente à situação de disfagia ou dificuldade em engolir presente nos pacientes com DMS, pode ser diagnosticada através da ocorrência dos seguintes sintomas clínicos: (Sancho *et al.*, 2004)

- Boca seca
- Vômitos
- Regurgitação nasal
- Dificuldade em eliminar as secreções das vias aéreas superiores
- Asfixia durante as refeições
- Halitose
- Tosse
- Ardor
- Perda de peso
- Sensação de corpo estranho na faringe

Para tentar contrariar esta ocorrência, os pacientes portadores deste sintoma desenvolvem mecanismos de compensação com vista a facilitar o processo de deglutição. Os mecanismos adotados pelo paciente baseiam-se em ações como: preferir alimentos que sejam mais fáceis de deglutir, adotar uma posição sentada fletindo o pescoço entre os 30 e 40 graus, e/ou ingerir água após alimento sólido (Sancho *et al.*, 2004).

Visto que as alterações no sistema estomatognático ao nível da deglutição podem pôr em causa o estado geral do paciente com DMS, é fundamental que sintomas como dificuldade em iniciar a deglutição, refluxo nasal, tosse durante a deglutição e sensação de alimento parado na garganta sejam reconhecidos para poderem ser tratados, uma vez que, o não tratamento destes sintomas clínicos podem despoletar a ocorrência de

situações clínicas desfavoráveis das quais fazem parte a desidratação, a desnutrição e complicações respiratórias (Chiappetta *et al.*, 2001).

Segundo o estudo de Chiappetta *et al.* (2001), a respiração encontra-se afetada em todos os pacientes analisados, apresentando as alterações anteriormente descritas. Relativamente às alterações na fala, estas ocorrem em 75% dos pacientes, que apresentam fala lenta e imprecisa devido à voz nasalada e ao enfraquecimento dos fonemas plosivos (Sancho *et al.*, 2004).

## 5.2 Manifestações orais:

A síndrome de Steinert é uma doença sistémica que influencia a qualidade de vida dos pacientes portadores desta síndrome bem como dos seus familiares, quer resultante das manifestações sistémicas da doença que apresentam um impacto significativo no dia-a-dia dos pacientes, quer das manifestações orais presentes (Engvall *et al.*, 2007).

Por ser uma síndrome que se pode manifestar através da fraqueza muscular devido a um decréscimo da força muscular, as manifestações orais da doença estão presentes neste grupo de pacientes devido principalmente à dificuldade que os mesmos possuem em manter uma boa higiene oral resultante da redução da mobilidade motora (Engvall *et al.*, 2009).

Sendo assim, pacientes com DMS apresentam as seguintes manifestações faciais/orais:

- Alterações na morfologia craniofacial: elevada prevalência de alterações ao nível da morfologia craniofacial como: (Balasubramanian *et al.*, 2008)
  - Aumento da largura da cabeça
  - Aumento da altura da cabeça
  - Aumento da altura facial
  - Face estreita ao nível dos olhos e lábios
  - Arco maxilar estreito
  - Aumento da profundidade do palato
  - Aumento da largura ao nível dos ossos zigomáticos

Como estas alterações são mais severas em casos de distrofia miotónica congénita, a sua etiologia pode ser devido à redução da função muscular apresentada por estes pacientes (Staley *et al.*, 1992).

- Face típica que se caracteriza por cara estreita, palato em ogiva, boca em “tenda” e atrofia dos músculos temporais (Figueiredo, 2007).
- Fraqueza dos músculos mastigatórios e da expressão facial: a fraqueza destes músculos resulta em dificuldades na mastigação e nos movimentos dos lábios. (Guimarães *et al.*, 2007)
- Presença de patologias orais: maior risco de desenvolvimento de patologias orais como gengivite e cárie. Apresentam também maior quantidade de placa bacteriana nas superfícies dentárias quando comparados com indivíduos sãos (Engvall *et al.*, 1991).

Os pacientes com DMS apresentam elevada inflamação gengival quando comparados com indivíduos saudáveis devido ao aumento de placa bacteriana nas superfícies dentárias, à prevalência de respiração bucal e há existência de incompetência labial neste grupo de doentes e porque a maior parte dos doentes relatam que dormem com a boca aberta (Matsson, 2001). A gengivite é uma situação clínica reversível embora se não for tratada e controlada contribui para o aparecimento de doença periodontal (Chambrone *et al.*, 2010).

Contudo, os pacientes com DMS não apresentam diferenças significativas relativamente à altura do osso alveolar comparativamente com indivíduos saudáveis o que permite determinar que a doença periodontal não está necessariamente e apenas associada à acumulação de placa supragengival mas que depende também da existência de doenças sistémicas que justifiquem o seu aparecimento como é o caso da DMS (Papanou, 1998).

A cárie por sua vez é uma doença infecciosa e encontra-se entre as patologias mais prevalentes a nível mundial sendo responsável, pela perda de peças dentárias se não tratada atempadamente (Reis e Melo, 2003). Segundo Engvall *et al.* (2009), a severidade da doença nem sempre coincide com elevada prevalência de cárie uma vez que, em muitos casos, os pacientes com menor afeção apresentam elevado número de cáries. Tal facto pode ser explicado porque pacientes mais gravemente afetados

realizam a sua higiene oral com o auxílio dos pais ou de auxiliares e são, por isso, menos afetados por doenças como a cárie (Engvall *et al.*, 2009).

