

# DOENÇA DE STEINERT: PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES E TRATAMENTOS

*STEINERT'S DISEASE: A REVIEW OF IT'S MAIN COMPLICATIONS AND TREATMENTS*

Anna Beatriz D. Cortinhas<sup>1</sup>

Daniel M. G. Freire<sup>1</sup>

Felipe A. S. Pereira<sup>1</sup>

Giovanna Regina G. I. dos Santos<sup>1</sup>

Maria Vitória B. Toth<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Alunos de graduação de medicina do Unifeso

Pedro Henrique N. Cezar<sup>2</sup>

<sup>2</sup> Professor do curso de medicina do Unifeso

## RESUMO

**Introdução:** O trabalho consiste numa revisão bibliográfica a respeito da doença de Steinert, chamada também de distrofia miotônica do tipo 1. Foram relacionadas as principais complicações da doença em questão com seus respectivos tratamentos.

**Objetivos:** Descrever as complicações clínicas da Doença de Steinert e como os tratamentos específicos podem auxiliar na qualidade de vida dos pacientes.

**Métodos:** revisão bibliográfica realizada entre Setembro e Novembro de 2019 a partir de artigos sem datas limites de publicação, nas bases de dados: Lilacs, Cochrane, Scielo, PubMed, além de livros e dissertações.

**Resultados:** Após a revisão dos artigos referenciados, as principais complicações que se instalam com o passar da doença têm relação estrita com o progredir da fraqueza e miotonia dos pacientes. As funções relacionadas aos músculos da face e pescoço são os mais afetados enquanto as complicações pulmonares e cardíacas são as mais graves sendo responsáveis por uma maior morbimortalidade.

**Conclusões:** Pode-se inferir que, embora ainda não haja medicamentos específicos para impedir a progressão da doença, os tratamentos auxiliares se mostraram eficazes

para minimizar as complicações e otimizar a qualidade de vida do paciente.

Descritores: Distrofia Miotônica; Doença de Steinert; Complicações; Tratamento

## ABSTRACT

**Introduction:** This scientific paper consists in a bibliographic review about Steinert's disease, also known as type I Myotonic Dystrophy. The most common medical complications of the disease were pointed along the core of this paper such as its respective treatments.

**Objective:** The aim of this article was to comprehend how these complications affect the patient that is a carrier of Steinert's Disease and how the proposed treatments help to improve the patients' quality of life.

**Methods:** the paper was written upon researches on the following platforms: Lilacs, Cochrane, PubMed, Scielo and text medical books. There were no limits imposed on the publishing dates of the articles used to write this bibliographic review. The research was made during the following months of 2019: September, October and November.

**Results:** after the overhaul of all articles that are referenced on this scientific paper, we came to the conclusion that the most prevalent complications of type I Myotonic Dystrophy are strictly related to the progressive depletion of strength and muscular tonus of the disease carriers. The motor functions related to the muscles of the face and neck are the most common complications, while the pulmonary and cardiac alterations have the most life threatening hazard.

**Conclusion:** although there are not any drugs yet approved to treat Steinert's Disease, physiotherapy and speech therapy have been proven to help improve patients' quality of life and help slow down the rapid course of the disease and the medical complications tied to it.

Keywords: Myotonic Dystrophy; Steinert's Disease; Complications; Treatment

## INTRODUÇÃO

A distrofia miotônica, também conhecida por doença de Steinert ou miotonia atrofica foi descoberta em 1909, por Steinert. A distrofia consiste numa doença genética autossômica dominante, que se expressa de forma variável de individuo para individuo e é caracterizada pela expansão dos nucleotídeos CTG na região 3' do gene da quinase proteica, no cromossomo 19.<sup>1,2,3</sup>

É a distrofia muscular mais comum da fase adulta.<sup>4,5</sup>

A cada 100 mil indivíduos, 4 apresentam a distrofia miotônica e a incidência é de 1:8500.<sup>2,3,6</sup>

A doença de Steinert é caracterizada por uma dificuldade de relaxamento muscular após contração do mesmo, associado à progressiva fraqueza muscular e atrofia de grupamentos musculares, principalmente de mãos e pés; músculos do pescoço e face.<sup>1,2</sup> A distrofia é de caráter progressivo e irreversível.<sup>5</sup>

