

**Distrofia muscular de Duchenne: uma revisão****Duchenne muscular dystrophy: a review**

Candida Luiza Tonizza de Carvalho (1) Leslie Cristina Pinto Levy (2) Roberta Muniz Marques (3)

(1) Professora das Faculdades de Fisioterapia, Psicologia, Educação Física e Ciências Biológicas na Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Doutora em Biologia Celular e Estrutural - Anatomia/Neuroanatomia na Universidade Estadual de Campinas. E-mail: cltcarvalho@gmail.com Telefone: (19)35791619/ (19)992079942. Número de Registro ORCID: 0000-0001-5221-4041

(2) Professora das Faculdades de Medicina, Fisioterapia, Odontologia e Educação Física na Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Mestre em Biologia Celular e Estrutural - Anatomia/Neuroanatomia na Universidade Estadual de Campinas. E-mail: lesliececi@gmail.com Telefone: (19)988443152. Número de Registro ORCID: 0000-0001-8738-3662

(3) Graduanda em Medicina na Pontifícia Universidade Católica de Campinas. E-mail: robertamarques30@gmail.com Telefone: (19)981705627. Número de Registro ORCID: 0000-0003-0120-2184

Autoria: Candida Luiza Tonizza de Carvalho e Leslie Cristina Pinto Levy realizaram a concepção e o desenho da pesquisa. Roberta Muniz Marques realizou o levantamento bibliográfico e a redação do artigo.

Toda correspondência deve ser endereçada para:

Dra. Candida Luiza Tonizza de Carvalho . Centro de Ciências Humanas Sociais e Aplicadas, Faculdade de Fisioterapia, Pontifícia Universidade Católica de Campinas - Departamento de Anatomia/ Neuroanatomia

Av. John Boyd Dunlop, s/nº/ Jd. Ipaussurama- Campinas – SP CEP: 13060-904

**DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE****Resumo**

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma patologia recessiva ligada ao X, progressiva e incurável que afeta principalmente os músculos esqueléticos. A distrofina, uma proteína estrutural que está relacionada à estabilização da contração muscular, está ausente ou alterada na DMD. Pacientes afetados por essa distrofia apresentam perda de massa muscular, prejudicando a capacidade de correr, subir escadas e saltar, culminando em um confinamento à cadeira de rodas, em média aos 12 anos de idade. Devido à imobilidade e inatividade dos músculos respiratórios, esses pacientes vão a óbito em decorrência de complicações respiratórias. Diversas estratégias terapêuticas têm sido estudadas a fim de melhorar a qualidade de vida desses pacientes e seus prognósticos. O presente estudo consiste em uma revisão bibliográfica, abordando os aspectos principais da patologia e apontando algumas das diversas estratégias terapêuticas atuais.

Palavras-Chave: Distrofia Muscular de Duchenne, Patologia, Distrofina

**Abstract**

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a recessive X-linked disease, a progressive and incurable disease that primarily affects the skeletal muscles. The dystrophin, a structural protein that is related to stabilization of muscle contraction is absent or altered in DMD. Patients with this dystrophy exhibit muscle wasting, impairing the ability to run, jump and climb ladders, culminating in a confinement to a wheelchair, on average 12 years old. Due to inactivity and immobility of the respiratory muscles, these patients will die due to respiratory complications. Several therapeutic strategies have been studied to improve the quality of life of these patients and their prognostics. The present study consists of a literature review, covering the main aspects of pathology and pointing out some of the different therapeutic strategies.

Key words: Duchenne Muscular Dystrophy, Pathology, Dystrophin.

**Introdução**

A distrofia muscular de Duchenne é a distrofia humana mais comum, afetando em média 1 em cada 3.500 meninos nascidos vivos [1]. Dois terços dos casos são hereditários e um terço são mutações novas [2]. A DMD é uma patologia recessiva, relacionada ao cromossomo X, progressiva, que afeta os músculos esqueléticos,

levando à morte muitas vezes antes dos 20 anos. Além da degeneração dos músculos esqueléticos, esses pacientes sofrem de problemas cardíacos e podem ir a óbito devido a uma falência cardiorrespiratória [3].

Existem poucos relatos de mulheres com DMD por se tratar de uma doença recessiva ligada ao X em que, adicionalmente, os meninos afetados morrem antes de gerarem descendentes. O quadro clínico dessas mulheres é mais brando e costuma se manifestar mais tardiamente do que nos homens, mas mesmo assim a maior parte delas apresenta anomalias cardíacas. Quando o cromossomo X que carrega o alelo mutante de DMD em mulheres portadoras estiver predominantemente ativo, elas apresentarão sinais de DMD [1]. Mulheres portadoras do gene mutante com síndrome de Turner (X0), ou com translocação cromossômica envolvendo o gene da distrofina também podem apresentar os sinais e sintomas da doença [4].

A distrofina é uma proteína estrutural cuja função é conectar o citoesqueleto da fibra esquelética com as proteínas de matriz extracelular, estabilizando a contração muscular [5]. Na DMD, a distrofina é ausente ou alterada, o que implica na alteração da permeabilidade da membrana, facilitando a entrada de grandes quantidades de  $Ca^{++}$  nas fibras musculares, levando-as à degeneração [6].