A higiene oral deficiente está fortemente relacionada com a diminuição da capacidade motora o que foi demonstrado através de uma menor força de pressão manual nos pacientes com DMS bem como, a capacidade de mordida se apresentar reduzida neste grupo de doentes quando comparados com indivíduos saudáveis. Segundo Guimarães *et al.* (2007), a fraqueza dos músculos da mão bem como dos músculos mastigatórios podem ter consequências negativas para a manutenção da função da cavidade oral assim como da higiene oral.

A higiene oral está principalmente comprometida na região posterior da arcada, uma vez que os pacientes apresentam menos força nas mãos o que condiciona a sua agilidade quando estão a efetuar a escovagem dentária (Guimarães *et al.*, 2007). Este comprometimento na manutenção da higiene oral provoca uma maior acumulação de placa bacteriana na cavidade oral e consequentemente desencadeia o aparecimento de gengivite e cárie (Matsson, 2001).

Como já referido anteriormente, a secreção salivar é importante para a manutenção da saúde oral não só porque apresenta um papel fulcral no poder de auto limpeza da cavidade oral mas também porque apresenta função lubrificante e é constituída por proteínas antibacterianas e enzimas digestiva, que contribuem para a criação de um meio oral com um pH neutro ajudando a inibir o aparecimento de cáries bem como a sua evolução (Engvall, 1997). Como os pacientes com DMS, apresentam uma redução no poder de auto limpeza da cavidade oral e uma redução do fluxo salivar, estes fatores contribuem portanto para que a saúde oral destes pacientes se apresente comprometida não só devido a estes dois fatores etiológicos mas também aos mencionados anteriormente (Engvall, 1997).

- Distúrbios na articulação temporomandibular:

Estão presentes tanto nas crianças como nos jovens e adultos e manifestam-se através da deslocação da ATM, do bloqueio recorrente da mandíbula, da subluxação da ATM na abertura máxima de boca, da presença de cliques ao nível da articulação e através da alteração da forma do disco articular (Harper, 2001).

Os principais sintomas resultantes das alterações que ocorrem ao nível da ATM são: limitação na abertura de boca, cansaço e dor durante a mastigação, o que provoca um aumento no tempo necessário para realizar uma refeição alimentar por parte destes pacientes (Odman, 1996).

As alterações que ocorrem na ATM podem ocorrer em pacientes assintomáticos portadores da DMS, devido às alterações biomecânicas que ocorrem na mandíbula e por conseguinte, as manifestações da distrofia ao nível da ATM podem ser entendidas por parte dos médicos dentistas como um processo de remodelação fisiológico e não como uma doença degenerativa (Zanoteli *et al.*, 2002).

- Alterações na oclusão dentária: surgem alterações como retrusão mandibular, overbite aumentado, mordida cruzada posterior, mordida cruzada lateral e mordida aberta (Gazit *et al.*, 1987).

O crescimento craniofacial exagerado bem como a função reduzida dos músculos da mastigação e dos músculos supra-hioideos, embora estes últimos com menor afeção, foram apontados como a possível causa para o aparecimento de tais alterações relativamente à oclusão dentária (Balasubramaniam *et al.*, 2008).

A oclusão destes pacientes é afetada pelo aparecimento de um desequilíbrio na força muscular e da redução da força de mordida associada ao abaixamento da mandíbula. Estes fatores permitem que a nível posterior ocorra a sobre-erupção dos dentes e por conseguinte, o desenvolvimento da mordida aberta (Kiliaridis *et al.*, 1989).

- Redução do número de dentes:

O número de dentes presentes em oclusão influencia diretamente a capacidade do indivíduo em exercer a função mastigatória, assim como a força de mordida ao longo da vida do indivíduo (Tsuga *et al.*, 1998).

Nos casos de DMS, os pacientes apresentam uma redução no número de dentes assim como uma maior prevalência de edentulismo quando comparados com indivíduos saudáveis (Engvall *et al.*, 2007). Segundo Engvall *et al.* (2007), a redução do número de dentes nos pacientes adultos e nas crianças com DMS, apresenta como fator etiológico a cárie uma vez que pacientes adultos com DMS não revelaram alterações ao nível da altura do osso alveolar eliminando assim a possibilidade do fator causal ser a doença periodontal. Relativamente às crianças com DMS verificou-se um aumento das

extrações ao nível dos molares decíduos quando comparadas com crianças saudáveis devido à falta de cooperação durante o tratamento dentário (Engvall *et al.*, 2007).

O tratamento de eleição para colmatar a redução do número de dentes, bem como a presença de edentulismo total nestes pacientes, é a colocação de uma prótese parcial/total removível ou a colocação de uma prótese implanto suportada permitindo assim que a função mastigatória bem como a fonética e a estética sejam restabelecidas (Guller *et al.*, 2003).

Contudo, o médico dentista deve ter a plena consciência que é difícil de estimar a progressão da doença e como tal, a avaliação da coordenação dos músculos da mastigação assim como a sua fraqueza devem ser analisados previamente à realização do tratamento (Balasubramaniam *et al.*, 2008).

## 6. Tratamento

O tratamento da DMS passa unicamente pelo alívio da sintomatologia sistémica através da administração de medicamentos e de terapias físicas e psicológicas que apresentam como objetivo proporcionar uma melhor qualidade de vida ao paciente (Ramírez, 2012).

Por ser uma patologia com manifestações sistémicas, o tratamento da sintomatologia implica diversas abordagens terapêuticas que podem variar de acordo com o paciente (López *et al.*, 2014).