Ela se subdivide em 4 formas clinicas, as quais variam em gravidade e início dos sintomas. A primeira forma clinica é congênita, ainda no período pré-natal, que pode ser observada pela pouca movimentação do feto intraútero e dificuldade de sucção, deglutição e respiração, decorrentes da hipotonia e fraqueza muscular, apresentadas ao nascer.<sup>1</sup> A forma infantil conta com uma hipotonia e fraqueza generalizadas, que por sua vez, provocam os sinais e sintomas miotônicos ao redor de 5 a 10 anos de idade. A terceira forma clinica é chamada de clássica, que ocorre na fase adulta, ao redor da segunda a terceira década de vida. Nessa fase, as alterações mais comuns são catarata, disfagia, disartria, taquicardia, fibrilações ventriculares, cardiomiopatias, disfunção cognitiva, infertilidade, diabetes mellitus, e outros.<sup>1,3</sup> É comum também os pacientes apresentarem bloqueio de ramos.<sup>7</sup>

A última e quarta forma clínica consiste na forma leve da doença, em que o comprometimento muscular é discreto, e, por isso, as implicações e complicações naturais e esperadas da doença, não se apresentam de forma tão significativa quanto nos outros grupos.<sup>1</sup> Essa forma, aparece mais ao final da idade adulta, onde também é comum a calvície frontal no sexo masculino. A forma mais grave da doença é a forma congênita, sendo possível concluir que, quanto mais cedo os sinais e sintomas se expressam, mais grave é a doença.<sup>3</sup>

Por se tratar de uma doença rara, o trabalho torna-se relevante à medida que esclarece as diferentes apresentações, bem como suas comorbidades e os tratamentos disponíveis para o mesmo.

## OBJETIVOS

### Objetivo geral:

Descrever as complicações clínicas da Doença de Steinert e como os tratamentos específicos podem auxiliar na qualidade de vida dos pacientes.

## MÉTODOS

Foi feita uma revisão bibliográfica na qual utilizaram-se 22 artigos, dentre eles revisões bibliográficas, ensaios clínicos e livros texto, que foram pesquisados durante os meses de Setembro e Novembro de 2019 dentro das bases de dados: PubMed, Cochrane, Scielo e Lilacs, além de livros e dissertações.

Como o tema é sobre uma doença pouco prevalente, não restringimos a uma data limite de publicação dos artigos utilizados como referência, uma vez que essa, restringiria o espectro de pesquisa. Sendo assim, todos aqueles que encontramos e estavam de acordo com o que abordaríamos no estudo, foram utilizados. Os idiomas selecionados para busca foram: português, inglês e espanhol. Os demais artigos que não se encaixaram nesses critérios não foram incluídos no presente trabalho.

Os critérios de exclusão utilizados para a pesquisa foram: estudos em animais, artigos em idiomas diferentes dos supracitados, estudos que não abordavam os tratamentos ou complicações da Doença de Steinert.

Para a pesquisa dos artigos científicos, foram utilizadas as palavras chave: distrofia miotônica, doença de Steinert, complicações e tratamento, tanto em português quanto em inglês.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A miotonia, primeira manifestação da doença, o déficit motor e a atrofia progridem lentamente. Nos membros é mais distal, sendo evidenciado um retardo na descontração muscular após contração voluntária. Isso acontece por conta de uma diminuição do potencial de repouso das células musculares, por conta da abertura anormal dos canais de sódio, secundária à mutação causadora da doença.<sup>8</sup>

Inicialmente, o diagnóstico da Doença de Steinert (também chamada de Distrofia Miotônica tipo 1 – DM1) é clínico, priorizando a observação dos Esternocleidomastoídeos pequenos, miotonia de apreensão e de percussão e miopatia distal.<sup>6</sup> Entretanto, o estudo tomográfico de crânioencéfalo, dosagens de enzimas derivadas do tecido muscular, biópsia muscular, estudo do DNA e eletroneuromiografia são exames que podem ser confirmatórios.<sup>6</sup>