O quadro clínico da patologia é caracterizado por perda da massa muscular e da função. A perda da força muscular ocorre mais frequentemente nos músculos proximais dos membros, sendo mais exacerbada nos membros inferiores, afetando a capacidade de correr, saltar, subir escadas e, em um estágio mais avançado, a capacidade de deambular [7]. As manifestações clínicas, apesar de estarem presentes desde a vida neonatal, tornam-se mais exuberantes aos 3 a 5 anos de idade, sendo que, aos 12 anos, a maior parte dos portadores da referida distrofia já estão confinados a uma cadeira de rodas [8].

Uma característica clínica muito comum em crianças com DMD é o aumento da musculatura da panturrilha. Essa é considerada uma pseudo-hipertrofia muscular, pois é causada pela proliferação anormal de tecido intersticial nas fibras do músculo gastrocnêmio. Essa hipertrofia ocorre na tentativa de compensar a defasagem dos músculos anterolaterais das pernas [9].

Os pacientes com DMD têm dificuldade para se levantar do solo devido à atrofia da musculatura responsável pela extensão de joelho, quadril e tronco, apresentando como característica o sinal de Gowers ou levantar miopático [9,10].

Ao levantar-se, o paciente assume uma postura típica de hiperlordose na região lombar, com abdome protruso e ombros para trás, na tentativa de manter a postura vertical apesar da atrofia de músculos extensores de quadril [9].

Durante a fase deambulante, o paciente apresenta uma marcha anserina, na qual há uma grande movimentação do quadril associada à lordose acentuada, resultante da fraqueza da cintura pélvica. Devido às retrações tendinosas da porção posterior da coxa e do tornozelo, a criança pode andar nas pontas dos pés [10].

Assim como em outras distrofias musculares, ocorre fraqueza da musculatura respiratória, o que leva a redução da expansibilidade, a uma hipoventilação e a uma tosse ineficiente. Essas características tornam os pacientes extremamente vulneráveis à atelectasias e infecções pulmonares [11].

Apesar de a maioria dos acometidos pela DMD irem a óbito devido a complicações pulmonares, constatou-se que 20% das mortes ocorrem por causas cardíacas, muitas vezes em decorrência de disfunções ventriculares [7]. A literatura relata que o acometimento cardíaco ocorre paralelamente ao acometimento dos músculos estriados esqueléticos [12,13].

Um outro achado menos discutido é o retardo mental (RM) presente em cerca de 30% dos pacientes. Essa incidência é consideravelmente alta quando comparada à prevalência na população em geral, que é de 10%. Também se observam comorbidades psiquiátricas, tais como, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade [14].

Por ser uma doença que não apresenta cura, o tratamento deve envolver uma abordagem multidisciplinar, pois apesar de ser principalmente paliativo, propicia uma melhora da qualidade de vida, prevenindo complicações precoces e estimulando o máximo de independência nas atividades de vida diária desses pacientes.

## Metodologia

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura dos últimos 10 anos. O levantamento de dados publicados foi realizado por meio de pesquisa de artigos nas bases de dados: Lilacs, PubMed, ScienceDirect, Scielo e ISI Web of Knowledge databases, bem como utilização de livros didáticos, revistas e jornais científicos.

## 1. Etiologia e Patogênese

Vários mecanismos estão envolvidos na fisiopatologia desta doença. A anormalidade genética na DMD está presente na banda 1 da região 2 do braço curto do cromossomo X (banda Xp21). Este gene é atualmente o maior já descoberto, medindo aproximadamente 2.4 megabases (Mb) de DNA, ou seja, cerca de 1% do total do cromossomo X. O gene apresenta mais de 2,6 milhões de pares de bases e 79 éxons, codificando a proteína denominada distrofina. Devido ao grande tamanho e complexidade do gene, é bastante elevada a taxa de mutação, deleções ou duplicações, as quais resultam na leitura errada e/ou parada prematura da transcrição gênica e/ou codificação anormal dessa proteína [8,2].

A distrofina é uma proteína de massa molecular relativa de 427 kilodaltons (kDa), presente na superfície citoplasmática do sarcolema, fazendo parte do citoesqueleto subsarcolemal, que conecta os miofilamentos a um complexo de glicoproteínas da membrana celular. Os estudos bioquímicos relatam sua ausência ou pequena concentração em músculos distróficos em pacientes com DMD [6]. A expressão da distrofina muscular é regulada de acordo com as etapas do desenvolvimento e é expressa primeiramente nos somitos embrionários, participando do processo de miogênese [15].

O complexo distrofina-glicoproteínas – CDG, expresso em alta concentração no músculo estriado esquelético, conecta o citoesqueleto da fibra muscular (actina) à matriz extracelular e é constituído por proteínas sarcolemais [16]. A distrofina é considerada um dos componentes centrais do CDG, sendo que sua ausência modifica a expressão de várias outras, supondo a interdependência da distrofina com esse complexo [5].