Tabela 1- Opção de tratamento em concordância com o sistema do organismo afectado pela DMS

Sistema	Tratamento
Muscular	Administração de medicamentos que aliviam a rigidez muscular (fenitoína, quinina, procainamida ou nifedipina) (Bourguet <i>et al.</i> , 2010).
Cardiovascular	Administração dos seguintes grupos farmacêuticos: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Antiarrítmicos (ex. procainamida, disopiramida, tocainida e mexiletina)</li> <li>➤ Antagonistas dos canais de cálcio (ex. nifedipina)</li> </ul> Implantação de <i>pacemaker</i> nos casos em que a condução cardíaca está gravemente

	afetada (Bourguet <i>et al.</i> , 2010).
Nervoso	Administração de: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Antidepressivos tricíclicos (ex. clomipramina ou imipramina) (Wynn <i>et al.</i>, 2008).</li> <li>➤ Benzodiazepinas (ex. diazepam) (Wynn <i>et al.</i>, 2008).</li> <li>➤ Estimulantes do SNC (modafinil) para o controlo da narcolepsia e da fadiga (Morgenthaler <i>et al.</i>, 2007).</li> </ul>
Esquelético	Realização de fisioterapia bem como a execução de exercícios que visam melhorar a fraqueza e contractura muscular. Quando existem deformações do pé/tornozelo é necessário realizar órteses (aparelhos ortopédicos de uso externo) para prevenção ou correção das alterações(Grange,2007).
Respiratório	O tratamento não invasivo da diminuição da função pulmonar: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilização de ventilação durante a noite (Balasubramaniam <i>et al.</i>, 2008).</li> </ul> Tratamento invasivo da diminuição da função pulmonar: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Traqueostomia nos casos mais graves (Balasubramaniam <i>et al.</i>, 2008).</li> </ul>
Ocular	Cataratas- o tratamento consiste na remoção cirúrgica (Urtizberea, 2008). Ptose palpebral - tratada cirurgicamente através da ressecção da aponeurose do músculo levantador da pálpebra superior (Patrocínio <i>et al.</i> , 2011).
Endócrino	Reposição hormonal em portadores de hipotireoidismo ou insuficiência gonadal (Urtizberea, 2008). Relativamente à existência de hipogonadismo e resistência à insulina nos portadores de DMS, é uma situação clínica que deve ser monitorizada e em alguns doentes, pode ser prescrito insulina ou medicação que baixe a presença de açúcar no sangue (Meola, 2014).
Digestivo	Diferentes drogas, principalmente procinéticas, estão indicadas para tratar sintomas dispépticos, obstipação e distúrbios GI (Horowitz <i>et al.</i> , 1987). Nos casos de obstipação, também podem

	ser usados laxantes e enemas (Bujanda <i>et al.</i> , 1997).
--	--

Sendo assim, é necessário que pacientes com DMS sejam acompanhados por uma equipa médica multidisciplinar e que sejam submetidos a controlo anual com vista a: (Planells, 2011)

- Avaliação clínica completa na qual se deve quantificar a força muscular
- Controlo cardiovascular com realização de electrocardiograma
- Exame oftalmológico
- Controlo pneumológico que inclua avaliação da função respiratória
- Controlo do estado psicológico/psíquico do paciente

Atualmente, a investigação terapêutica apresenta como foco a descoberta de abordagens terapêuticas que permitam a correção genética da expansão do triplete CTG, sendo de esperar que nos próximos anos se desenvolvam mecanismos de reversão da patologia (López *et al.*, 2014).

### 6.1 Tratamento dentário em pacientes com DM:

O tratamento dentário de pacientes com distrofias musculares como é o caso da DMS, pode revelar-se um verdadeiro desafio para os médicos dentistas e como tal, antes de iniciar qualquer tratamento dentário, o estado da doença bem como as possíveis complicações sistémicas devem estar previamente estudadas e estabelecidas por parte do profissional de saúde (Balasubramaniam *et al.*, 2008).

Pacientes que apresentem a doença estável podem ser tratados em consultórios médico-dentários, contrariamente aos pacientes que apresentam contracturas severas bem como várias complicações sistémicas e neste caso, devem ser tratados em meio hospitalar (Balasubramaniam *et al.*, 2008).

Como frequentemente os pacientes com DMS têm de tomar medicação para controlar os sintomas sistémicos é de enorme importância verificar qual a interação que esses fármacos podem apresentar ao nível da cavidade oral (Wynn *et al.*, 2006).

Sendo assim, os grupos farmacológicos mais utilizados em pacientes com distrofias musculares que apresentam efeitos adversos ao nível da cavidade oral são: (Wynn *et al.*, 2006)

- Antiarrítmicos cardíacos:

1. Disopiramida
2. Mexiletina

O uso de antiarrítmicos como os mencionados anteriormente pode provocar xerostomia ao nível da cavidade oral e esta manifestação oral pode ser revertida pela interrupção do medicamento.

- Antidepressivos tricíclicos:

1. Clomipramina
2. Imipramina

O uso destes fármacos provoca efeitos indesejáveis ao nível da cavidade oral como xerostomia e aumento do risco de cárie devido à diminuição do fluxo salivar bem como da capacidade tamponante da saliva.

- Benzodiazepinas:

1. Diazepam- o uso de fármacos como o diazepam, provoca xerostomia ao nível da cavidade oral

- Antagonistas dos canais de cálcio:

1. Nifedipina: a hiperplasia gengival é um dos efeitos indesejáveis resultantes do seu uso, que pode ser resolvida pela suspensão do seu uso.

- Antiepiléticos:

1. Fenitoína- a sua utilização durante um período superior a 6 meses pode causar hiperplasia gengival e sendo assim, os pacientes devem ter consultas periódicas de modo a haver um melhor controlo da higiene oral.