Por ser um distúrbio generalizado da musculatura esquelética, a doença apresenta um caráter multissistêmico, acometendo o jovem adulto de forma heterogênea.<sup>2</sup> Houve predomínio do gênero masculino em relação ao feminino no que diz respeito à fraqueza muscular, além de ser mais frequente nos membros inferiores do que outros grupamentos.<sup>1</sup>

Por conta da atrofia muscular sistêmica, os músculos da língua, mandíbula, face e pescoço também são muito afetados.<sup>2</sup> Isso proporciona características marcantes à face dos pacientes, como face longa, triangular, estirada e flácida.<sup>2,3</sup>

Essa fraqueza leva ao acúmulo de secreção brônquica, dificuldade de deglutição e fala, o que propiciam infecções e distúrbios respiratórios.<sup>2,3</sup> Junto a isso, há uma redução da ventilação pulmonar e tosse inefetiva, já que ambos acontecem às custas dos músculos esqueléticos.<sup>9</sup>

Um estudo observou que, em 95% dos pacientes investigados, havia desordens de deglutição, sendo 45% dessas, de caráter leve, 30% de caráter moderado e 20% de caráter grave.<sup>3</sup>

Além disso, esse mesmo estudo, demonstrou que 100% dos pacientes apresentavam alterações nos músculos mastigatórios, da língua e do véu do palato, contribuindo de forma significativa para os distúrbios de deglutição tanto de alimentos líquidos, pastosos e sólidos, como apresentados nas tabelas 4 e 5.<sup>3</sup>

*Tabela 4. Retardo de esvaziamento, penetração laringeal e aspiração traqueal observados na deglutição de substâncias líquidas.*

(N = 20)	N	%
Retardo de esvaziamento	12	60
Penetração	4	20
Aspiração	4	20

Obs: Em determinada situação o mesmo indivíduo pode apresentar mais de um evento.

*Tabela 5. Retardo de esvaziamento, penetração laringeal e aspiração traqueal observados na deglutição de substâncias pastosas.*

(N = 20)	N	%
Retardo de esvaziamento	14	70
Penetração	4	20
Aspiração	4	20

Obs: Em determinada situação o mesmo indivíduo pode apresentar mais de um evento.

Fonte: Chiappetta, Ana Lúcia de Magalhães Leal, 2001<sup>3</sup>

Além dessas, a fraqueza da laringe, faringe e esfíncteres esofágicos desses pacientes resultam em pouca participação dos mesmos no processo de deglutição.<sup>9</sup> A tabela a seguir mostra que o processo de mastigação também é muito afetado, sendo o principal.<sup>3</sup>

*Tabela 2. Funções do sistema estomatognático – Respiração, Mastigação, Fala e Voz em pacientes com DMS.*

	Respiração		Mastigação		Fala		Voz	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Normal	0	0	0	0	5	25	9	45
Alterado	17	85	11	55	11	55	7	35
Muito alterado	3	15	9	45	4	20	4	20
Total	20	100	20	100	20	100	20	100

Fonte: Chiappetta, Ana Lúcia de Magalhães Leal, 2001<sup>3</sup>

Esses distúrbios e dificuldades, deixam o paciente com distrofia miotônica mais propensos a pneumonias aspirativas. Não obstante, esses pacientes possuem peristalse gastroesofágica reduzida, associada com o fechamento incompleto da laringe e cordas vocais durante a deglutição e também contribuem para processos aspirativos que evoluam para pneumonias aspiravas.<sup>10</sup>

Em alguns pacientes, também há redução do drive neurogênico do tronco cerebral, que pode levar a complicações respiratórias terminais.<sup>10</sup> Estas complicações respiratórias, em especial pneumonia e insuficiência respiratória, são responsáveis por cerca de metade da mortalidade da DM1.<sup>11</sup>

A fraqueza muscular e a miotonia estão também intimamente relacionados com o tempo de contração e relaxamento do músculo do estribo, que está prolongado nos pacientes portadores da doença de Steinert.<sup>1</sup>

Essa alteração funcional do músculo, gera prejuízo no processamento auditivo central dos pacientes, afetando sua capacidade acústica e inteligibilidade de fala.<sup>1</sup>

A ausência do reflexo do estribo também pode sugerir algum grau de comprometimento do complexo olivar superior ao emitir o comando neural do nervo facial para contração do músculo do estribo, assim como comprometimento ao gerenciar a seletividade da audição e ruídos externos.<sup>1</sup>