Sugere-se que a distrofina, unida às proteínas integranter, estabiliza e previne a formação de falhas no sarcolema durante os ciclos de contração e relaxamento muscular, mantendo assim a integridade da fibra muscular. Dessa forma, uma deficiência na expressão desta, compromete a expressão e organização das demais proteínas, promovendo a deterioração da fibra, diante de uma lesão [16]. Uma deficiência na síntese de distrofina promoveria uma fragilidade da fibra muscular, tornando-a suscetível à lesão e à necrose. Microlesões na membrana facilitam o influxo de cálcio, levando a uma ativação de proteases que promovem autodigestão do sarcoplasma. Posteriormente, os macrófagos alcançam o tecido e removem o material necrótico por fagocitose. Após a fagocitose, células satélites são ativadas e se proliferam, induzindo regeneração das fibras musculares [17]. A capacidade regenerativa, contudo, declina acentuadamente a partir de 3 anos de idade, quando então as fibras necróticas passam a ser substituídas por tecido fibro-adiposo. Quando esse processo atinge os músculos da respiração, em especial o diafragma, uma grande parte dos pacientes vai a óbito por insuficiência respiratória [9,18].

Além de se expressar em todos os tipos de músculos, a distrofina também se expressa no sistema nervoso central. Isso ocorre porque a transcrição do gene da distrofina é controlada por três promotores independentes e tecido-específicos, o promotor cerebral, o muscular e o de Purkinje [5]. Esses promotores transcrevem diferentes isoformas de distrofina, Dp427m, Dp427c e Dp427p, respectivamente [19]. Existem ainda outros promotores internos do gene da distrofina que levam à isoformas de tamanho parcial, 260 kDa (DP260), 140 kDa (DP140), 116 kDa (DP116), and 71 kDa (DP71) [5].

Déficits cognitivos e problemas de comportamento são mais frequentes em pacientes com as isoformas Dp140 e Dp71 mutadas. Essas isoformas se expressam no cérebro em altas quantidades, principalmente a Dp71, e são componentes estruturais de neurônios, células gliais e células de Schwann [20].

A função da distrofina no sistema nervoso central ainda não foi totalmente elucidada. Entretanto sugere-se que essa proteína tenha um papel na neurogênese, na migração neuronal e na diferenciação celular durante a formação do sistema nervoso central e que module a integridade dos terminais sinápticos, a plasticidade sináptica e a integração do sinal celular [21].

## 2. Diferentes respostas do músculo estriado esquelético à DMD

Na DMD, tanto a musculatura do tronco quanto a apendicular apresentam-se comprometidas pela necrose das fibras musculares. Entretanto, os músculos intrínsecos da laringe, com exceção do cricotireóideo, e os músculos extra-oculares (EOMs) apresentam-se protegidos da mionecrose [22].

Os EOMs e os músculos intrínsecos da laringe apresentam diferenças anatômicas e fisiológicas em relação aos demais músculos esqueléticos como tempo de contração-relaxamento rápido, cadeia pesada de miosina do tipo extra-ocular, adição

continua de mionúcleos e expressão diferenciada de proteínas do CDG [23].

Uma das possibilidades para explicar a proteção contra a mionecrose dos EOMs distróficos pode estar diretamente relacionada a propriedades específicas desses músculos, como o pequeno diâmetro da fibra, a origem embriológica, tipo da fibra muscular, padrão de inervação e organização da junção neuromuscular, preservação da beta-distroglicana (b-DG) e aumento da utrofina, que apresenta estrutura e função homóloga à distrofina [24]. Como a utrofina e a distrofina apresentam as mesmas proteínas associadas (detroglicanas, sarcoglicanas e sintrofinas), sugeriu-se que a utrofina poderia compensar a deficiência da distrofina [25].

Outra possível explicação para essa proteção é a habilidade intrínseca desses músculos de manter a homeostase do  $Ca^{2+}$ , através do aumento de proteínas reguladoras do cálcio, como a calmodulina, SERCA1 e calsequestrina [22]. Contudo, ainda não estão esclarecidos os mecanismos pelos quais os músculos extra-oculares e intrínsecos da laringe mantêm a homeostase do cálcio.

### 3. Diagnóstico

O diagnóstico é estabelecido através do quadro clínico, história familiar, exames laboratoriais, genéticos, moleculares e biópsia muscular [9].

O aparecimento dos primeiros sintomas, como a fraqueza muscular progressiva e a história familiar proporcionam a informação essencial para o diagnóstico da DMD, juntamente com os níveis séricos elevados da enzima creatinoquinase (CK). Existe a possibilidade de diagnóstico imediatamente após o nascimento, através da análise sanguínea dessa enzima colhida do cordão umbilical do recém-nascido, indicando o comprometimento da musculatura esquelética [26].