Tabela 2- Considerações a ter durante o tratamento dentário nos pacientes portadores de distrofias musculares (Balasubramaniam *et al.*, 2008).

<p><b>Considerações pré-operatórias:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>● Revisão da história médica onde devemos proceder à análise detalhada da DMS onde devemos incluir:<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Data de diagnóstico</li><li>✓ Desenvolvimento da doença e avaliação da mobilidade do paciente</li><li>✓ Avaliação de possíveis co-morbilidades como cardiomiopatias, complicações respiratórias, atraso mental e complicações oculares</li><li>✓ Tratamentos efetuados até à data</li><li>✓ Tratamentos dentários prévios e manifestações orofaciais</li></ul></li><li>● Avaliação da fraqueza muscular orofacial</li><li>● Avaliação da disfunção dos músculos da faringe</li><li>● Avaliação da dificuldade que o paciente apresenta durante os movimentos da cabeça</li><li>● Avaliação da postura</li><li>● Avaliação da habilidade de execução da higiene oral em pacientes que apresentem fraqueza no braço</li><li>● Exame extra-oral:<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Avaliação de possíveis desordens da ATM</li><li>✓ Avaliação dos músculos da mastigação</li></ul></li><li>● Exame intra-oral:<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Avaliação da largura da língua</li><li>✓ Avaliação da oclusão Dentária</li><li>✓ Percussão da língua com uma espátula uma vez que a miotonia lingual pode comprovar a existência de DMS</li></ul></li></ul>
<p><b>Considerações intra-operatórias:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>● Paciente pode precisar de ajuda para o seu correto posicionamento na cadeira</li><li>● Evitar colocar pacientes com dificuldades respiratórias em posição de supina</li><li>● Cuidado com o uso de vasoconstritores em pacientes com cardiomiopatia e arritmias</li><li>● Realizar vigilância da aspiração de fluídos durante o tratamento dentário para prevenir a aspiração de líquidos por parte de doentes com fraqueza muscular facial ou perioral</li><li>● Considerar o uso de profilaxia tópica de flúor e fluoretos para a prevenção de aparecimento de cáries</li></ul>
<p><b>Considerações pós-operatórias:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>● Ter especial atenção com a prescrição de medicamentos devido às interações farmacológicas e manifestações orais</li><li>● Realizar um programa de higiene oral preventivo, regular e eficaz para diminuir o risco de cárie através de instruções de escovagem, aconselhamento para o uso de fio dentário e clorhexidina e recomendações dietéticas</li><li>● Estabelecer um programa periódico de visitas ao médico-dentista para um melhor controlo de placa e para a aplicação tópica de flúor</li></ul>

- ✓ Crianças com DMS que apresentem baixo risco de cárie dentária devem começar a escovar os dentes com 1 ano de idade mas sem pasta dentífrica e a partir dos três anos devem escovar os dentes com pasta dentífrica e utilizar fluor tópico ou vernizes para realização de profilaxia dentária.
- ✓ Crianças com DMS, que apresentem um risco moderado para desenvolvimento de cáries devem aplicar flúor de 6 em 6 meses. Crianças que apresentem risco elevado para o desenvolvimento de cárie devem fazer a aplicação de flúor de 3 em 3 meses.

Devido a todas as alterações mencionadas anteriormente, é de enorme importância que os médicos dentistas tenham a perfeita noção da natureza da DMS, devendo estar familiarizados com as suas manifestações orais para que, desta forma, possam prestar um tratamento seguro e adequado a estes pacientes (Balasubramaniam *et al.*, 2008).

#### 7. Prognóstico

A evolução da DMS é lenta e progressiva, sendo que, em 70% dos casos, os pacientes manifestam limitações na capacidade de trabalho. Contudo, em alguns pacientes a doença evolui rapidamente e, por conseguinte, a esperança média de vida encontra-se diminuída neste grupo de doentes principalmente devido a complicações pulmonares e cardíacas (Bouhour *et al.*, 2007).

Em qualquer dos casos, o prognóstico depende essencialmente do risco de morte súbita resultante das arritmias ou das alterações de condução cardíaca (Bouhour *et al.*, 2007).

## II. Conclusão

As distrofias musculares dividem-se em 5 tipos principais, sendo a síndrome de Steinert a distrofia muscular mais comum no adulto apresentando uma frequência de 1/8000 nados vivos na raça caucasiana.

A síndrome de Steinert ocorre devido a uma expansão do número de repetições do triplete CTG no gene *DMPK*, que se localiza no cromossoma 19.

A DMS afecta ambos os sexos e, como apresenta antecipação, a sua gravidade aumenta de geração para geração. Uma vez que a patologia apresenta expressão variável, pode manter-se assintomática durante toda a vida do indivíduo ou manifestar-se através de sintomas que podem ser leves, moderados ou graves.

Devido ao fato de ser uma doença com envolvimento sistémico, esta síndrome pode manifestar-se através do aparecimento de sintomatologia nos diversos sistemas do organismo sendo que o dano e a gravidade da afeção não se manifestam de igual modo de paciente para paciente.

Contudo, a história familiar e os sintomas apresentados pelos doentes são suficientes para estabelecer um diagnóstico clínico embora a confirmação da mutação só possa ser realizada através da execução de testes genéticos e não genéticos.

Como a etiopatogenia da doença ainda não está claramente estabelecida, o tratamento é dirigido para o controlo da sintomatologia sistémica envolvendo diversas abordagens terapêuticas e por isso implica que seja delineado por uma equipa médica multidisciplinar, para assim poder proporcionar o tratamento mais adequado a cada paciente.