O estudo também provou que 7 pacientes, de uma amostragem com 13, apresentam perda auditiva neurossensorial grave, não esperadas para idade e que foram atribuídas à doença de Steinert, sendo considerados, em relação a audição, idosos funcionais.<sup>1</sup>

Na Síndrome de Steinert o coração pode ser afetado com certa frequência, embora a maioria das alterações sejam subclínicas.<sup>7</sup>

Os danos incluem alterações dos sistemas de condução das fibras His-Purkinje, gerando alterações de transmissão elétrica nos átrios, bloqueios de ramos direito e esquerdo.<sup>7</sup>

Arritmias estão presentes em até 50% dos casos, sendo as alterações no ritmo ditas graves, como as ventriculares, menos frequentes.<sup>7</sup> O acometimento cardíaco em muitos casos antecede o músculo esquelético, estando presente em até 80% desses pacientes, sendo a segunda causa mais comum de óbito, após causas respiratórias.<sup>12</sup>

Com a progressão da doença pode surgir o comprometimento da contratilidade da musculatura cardíaca.<sup>12</sup>

No estudo de L. Gomes et. al, de 2014, foram avaliados 31 pacientes com DM1 de forma retrospectiva num centro especializado cardiovascular, mostrando que 38% apresentaram BAV 1º grau e 51% apresentaram alterações da condução ventricular no ECG.<sup>13</sup>

A análise biopsial, demonstra fibrose intersticial perivascular, infiltração gordurosa e miocardite focal, como as principais alterações decorrentes da síndrome.<sup>14</sup>

Possivelmente a fibrose acomete seletivamente a região subendocárdica em alguns pacientes.<sup>15</sup>

O ECG mostra aumento dos intervalos PR e do complexo QRS. Em geral, trata-se de alterações subclínicas, porém a longo prazo podem evoluir para formas mais graves com aparecimento de sinais e sintomas, tais como falta de ar, tontura, desmaios, síncope e morte súbita.<sup>14</sup>

A ICC é um acometimento mais raro, podendo incidir em até 1,8% dos pacientes com Steinert, com sintomatologia congestiva presente, em alguns casos secundários a limitações devido à própria síndrome, como a impossibilidade de realizar atividade física, além de disfunções cognitivas.<sup>14</sup>

Uma outra hipótese causal para tais anormalidades histológicas, seria uma alteração no metabolismo energético miocárdico.<sup>16</sup> Foi demonstrado que a distrofia leva a um comprometimento na função da proteína quinase serina-treonina, o que leva a diminuição do uso de glicose e fosforilação, acarretando em diminuição da taxa metabólica da musculatura cardíaca, o que leva ao dano dos miócitos, com consequente formação de fibrose que contribui para as alterações no sistema de condução do coração, levando a tendência à arritmias.<sup>16</sup>

A tabela 1 demonstra algumas dessas alterações, a partir da análise histológica das fibras cardíacas comprometidas pela doença.<sup>16</sup>

**Table 1**  
**Light and electron microscopy findings in cardiac muscle**

Findings	Histology of cardiac disease in myotonic dystrophy	
	Most frequent	Occasional
Light microscopy	Myocyte hypertrophy	Myofibre disarray
	Fatty infiltration	Infiltration of lymphocytes
	Interstitial fibrosis	
Electron microscopy	Myofibrillar degeneration	Abnormal mitochondria
	Prominent I bands	

Fonte: M.F. Phillips, 1997<sup>16</sup>

Devido à ocorrência dos distúrbios de condução serem comuns nos pacientes com DM1, um acompanhamento cardíaco rigoroso se faz necessário como rotina em todos os casos, incluindo monitoramento Holter 24 horas, eletrocardiograma basal, ecocardiograma e Eletrocardiograma com média de sinal.<sup>17</sup>

Além disso, embora a maior parte dos casos possam evoluir inicialmente de maneira assintomática, uma história pessoal ou familiar prévia de desmaios, palpitações, falta de ar, lipotimia e síncope devem ser investigadas cuidadosamente, uma vez que podem sugerir a presença de arritmias.<sup>17</sup>