A creatinoquinase está presente no tecido muscular, coração e cérebro. O seu aumento na corrente circulatória está relacionado à degeneração das fibras musculares, processo progressivo e contínuo na DMD. Outras enzimas como aspartato aminotransferase (AST), alanino aminotransferase (ALT), desidrogenase láctica (LDH) e alcalino fosfatase (ALP) também sofrem aumento sérico no início da doença. Dentre as enzimas, a mais importante continua sendo a CK, e todas tendem a apresentar diminuição sérica com a evolução da doença, devido à perda progressiva da massa muscular [27].

Também pode ser realizada a marcação imunohistoquímica, utilizando-se anticorpo monoclonal antidistrofina (que não apresente reação cruzada com  $\beta$ -espectrina,  $\alpha$ -actinina e utrofina). Esse anticorpo se ligará ao sarcolema das fibras musculares normais e haverá marcação. Porém, em casos de DMD, haverá ausência de marcação, pois o anticorpo não se ligará. A determinação da quantidade e da distribuição da distrofina pela coloração imunohistoquímica pode confirmar a presença de distrofinopatia [28,29].

Com a evolução das técnicas de diagnósticos e a descoberta do gene da distrofina, a biologia molecular permite diagnósticos muito mais seguros e precisos, inclusive permite confirmar que as mutações mais comuns na distrofina são deleções intragênicas que correspondem a 65% das alterações e que, além das deleções, existem duplicações que podem ocorrer, não em um *locus* específico, mas em praticamente qualquer ponto do gene da distrofina [28,30].

A análise laboratorial pode ser utilizada para a confirmação de um diagnóstico clínico de DMD e testes pré-natal. Testes para diagnóstico da distrofina envolvem variedade de metodologias, incluindo: PCR multiplex, Southern blot, MLPA, DOVAM-S e SCAIP; entretanto, esses métodos são trabalhosos, custosos e não detectam duplicação no gene da distrofina. A hibridização genômica de alta resolução (CGH) demonstrou ser capaz de detectar deleções e duplicações no gene da distrofina [30]. O diagnóstico pré-natal não invasivo da DMD é possível pela tecnologia de sequenciamento paralelo massivo feito a partir do DNA fetal presente no plasma materno [31].

### 4. Modelos experimentais no estudo da DMD

Existem mais de 60 modelos animais naturais e laboratoriais utilizados para estudos acerca da DMD no mundo [32]. Atualmente, o modelo animal da DMD mais utilizado é o camundongo *mdx* [33].

Apesar de apresentarem algumas características diferentes em relação à distrofia muscular humana, em termos de severidade e persistência da miopatia, o *mdx* é de fácil manutenção e disponibilidade, sendo o modelo experimental da DMD mais empregado para se estudar a biologia dos músculos esqueléticos distróficos, mecanismos das distrofinopatias e desenvolvimento de terapias [33,34]. Assim como os pacientes com

DMD, os camundongos mdx exibem danos progressivos da musculatura cardíaca, com cardiomiopatia, porém, menos severa do que a observada em humanos [35].

O mdx foi descoberto há mais de 30 anos e muito do que se sabe hoje sobre a fisiopatologia da DMD deve-se aos estudos realizados com esses animais [36].

Os peixes tropicais zebrafish estão sendo cada vez mais utilizados em estudos de distrofia muscular por possuírem características importantes como tamanho compacto, fecundação externa e desenvolvimento externo do embrião, alta capacidade reprodutiva, tratabilidade genética, transparência do embrião e baixo custo de manutenção diário. Além disso, o zebrafish tem 70% de seus genes semelhantes aos genes humanos. Dessa forma, esse modelo animal traz grandes vantagens na identificação de genes da DMD e no estudo de possíveis terapias [8,37].

## 5. Tratamento

### *Tratamento medicamentoso*

A grande vantagem do tratamento farmacológico é que as drogas têm uma ação sistêmica, alcançando todos os músculos do paciente, sendo esse um fator muito importante no tratamento da distrofia muscular de Duchenne. Entretanto, muitas das drogas utilizadas têm diversos efeitos colaterais e o desenvolvimento e teste de novas drogas é uma tarefa complexa [38].

### **Corticoterapia**

O tratamento medicamentoso objetiva prolongar a sobrevivência do paciente, retardando a progressão da doença. Os corticóides têm sido utilizados visando à melhora da força muscular, o retardo da velocidade de degeneração muscular e o aumento da capacidade pulmonar e cardíaca [39]. Prednisona e deflazacort são os glicocorticóides mais utilizados no tratamento da DMD [40].

O mecanismo de ação dos corticosteroides ainda é obscuro, mas as teorias são de que provavelmente participam da modulação de vários eventos celulares como inflamação, apoptose, regulação da concentração intramuscular de cálcio e miogênese. Há também teorias de que eles aumentam a expressão de distrofina, utrofina, níveis musculares de creatina e taurina, alteram os níveis de RNAm dos genes do sistema imune e interferem na transmissão neuromuscular [20,40].

As grandes desvantagens dos corticóides são os efeitos colaterais graves, dentre eles, a osteoporose, catarata, ganho de peso, resistência à insulina, alterações de comportamento, fácies cushingoide, distúrbios de crescimento e hipertensão arterial [41].

