

[REES_014] – DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE: RELATO DE CASO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Gabriel Ferri Baltazar, Isabela Bittencourt Coutinho Lopes, Lucas Santos Bravin, Maria Angélica Santos Novaes

1. INTRODUÇÃO:

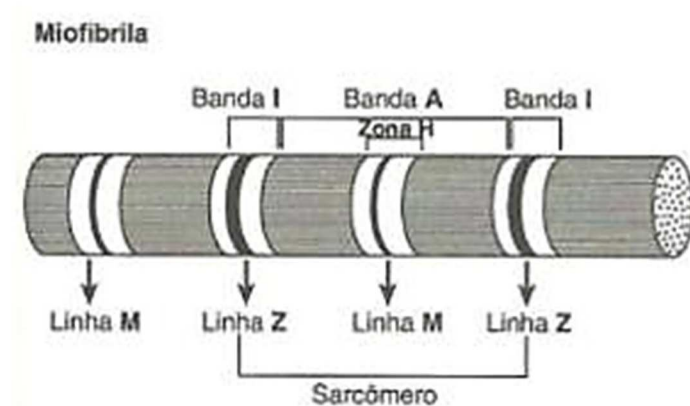
Identificadas como um grupo de patologias hereditárias raras, as Distrofias Musculares são caracterizadas por distúrbios motores progressivos e irreversíveis, causadas pela deficiência ou ausência de determinadas proteínas sarcolemas ou subsarcolemas, o que gera diversas alterações bioquímicas e funcionais nas células musculares estriadas esqueléticas. Essas células (também chamadas de fibras musculares ou miócitos) são especializadas e altamente diferenciadas para a produção de movimento.

Devido à sua peculiaridade em relação às demais células de outros tecidos, seus componentes recebem uma nomenclatura especial. Assim, a membrana plasmática, o retículo endoplasmático liso e o citoplasma dessas células são denominados sarcolema, retículo sarcoplasmático e sarcoplasma, respectivamente¹.

As fibras musculares estriadas esqueléticas contêm no seu sarcoplasma as miofibrilas, que, por sua vez, são formadas pela continuidade em série de vários sarcômeros, unidades funcionais dessas células (Figura 1). O arranjo de microfilamentos espessos e finos dos sarcômeros é responsável pelo padrão em bandas, observado na microscopia de luz e eletrônica. A actina e a miosina interagem, gerando uma força de contração. A linha Z, por sua vez, forma um suporte transversal para o sarcômero, garantindo a transmissão eficiente da força gerada. Para formar uma rede de sustentação para a linha Z, a desmina, uma proteína que forma filamentos intermediários, se estende entre as linhas Z de miofibrilas adjacentes e se insere em placas especializadas, associadas ao

sarcolema, denominadas costâmeros. Os costâmeros, atuando em conjunto com os complexos proteicos associados à distrofina, traduzem a força contrátil da linha Z até a lâmina basal, mantendo a integridade estrutural do sarcolema e estabilizando a posição das miofibrilas no sarcoplasma¹.

Figura 1:



Fonte: Ebah².

Descrita pela primeira vez em 1858 pelo neurologista francês, Guillaume Duchenne, a Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é a mais comum dentre as distrofias musculares e possui incidência de 1 em 1:3802 a 1:6291 meninos nascidos vivos. A DMD decorre de defeitos genéticos, de caráter recessivo, ligados ao cromossomo X, em que o gene envolvido está localizado no braço curto desse cromossomo, no *locus* Xp21^{3,4}. Em dois terços dos casos, tais mutações são herdadas da mãe, portadora assintomática, enquanto no terço restante é decorrente de mutação nova⁵. Devido a tal padrão genético, o desenvolvimento da doença ocorre principalmente em meninos, podendo ocorrer excepcionalmente em mulheres em casos de Síndrome de Turner (45X0), no caso de uma mutação nova associada à herança de um alelo recessivo e no caso remoto dos dois genes herdados serem afetados⁶.

Tais alterações genéticas levam à ausência da distrofina, proteína de 427kDa, ligada a estruturas do citoesqueleto e à matriz extracelular. Essa proteína possui quatro domínios principais, dos quais três (domínios *rod*, rico em cisteína e N-terminal) ligam-se à actina, enquanto o domínio C-terminal conecta o sarcolema à matriz extracelular, além de interagir com as demais proteínas de membrana, através do complexo distrofina-glicoproteína (Figura 2). Dessa forma, a distrofina tem como funções a transferência de força entre as estruturas contráteis e a matriz extracelular, o que confere estabilidade ao sarcolema durante os ciclos contráteis e protege a fibra muscular de possíveis danos⁷.

Figura 2:

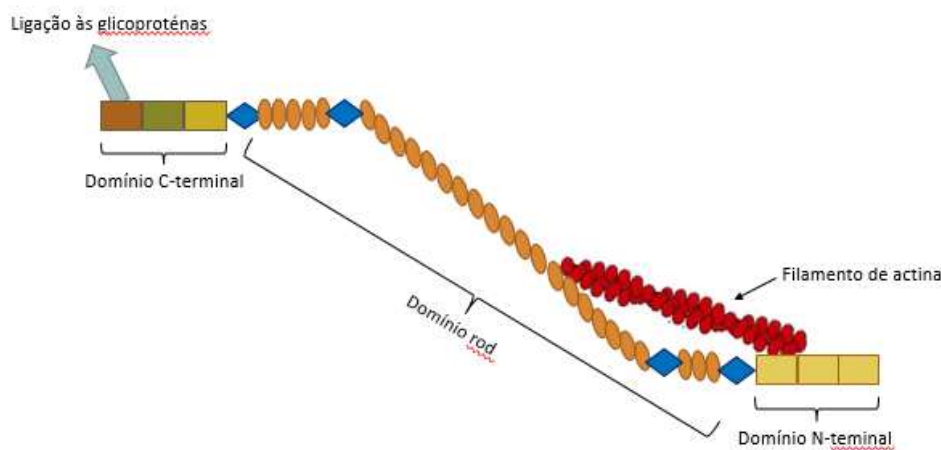


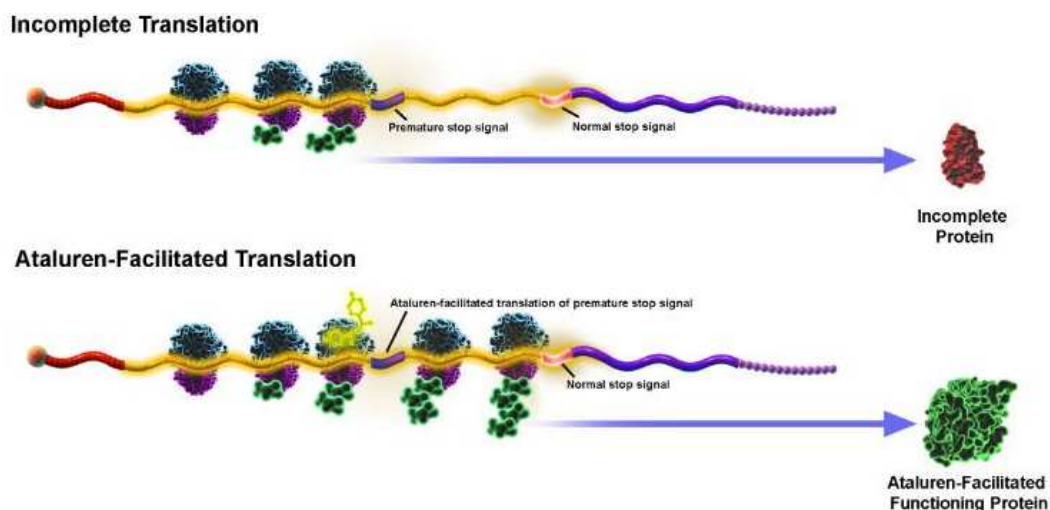
Imagem própria do autor.