Os pacientes com DM1 possuem elevado risco de morte súbita, atrelado possivelmente a bloqueios atrioventriculares de alto grau ou taquiarritmias ventriculares, por isso é importante o implante de marca-passo ou desfibrilador cardioversor implantável em 3-22% dos casos para evitar o desfecho fatal.<sup>14</sup>

Com o grande risco de morte súbita e o desconhecimento sobre a real progressão da doença, um baixo limiar para a conduta invasiva nesses pacientes é fortemente indicada.<sup>14,17</sup>

Sobre a superioridade do uso de cardioversor-desfibrilador implantável em relação ao marcapasso para todos os indivíduos com arritmias de qualquer tipo na prevenção da morte súbita, chegou-se à conclusão que algumas perguntas ainda não foram respondidas para definir esse aspecto.<sup>14</sup>

Entre os questionamentos, os principais indagam se o marcapasso poderia impedir a evolução da perda da função ventricular, reduzindo o risco de morte súbita ou se o cardioversor-desfibrilador implantável poderia melhorar a sobrevida de modo amplo nos pacientes com alterações da condução de tempo mais prolongado.<sup>14</sup>

No entanto, as arritmias atrioventriculares que se encaixarem nas indicações clássicas, bem como as arritmias ventriculares que também atenderem aos critérios para tal, deverão ser tratadas em caráter de urgência por meio do marcapasso e do cardioversor-desfibrilador implantável, respectivamente.<sup>14,17</sup>

A tabela abaixo (tabela 3), mostra as indicações clássicas para a colocação do implante marcapasso, e quando presentes não devem ser postergadas.<sup>17</sup>

**Table 3** Cardiac involvement in DM1

Conduction system	▶ Atrioventricular block, any degree
Arrhythmias	▶ Supraventricular
	–atrial premature complexes
	–atrial tachycardia
	–atrial flutter
	–atrial fibrillation
	▶ Ventricular
	–ventricular premature complexes
	–ventricular tachycardia
	–ventricular fibrillation
Ventricular function	▶ Systolic function impairment
	▶ Diastolic function impairment
Ischaemic heart disease	
Mitral valve prolapse	

Fonte: Pelargonio, G, 2002 <sup>17</sup>

Quando os critérios clássicos sugerirem arritmias ventriculares, um cardioversor-desfibrilador implantável deve ser inserido no paciente.<sup>17</sup>

A doença é incurável, entretanto, a fisioterapia é indicada, já que pode diminuir a velocidade da progressão da injúria e manter as amplitudes de movimento e força muscular.<sup>6</sup>

O tratamento multidisciplinar se faz muito importante, uma vez que esses pacientes precisam de atenção específica para cada uma de suas complicações. O tratamento fonoaudiológico e nutricional é imprescindível para que os pacientes com distúrbio de deglutição possam ter melhor qualidade de vida, uma vez que parte desses apresentam déficits nutricionais por conta da disfagia que desenvolvem.<sup>3</sup>

O tratamento fonoaudiológico por sua vez, auxilia o fortalecimento da musculatura dos lábios, língua, palato e bochechas, assim como faringe e laringe, auxiliando na mastigação e peristalse respectivamente.<sup>2</sup>

Além disso, esse mesmo acompanhamento auxilia na perda auditiva e padrão audiológico típico que os pacientes portadores da Distrofia Miotônica apresentam.<sup>1</sup>

Nenhum tratamento medicamentoso tem se mostrado eficaz isoladamente, entretanto, já foram feitos alguns estudos a respeito e outros estão em análise.<sup>6</sup>

Um pequeno estudo realizado no Reino Unido em 1987 mostrou que 50% da análise (10 pacientes) apresentou uma melhora subjetiva dos sintomas com o uso de Nifedipina (5 usando 10mg e 5 usando 20mg), nenhum dos pacientes em análise mostrou uma piora da miotomia durante o estudo.<sup>18</sup>

Outros dois pequenos estudos randomizados mostraram um efeito significativo da imipramina e da taurina na distrofia miotônica.<sup>19</sup> Além de um outro estudo que demonstrou um efeito significativo com o uso de Clomipramina.<sup>19</sup> Entretanto, todos esses estudos não tiveram um “*washout period*” (que é definido como um tempo entre dois tratamentos em que, ao invés de começar logo a segunda terapia, deve-se esperar até que a primeira saia do organismo do paciente) e, com isso, há uma grande possibilidade de um efeito de transferência.<sup>19</sup>

