

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE: DA ORIGEM AO TRATAMENTO

Marcelo Kaique de Moraes¹, Thalita Rocha²

¹Aluno da Universidade São Francisco, Bragança Paulista, São Paulo, Brazil

²Profa. Dra. da Universidade São Francisco, Bragança Paulista, São Paulo, Brazil

Autor correspondente:

Marcelo Kaique de Moraes

Laboratório Multidisciplinar de Pesquisa

Universidade São Francisco

Endereço Avenida São Francisco de Assis, 218, Jardim São José

Bragança Paulista, São Paulo, Brasil

CEP: 12916-900

E-mail: marcelo.kaique-moraes@outlook.com

RESUMO

As Distrofias Musculares compreendem um grupo de doenças no qual os músculos estriados esqueléticos degeneram de forma progressiva. Dentre as principais Distrofias Musculares de grande incidência que atingem os seres humanos encontra-se a Distrofia Muscular de Duchenne (DMD). A DMD é uma doença neuromuscular de origem genética, recessiva, ligada ao cromossomo X, que afeta praticamente apenas crianças do sexo masculino (1:3500). A doença se dá pela alteração no braço curto do cromossomo X na região Xp21, onde se encontra o gene da proteína distrofina. Esta proteína faz parte da composição do citoesqueleto sarcolêmico e confere integridade e estabilidade a membrana muscular (sarcolema). Os pacientes portadores de DMD apresentam alterações musculares do tipo necrose, com substituição do tecido muscular por tecido adiposo e/ou conjuntivo (fibrose) no local afetado e, conseqüente, alterações físicas progressivas representadas por deformidades osteoarticulares, pseudo-hipertrofia e dificuldade de locomoção. A doença não tem cura e, até o momento, os indivíduos portadores de DMD apresentam expectativa de vida de média de 20 anos. O presente trabalho teve como finalidade realizar uma revisão de literatura com a intenção de caracterizar as atuais terapias utilizadas no tratamento da DMD, bem como possíveis terapias alternativas e/ou adjuvantes. Foram analisados os artigos científicos publicados entre os anos de 1999 e 2017, nas bases de dados da PubMed, Scielo, Base Acervos do Sistema de Bibliotecas Unicamp e Google Acadêmico utilizando-se os descritores “Duchenne Muscular Dystrophy” e “pharmacologic treatment”. O tratamento da DMD atualmente baseia-se no uso de corticoides e terapias associadas, com a intenção de melhorar o suporte nutricional às fibras musculares, diminuir a inflamação local e auxiliar na regeneração tecidual. Embora haja uma gama de tratamentos para portadores de DMD, todos são de caráter paliativos, oferecendo ao paciente uma melhor qualidade de vida, sem garantia de cura.

Palavras-Chave: distrofia, Duchenne, histopatologia, tratamento, revisão.

ABSTRACT

Muscular Dystrophies comprise a group of diseases in which the striated skeletal muscles progressively degenerate. Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) is one of the most important muscular dystrophies that affect humans. DMD is a genetic, recessive, X-linked, neuromuscular disease that affects practically only male children (1: 3500). The disease is caused by the mutation in the short arm of the X chromosome in the Xp21 region, where the dystrophin protein gene is found. This protein is part of the sarcolemic cytoskeleton and important for the integrity and stability of the muscular membrane (sarcolemma). DMD patients present muscle-type necrosis, muscle tissue replacement by adipose and / or connective tissue (fibrosis) and, consequently, progressive physical alterations represented by osteoarticular deformities, pseudohypertrophy and difficulty in locomotion. The disease has no cure and individuals with DMD have an average life expectancy of 20 years. The aim of the present study was to carry out a literature review to characterize the current therapies used in the treatment of DMD, as well as possible alternative and / or adjuvants therapies. Scientific articles published between 1999 and 2017 were analyzed in the databases of PubMed, Scielo, Base Collections of the Unicamp Library System and Google Scholar using the descriptors "Duchenne Muscular Distrophy" and "pharmacologic treatment". DMD treatment is currently based on the use of corticosteroids and associated therapies, with the aim of improving muscle fibers nutritional support, reducing local inflammation and assisting tissue regeneration. Although there are a range of treatments for DMD patients, they are all palliative in nature, offering the patient a better quality of life without guarantee the cure.