### **Gentamicina**

A gentamicina é um antibiótico da classe dos aminoglicosídeos que é capaz de aumentar os níveis de distrofina no organismo. Esse antibiótico reduz a capacidade da célula de detectar mutações no RNA e, dessa maneira, o gene da distrofina mutado em pacientes com DMD torna-se capaz de ser traduzido [42].

Estudos clínicos demonstraram que seu uso prolongado pode apresentar alguns efeitos colaterais e tóxicos, dentre eles, danos renais [43].

### **Utrofina**

A utrofina é uma proteína muito semelhante à distrofina tanto em estrutura quanto em função, apresentando 80% de similaridade na sequência de aminoácidos [44]. Expressa-se no sarcolema durante o desenvolvimento fetal e é progressivamente substituída pela distrofina. No adulto, a utrofina está presente na junção neuromuscular, na junção miotendínea e também no sarcolema de miofibras regeneradas. Em pacientes com DMD, a sua concentração é naturalmente aumentada nas áreas de regeneração muscular [45]. O aumento da expressão de utrofina a partir de terapias genéticas e farmacológicas é considerado um tratamento muito promissor por levar a uma melhora da função contrátil do músculo e redução da distrofia muscular [8].

### *Terapia com células-tronco*

Terapias com células-tronco para tratamento de DMD podem ser autólogas ou alogênicas. Nas terapias autólogas, as células-tronco são retiradas do paciente com DMD, alteradas geneticamente *in vitro* para restaurar a expressão de distrofina e

reimplantadas no mesmo paciente. Nas terapias alogênicas, as células-tronco são retiradas de um indivíduo com expressão normal de distrofina e, em seguida, implantadas em um paciente com DMD [20].

As populações de células-tronco que foram mais estudadas para terapia em DMD incluem células-tronco embrionárias, células satélite, células-tronco derivadas do músculo, células periféricas, células-tronco derivadas da medula óssea, mesangioblastos, células-tronco derivadas de tecido adiposo, células CD133+ derivadas do músculo ou sangue e pericitos [8]. O progenitor multipotente mais promissor é o mesangioblasto, por ser facilmente isolado dos vasos sanguíneos e pela sua capacidade de transmigração arterial [46].

### ***Terapia gênica***

A terapia gênica visa introduzir o gene ausente da distrofina ou substituir o gene defeituoso usando, para isso, vários vetores [20]. O vetor mais promissor é o vírus adeno-associado (AAV), por ser não patogênico, estável em células que comumente não se replicam, como é o caso dos músculos, e por possuir sorotipos que apresentam tropismo por músculos (AAV1, AAV6, AAV8 e AAV9). Entretanto, o gene da distrofina é muito grande e excede a capacidade de transporte do AAV. O desenvolvimento de minidistrofinas e microdistrofinas através da deleção de regiões de códons não essenciais foi uma solução encontrada para esse problema [46].

### ***Terapia com oligonucleotídeos antisense/ Terapia exon skipping***

Exon skipping é um tratamento molecular em que oligonucleotídeos antisense são introduzidos no paciente e se ligam a locais específicos do pré-RNA mensageiro do gene da distrofina, resultando na remoção de éxons mutados [47]. Dessa forma, a sequência proteica final da distrofina será incompleta, porém mais funcional [20].

### ***Tratamento fisioterapêutico***

O tratamento fisioterapêutico é fundamental para a manutenção e até melhora da força muscular e da amplitude do movimento, diminuir o desenvolvimento de contraturas, prevenir as complicações respiratórias, alterações posturais, deformidades e promover a independência na realização das atividades de vida diária [48,49].

Não há consenso na literatura quanto à indicação de exercícios físicos para pacientes com DMD, pois há um debate sobre seus efeitos benéficos e danosos sobre a fibra muscular. Exercícios físicos de alta intensidade levam a um aumento do influxo de cálcio e da produção de radicais livres, acelerando o processo degenerativo da fibra muscular em pacientes com DMD [50]. Por outro lado, exercícios de baixa intensidade e regulares diminuem o estresse oxidativo, estimulam a síntese proteica no músculo e a biogênese mitocondrial, ajudando a evitar a atrofia, a contratura e a perda da função muscular [51,52].

A combinação de alongamentos ativo-assistidos e passivos dos músculos e tendões diariamente minimizam as contraturas e deformidades e ajudam na manutenção do comprimento muscular [53,54].

A fisioterapia também pode ajudar o paciente com DMD com as órteses, principalmente de membros inferiores (joelho-tornozelo-pé e quadril-joelho-tornozelo-pé). Essas órteses têm por finalidade minimizar o aparecimento de contraturas e prolongar a independência funcional do paciente [49].

## **6. Conclusão:**

Sendo considerada uma doença genética ainda incurável, é muito importante que o diagnóstico se dê o mais cedo possível. Faz-se necessária uma avaliação rigorosa individual e acompanhamento diário destes pacientes por uma equipe multidisciplinar, idealmente composta por médicos, enfermeiros pediátricos, assistente social, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, psicólogo, fonoaudiólogo e nutricionista, visto que as complicações da doença se dão em diversos campos.