A ausência de distrofina do complexo proteico subsarcolemal acarreta prejuízo à sustentação, necessária para a continuidade dos ciclos de contração muscular. Tal déficit gera instabilidade sarcolemal, ocorrendo ruptura progressiva das fibras, o que traz danos irreparáveis à estrutura muscular. Isso decorre da reestruturação inadequada da fibra, causada por ciclos repetidos de necrose e reparo frente a uma proliferação insuficiente de células satélites, sendo então o músculo substituído por tecido fibroso. A evolução desses eventos acarreta

imobilização gradativa do paciente, o que intensifica o estresse mecânico, gerando a perpetuação e agravamento do quadro⁷.

A fim de retardar a progressão da doença, novas tentativas terapêuticas vêm sendo elaboradas, embora a maioria não tenha passado da fase clínica de pesquisa. A corticoterapia foi por muito tempo a única terapia conhecida para o tratamento da DMD. Entretanto, atualmente, tem-se utilizado o medicamento Ataluren, previamente conhecido como PTC124, que tem mostrado bons resultados. O Ataluren é um granulado de suspensão oral indicado para mutações *nonsense* no gene da distrofina. Esse medicamento é uma nova terapêutica que utiliza a técnica “*read through ribosome*”, a qual possibilita o salto da mutação no momento da tradução do RNA mensageiro, passando a ocorrer, dessa forma, a leitura do gene e consequente formação da distrofina⁸ (Figura 3).

Figura 3:



Fonte: PTC therapeutics⁹.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL:

O presente estudo tem como objetivo relatar um caso de Distrofia Muscular de Duchenne e realizar uma revisão bibliográfica para



atualização de conhecimentos sobre o manejo e tratamento dessa patologia, além de revisar e discutir os principais aspectos relacionados à patogênese, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e prognóstico da DMD.

2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS:

Esse trabalho objetiva realizar uma revisão bibliográfica atualizada sobre os principais aspectos da doença, abordando, principalmente, o Ataluren como opção terapêutica para meninos acometidos pela DMD, bem como elucidar seus mecanismos de ação, indicações, benefícios, efeitos colaterais e possibilidades futuras. Para isso, faremos a discussão de um caso em que o medicamento Ataluren é indicado.

3. JUSTIFICATIVA:

Trazer à luz as novas terapêuticas relacionadas a Distrofia Muscular de Duchenne, elucidando a sua abordagem atual, e trazer informações para o meio acadêmico sobre aspectos dessa patologia.

4. TEMA A SER DESENVOLVIDO:

Distrofia Muscular de Duchenne e suas principais abordagens terapêuticas na atualidade.

5. METODOLOGIA UTILIZADA NA PESQUISA:

Trata-se de um trabalho investigativo e retrospectivo por meio de revisão da literatura e relato de caso (com análise de prontuário). Foi realizada revisão bibliográfica dos últimos 10 anos através de pesquisa nas bases de dados PubMed e Clinicalkey. Foram também consultados alguns livros de referência sobre o assunto em questão. Os artigos obtidos foram lidos na íntegra e selecionados de acordo com a relevância apresentada.



6. RELATO:

DFA, sexo masculino, 6 anos e 9 meses, compareceu em março de 2011 ao serviço de Genética Médica da Unidade de Saúde da Criança e do Adolescente do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM/UFES - Vitória/ES), apresentando um quadro de fraqueza muscular. De acordo com o relato da mãe do paciente, o mesmo iniciou deambulação com 1 ano e 2 meses de idade, evoluindo aos 2 anos com quedas frequentes e dificuldade para subir e descer escadas. Passou, então, a “andar na ponta dos pés” e, aos 4 anos, apresentava câimbras nos membros inferiores. Ao exame físico nesta consulta, foi constatada fraqueza muscular proximal, associada à hipertrofia das panturrilhas e Sinal de Gowers. Os exames complementares trazidos pela mãe do paciente demonstraram uma análise cardiológica normal, e dosagens de creatinoquinase (CK): 24.030 UI/L (VR: < 190 UI/L para homens) e isoenzima MB da creatinoquinase (CKMB): 528 UI/L (< 25 UI/L). Foi solicitada uma análise molecular para Distrofia Muscular de Duchenne, sendo essa a principal hipótese diagnóstica.

Em abril de 2011, o paciente retornou trazendo o exame molecular, com resultado negativo para DMD, realizado pela técnica MLPA. Entretanto, como essa técnica possui sensibilidade de 65% para DMD, foi solicitada biópsia muscular com imunohistoquímica para distrofina, que só foi realizada em abril de 2012.

Em nova consulta no mês seguinte, realizou-se heredograma, no qual se constatou ausência de história familiar de DMD. Foram realizados aconselhamento genético, solicitação de nova dosagem de CK do paciente e da mãe, prescrição de terapia medicamentosa com Deflazacort 15 mg/dia e encaminhamento para Fisioterapia.

Em outubro de 2011, a avó do paciente compareceu à consulta trazendo os resultados de exames laboratoriais do paciente, com dosagens de CK pré-corticoide (7.744 UI/L) e pós-corticoide (8.969 UI/L), e da mãe, com CK 101 UI/L



(VR: 170 UI/L). Como não ocorreu redução dos níveis séricos de CK com o uso de Deflazacort por aproximadamente 1 mês, a medicação foi suspensa.

O paciente foi encaminhado ao serviço da Rede SARAHE de Hospitais de reabilitação, em Belo Horizonte, para consulta e realização de biópsia muscular em abril de 2012. Ao exame físico na ocasião, foram observados fraqueza muscular generalizada, hipotrofia muscular, marcha equina estruturada nos membros inferiores, acentuada lordose lombar e arreflexia em quatro membros. Foram realizadas, ainda, dosagens de CK: 7.910 UI/L e de aminotransferases (TGO e TGP), que apresentaram níveis séricos elevados.