Key words: dystrophy, Duchenne, histopathology, treatment, review.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Definição

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma das distrofias musculares progressiva mais comuns, com incidência aproximada de 1 para cada 3.500 nascidos vivos (VAN ESSEN *et al*, 1997; ENGEL, 2003). É uma doença neuromuscular de origem genética, ligada ao cromossomo X, afetando praticamente apenas crianças do sexo masculino (KUNKEL L.M., 1986; MÔNACO A. P., 1986). Nas mulheres a duplicidade do cromossomo X compensa o cromossomo que apresenta o gene alterado (ZATS, 2002), excepcionalmente nos casos em que há Síndrome de Turner (45, X) ou quando os 2 cromossomos X forem afetados (SOUZA *et al.*, 2015). Sabe-se que cerca de 2/3 de todos os casos de DMD são herdados da mãe, “portadora assintomática do gene”; no 1/3 restante dos casos, ocorre uma “nova mutação” na criança com distrofia, sem que o gene tenha sido herdado (CONTE, 2003; PARTRIDGE, 2003; PARTRIDGE, 2003).

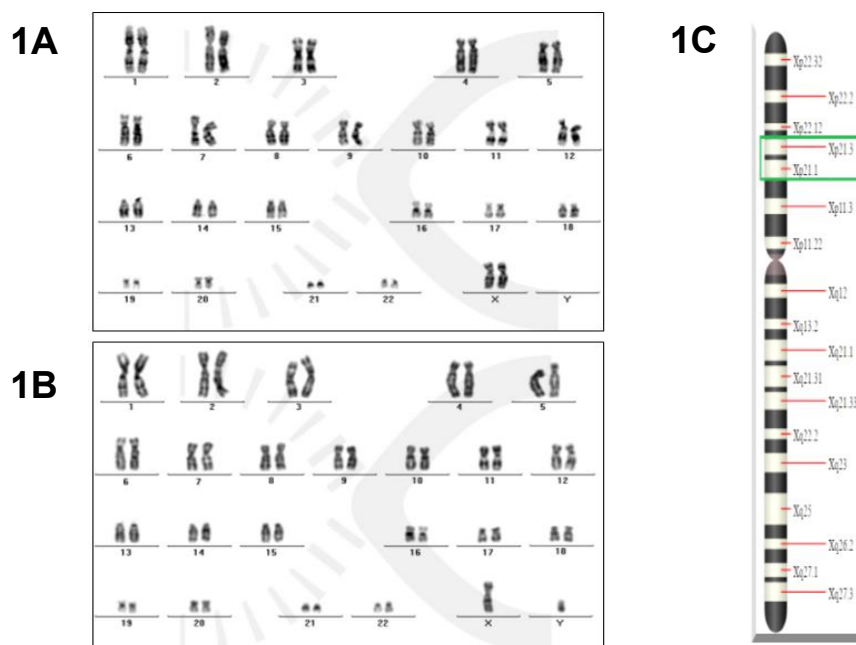


Figura 1: A) Cariótipo normal feminino; B) Cariótipo normal masculino; C) Cromossomo X ampliado. Detalhe para o locus (Xp213, Xp211) do gene da distrofina que é afetado na DMD.

O gene responsável pela DMD possui 2.400kb, 79 éxons, 7 promotores tecido-específicos diferentes e 2 sítios de poliadenilação, tratando-se do maior gene do genoma humano, o qual codifica a proteína citoesquelética distrofina. Este gene se localiza no braço curto do cromossomo X, em Xp21 (BRASILEIRO, 2000; HARRISON, 1991; MURRAY *et al.*, 2002) e foi primeiramente isolado em 1986 (KUNKEL, 1986; MÔNACO *et al.*, 1986). Entre os danos ao cromossomo X, 5% envolvem a duplicação do gene e 30% mutações pontuais (30%). A mutação gênica mais comum, que acomete 65% dos casos, é uma deleção do mesmo (BRASILEIRO, 2000; CONTE, 2003; HARRISON, 1991; MURRAY *et al.*, 2002) implicando na não expressão da proteína distrofina; sua ausência acarreta as alterações musculares frequentemente observadas (KUNKEL, 1986; MÔNACO, 1986).