Ao nível da Medicina Dentária foi possível verificar que estes pacientes merecem especial atenção por parte dos médicos dentistas porque as alterações que ocorrem ao nível do SEG bem como as manifestações orais decorrentes da doença, afetam negativamente a saúde oral dos pacientes e por vezes, podem preceder a sintomatologia sistémica, sendo que se o médico dentista estiver familiarizado com estas alterações, apresenta um papel importante para ajudar na deteção precoce da doença.

Não obstante, na minha opinião devido à influência que esta síndrome apresenta na cavidade oral bem como na manutenção da higiene oral, penso que seria importante que ao longo da formação académica dos médicos dentistas, esta patologia fosse abordada

permitindo assim que o melhor tratamento possa ser proporcionado a estes pacientes assim como, permitir que os médicos dentistas apliquem atitudes preventivas para a saúde oral aquando da presença destes doentes no consultório dentário.

### III. Bibliografia

- Aguilar-Shea A. *et alii.* (2009). Una família interessante. *Semergen*, 35, pp. 287-290.
- Al-Harbi T. *et alii.* (2008). Hypogonadism is common in men with myopathies. *J. Clin. Neuromuscul. Dis.*, 9(4), pp. 397-401.
- Amato A., Brown J.R. (2013). Distrofias musculares e outras miopatias. In: Longo, DL *et alii.* Medicina interna de Harrison. 18ª edição. Rio de Janeiro, MC Graw Hill.
- Ashizawa T., Baiget M. (2000). New nomenclature and DNA testing guidelines for myotonic dystrophy tipo 1(DM1): The International Myotonic Dystrophy Consortium (IDMC). *Neurol.*, 54, pp. 1218-1221.
- Bakke M. *et alii.* (1990). Structure and function of masticatory muscles in a case of muscular dystrophy. *J. Oral Pathol. Med.*, 19, pp. 335-340.
- Balasubramaniam R. *et alii.* (2008). Oral health considerations in muscular dystrophies. *Spec. Care Dentist.*, 28(6), pp. 244-253.
- Bear M.F., Connors B.W. e Paradiso M.A. (2002). *Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso*. Porto Alegre, Artmed.
- Bellini M. *et alii.* (2006). Gastrointestinal manifestations in myotonic muscular dystrophy. *World J. Gastroenterol.*, 12(2), pp. 1821-1828.
- Bhagwati S. *et alii.* (1997). Myotonic Dystrophy decreased levels of myotonin protein kinase (Mt-Pk) leads to apoptosis in muscle cells. *Exp. Neurol.*, 146, pp. 277-281.
- Bhatt G., Viajayan N., Dreyfus P. (1971). Myotonia. *West. J. Med.*, 114(2), pp. 16-22.
- Bianchi M. *et alii.* (2005). Skeletal muscle and nuclear hormone receptors: implications for cardiovascular and metabolic disease. *Int. J. Biomed. Biotechnol.*, 37(10), pp. 214-222.
- Bisinotto F. *et alii.* (2010). Anestesia para colescistectomia videolaparoscópica em paciente portador de doença de Steinert: Relato de um caso clínico. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, 60(2), pp. 181-191.
- Borissova A.M., Tankova T. I. e Koev D. (2004). Insulin secretion, peripheral insulin sensitivity and insulin receptor binding in subjects with different degrees of obesity. *Diabetes and Metabolism.*, 30(5), pp. 425-431.

- Bouhour F., Bost M. e Vial C. (2007). Maladie de Steinert. [em linha]. Disponível em <<http://www.orphanet/data/patho/Pro/fr/Steinert-FRfrPro77v01.pdf>> [Consultado em: 17/05/2015]
- Bourguet R., Audinet L., Aragon J.N. (2010). Maladie de Steinert. [em linha]. Disponível em < <http://www.afm.telethon.fr>. > [Consultado em: 02/06/2015].
- Brook J. *et alii*. (1992). Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide CTG repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. *Science.*, 255, pp. 1256-1258.
- Bujanda L. *et alii*. (1997). The gastrointestinal changes in dystrophia myotonica. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 89, pp. 711-714.
- Burian H. e Burns C. (1966). Ocular changes in Myotonic Dystrophy. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, 64, pp. 250-273.
- Bushby K. (2004). Recent advances in paediatric muscular dystrophies. *Current Paediatr.*, 14(3), pp. 214-222.
- Carango P. *et alii*. (1996). Absence of myotonic dystrophy protein kinase (DMPK) mRNA as a result of a triplet expansion in myotonic dystrophy. *Genomics.*, 18, pp. 340-348.
- Caskey C., Swanson M. e Timchenko L. (1996). Myotonic Dystrophy: discussion of molecular mechanism. *Cold. Spring. Harb. Symp. Quant. Bio.*, 66, pp. 607-614.
- Chiappetta A. *et alii*. (2001). Disfagia orofaríngea na distrofia miotónica. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 59, pp. 394-400.
- Chiu V., Englert E. (1962). Gastrointestinal disturbances in myotonia dystrophica. *Gastroenterol.*, 42, pp. 745-746.
- Davidson S. (1961). The eye in Dystrophia Myotonica with a report on electromyography of the extra-ocular muscles. *Brit. J. Ophthal.*, 45, pp. 183-195.
- Davis B. *et alii*. (1997). Expansion of a CUG trinucleotide repeat in the 3' untranslated region of myotonic dystrophy protein kinase transcripts results in nuclear retention of transcripts. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.*, 94, pp. 7388-7393.