Dependendo de cada caso, a administração de fármacos que podem trabalhar em conjunto com os cuidados paliativos, possibilita uma melhoria na qualidade de vida do paciente. Assim, essa equipe deve estabelecer um programa adequado de tratamento que vise o prolongamento da sobrevida, porém com boa qualidade de vida.

## **Referências**

1. Nussbaum RL, Thompson & Thompson: *Genética Médica*. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2008.
2. Sarlo LG, Silva AFA, Medina-Acosta E. Diagnóstico molecular da distrofia muscular Duchenne. *Revista Científica da FMC*. 2009; 4(1): 02-09.
3. Yiu EM, Kornberg AJ. Duchenne muscular dystrophy. *Neurol India*. 2008; 56: 236-47. DOI: 10.4103/0028-3886.43441
4. Giliberto F, Radic CP, Luce L, Ferreiro V, de Brasi C, Szijan I. Symptomatic female carriers of Duchenne muscular dystrophy (DMD): Genetic and clinical characterization. *Journal of the neurological sciences*. 2014; 336(1-2): 36-41. DOI: 10.1016/j.jns.2013.09.036
5. Constantin B. Dystrophin complex functions as a scaffold for signalling proteins. *Biochimica et Biophysica Acta – Biomembranes*. 2014; 1838(2): 635-42. DOI: 10.1016/j.bbamem.2013.08.023
6. Goldstein JA, McNally EM. Mechanisms of muscle weakness in muscular dystrophy. *The journal of general physiology*. 2010; 136(1): 29. DOI: 10.1085/jgp.201010436
7. Darras BT, Miller DT, Urion DK. Dystrophinopathies. *GeneReviews*. 2014.
8. Liew WM, Kang PB. Recent developments in the treatment of Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2013; 6(3): 147-60. DOI: 10.1177/1756285612472386
9. Moraes FM, Fernandes RCSC, Medina-Acosta E. Distrofia Muscular de Duchenne: relato de caso. *Revista Científica da FCM*. 2011; 6(2): 11-15.
10. Porto CC. *Semiologia médica*. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
11. Meier T, Rummey C, Leinonen M, Spagnola P, Mayer OH, Buyse GM. Characterization of pulmonary function in 10–18 year old patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders Journal*. 2017; 27(4): 307-14. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.12.014
12. Thrush PT, Allen HD, Viollet L, Mendell JR. Re-examination of the electrocardiogram in boys with Duchenne muscular dystrophy and correlation with its dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol*. 2009; 103(2): 262-5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.08.064
13. Takami Y, Takeshima Y, Awano H, Okizuka Y, Yagi M, Matsuo M. High incidence of electrocardiogram abnormalities in young patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Neurol*. 2008; 39(6): 399-403. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.08.006
14. Nardes F, Araújo AP, Ribeiro MG. Mental retardation in Duchenne muscular dystrophy. *Jornal de Pediatria (Rio de Janeiro)*. 2012; 88(1): 6-16. DOI: 10.2223/JPED.2148
15. Merrick D, Stadler LK, Lerner D, Smith J. Muscular dystrophy begins early in embryonic development deriving from stem cell loss and disrupted skeletal muscle formation. *Disease models and mechanisms*. 2009; 2(7-8): 374-88. DOI: 10.1242/dmm.001008

16. Lawler JM. Exacerbation of pathology by oxidative stress in respiratory and locomotor muscles with Duchenne muscular dystrophy. *The Journal of Physiology*. 2011; 589(Pt 9): 2161-70. DOI: [10.1113/jphysiol.2011.207456](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.207456)

17. Ennen JP, Verma M, Asakura A. Vascular-targeted therapies for Duchenne muscular dystrophy. *Skeletal Muscle*. 2013; 3(1): 9. DOI: [10.1186/2044-5040-3-9](https://doi.org/10.1186/2044-5040-3-9)

18. Raboni TECR, Silva MFM, Pfeifer LI. Intervenção Terapêutica Ocupacional junto à criança com Distrofia Muscular de Duchenne (DMD): um estudo de caso. *Cad Ter Ocup UFSCar*. 2012; 20(1): 121-7. DOI: [10.4322/cto.2012.013](https://doi.org/10.4322/cto.2012.013)

19. Masubuchi N, Shidoh Y, Kondo S, Takatoh J, Hanaoka K. Subcellular Localization of Dystrophin Isoforms in Cardiomyocytes and Phenotypic Analysis of Dystrophin-deficient Mice Reveal Cardiac Myopathy is Predominantly Caused by a Deficiency in Full-length Dystrophin. *Experimental animals*. 2013; 62(3): 211-7. DOI: [10.1538/expanim.62.211](https://doi.org/10.1538/expanim.62.211)