1.1.1 Distrofina e complexo distrofina-glicoproteína

A distrofina é uma proteína de massa molecular de 427 kDA presente no citoesqueleto sarcolêmico que confere integridade e estabilidade ao sarcolema, ligando a actina do citoesqueleto à matriz extracelular e os filamentos de F-actina a um complexo de glicoproteínas no sarcolema. Este complexo de proteínas, juntamente com a distrofina, formam o denominado complexo distrofina-glicoproteína (SUNADA, 1995; MOCKTON, 1982). Sua ausência leva ao rompimento do sarcolema e, conseqüentemente, à alteração do mecanismo normal da liberação controlada do cálcio, indispensável para a contração da fibra muscular (COTRAN, 1991; PETROF *et al.*, 1993) e, posterior, necrose da fibra muscular.

Compondo sua estrutura a distrofina compreende quatro domínios distintos: onde o primeiro corresponde a uma das extremidades da proteína possuindo um radical NH₂, sendo denominado de amino-terminal; o segundo e maior domínio corresponde a um segmento em forma de bastão; o terceiro é um domínio rico em cisteína; e o quarto domínio corresponde à outra extremidade da distrofina e possuindo um radical –COOH, sendo chamado de carboxi-terminal (ERVASTI, 2007). Além da distrofina, as outras proteínas que fazem parte deste complexo sendo elas as: distroglicanas

(α e β), sarcoglicanas (α , β , γ e δ), sarcospan, distrobrevina (α) e sintrofinas ($\alpha 1$ e $\beta 1$) (DURBEEJ, 2002).

A α -distroglicana está situada no espaço extracelular, onde se liga à laminina-2 da lâmina basal e à β -distroglicana, sendo esta uma proteína transmembrana. A β -distroglicana se mostra como forma de ligação entre a α -distroglicana e a distrofina (WATCHKO, 2002). O conjunto das sarcoglicanas é formado por quatro subunidades de proteínas transmembrana: α , β , γ e δ -sarcoglicanas, que se interligam e funcionam como uma proteína única. As sarcoglicanas se ligam à α -distroglicana (OZAWA *et al.*, 2005).

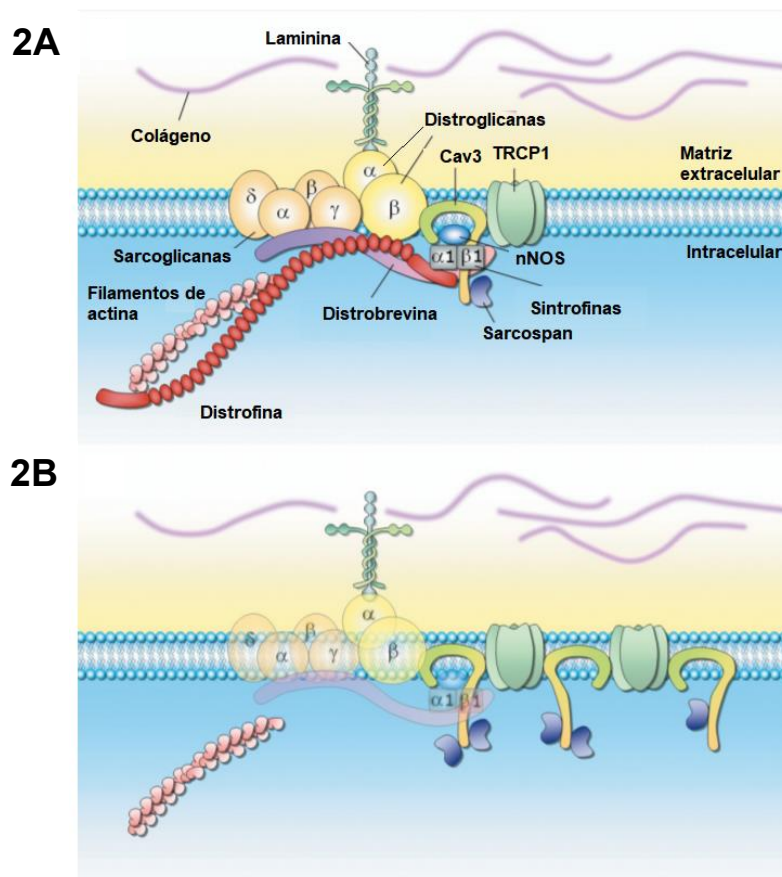


Figura 2: A) Esquema do sarcolema mostrando o complexo que envolve a proteína distrofina; **B)** Esquema evidenciando a ausência da proteína distrofina e, conseqüentemente, do complexo proteico.