- Dhalqvist R.J. *et alii.* (2014). Endocrine function over time in patients with myotonic dystrophy type 1. *Eur. J. Neurol.*, 22(1), pp. 116-122.
- Ellegren H. (2000). Heterogeneous mutation process in human microsatellite DNA sequences. *Nat. Genet.*, 24, pp. 400-402.
- Emery A.E. (2010). Heritability of common neuromuscular diseases. *Neuromuscul. Disord.*, 20(7), pp. 476.
- English K.M., Gibbs J.L. (2006). Cardiac monitoring and treatment for children and adolescents with neuromuscular disorders. *Dev. Med. Chil. Neurol.*, 46, pp. 231-235.
- Engvall M. e Birkhed D. (1997). Oral sugar clearance and other caries-related factors in patients with myotonic dystrophy. *Acta Odontol. Scand.*, 55, pp. 111-115.
- Engvall M. *et alii.* (2007). Oral health in children and adolescents with myotonic dystrophy. *Eur. J. Oral Sci.*, 115, pp. 192-197.
- Engvall M. *et alii.* (2009). Oral health status in a group of children and adolescents with myotonic dystrophy type 1 over a 4-year period. *Int. J. Pediatr. Dent.*, 19, pp. 412-422.
- Engvall M., Kiliaridis S. e Meiersio C. (1991). Dental needs of patients with myotonic dystrophy. *Swed Dent. J.*, 15, pp. 171-180.
- Ervasti J. *et alii.* (1990). Deficiency of a glycoprotein component of dystrophin complex in dystrophic muscle. *Nature.*, 345(273), pp. 315-319.
- Escrig A. (2003). *Manual de Neurogenética*. Madrid, Ediciones Diaz de Santos,S.A.
- Fan H., Chu J.Y. (2007). A brief review of short tandem repeat mutation. *Gene Prat. Bioinf.*, 5, pp. 7-14.
- Faysoil A. *et alii.* (2014). Diastolic function in Steinert disease. *Neurol. Int.*, 5, pp. 6-7.
- Figueiredo M.F., Guedes M.L. e Fonseca S. (2007). Anestesia inalatória para tenotomia de tendão de Aquiles em lactente com doença de Steinert. *Rev. SPA.*, 10(1), pp. 37.
- Florek R. *et alii.* (1990). Electrocardiographic abnormalities in patients with myotonic dystrophy. *West. J. Med.*, 153, pp. 24-27.
- Fu Y. *et alii.* (1993). Decreased expression of myotonin-protein kinase messenger RNA and protein in adult form of myotonic dystrophy. *Science.*, 260, pp. 235-238.

- Gazit E. et alii. (1987). The Stomatognathic System in myotonic dystrophy. *Eur. J. Orthod.*, 9, pp. 160-164.
- Goulden C. (1921). Reticular opacity of the cornea. *Trans. Ophthalm. Soc. U.K.*, 41, pp. 193.
- Grange R.W., Call J.A. (2007). Recommendations to define exercise prescription for muscular dystrophy. *Exerc. Sport Sci. Rev.*, 35 (1), pp. 12-17.
- Guimarães A.S., Carlsson G.E. e Marie S.K. (2007). Bite force and handgrip force in patients with molecular diagnosis of myotonic dystrophy. *J. Oral Rehabil.*, 34, pp. 195-200.
- Guimarães A.S., Suazo G.I. e Nagohashi M.S.K. (2010). Fenómeno miotónico orofacial em pacientes com distrofia miotónica de Steinert. *Av. Odontoestomatol.*, 26(3), pp. 139-142.
- Guller A.U. et alii. (2003). Prosthetic treatment of a patient with a facioscapulohumeral muscular dystrophy: a clinical report. *J. Prosthet. Dent.*, 90, pp. 321-323.
- Guzmán O., García A. e Rodrigues-Cruz M. (2012). Muscular dystrophies at different ages: Metabolic and endocrine alterations. *Int. J. Endocrinol.*, pp. 1-12.
- Harley H. et alii. (1993). Size of the unstable CTG repeat sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy. *Am. J. Hum. Gen.*, 52, pp. 1164-1174.
- Harper P.S. (1989). *Myotonic Dystrophy*. London, Wb Saunders Co.
- Harper P.S. (2001). *Myotonic Dystrophy*. Philadelphia, Wb Saunders Co.
- Harper P.S. (2008). *Distrofia Miotónica*. Reino Unido, Cardiff.
- Harris S., Moncriet C., Johnson K. (1996). Myotonic Dystrophy: will the real gene please step forward. *Hum. Mol. Genet.*, 5, pp. 1417-1423.
- Hasbun J. et alii. (2010). Distrofia miotónica tipo 1 (enfermedad de Steinert) y embarazo. Descripción de un caso clínico. *Ver. Chil. Neuro-Psiquiat.*, 48(4), pp. 264-268.
- Hawley R.J. et alii. (1983). Families with myotonic dystrophy with and without cardiac involvement. *Arch. Int. Med.*, 143, pp. 2134-2136.