O paciente retornou para consulta no HUCAM em outubro de 2012, sem deambular há, aproximadamente, 3 a 4 meses. Trouxe o resultado da biópsia do bíceps braquial direito com imunohistoquímica, o qual demonstrou alterações musculares de natureza miopática com características distróficas: presença de músculo esquelético com variação no calibre das fibras, apresentando fibras atróficas e hipertróficas, focos de necrose, fagocitose e fibrose do perimísio e do endomísio. O perfil imunohistoquímico mostrou deficiência da expressão da distrofina nos 3 epítomos pesquisados. Assim, o aspecto morfológico e imunohistoquímico, associado aos dados clínicos, mostrou-se compatível com DMD.

Em abril de 2013, o paciente compareceu ao serviço de pneumologia com queixas de roncos noturnos e prurido nasal frequente. Nessa consulta, foi orientado a usar Budesonida nasal e a realizar espirometria e gasometria arterial. Em agosto de 2013, compareceu à consulta de rotina na neuropediatria, de onde foi encaminhado ao cardiologista, pneumologista e ortopedista para acompanhamento de rotina do quadro. Em outubro, em consulta com o pneumologista, trouxe o resultado da espirometria realizada em setembro, entretanto os critérios de aceitabilidade não foram atingidos para esse exame. Trouxe, também, o resultado da gasometria arterial realizada no mesmo mês de outubro, indicando os seguintes valores: pH = 7,45; PO₂ = 110; PCO₂ = 33; HCO₃ = 23 e saturação de oxigênio de 98%. Ao exame físico, encontrava-se com aspecto emagrecido, IMC = 11,9 e, escore Z entre -2 e -3 na curva



peso/estatura, o que indica magreza em relação aos meninos da mesma idade. Diante desse quadro, o paciente foi orientado sobre sua alimentação e encaminhado ao nutricionista.

Em março de 2014, retornou ao serviço de genética com resultados de exames laboratoriais. Dentre os exames, valor de CK era de 3248 UI/L e TGO e TGP levemente aumentados. Os demais exames como hemograma, perfil lipídico, renal e eletrólitos estavam dentro da normalidade. Foi relatado durante a consulta ter bom desempenho escolar e estar realizando fisioterapia duas vezes por semana, à qual falta bastante por dores nos tornozelos e joelhos. Em julho do mesmo ano, compareceu ao serviço novamente, com exames laboratoriais normais e sem queixas. Ao exame físico, mostrou um peso de 20,9 kg, perímetro cefálico de 50,5 cm, aspecto emagrecido e atrofia muscular generalizada. O paciente apresentou desnutrição e deficiência de vitamina D. Como conduta, foi encaminhado ao cardiopediatra para realizar ECG e ecocardiograma de rotina e ao gastropediatra para seguimento.

Em novembro de 2014, realizou ECG em consulta com o cardiologista, o qual evidenciou ritmo cardíaco regular, sem arritmias ou sobrecarga das câmaras cardíacas. Ao exame, ausência de sopros e pulsos periféricos normais. Foi pedido um ecocardiograma para avaliação da função ventricular.

Em março de 2015, novamente em consulta no serviço de genética médica, trouxe ecocardiograma com resultado normal e à análise médica constatou-se piora da atrofia muscular.

Em julho de 2015, compareceu ao ambulatório de neuropediatria trazendo resultado do sequenciamento completo do gene DMD, realizado em abril do mesmo ano, no qual foi encontrada variante patogênica no éxon 41 do gene DMD, a qual gera um stop códon no aminoácido 1921, resultando em uma proteína truncada e sem função. Tal achado confirma a hipótese clínica de DMD e permite tratamento com Ataluren. Diante do resultado, foram solicitados exames pré-corticoterapia (a ser realizada antes do tratamento com Ataluren): hemograma, lipidograma, glicemia, insulina de jejum, TSH, T4L, TGO, TGP, gama GT, bilirrubinas, proteinograma, função renal, EAS, cálcio iônico, sódio,



potássio, vitamina D, EPF, idade óssea, densitometria óssea, espirometria, raio X de tórax e coluna e PPD. Nessa mesma consulta, foi colhida saliva da mãe para sequenciamento genético do gene DMD e orientado que o Ataluren ainda não é um medicamento aprovado pela ANVISA e que somente foram realizados ensaios clínicos em pacientes deambulantes, necessitando de Ação Judicial para obter o medicamento.

Em setembro de 2015, retornou com o resultado do PPD reagente (14 mm), sendo encaminhado para o serviço de tuberculose mais próximo de sua cidade de residência. Na mesma consulta, foram fornecidos laudo e prescrição do Ataluren para abertura de Ação Judicial via Associação dos Familiares, Amigos e Portadores de Doenças Graves (AFAG) de Campinas/SP para obtenção e liberação do medicamento.

Foi prescrito 40 mg/kg/dia de Ataluren, sendo dividido em três tomadas durante o dia (1 sachê no café da manhã, 1 sachê no almoço e 1 sachê no jantar – cada sachê com 250 mg), com intervalo de 6 horas entre as doses. O granulado deve ser misturado em até 30 ml de líquidos ou em 3 colheres de sopa de alimentos semissólidos.

Em outubro de 2015, o paciente retornou com o resultado dos exames pré-corticoterapia: vitamina D abaixo do limite inferior e demais parâmetros sanguíneos normais. À espirometria mostrou-se com dificuldade técnica após uso de broncodilatador por distúrbio ventilatório inespecífico (provável restrição extra-pulmonar associada à doença neuromuscular), densitometria óssea abaixo dos limites esperados para a idade, com idade óssea de 13 anos, e raio X de tórax normal. O paciente manteve tratamento de tuberculose latente com Isoniazida antes de iniciar corticoterapia. Em dezembro de 2015, a mãe do paciente trouxe o resultado de seu sequenciamento genético, que, por sua vez, mostrou-se com ausência de variantes patogênicas para o gene da distrofina. Houve o término do tratamento com Isoniazida em março de 2016, e em abril do mesmo ano, foi iniciado tratamento profilático de estrogiloidíase com albendazol por 5 dias. Após esse período, foi orientado iniciar prednisona via oral 0,5 mg/kg/dia com suplementação concomitante de cálcio e vitamina D,



visto que além de já apresentar densitometria óssea abaixo dos limites esperados para a idade, o paciente encontrava-se em idade puberal, e, portanto, com necessidade maior de cálcio. Em maio, o paciente retornou para seguimento da corticoterapia, negando quaisquer queixas. A mãe relatou que o medicamento Ataluren foi liberado judicialmente e aguarda seu recebimento. Em consulta em agosto, a mãe referiu ter recebido o medicamento e compareceu em consulta médica para orientações quanto a seu uso. Em função de ganho ponderal em relação à consulta prévia, foi reajustada a dose do Ataluren para 1000 mg/dia por 3 meses (1 sachê no café da manhã, 1 sachê no almoço e 2 sachês no jantar – cada sachê com 250 mg) e novos laudos e prescrições são fornecidos.