As sintrofinas são proteínas intracelulares que, em células musculares, existem na forma das subunidades $\alpha 1$ e $\beta 1$. Ambas se ligam diretamente ao terminal C da distrofina (STRAUB;

CAMPBELL, 1997; JONES *et al.*, 2003). A $\alpha 1$ -sintrofina também se liga à enzima óxido nítrico sintase neuronal (*neuronal nitric oxide synthase* - nNOS). A nNOS representa a isoforma da óxido nítrico sintase (*nitric oxide synthase* - NOS) encontrada em maior quantidade no músculo esquelético, apesar de pequenas quantidades das isoformas endotelial (*endothelial nitric oxide synthase* - eNOS) e induzível (*inducible nitric oxide synthase* - iNOS) também sejam encontradas. Em fibras musculares, a nNOS se encontra próxima ao sarcolema, ligada à $\alpha 1$ -sintrofina e além de também ser encontrada livre no citosol. Em ausência da distrofina, esta enzima encontra-se somente no citosol e sua quantidade total é reduzida, assim como sua atividade e a produção de óxido nítrico (NO) (RANDO, 2001).

No tecido muscular esquelético, o NO está relacionado com o gerenciamento do fluxo sanguíneo de modo adequado para o tecido muscular durante a contração, com a dispensação do íon Ca^{+2} do retículo sarcoplasmático, com o metabolismo da glicose (KAMINSKI, 2001 e RANDO, 2001) além de se relacionar também com a ativação das células satélites (HOLTERMAN, 2005). Para manter-se o fluxo sanguíneo de forma adequada durante a contração, o NO tem ação na vasoconstrição simpática no músculo durante o período de contração muscular, reduzindo-a a fim de modular o fluxo sanguíneo à necessidade fisiológica do tecido. Em músculos distróficos, a ação protetora do NO se encontra deficiente e os músculos ficam sujeitos à ocorrência de isquemia durante o desempenho de suas atividades. Uma das hipóteses propostas para a mionecrose ocorrida na DMD é que esta isquemia pode desencadear eventos que resultam com a morte de fibras musculares (KAMINSKI, 2001; SANDER *et al.*, 2000).

A distrobrevina é uma proteína intracelular que se liga ao terminal C da distrofina. Esta proteína interage com a nNOS e com os canais de cálcio voltagem-dependentes (DURBEEJ, 2002).

As interações das proteínas do CDG possibilitam a ligação do citoesqueleto à laminina-2 da lâmina basal da matriz extracelular. Este arranjo sugere a importância da distrofina e das outras proteínas na manutenção da estabilidade mecânica do sarcolema, sendo ela uma proteína fundamental

para a integridade física da fibra muscular (ERVASTI, 1993; PETROF, 1998; LAPIDOS, 2005; ALLIKIAN, 2007).

As fibras necróticas são fagocitadas por macrófagos e, à medida que são destruídas, são substituídas por tecido fibroadiposo, caracterizando uma pseudo-hipertrofia das musculaturas envolvidas (SALDANHA *et al*, 2005).

1.1.2 Alterações morfológicas, bioquímicas e moleculares

1.1.2.1 Tecido Muscular

O tecido muscular estriado esquelético de indivíduos saudáveis apresenta-se constituído por fibras musculares alongadas, com estriação transversal, núcleos periféricos, envoltas por tecido conjuntivo (endomísio) (JUNQUEIRA E CARNEIRO, 2013).

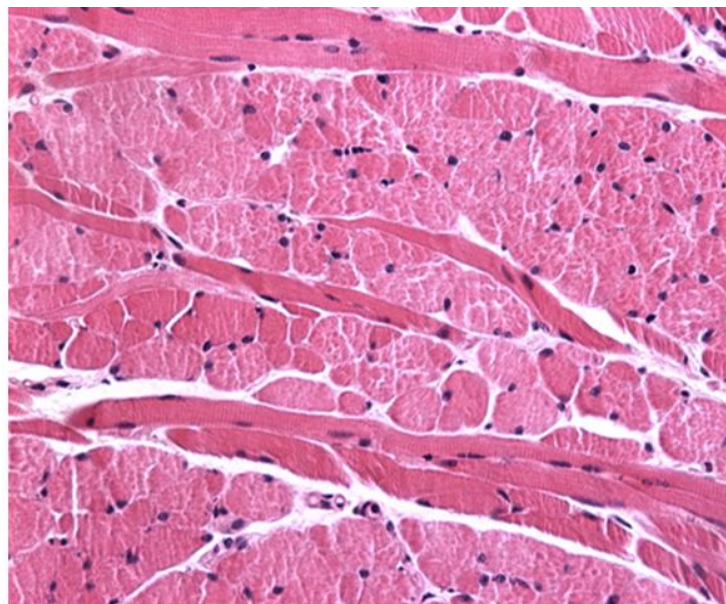


Figura 3: Imagem histológica do músculo estriado esquelético em paciente normal, com fibras hexagonais e alongadas, sarcolema e sarcoplasma intacto, e núcleos periféricos.