Existem alguns Ensaios Clínicos para assegurar a segurança, tolerabilidade e farmacocinética de muitas doses de ISIS-DMPKRx subcutânea e ERX-963.<sup>20,21</sup> Entretanto, o segundo ainda está na fase 1 e o primeiro foi concluído em Junho de 2018 com resultados inconclusivos.<sup>20,21</sup>

Outro ensaio clínico finalizado em 2018, que pesquisou os efeitos da Mexiletina na deambulação, miotomia, função, força e dor muscular, função gastrointestinal, condução cardíaca e qualidade de vida na DM1, concluiu que o medicamento é bem tolerado, efetivo e seguro quando utilizado por 7 semanas como tratamento da miotonia do DM1.<sup>22</sup>

## CONCLUSÃO

Os resultados obtidos através deste estudo nos levaram a um maior conhecimento sobre a doença de Steinert, uma doença rara, cujo seu acometimento é multissistêmico, por ser um distúrbio generalizado da musculatura esquelética. Desse modo, foi possível evidenciar quais alterações são mais observadas e quais acometimentos trazem maior dano na qualidade de vida do paciente.

Diante do acometimento muscular sistêmico da Doença de Steinert, conseguimos entender que o acometimento dos músculos mastigatórios contribui de maneira significativa para os distúrbios de deglutição e estes são os principais responsáveis pela principal complicação respiratória infecciosa da doença, que é a pneumonia aspirativa. Além disso, outra complicação abordada, foi a auditiva, na qual compreendemos que o acometimento do músculo do estribo ocasiona um prejuízo no processamento auditivo central. Foi possível observar que as principais complicações cardíacas evidenciadas na DM1 se dão pela mudança na condução das fibras His- -Purkinge, gerando alterações como bloqueios de ramos direito e esquerdo, arritmias, entre outras. Dentre essas, a arritmia se mostrou a principal alteração percebida e de suma importância, tendo em vista que pode evoluir para morte súbita quando ventriculares ou atrioventriculares de alto grau. Porém, como evoluem e o tempo de progressão precisam de mais estudos afim de ser melhor elucidado. Contudo o tratamento deverá ser ágil, uma vez que, não foram percebidas outras causas para tal desfecho.

Em relação ao tratamento da progressão da miotonia, o presente estudo nos mostra que o acompanhamento multidisciplinar é de grande importância, sendo tratadas e acompanhadas cada uma das possíveis complicações por equipes especializada. Além disso, estudos ainda estão em desenvolvimento em relação ao uso de medicamentos específicos para a doença. No entanto, também podemos concluir, que não há um



tratamento específico que regrida a injúria, ou que diminua velocidade de progressão da mesma, sendo utilizada, somente, a fisioterapia como conduta específica atualmente.