Após, aproximadamente, um ano de uso do Ataluren, não foi observada progressão da doença e não houve efeitos adversos impeditivos ao uso do medicamento. Não houve melhora no quadro clínico com o uso do Ataluren, o que já era esperado, visto que as lesões musculares prévias são irreversíveis.

7. DISCUSSÃO:

7.1. Sinais e sintomas

A história natural da Distrofia Muscular de Duchenne é marcada por fraqueza muscular progressiva, que gera alterações de marcha e postura, levando o paciente a perder a capacidade de deambular no início da segunda década de vida. Com a evolução do quadro, o paciente apresenta complicações cardiorrespiratórias, indo a óbito geralmente entre 20 e 30 anos de idade¹⁰.

As manifestações clássicas da Distrofia Muscular de Duchenne usualmente não são encontradas ao nascimento e nos primeiros anos de vida. Entretanto, nos pacientes que futuramente desenvolverão a doença, pode ocorrer atraso, geralmente discreto, no alcance dos marcos de desenvolvimento, como fala, deambulação e sustentação da cabeça^{3,10}. Assim como no caso descrito, sinais mais evidentes da doença começam a surgir entre 2 e 3 anos de idade, devido à fraqueza muscular progressiva. A partir dessa idade, a criança começa a



apresentar quedas frequentes, dificuldade de subir escadas e correr^{3,10}. Outros sinais como pseudo-hipertrofia de panturrilhas, atribuída à fibrose e à substituição de tecido muscular por tecido gorduroso; realização de manobra de Gowers; escoliose e hiperlordose começam a aparecer com a evolução da doença. Então, com uma idade média de 10 a 14 anos, o paciente perde a capacidade de deambular, necessitando do uso de cadeira de rodas¹⁰.

Um sinal importante, mesmo que não patognomônico da doença, é a Manobra de Gowers (Figura 4). Sabe-se que 40% dos pacientes que realizam tal manobra são acometidos pela DMD, sendo esse sinal também encontrado em outras distrofias musculares e menos comumente em doenças como atrofia muscular espinal, Síndrome de Guillain-Barré e sarcoglicanopatias¹¹. Em geral, surge quando há fraqueza significativa de quadril e da parte extensora do joelho, independentemente da doença afetar primariamente nervos ou músculos¹².

Figura 4: |



Fonte: *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence*¹².

O sinal de Gowers inicia-se, em média, aos oito anos de idade¹¹. A forma clássica da manobra é descrita da seguinte forma: inicialmente, o paciente apoia as mãos no chão e então estende as pernas para trás do seu corpo, alargando a sua base e apoiando, dessa forma, todo o peso do tronco sobre as mãos e pontas dos pés. Essa posição inicial permite a extensão máxima dos joelhos. Em seguida, move as pernas em direção anterior e as mãos em direção posterior, transferindo o peso do tronco, então suportado pelas mãos, para as pernas. Realizado esse movimento, o paciente apoia as mãos no joelho e gira

o tronco a fim de colocar-se em postura ereta^{11,12}. De acordo com Chang et al, a manobra possui duração proporcional ao nível de fraqueza muscular, podendo durar de 3 segundos em crianças menos acometidas a até 21 segundos em crianças acometidas mais severamente.

1.1. Diagnóstico

O diagnóstico da DMD é pensado, inicialmente, mediante a presença das manifestações clínicas ou de achados como função muscular anormal, aumento da creatinoquinase sérica ou de transaminases. A confirmação diagnóstica deve ser realizada por meio de teste para mutação de DMD em amostra sanguínea, através do sequenciamento do gene da distrofina ou através de biópsia muscular, utilizando-se imunohistoquímica e *imunoblotting*. Apesar de a biópsia muscular ser um exame de confirmação diagnóstica, é mandatório realizar teste genético. A DMD pode ser consequência de diferentes tipos de mutações genéticas, podendo haver a quebra da fita de leitura ou *stop codon* prematuro mediante deleções, inserções ou duplicações. Os testes geralmente utilizados para a sua detecção são o multiplex PCR, *multiplex ligation-dependent probe amplification*, *single-condition amplification/internal primer and multiplex amplifiable probe hybridisation*^{3,13}.

1.2. Acometimento multissistêmico

Pacientes com DMD possuem acometimento de vários sistemas orgânicos, como pulmonar, esquelético, cardíaco, neurológico, entre outros. Dessa forma, o manejo e seguimento desses pacientes deve ser realizado de forma multidisciplinar, havendo a necessidade do acompanhamento com médicos neuropediatras, cardiopediatras, ortopedistas pediátricos, neurogeneticistas, nutricionistas ou nutrólogos e fisioterapeutas^{3,14}, como observado no caso relatado.

1.2.1. Acometimento osteomuscular

É comum nas diversas doenças neuromusculares que o paciente afetado desenvolva distúrbios posturais progressivos, relacionados com a fraqueza muscular e dificuldade no mecanismo de marcha. Na DMD, o encurtamento das fibras musculares, principalmente nos grupos de músculos proximais e extensores, começa a ser marcante no início da segunda década de vida e, antes disso, geralmente o paciente já se apresenta com o caminhar “na ponta dos pés”, devido a encurtamento tendíneo. Como consequência dessas alterações, surgem deformidades posturais compensatórias, como hiperlordose lombar e escoliose¹⁵.

Dessa forma, alguns especialistas enfatizam a importância de utilizar meios para a manutenção da deambulação. Medidas como uso de órteses, próteses e fisioterapia são importantes, pois conseguem manter a marcha por cerca de 2 anos¹⁶. A corticoterapia, apesar de consensualmente utilizada, ainda apresenta efeitos incertos em relação à progressão da escoliose¹⁷.

A escoliose da DMD apresenta um padrão de desvio no plano sagital, associado a componente rotacional, e pode abranger 15 segmentos da coluna vertebral. A curvatura da coluna pode progredir em cerca de 10 graus ao ano, e quando alcança 40 graus, a progressão é ainda mais veloz¹⁶. Dessa forma, esse distúrbio postural pode prejudicar, por exemplo, a função respiratória por redução das capacidades pulmonares, como a capacidade vital forçada¹⁷, além de gerar mais deformidades por comprometer o posicionamento do paciente na cadeira de rodas¹⁶.

O rastreamento da escoliose na DMD é feito com radiografias da coluna vertebral em AP e perfil, e deve ser iniciado em caso de suspeita do quadro ou quando o paciente perde a deambulação. Dado o diagnóstico, podem ser adotadas medidas terapêuticas não-cirúrgicas, como uso de órteses e modificação das cadeiras de rodas, ou medidas cirúrgicas. O tratamento cirúrgico é considerado eficaz a longo prazo, e o melhor momento para a operação é antes que a

curvatura da coluna atinja 40 graus¹⁶. A indicação da cirurgia deve levar em conta o risco e o benefício, pois os distúrbios cardíacos e respiratórios da DMD apresentam risco de gerar complicações. No entanto, com uma avaliação pré-operatória detalhada e apropriada, esse risco pode ser diminuído¹⁷.