As alterações do tipo necrose, resultando em hipercontração dos miofilamentos e ruptura dos sarcomeros (MOHSER, 1984), podem ser encontradas nas fibras musculares estriadas esqueléticas, estriadas cardíacas e musculares lisas, além de alguns neurônios cerebrais (HARRISON, 1991).

Devido à ausência de distrofina e, conseqüentemente, perda do complexo distrofina-glicoproteína, há perda da estabilidade do sarcolema (CAPETANAKI, 1998; DECONINCK, 2007; MATSUMURA, 1994), prejudicando o posicionamento das miofibrilas, túbulos T e o retículo sarcoplasmático (BLOCH *et al*, 2002) e, conseqüentemente, a homeostase do cálcio (WHITEHEAD, 2006), levando à disfunção mitocondrial, ativação de proteases e citocinas pró-inflamatórias (TIDBALL, 2005), resultando em fibrose tecidual (SERRANO *et al*, 2011) e substituição de tecido muscular por adiposo (EMERY, 1990).

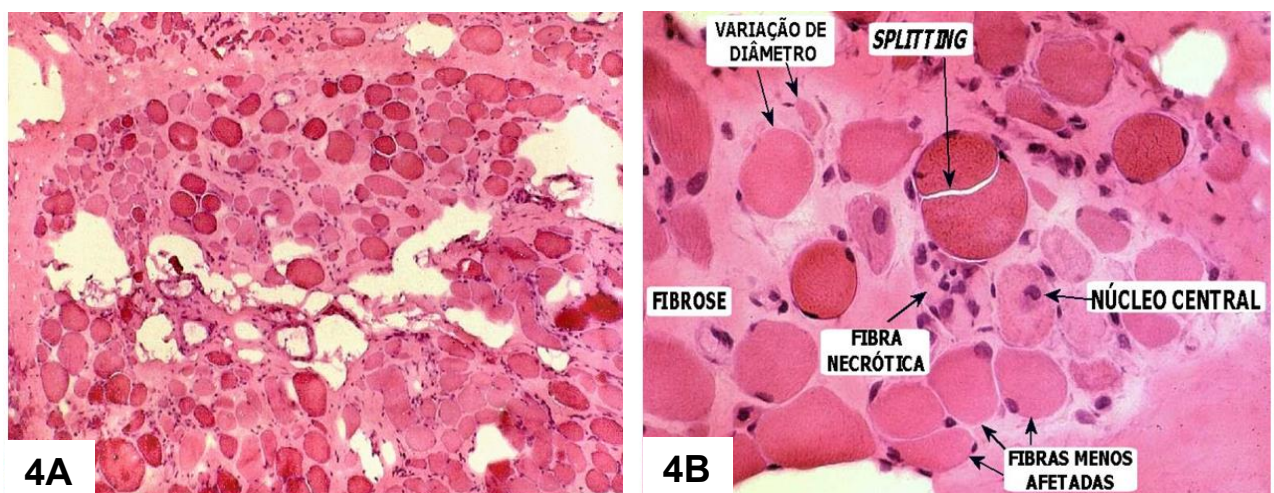


Figura 4: A) Imagem histológica do músculo estriado esquelético em paciente com DMD; B) Notar as alterações histopatológicas como fibrose, inflamação, fibras edemaciadas e hipercontraídas, *splitting* (fibra em separação) e fibras regeneradas (com núcleo central), confirmando as alterações de sarcoplasma e sarcolema, características da doença.

1.1.2.2 Junção Neuromuscular

A Junção Neuromuscular (JNM) é uma estrutura funcional denominada unidade motora e é composta por motoneurônio e fibra muscular e estriada esquelética (BRANDÃO, 2010).

Alterações estruturais também são observadas na JNM de camundongos mdx, principalmente na região pós-sináptica de fibras regeneradas, como redução no número e profundidade das dobras juncionais (TORRES E DUCHEN, 1987), distribuição irregular de acetilcolinesterase nos receptores para acetilcolina (AChRs), bem como na produção de acetilcolinesterase (LYONS E SLATER, 1991; TORRES, 1989). Tais alterações sugerem que nas fibras regeneradas há remodelação do terminal pós-sináptico (MINATEL et al., 2001).