- Horowitz M. *et alii.* (1987). Gastric and esophageal emptying in dystrophia miotonica. *Gastroenterol.*, 92, pp. 570-577.
- Ishi S. *et alii.* (1996). Small increase in triplet length of cerebellum from patient with myotonic dystrophy. *Hum.Genet.*, 98, pp. 138-140.
- Jaeger C. (2004). *Distrophie myotonique de Steinert*. Ed. ASEM. Barcelona.
- Jansen G. *et alii.* (1994). Gonosomalmosaicism in DM patients: involvement of mitotic events in (CTG)<sub>n</sub> repeat variation and selection against extreme expression in sperm. *Am. J. Hum. Genet.*, 54, pp. 575-585.
- Johnson K. *et alii.* (1996). Is myotonic dystrophy a single-gene disorder?. *Biochem. Soc. Transact.*, 24, pp. 510-513.
- Kaliman P., Llagostera E. (2008): Myotonic Dystrophy. Protein Kinase (DMPK) and its role in the pathogenesis of myotonic dystrophy 1. *Cell. Signal.*, 20(11), pp. 1935-1941.
- Kiliaridis S., Mejersjo C., Thilander B. (1989). Muscle function and craniofacial morphology: a clinical study in patients with myotonic dystrophy. *Eur. J. Orthod.*, 11, pp. 131-138.
- Kolettis P.N. (2003). Genetic disease in adults. *Urol Clin North Am.*, 30, pp. 153-160.
- Lindriat S. *et alii.* (1990). Anomalies cardiaques dans la maladie de Steinert. *Ann. Card. Angeiol.*, 39(8), pp. 471-477.
- Link M.S. (2007). Introduction to the arrhythmias: a primer. *Ep. Lab. Digest.*, 5(1), pp. 38-39.
- López E. *et alii.* (2014). Distrofia miotónica de Steinert: caso clínico de una familia y revisión de la bibliografía. *Med. Int. Méx.*, 30, pp. 195-203.
- Lundy D.S. *et alii.* (1999). Aspiration: cause and implications. *Otolaryngol., Head and Neck Surg.*, 120, pp. 474-480.
- Maeda M. *et alii.* (1995). Identification tissue- specific expression, and subcellular localization of the 80- and 70-Kda forms of DMPK. *J. Biol. Chem.*, 270, pp. 20246-20249.
- Magana J., Garcia N., Cisneros B. (2009). Patogénesis de la distrofia miotónica tipo 1. *Grac. Méd. Mex.*, 145(4), pp. 331-337.

- Marchesan I. (1997). Avaliando e tratando o Sistema Estomatognático. In: Campiotto R., Levy C., Ravinovich K., Vicente C., Castiglioni M., Redondo C. e Anelli W. (Ed.). Tratado de fonoaudiologia. São Paulo. Ed. Roca, pp. 763-780.
- Marchesan I. (1998). Deglutição: como e quando tratar. Revista CEFAC. [em linha]. Disponível em <[http:// www.cefac.br/publicar/artigos.php](http://www.cefac.br/publicar/artigos.php)>. [consultado em 06/06/2015].
- Martorell L. et alii. (2001). Frequency and stability of the myotonic dystrophy type 1 premutation. *Neurol.*, 56(3), pp. 328-335.
- Matlagh B., Macdonald J. e Tornopolsky M. (2005). Nutritional inadequacy in adults with muscular dystrophy. *Muscle and Nerve.*, 31(6), pp. 713-718.
- Matsson L. (2001). Periodontal conditions in children and adolescents. In: Koch G., Poulsen S. (). Pediatric dentistry: a clinical approach. Copenhagen: Musiksgaard, pp.235-252.
- Matsumura T. et alii. (2009). A cross sectional study of glucose intolerance of myotonic dystrophy. *J. Neurol. Sci.*, 276(1-2), pp. 60-65.
- Meiner A. et alii. (1995). Direct molecular analysis of myotonic dystrophy in the German population: important consideration in genetic counselling. *J. Med. Genet.*, 32, pp. 645-649.
- Meola G., Cardani R. (2014). Myotonic Dystrophies an update on clinical aspects, genetic, pathology and molecular pathomechanisms. *Biochim. Bioph. Acta.*, 1852(4), 594-606.
- Miranda S. (2007). Estado nutricional de portadores de distrofia muscular de Duchene: Diagnóstico e intervenção. *Ver. Bras. Obes. Nutr. Emagr.*, 1(3), pp. 1-10.
- Modolell I. et alii. (1999). Pharyngo-esophageal motility disturbances in patients with myotonic dystrophy. *Scand. J. Gastroenterol.*, 34(9), pp. 878-882.
- Montero F. e Berger P. (1999). Aspectos genéticos y moleculares de la distrofia miotónica. *Neuroeje.*, 13, pp. 82-89.

- Morgenthaler T. *et alii.* (2007). Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin an american academy of sleep medicine report. *Sleep.*, 30(12), pp. 1705-1711.
- Mory M. *et alii.* (2013). Mastication, deglutition and its adaptations in facial peripheral paralysis. *Rev CEFAC.*, 15(2), pp. 402-410.
- Nigro G., Papa A. e Politano L. (2012). The heart and cardiac pacing in Steinert disease. *Acta Myol.*, 31, pp. 110-116.
- Nowak T.V., Ionasescu V. e Anuras S. (1982). Gastrointestinal manifestations of muscular dystrophies. *Gastroenterol.*, 82, pp. 800-810.
- Odman C. e Kiliaridis S. (1996). Masticatory muscle activity in myotonic dystrophy patients. *J. Oral Rehabil.*, 23, pp. 5-10.
- Okeson J. (2013). *Tratamento das desordens temporomandibulares e oclusão*. Rio de Janeiro, Elsevier editora.
- Olofsson B. *et alii.* (1988). Electrocardiographic finding in myotonic dystrophy. *Br. Heart J.*, 59, pp. 47-52.
- Pan H. *et alii.* (2002). Increased (CTG/CAG)<sub>n</sub> lengths in myotonic dystrophy type 1 and Machado-Joseph disease genes in idiopathic azoospermia patients. *Hum. Reprod.*, 17, pp. 1578-1583.
- Patrocínio T. *et alii.* (2011). Complications in Blepharoplasty: how to avoid and manage them. *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, 77(3), pp. 322-327.
- Philips M.F., Harper P.S. (1997). Cardiac disease in myotonic dystrophy. *Cardiac Res.*, 33, pp. 13-22.
- Planells J. *et alii.* (2010). Recomendaciones de buenas prácticas para el diagnóstico genético de la distrofia miotónica. *Med. Clin.*, 136(7), pp. 303-308.
- Planells J. *et alii.* (2011). Recomendaciones de calidad para el diagnóstico pré natal molecular. *Progr. Diang. Trat. Prenat.*, 18, pp. 74-80.
- Ramírez C. (2012). Una visión de la biología molecular una deficiencia comunmente encontrada en la practica del fisioterapeuta: la atrofia muscular. *Ver. Salud Uis.*, 44(3), pp. 31-39.