1.2.2. Acometimento neurológico

Apesar de classicamente descrita como uma proteína muscular, a distrofina também é encontrada no Sistema Nervoso Central, principalmente em regiões relacionadas com aprendizado e memória, como córtex, hipocampo e cerebelo. Autópsias de pacientes afetados pela DMD mostraram presença de gliose, perda neuronal, heterotopias e espessamento cortical¹⁸. Em relação ao QI, os pacientes com DMD podem apresentar espectro variável de resultados, mas a prevalência de déficits é maior do que na população geral (prevalência de cerca de 20,9% nos pacientes com DMD, contra 3% na população geral)¹⁸.

Estudos sugerem que o maior acometimento é no campo verbal do QI, e que esse padrão não é progressivo, e não se relaciona com a severidade da doença ou com fatores socioeconômicos¹⁹. Em relação a déficits específicos, os estudos encontram resultados diversos, mas em geral, percebe-se preservação da função visuoespacial e acometimento de memória. No entanto, o campo exato de acometimento da memória (verbal/material, imediata/tardia) ainda não é consenso entre os autores¹⁸. As duas principais comorbidades neuropsiquiátricas relacionadas à DMD são TDAH (incidência de 12 – 50%) e doenças do espectro autista (incidência de 4-37%). Em geral, não existe associação dessas doenças com o nível de deambulação ou com o uso de corticoides¹⁹.

1.1.1. Acometimento gastrointestinal

Dentre as comorbidades associadas à DMD, a obstipação e a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) são as condições gastrointestinais mais frequentes³.

A obstipação intestinal é manejada através de uma boa ingesta hídrica e de dieta balanceada, podendo ser usados laxantes como medidas adjuvantes. Em relação a DRGE, o uso de inibidores de bombas de prótons, de procinéticos ou de antagonistas do receptor H2 auxilia no controle dos sintomas^{3,20}.

1.1.2. Acometimento pulmonar

Indivíduos com DMD possuem maior complacência pulmonar, fraqueza da musculatura paravertebral e aspiração pulmonar recorrente, resultando em fibrose. A fraqueza muscular respiratória progressiva e o menor volume pulmonar nos indivíduos com DMD, aliado à retenção de muco devido à tosse ineficiente, tem como consequência infecções recorrentes de trato respiratório baixo, falência respiratória progressiva e morte. O aumento da demanda ventilatória, ocasionada pelas infecções de trato respiratório baixo, associada à incapacidade da musculatura respiratória de suprir essa demanda, precipita a falência respiratória. Com a progressão da doença, pode ocorrer restrição à expansão torácica devido à escoliose. Além disso, ocorre aumento progressivo da musculatura respiratória^{21,22}.

Entre os sinais e sintomas prodrômicos da falência respiratória encontram-se fadiga, letargia, irritabilidade, baixa concentração, disartria, disfagia, disfonia, dificuldade em dormir, roncos, sonolência diurna e taquipneia de repouso²¹. O risco de morte tem sido associado a presença de disfagia que, por sua vez, quando aliada à tosse ineficiente, pode causar aspiração, infecções respiratórias, atelectasias e congestão de vias aéreas²³.

Técnicas de tosse manual e mecanicamente assistidas começam a ser necessárias quando há recorrência de infecções respiratórias, parâmetros da capacidade vital forçada na espirometria menor que 40% do predito, além de alterações em cálculos de tosse basal em meninos com idade mais avançada. Deve-se realizar o recrutamento de volume pulmonar e técnicas de tosse assistida sempre antes de ser iniciado o uso de ventilação mecânica não invasiva (VNI)²⁴.



Nos pacientes com DMD a VNI é indicada quando a capacidade vital forçada é menor que 20 a 30% do valor predito ou se o nível de PaCO₂ fica maior ou igual a 45 mmHg. Inicialmente, utiliza-se a ventilação mecânica não invasiva (VNI) e essa é introduzida nos períodos noturnos para auxiliar no tratamento de hipoventilação e de distúrbios respiratórios relacionados ao sono. Quando os pacientes que já utilizam a VNI noturna começam a ter disfagia devido à dispneia, incapacidade de falar uma frase completa devido à falta de ar e/ou sintomas de hipoventilação com SpO₂ basal <95% e/ou ou pCO₂ final > 45 mmHg enquanto acordados, a VNI diurna é indicada. A evolução do acometimento pulmonar da DMD culmina com a necessidade de traqueostomia aliada à ventilação mecânica invasiva (VMI), que passa a ser indicada quando o paciente torna-se refratário à VNI; se apesar do uso ótimo de VNI e tosse mecanicamente assistida, houver ao menos três falhas na obtenção de extubação durante a doença crítica; se houver incapacidade da infra-estrutura médica local para apoiar o uso da VNI ou se houver necessidade de sucção traqueal direta frequente por traqueostomia para prevenir aspiração de secreções no pulmão^{23,24}.

Com o advento de novos recursos para a otimização da função pulmonar e para a estabilização da coluna vertebral, houve redução da mortalidade por falência respiratória em pacientes com DMD, o que contribuiu para que houvesse o aumento de doenças cardíacas à medida que houve o aumento da expectativa de vida. Por esse motivo, atualmente, as cardiomiopatias representam a principal causa de morte nesses pacientes²⁵.

1.1.3. Manifestações cardiológicas

A incidência de cardiomiopatia aumenta com a idade em pacientes com DMD, aparecendo em geral no início da puberdade. Enquanto o músculo se degenera de maneira uniforme, ocorre o remodelamento progressivo do coração, levando, inicialmente, à fibrose da parede póstero-inferior do ventrículo esquerdo, seguida por dilatação ventricular e redução da fração de ejeção^{25,26}. Além da dilatação

ventricular, arritmias são uma apresentação comum em pacientes com DMD e exames citopatológicos têm demonstrado que além da fibrose miocárdica, também ocorre fibrose no sistema de condução, o que pode explicar o fato de pacientes com DMD possuírem, geralmente, frequência cardíaca aumentada, sendo a taquicardia sinusal um achado comum²⁵.

Atualmente, é recomendado que o *screening* inicial para doenças cardíacas seja realizado no momento do diagnóstico da DMD. Posteriormente, a cada dois anos até os 10 anos e anualmente após essa idade. Para realizar o *screening* são realizados eletrocardiografias (ECG) e ecocardiogramas. Apesar de o ECG preceder a investigação em relação ao ecocardiograma, ele não apresenta correlação entre os seus achados e cardiomiopatias. Exames de imagem como o ecocardiograma ou ressonância magnética, entretanto, possuem as suas limitações, visto que pacientes com DMD possuem alterações na coluna vertebral, contraturas musculares ou anormalidades ventilatórias que podem levar à dificuldade para firmar o diagnóstico de cardiomiopatia. Ao ecocardiograma, pode-se observar alterações na motilidade das paredes posterior e inferior, dilatação ventricular esquerda e função sistólica reduzida²⁵. Pacientes que recebem corticoterapia possuem mortalidade reduzida por doenças cardiovasculares em relação àqueles que não recebem, além de possuir incidência reduzida de novas cardiomiopatias, atuando de forma a prevenir complicações cardíacas. Além disso, inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) são de suma importância na regulação neuro-humoral para a prevenção de falência cardíaca e efetivos na redução da mortalidade, sendo o benefício dos IECA já definitivamente estabelecidos para pacientes com DMD na literatura²⁵. Novas terapias para a prevenção de cardiomiopatias vêm sendo estudadas, como o eplerenone e do ataluren, entretanto o benefício dessas drogas permanece incerto até o momento²⁶.