20. Sienkiewicz D, Kulak W, Okurowska-Zawada B, Paszko-Patej G, Kawnik K. Duchenne muscular dystrophy: current cell therapies. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2015; 8(4): 166-77. DOI: [10.1177/1756285615586123](https://doi.org/10.1177/1756285615586123)

21. Anderson JL, Head SI, Morley JM. Duchenne muscular dystrophy and brain function. *Intech*. 2012; 5: 91-119. DOI: [10.5772/24928](https://doi.org/10.5772/24928)

22. Maranhão JB, Moreira DO, Maurício AF, Carvalho SC, Ferretti R, Pereira JA, *et al.* Changes in calsequestrin, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  and MyoD levels during the progression of skeletal muscle dystrophy in *mdx* mice: a comparative analysis of the quadriceps, diaphragm and intrinsic laryngeal muscles. *International Journal of Experimental Pathology*. 2015; 96(5): 285-93. DOI: [10.1111/iep.12142](https://doi.org/10.1111/iep.12142)

23. Ferretti R, Marques MJ, Khurana TS, Neto HS. Expression of calcium-buffering proteins in rat intrinsic laryngeal muscles. *Physiological Reports*. 2015; 3(6). DOI: [10.14814/phy2.12409](https://doi.org/10.14814/phy2.12409)

24. Smythe GM. Dystrophic pathology in the intrinsic and extrinsic laryngeal muscles in the *mdx* mouse. *J. Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 38(3): 323-36.

25. Ferretti R, Neto HS, Marques MJ. Expression of Utrophin at Dystrophin-Deficient Neuromuscular Synapses of *mdx* Mice: A Study of Protected and Affected Muscles. *The Anatomical Record*. 2010; 294(2): 283-6. DOI: [10.1002/ar.21297](https://doi.org/10.1002/ar.21297)

26. Moat SJ, Bradley DM, Salmon R, Clarke A, Hartley L. Newborn bloodspot screening for Duchenne Muscular Dystrophy: 21 years experience in Wales (UK). *European journal of human genetics*. 2013; 21(10): 1049-53. DOI: [10.1038/ejhg.2012.301](https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.301)

27. Zhu Y, Zhang H, Sun Y, Li Y, Deng L, Wen X, *et al.* Serum Enzyme Profiles Differentiate Five Types of Muscular Dystrophy. *Disease Markers*. 2015; 2015. DOI: [10.1155/2015/543282](https://doi.org/10.1155/2015/543282).

28. Bellayou H, Hamzi K, Rafai MA, Karkouri M, Slassi I, Azeddoug H, *et al.* Duchenne and Becker muscular dystrophy: contribution of a molecular and immunohistochemical analysis in diagnosis in Morocco. *J Biomed Biotechnol.* 2009; 2009: 325210. DOI: 10.1155/2009/325210
29. Na SJ, Kim WJ, Kim SM, Lee KO, Yoon B, Choi YC. Clinical immunohistochemical, western blot, and genetic analysis in dystrophinopathy. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2013; 20(8): 1099-105. DOI: 10.1016/j.jocn.2012.09.021
30. Hegde MR, Chin EL, Mulle JG, Okou DT, Warren ST, Zwick ME. Microarray-based mutation detection in the dystrophin gene. *Hum mutat.* 2008; 29(9): 1091-9. DOI: 10.1002/humu.20831
31. Yoo SK, Lim BC, Byeun J, Hwang H, Kim KJ, Hwang YS, *et al.* Noninvasive prenatal diagnosis of duchenne muscular dystrophy: comprehensive genetic diagnosis in carrier, proband, and fetus. *Chin Chem.* 2015; 61(6): 829-37. DOI: 10.1373/clinchem.2014.236380
32. McGreevy JW, Hakim CH, Mcintosh MA, Duan D. Animal models of Duchenne muscular dystrophy: from basic mechanisms to gene therapy. *Disease Models and Mechanisms.* 2015; 8(3): 195-213. DOI: [10.1242/dmm.018424](https://doi.org/10.1242/dmm.018424)
33. Fairclough RJ, Bareja A, Davies KE. Progress in therapy for Duchenne muscular dystrophy. *Exp Physiol.* 2011; 96(11): 1101-13. DOI: 10.1113/expphysiol.2010.053025.
34. Grounds MD, Radley HG, Lynch GS, Nagaraju K, De Luca A. Towards developing standard operating procedures for pre-clinical testing in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Neurobiol Dis.* 2008; 31(1): 1-19. DOI: 10.1016/j.nbd.2008.03.008
35. [Taniguti AP](#), [Pertille A](#), [Matsumura CY](#), [Neto SH](#), [Marques MJ](#). Prevention of muscle fibrosis and myonecrosis in mdx mice by suramin, a TGF-beta1 blocker. *Muscle & nerve.* 2011; 43(1): 82-7. DOI: 10.1002/mus.21869
36. Manning J, O'Malley D. What has the *mdx* mouse model of Duchenne muscular dystrophy contributed to our understanding of this disease?. *Journal of Muscle Research and Cell Motility.* 2015; 36(2): 155-67. DOI: 10.1007/s10974-015-9406-4
37. Zorzetto R, Guimarães M. Um peixe modelo: Mais prático e barato que os roedores, o paulistinha começa a ser usado em pesquisas de neurociências e testes de medicamentos no Brasil. *Pesquisa Fapesp.* 2013; 209.
38. Pichavant C, Aartsma-Rus A, Clemens PR, Davies KE, Dickson G, Takeda S, *et al.* Current status of pharmaceutical and genetic therapeutic approaches to treat Duchenne muscular dystrophy. *Molecular Therapy.* 2011; 19(5): 830-40. DOI: [10.1038/mt.2011.59](https://doi.org/10.1038/mt.2011.59)
39. Feder D, Macedo LP, Razaboni RS, Sabo HW, Sacardo KP. Duchenne muscular dystrophy: a review of corticosteroid bases treatment. *Salud(i)Ciencia.* 2010; 17(5): 418-22.
40. Beytía ML, Vry J, Kirschner J. Drug treatment of Duchenne muscular dystrophy: available evidence and perspectives. *Acta Myologica.* 2012; 31(1): 4-8.