- Ramírez D. e Zambrano P. (2014). Distrofia Miotónica tipo 1 o enfermedad de Steinert: Report de un caso clinico en la atencion primaria de la salud. *Intra. Med. J.*, 3(3), pp. 1-9.
- Ranum L.P. e Day J.W. (2004). Myotonic Dystrophy: RNA pathogenesis comes into focus. *Am. J. Human. Genet.*, 74, pp. 793-804.
- Reed H. (2002). Doenças Neuromusculares. *J. Pediat.*, 78, pp. 89-103.
- Reis J., Melo P. (2013). A cárie dentária uma doença infecciosa. *Ver. Port. Saúde Pública.*, 21(1), pp. 35-40.
- Ricker K. (1994). Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia, muscle weakness and cataracts. *Neurol.*, 44(8), pp. 1448-1452.
- Rodrigues de Sousa. (2001). *Anatomia Humana*. São Paulo, Editora Manole.
- Ronblom A. *et alii*. (1999). Intestinal endocrine cells in myotonic dystrophy: an immunocytochemical and computed image analytical study. *J. Inter. Med.*, 245(4), pp. 91-97.
- Sabouri L. *et alii*. (1993). Effect of the myotonic dystrophy (DM) mutation on mRNA levels of DM gene. *Nat. Genet.*, 4(3), pp. 233-238.
- Salvatori S. *et alii*. (1997). Evidence for localization of the myotonic dystrophy protein kinase to the terminal cisternae of the sarcoplasmic reticulum. *J. Muscle Res. Cell Motil.*, 18(4), pp. 429-440.
- Sancho J., Vergaro P. e González L. (2004). Swallowing diseases and pneumonia aspiration in neuromuscular disease. *Rev Iberoam Fisiter Kine Sol.*, 7(1), pp. 2-12.
- Seeley R.R., Trend D.P. e Tate P. (2003). *Anatomia e Fisiologia*. Loures, Lusociência.
- Staley R.N. *et alii*. (1992). Craniofacial development in myotonic dystrophy. *Cleft Palate Craniofac. J.*, 29(5), pp. 456-462.
- Standring S. (2008). *Gray's Anatomia*. RJ. Editoração electrónica.
- Taneja K. *et alii*. (1995). Foci of trinucleotide repeat transcripts in nuclei of DM cells and tissues. *J. Cell Biol.*, 18, pp. 995-1002.

- Thompson M., Mcinnes R., Willard H. (1993). *Genética Médica*. Toronto, Guanabara Koogan.
- Thornton C.A., Grigs R.C e Moxley R.T. (1994). Myotonic Dystrophy with no trinucleotide repeat expansion. *Ann. Neurol.*, 35, pp. 269-272.
- Tineli R. *et alii*. (2005). Fibrilação atrial e cirurgia cardíaca: uma história sem fim e sempre controversa. *Bras. J. Cardiovasc. Surg.*, 20(3), pp. 323-331.
- Tortora G.J. (2000). *Corpo Humano: Fundamentos de anatomia e Fisiologia*. Porto Alegre, Artmed Editora.
- Tsuga K. *et alii*. (1998). Self-assessed masticatory ability in relation to maximal bite force and dental state in 80-year-old subjects. *J. Oral Rehabil.*, 25(2), pp. 117-124.
- Udd B. e Krahe R. (2012). The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol.*, 11(10), pp. 891-905.
- Urtizbera J. (2008). La maladie de Steinert. [em linha]. Disponível em <http://www.afm.telethon.fr>. [consultado em 01/06/2015].
- Wellens H.J. (2003). 25 years of insights into the mechanisms of supraventricular arrhythmias. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 26(9), pp. 1916-1922.
- Wong L.J. *et alii*. (1995). Somatic heterogeneity at the CTG repeat in myotonic dystrophy is age and size dependent. *Am. J. Hum. Genet.*, 56(1), pp. 114-122.
- Wrogemann K. *et alii*. (1993). Microsatellites and disease: a new paradigm. DNA printing: State of the science ed. By S.J.D. Pena, R. Chakraborty *et alii*. Berlim: Birkhauser, pp. 141-152.
- Wynn R., Meiller T. e Crossley H. (2006). *Drug information handbook for Dentistry*. Hudson, Lexicamp.
- Zanoteli E. *et alii*. (2002). Temporomandibular joint and masticatory muscle involvement in myotonic dystrophy: a study by magnetic resonance imaging. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 94(2), pp. 262-271.
- Zerilnick C. *et alii*. (1995). Normal variation at the myotonic dystrophy locus in global human populations. *Am. J. Hum. Genet.*, 56, pp. 123-130.

Zorowitz R.D., Robinson K.M. (1999). Pathophysiology of dysphagia and aspiration. *Top Stroke Rehabil.*, 6, pp. 1-16.