5.4. Tratamento farmacológico:

5.4.1. Corticoterapia

Além dos efeitos benéficos na função cardíaca e na prevenção de cardiomiopatias, os corticoides também postergam o aparecimento de escoliose, da disfunção pulmonar e a perda da deambulação em indivíduos com DMD. Até os dias atuais, a corticoterapia continua sendo o padrão ouro para retardar a progressão da doença, sendo a Prednisona e o Deflazacort os dois principais agentes utilizados na DMD. Ambas as drogas possuem a mesma eficácia, aprimorando a força e a função muscular e prolongando a capacidade de execução de atividades diárias em indivíduos com DMD, entretanto o Deflazacort parece ter como efeito adverso um importante ganho de peso e aumento da incidência de catarata^{4,27,28,29}. Os regimes para administração de corticoides podem ser diários ou intermitentes, sendo a posologia de 0,75 mg/kg/dia de Prednisona ou 0,9 mg/kg/dia de Deflazacort ou 0,75 mg/kg/dia de Prednisona por 10 dias, alternando com 10 dias sem o seu uso^{4,27}. Entretanto, a administração diária parece ser mais efetiva do que a alternada. O momento correto de iniciar a corticoterapia é quando se atinge o *plateau* da doença, ou seja, quando ocorre a parada do progresso motor, o que geralmente ocorre entre 4 e 6 anos de idade²⁸. Importantes efeitos colaterais da corticoterapia na população pediátrica são aparência cushingoide e redução do crescimento²⁹.

5.4.1.1. Vamorolone

O Vamorolone (previamente denominado VBP15), tido como um composto esteroide dissociativo por ser estruturalmente relacionado aos glicocorticoides, está em estudo atualmente e tem demonstrado ação antiinflamatória e estabilizadora de membrana. O estudo com ratos *mdx* sugere que o tratamento precoce da DMD com o VBP15 pode prevenir ou atrasar sintomas clínicos da DMD. Além disso, ao comparar o VBP15 com Prednisona, verificou-se a ausência da imunotoxicidade e de efeitos colaterais sobre o crescimento e desenvolvimento usualmente observados com uso a longo prazo da

prednisona, mesmo utilizando nove vezes a dose do corticoide^{30,31}. Atualmente, encontra-se em estudo fase 2³¹.

5.4.2. Givinostat

Outras abordagens farmacológicas vêm sendo pesquisadas, como o Givinostat, inibidor da histona deacetilase com função antiinflamatória, anti-angiogênica e antineoplásica²⁷. O estudo fase II mostrou aumento significativo do tamanho das fibras musculares, bem como redução da fibrose e da necrose, da substituição por adipócitos e do número de fibras hipercontraídas³².

5.4.3. Modulação da Utrofina

Outra vertente que busca melhor manejo da doença nos pacientes com DMD são os estudos de modulação de Utrofina, molécula originalmente presente no sarcolema uterino e que progressivamente é substituída por distrofina em células musculares maduras²⁷. O Ezutromid (previamente denominado SMT C1100), modulador que vem sendo estudado como possível substituto para a distrofina em indivíduos com DMD, atualmente encontra-se em fase II em andamento³³. Até então o SMT C1100 foi analisado em meninos com DMD entre 5 e 11 anos de idade. No estudo utilizaram-se doses de 50 e 100 mg/kg e efeitos adversos importantes não foram observados, ocorrendo apenas distúrbios gastrointestinais, sendo a mais importante a mudança de coloração das fezes. Foi observada também a redução dos níveis séricos de CPK, AST e ALT, o que poderia sugerir a estabilização de membranas musculares mesmo em pouco tempo de uso do modulador³⁴.

5.4.4. Terapias com células tronco

Além das abordagens farmacológicas, as terapias baseadas em células tronco são uma tentativa de substituir a distrofina defeituosa por distrofina funcional, porém as pesquisas clínicas realizadas até então não têm obtido sucesso. Atualmente, vem sendo pesquisada a capacidade de mesangioblastos, células



tronco associadas a vasos que podem se diferenciar em células do mesoderma, incluindo células musculares. Sua participação na regeneração músculo-esquelética tem levado a melhoria muscular em ratos com distrofia³⁵.

5.4.5 Transferência gênica

O objetivo dessa modalidade terapêutica é fornecer uma versão funcional do gene da distrofina às fibras musculares. No entanto, tem-se encontrado dificuldades em relação à maneira como será realizada a transferência, pois o Adenovírus, inicialmente utilizado como vetor, não suporta o gene completo, e a transferência de versões menores do gene da distrofina não demonstrou benefício nos estudos. No entanto, novas pesquisas com outros vetores encontram-se em desenvolvimento⁴.

Outra vertente dessa terapia consiste na transferência de “genes substitutos”, que codificam diferentes proteínas musculares que, quando superexpressas, poderiam promover uma melhora na função muscular. Alguns exemplos são a alfa-7 integrina e a GalNAc-transferase. Estudos clínicos para avaliar essas novas terapias encontram-se em estágio inicial⁴.

5.4.6. Terapias de oligonucleotídeos antisense e exon skipping

Terapias utilizando-se de oligonucleotídeos *antisense* e *exon skipping* também vêm sendo estudadas. A que mais vem ganhando espaço é o uso de Eteplirsen (Sarepta), um oligômero morfolino fosforodiamidato que liga-se seletivamente ao éxon 51 do pré-RNA da distrofina, possibilitando a leitura da cadeia e a produção de distrofina funcional³⁶. Em estudo de fase IIb foram utilizadas doses intramusculares de 30 e 50mg/kg/semana, resultando em um número 52% e 43%, respectivamente, maior de fibras positivas para distrofina. Foi observado também melhora no teste de caminhada de 6-minutos em relação ao grupo placebo^{36,37}. Houve o aumento da produção de distrofina em pacientes tratados por mais de 12 semanas com o Eteplirsen e foi sugerida a eficácia e segurança do uso desse medicamento modificador do curso da doença, o qual, atualmente, deve ser realizado apenas mediante tratamento solidificado com



corticoides³⁶. Atualmente encontra-se em estudo fase 3 em andamento³⁸. Uma nova classe de antioligonucleotídeos vem sendo estudada atualmente, o triciclo-DNA (tcDNA), mas somente foram realizados estudos com ratos com DMD até então³⁹. O tcDNA é um oligonucleotídeo análogo do DNA contendo três átomos de carbonos adicionais entre o C5' e o C3', modificação que aumenta a afinidade do RNA²⁷.