## REFERÊNCIAS

1. Lins, L. L., Padovani, C. M. C. A., Lucena, R., Argolo, L. S. D., Fernandes, L. C., Guimarães, C. V. N. D. F., & Queirós, F. C. D. (2008). Achados audiológicos em indivíduos com distrofia miotônica de Steinert.
2. de Freitas, A. E., & Carneiro, M. A. S. P. Atuação fonoaudiológica em pacientes disfágicos que apresentam Distrofia Miotônica de Steinert: revisão literatura Performance speech in patients with dysphagia presenting myotonic dystrophy of Steinert: literature review.
3. Chiappetta, A. L. M. L., Oda, A. L., Zanoteli, E., Guilherme, A., & Oliveira, A. S. B. (2001). Disfagia orofaríngea na distrofia miotônica: avaliação fonoaudiológica e análise nasofibrolaringoscópica. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 59(2B), 394-400
4. Carezzi, T., & Bauer, M. C. (2003). Abordagem hidroterapêutica em fortalecimento muscular para pacientes portadores de distrofia miotônica de Steinert ñ uma revisão bibliográfica. *ConScientiae Saúde*, (2), 83-88.
5. Rêgo, E. M., Martin, M. M., ieira Dibai Filho, A., Fávero, F. M., Oliveira, A. S. B., & Fontes, S. V. (2012). Efeitos da Liberação Miofascial Sobre a Flexibilidade de um Paciente com Distrofia Miotônica de Steinert. *Revista Neurociências*, 20(3), 404-409.
6. Carezzi, T., & Bauer, M. C. (2003). Abordagem hidroterapêutica em fortalecimento muscular para pacientes portadores de distrofia miotônica de Steinert ñ uma revisão bibliográfica. *ConScientiae Saúde*, (2), 83-88.
7. Cabrera Bueno, F., Jiménez-Navarro, M. F., Ruiz-Ruiz, M. J., Gómez-Doblas, J. J., Rodríguez-Bailón, I., & Teresa, E. D. (2001). Insuficiencia cardíaca como manifestación cardiológica inicial de la distrofia miotónica de Steinert. *Revista Española de Cardiología*, 54(7), 917-919.
8. Cambier J, Massoun M, Dehen H. *Neurologia*. 11ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A.; 2005
9. Périco, R. M., Fagundes, A. L. S. C., & Madeira, K. (2015). Análise espirométrica de portadores de distrofia muscular progressiva cadastrados em uma unidade de referência do extremo sul catarinense no período de 2006 a 2012. *Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria*, 19(2).
10. Hannon, V. M., Cunningham, A. J., Hutchinson, M., & McNICHOLAS, W. A. L. T. E. R. (1986). Aspiration pneumonia and coma—an unusual presentation of dystrophica myotonia. *Canadian Anaesthetists' Society Journal*, 33(6), 803-806.
11. Araújo, T. L., Resqueti, V. R., Bruno, S., Azevedo, I. G., Júnior, M. D., & Fregonezi, G. (2010). Força muscular respiratória e qualidade de vida em pacientes com distrofia miotônica. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, 16(6), 892-898.
12. Jiménez, M., Besa, S., & Fajuri, A. (2014). Insuficiencia cardíaca secundaria a distrofia de Steinert. *Revista chilena de cardiología*, 33(3), 223-227.

13. Gomes, L., Pereira, T., & Martins, L. (2014). Perfil cardiovascular na distrofia muscular miotônica tipo 1: estudo de uma série de casos seguida num centro especializado. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 33(12), 765-772.
14. Nigro, G., Papa, A. A., & Politano, L. (2012). The heart and cardiac pacing in Steinert disease. *Acta Myologica*, 31(2), 110.
15. Mörner, S., Lindqvist, P., Mellberg, C., Olofsson, B. O., Backman, C., Henein, M., ... & Forsberg, H. (2010). Profound cardiac conduction delay predicts mortality in myotonic dystrophy type 1. *Journal of internal medicine*, 268(1), 59-65.
16. Phillips, M.F., Harper, P.S. Cardiac disease in myotonic dystrophy, *Cardiovascular Research*, Volume 33, Issue 1, January 1997, Pages 13–22.
17. Pelargonio, G., Russo, AD, Sanna, T., De Martino, G. e Bellocchi, F. (2002). Distrofia miotônica e o coração. *Coração* , 88 (6), 665-670.
18. Grant, R., Sutton, D. L., Behan, P. O., & Ballantyne, J. P. (1987). Nifedipine in the treatment of myotonia in myotonic dystrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 50(2), 199-206.
19. Trip, J., Drost, G. G., van Engelen, B. G., & Faber, C. G. (2006). Drug treatment for myotonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.cd004762.pub2
20. Ionis Pharmaceuticals, I. (2014). A Safety and Tolerability Study of Multiple Doses of ISIS-DMPKRx in Adults With Myotonic Dystrophy Type 1. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. National Library of Medicine (US): Bethesda (MD). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02312011>
21. Expansion Therapeutics, Inc. (2019). Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of ERX-963 in Adults With Myotonic Dystrophy Type 1. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. National Library of Medicine (US): Bethesda (MD). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03959189>
22. Logigian, E. L., Martens, W. B., Moxley, R., McDermott, M. P., Dilek, N., Wiegner, A. W., ... & Thornton, C. A. (2010). Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. *Neurology*, 74(18), 1441-1448.