41. Wong BL, Rybalsky I, Shellenbarger KC, Tian C, McMahon MA, Rutter MM, *et al.* Long-Term Outcome of Interdisciplinary Management of Patients with Duchenne Muscular Dystrophy Receiving Daily Glucocorticoid Treatment. *The Journal of Pediatrics*. 2016; 182: 296-303. Doi: [10.1016/j.jpeds.2016.11.078](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.11.078)

42. Malik V, Rodino-Klapac LR, Viollet L, Mendell JR. Aminoglycoside-induced mutation suppression (stop codon readthrough) as a therapeutic strategy for Duchenne muscular dystrophy. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2010; 3(6): 379-89. DOI: [10.1177/1756285610388693](https://doi.org/10.1177/1756285610388693)

43. Selby NM, Shaw S, Woodier N, Fluck RJ, Kolhe NV. Gentamicin – associated acute kidney injury. *QJM*. 2009; 102(12): 873-80. DOI: [10.1093/qjmed/hcp143](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcp143)

44. Rodrigues M, Echigoya Y, Fukada SI, Yokota T. Current Translational Research and Murine Models For Duchenne Muscular Dystrophy. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2016; 3(1): 29-48. DOI: [10.3233/JND-150113](https://doi.org/10.3233/JND-150113)

45. Guiraud S, Squire SE, Edwards B, Chen H, Burns DT, Shah N, *et al.* Second-generation compound for the modulation of utrophin in the therapy of DMD. *Human Molecular Genetics*. 2015; 24(15): 4212-24. DOI: [10.1093/hmg/ddv154](https://doi.org/10.1093/hmg/ddv154)

46. Rodino-Klapac LR, Mendell JR, Sahenk Z. Update on the treatment of Duchenne Muscular Dystrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013; 13(3): 332. DOI: [10.1007/s11910-012-0332-1](https://doi.org/10.1007/s11910-012-0332-1)

47. Muir LA, Chamberlain JS. Emerging strategies for cell and gene therapy of the muscular dystrophies. *Expert Rev Mol Med*. 2009; 11: e18. DOI: [10.1017/S1462399409001100](https://doi.org/10.1017/S1462399409001100)

48. Melo AP, Carvalho FA. Efeitos da fisioterapia respiratória na Distrofia Muscular de Duchenne - Relato de Caso. *Rev Neurocienc*. 2011; 19(4): 686-93.

49. Fernandes NA, Troise DC, Fávero FM, Fontes SV, Oliveira ASB. A Importância das Órteses de Membros Inferiores na Distrofia Muscular de Duchenne. *Rev Neurocienc*. 2012; 20(4): 584-7. DOI: [10.4181/RNC.2012.20.701.4p](https://doi.org/10.4181/RNC.2012.20.701.4p)

50. Zuo L, Pannell BK. Redox Characterization of Functioning Skeletal Muscle. *Frontiers in Physiology*. 2015; 6: 338. DOI: [10.3389/fphys.2015.00338](https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00338)

51. Hyzewicz J, Ruegg UT, Takeda S. Comparison of Experimental Protocols of Physical Exercise for mdx Mice and Duchenne Muscular Dystrophy Patients. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2015; 2(4): 323-42. DOI: [10.3233/JND-150106](https://doi.org/10.3233/JND-150106)

52. Jansen M, Groot IJM, Alfen N, Geurts ACH. Physical training in boys with Duchenne Muscular Dystrophy: the protocol of the No Use is Disuse study. *BMC Pediatrics*. 2010; 10: 55. DOI: [10.1186/1471-2431-10-55](https://doi.org/10.1186/1471-2431-10-55)

53. Nakamura K, Kodama T, Mukaino Y. Effects of Active Individual Muscle



Stretching on Muscle Function. J Phys Ther Sci. 2014; 26(3) 341-4.  
DOI: [10.1589/jpts.26.341](https://doi.org/10.1589/jpts.26.341)

54. 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. DOI: 10.1016/S1474-  
4422(09)70272-8