5.4.7. Terapia de supressão das mutações

Dentre os esforços para encontrar o tratamento ideal para pacientes com DMD, encontra-se a estratégia de supressão das mutações *nonsense* (*Stop-Codon Read-Through*), atualmente representado pelo medicamento Ataluren (3-(5-(2-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzoic acid), também chamado de PTC-124, o qual atua a nível do processo de tradução em pacientes com mutação *nonsense*, responsável por 13% dos casos de DMD^{8,27,40}. Mutação *nonsense* é uma alteração pontual no DNA que leva a formação errônea das tríades UAA, UAG ou UGA no RNA mensageiro, levando à formação de códons de parada prematuros. O Ataluren permite a leitura do RNA mensageiro pelos ribossomos, realizando-a através do códon de parada prematuro, mas não através de códons de parada normais^{8,40}. Tal mecanismo permite a produção de uma proteína funcional, o que tende a melhorar a qualidade de vida e o prognóstico dos pacientes com DMD. Estudos observaram uma relação inversa entre dose e resposta, havendo uma melhor resposta diante de uma menor dose. Melhorias na deambulação foram melhores observadas em paciente recebendo 40 mg/kg/dia de Ataluren em comparação com aqueles que recebiam o dobro dessa dose^{8,41}. Não houve melhora significativa no teste de 6 minutos de caminhada, mas demonstrou-se redução na progressão da doença⁴². Não se observou interação medicamentosa entre Ataluren e corticoides. Os eventos adversos mais comuns foram cefaleia, distúrbios gastrointestinais, febre, nasofaringite e infecções do trato respiratório superior. Seu uso concomitante a aminoglicosídeos está contra-indicado devido ao aumento dos níveis séricos de creatinina observados quando ambos foram utilizados ao mesmo tempo⁸.

Atualmente, está sendo realizado estudo que objetiva demonstrar resultados a longo prazo do uso do Ataluren na distrofia muscular de Duchenne⁴³.

Tratamentos utilizando a gentamicina como meio de supressão das mutações *nonsense* foram estudados, porém seu uso possui várias limitações, como necessidade de altas dosagens para terapia, resultando em aumento da chance de ocorrer ototoxicidade e toxicidade renal. Além disso, há várias formulações da droga, levando à variação de seu efeito e há a necessidade de administração intravenosa e monitorização dos níveis séricos da gentamicina, o que dificulta o seu uso⁴⁴.

5.5. Tratamento não farmacológico

Além do tratamento sintomático das comorbidades concomitantes à DMD, de suas complicações e do tratamento medicamentoso objetivando prevenir a progressão da doença, medidas não farmacológicas são importantes para a melhor qualidade de vida dos pacientes com DMD. Em vista disso, recomendam-se exercícios fisioterápicos regulares de alongamento passivo e ativo assistido por, pelo menos, 4 a 6 vezes por semana a fim de prevenir ou minimizar contraturas e também exercícios aeróbicos de baixa intensidade para evitar atrofia muscular e complicações secundárias pelo desuso^{24,45}. É importante salientar, entretanto, que exercícios de alta intensidade, bem como atividades excêntricas são contra-indicadas em pacientes com DMD devido à lesão de fibras musculares induzida pela contração muscular²⁴. Nesse cenário, a hidroterapia, com alongamentos e treinamentos musculares, vem como uma opção altamente recomendada aos acometidos pela DMD⁴⁵.

1. CONCLUSÃO

A DMD é uma patologia complexa e ainda incurável, apesar de muitas pesquisas e esforços para tal. Manejada principalmente através da corticoterapia, do controle das complicações e de medidas não farmacológicas e comportamentais, a DMD atualmente apresenta um curso progressivo e



inexoravelmente fatal, embora a qualidade e a expectativa de vida dos acometidos pela doença tenha aumentado ao longo dos anos. A principal terapia abordada na presente revisão e relato de caso, o Ataluren, vem apresentando resultados significativos em pesquisas clínicas. No caso relatado, não houve melhora no quadro clínico com o uso do Ataluren (como já esperado, visto que as lesões musculares prévias são irreversíveis), entretanto não foi observado até o momento progressão da doença e não houve efeitos adversos impeditivos ao uso do medicamento.

REFERÊNCIAS:

1. Junqueira LCU, Carneiro J. Histologia Básica. 11^a Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
2. Fisiologia Muscular. Ebah. [Acesso em: 02 set 2017]. Disponível em: <http://www.ebah.com.br/content/ABAAAgdToAK/fisiologia-muscular>.
3. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. Lancet Neurol. 2010; 9(1):77-93. Doi:10.1016/S14744422(09)70271-6.
4. Wein N, Alfano L, Flanigan KM. Genetics and Emerging Treatments for Duchenne and Becker Muscular Dystrophy. Pediatr Clin N Am. 2015; 62:723–742.
5. Sarlo LG, da Silva AFA, Medina-Acosta E. Diagnóstico molecular da distrofia muscular Duchenne Molecular diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. Revista Científica da FMC. 2009; 1(4):1-9.
6. Caromano FA. Características do portador de distrofia muscular de Duchenne (DMD): revisão. Arq. Ciências Saúde UNIPAR. 1999; 3(3):211-8.

7. Ervasti JM. Dystrophin, its interactions with other proteins, and implications for muscular dystrophy. *Biochim. Biophys. Acta.* 2007; 1772(2):108-17.
8. Haas M, Vlcek V, Balabanov P, Salmonson T, Bakchine S, Markey G. European Medicines Agency review of ataluren for the treatment of ambulant patients aged 5 years and older with Duchenne muscular dystrophy resulting from a nonsense mutation in the dystrophin gene. *Neuromuscular Disorders.* 2015;25:5-13.
9. Ataluren (Translarna™) for Genetic Disorders - Licensed in the European Economic Area, Investigational in other jurisdictions. PTC Therapeutics. [Acesso em 02 set 2017]. Disponível em: <http://www.ptcbio.com/en/pipeline/ataluren-translarna>
10. Behrman RE, Jenson HB, Kliegman R. Nelson - Tratado de Pediatria. 18^a Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009.
11. Chang RF, Mubarak SJ. Pathomechanics of Gowers' Sign A Video Analysis of a Spectrum of Gowers' Maneuvers. *Clin Orthop Relat Res.* 2012; 470:1987–1991.
12. De Vivo DC, Darras BT, Ryan MM, Jones HR. *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence.* 2th ed. Elsevier Inc; 2015.
13. Aartsma-Rus A, Ginjaar IB, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *J Med Genet* 2016;53:145–151.

14. Pontes JF, Ferreira GMH, Fregonezi G, de Sena-Evangelista KCM, Junior MED. Força muscular respiratória e perfil postural e nutricional em crianças com doenças neuromusculares. *Fisioter Mov.* 2012 abr/jun;25(2):253-61.
15. Baptista CRJA, Costa AA, Pizzato TM, Souza FB, Mattiello-Sverzut AC. Postural alignment in children with Duchenne muscular dystrophy and its relationship with balance. *Braz J Phys Ther.* 2014 Mar-Apr;18(2):119-126.
16. Hsu JD, Quinlivan R. Scoliosis in Duchenne muscular dystrophy (DMD). *Neuromuscular Disorders.* 2013;23:611–617.
17. Mayer OM. Scoliosis and the Impact in Neuromuscular Disease. *Paediatric Respiratory Reviews.* 2015;16:35-42
18. Snow WM, Anderson JE, Jakobson LS. Neuropsychological and neurobehavioral functioning in Duchenne muscular dystrophy: a review. *Neuroscience and Behavioral Reviews.* 2013;37(5):743-752
19. Banihani R, Smile Yoon G, Dupuis A, Mosleh M, Snider A, McAdam L. Cognitive and Neurobehavioral Profile in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy. *Journal of Child Neurology.* 2015;30(11):1472-1482
20. Wagner KR, Lechtzin N, Judge DP. Current treatment of adult Duchenne muscular dystrophy. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1772(2):229–37.
21. Pandit CA, Waters K, Jones KJ, Young H, Fitzgerald DA. Can daytime measures of lung function predict respiratory failure in children with neuromuscular disease? *Paediatric Respiratory Reviews.* 2015; 16:241–245.



22. Chiou M, Bbach JR, Jethani LI, Gallagher MF. Active lung volume recruitment to preserve vital capacity in duchenne muscular dystrophy. *J Rehabil Med*. 2017;49(1):49-53.
23. Boussaïd G, Lofaso F, Santos DB, Vaugier I, Pottier S, Prigent H et al. Impact of invasive ventilation on survival when non-invasive ventilation is ineffective in patients with Duchenne muscular dystrophy: A prospective cohort. *Respiratory Medicine*. 2016; 115:26-32.
24. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol*. 2010;9(2):177–89.
25. Kamdar F, Garry DJ. Dystrophin-Deficient Cardiomyopathy. *Journal of the american college of cardiology*. 2016; 67(21):2533-2546.
26. Angelini C. Prevention of cardiomyopathy in Duchenne muscular Dystrophy. *Lancet*. 2016;14:127-128.
27. Falzarano MS, Scotton C, Passarelli C, Ferlini A. Duchenne Muscular Dystrophy: From Diagnosis to Therapy. *Molecules*. 2015;20:18168-18184.
28. Beytía MLA, Vry J, Kirschner J. Drug treatment of Duchenne muscular dystrophy: available evidence and perspectives. *Acta Myologica*. 2012;31:4-8.
29. Bello BL, Gordish-Dressman H, Morgenroth LP, Henricson EK, Duong T, Hoffman EP et al. Prednisone/prednisolone and deflazacort regimens in the CINRG Duchenne Natural History Study. *Neurology*. 2015;85:1048-1055.

30. Heier CR, Damsker JM, Yu Q, Dillingham BC, Huynh T, Van der Meulen JH. VBP15, a novel anti-inflammatory and membrane-stabilizer, improves muscular dystrophy without side effects. *EMBO Mol Med*. 2013;5:1569–1585. Doi: 10.1002/emmm.201302621

31. A Study to Assess Vamorolone in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD). *Clinical trials.gov*. [Acesso em: 15 jun 2017]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02760264?term=vamorolone&rank=1>

32. Bettica P, Petrini S, D’Oria V, D’Amico A, Catteruccia M, Pane M et al. Histological effects of givinostat in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2016; 26:643–649.

33. PoC Study to Assess Activity and Safety of SMT C1100 (Ezutromid) in Boys With DMD (PhaseOut DMD). *Clinical trials.gov*. [Acesso em: 20 Jan 2017]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02858362?term=SMT+C1100&rank=3>

34. Ricotti V, Spinty S, Roper H, Hughes I, Tejura B, Robinson N, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of SMT C1100, a 2-Arylbenzoxazole Utrophin Modulator, following Single- and Multiple-Dose Administration to Pediatric Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *PLoS ONE*. 2016;11(4): e0152840. Doi:10.1371/journal.pone.0152840

35. Bonfanti C, Rossi G, Tedesco FS, Giannotta M, Benedetti S, Tonlorenzi R et al. PW1/Peg3 expression regulates key properties that determine mesoangioblast stem cell competence. *Nature*. 2015;6364:1-13.

36. Mendell JR, MD, Rodino-Klapac LR, Sahenk Z, Roush K, Bird L, Lowes LP. Eteplirsén for the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy. *Ann Neurol* 2013;74:637–647.



37. Lu QL, Cirak S, Partridge T. What Can We Learn From Clinical Trials of Exon Skipping for DMD? *Mol Ther Nucleic Acids*. 2014;3(3):e152. Doi:10.1038/mtna.2014.6
38. Therapeutic Potential for Aldosterone Inhibition in Duchenne Muscular Dystrophy. *Clinical trials.gov*. [Acesso em: 23 Jun 2017]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02354352?term=eplerenone&cond=Duchenne&rank=1>
39. Goyenvalle A, Griffith G, Babbs A, Andaloussi SE, Ezzat K, Avril A. Functional correction in mouse models of muscular dystrophy using exon-skipping tricyclo-DNA oligomers. *Nature Medicine*. 2015; 21:270–275. doi:10.1038/nm.3765
40. Finkel RS, Flanigan KM, Wong B, Bonnemann C, Sampson J, et al. Phase 2a Study of Ataluren-Mediated Dystrophin Production in Patients with Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy. *PLoS ONE*. 2013;8(12): e81302. Doi:10.1371/journal.pone.0081302
41. Bushby K, Finkel R, Wong B, Barohn R, Campbell C, Comi GP. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle & Nerve*. 2014;50:477-487. Doi: 10.1002/mus.24332
42. Guiraud S, Davies KE. Pharmacological advances for treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Current Opinion in Pharmacology*. 2017; (34):36-48. Doi:10.1016/j.coph.2017.04.002
43. Long-Term Outcomes of Ataluren in Duchenne Muscular Dystrophy. *Clinical trials.gov*. [Acesso em: 04 Set 2017]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03179631>.



44. Finkel RS. Readthrough Strategies for Suppression of Nonsense Mutations in Duchenne/Becker Muscular Dystrophy: Aminoglycosides and Ataluren (PTC124). J Child Neurol. 2010;25(9):1158–1164. Doi:10.1177/0883073810371129

45. Hind D, Parkin J, Whitworth V, Rex S, Young T, Hampson L et al. Aquatic therapy for boys with Duchenne muscular dystrophy (DMD): an external pilot randomised controlled trial. Pilot and Feasibility Studies. 2017;3:16. Doi: 10.1186/s40814-017-0132-0