A ausência de distrofina resulta em menor quantidade de sinapses, sendo este evento correlacionado à degeneração e fraqueza observadas no quadro clínico da doença (FERNANDES, 2015; van der PIJL, 2016).

1.2. Quadro clínico

Os portadores da DMD apresentam progressivas deformidades osteoarticulares, como a acentuação da lordose lombar, desencadeando a perda progressiva dos movimentos, afetando inicialmente os membros inferiores e posteriormente os superiores (SALDANHA *et al.*, 2005; EMERY, 1980).

A maior parte dos meninos afetados tem retardado no desenvolvimento motor (GARDNER-MEDWIN, 1978). Os pacientes têm dificuldade em subir escadas e levantar-se do chão (sinal positivo de Gowers) e assumem uma posição marcadamente hiperlordótica. O enfraquecimento e o desgaste dos músculos geralmente são simétricos acometendo os músculos proximais das extremidades inferiores, cintura pélvica, tronco e abdômen e, em menor escala, cintura escapular e proximal, e

músculos das extremidades superiores. Alguns músculos, particularmente os da panturrilha, mas também os deltoides ficam proeminentes devido a hipertrofia local. Os reflexos periféricos permanecem positivos até os estágios finais da doença, mas os reflexos do tendão proximal são perdidos, resultando na incapacidade de caminhar. Do mesmo modo, surgem deformações na coluna vertebral de formas assimétricas podendo levar a uma cifoscoliose toracolumbar rotacional, que pode ser intensificadas por contrações assimétricas nos quadris e uma inclinação pélvica ao sentar e/ou em posição para dormir (DUBOWITZ *et al.* 1978; GARDNER-MEDWIN 1980; WALTON AND GARDNER-MEDWIN 1981).

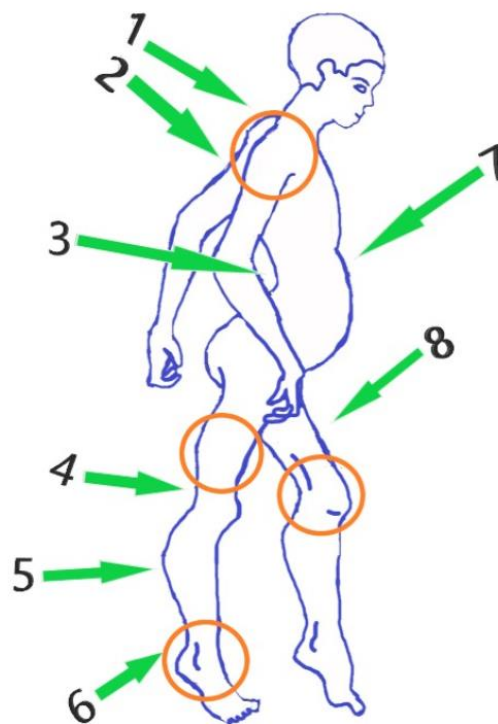


Figura 5: Representação esquemática da progressão da DMD com a sequência dos eventos degenerativos: **1 e 2)** Braços e ombros posicionados para durante a marcha; **3)** Curvatura acentuada na região lombar; **4)** Joelhos flexionados; **5)** Hipertrofia dos músculos gastrocnêmios; **6)** Tendões estendidos; **7)** Flacidez dos músculos abdominais; **8)** Flacidez dos músculos da coxa.

A pseudo-hipertrofia muscular da panturrilha é observada nos estágios iniciais da doença, como resultado da infiltração e aumento anormal de tecido intersticial adiposo em fibras musculares. Em torno dos 5 anos de idade, evidencia-se dificuldades na execução de atividades como subir escadas, dificuldades para se levantarem quando se encontram na posição de decúbito dorsal por consequência da fraqueza dos músculos extensores de quadril e do joelho, tornando necessário a realização da *manobra de Gowers*, que consiste no ato do paciente rolar quando se encontra na posição decúbito dorsal até a posição de decúbito ventral, após essa manobra, a criança empurra o solo de modo a conseguir elevar seu corpo, e então passa a escalar o próprio corpo para conseguir se levantar (CAROMANO, 1998; UNICAMP, 2017; DONEGÁ, 2017).

A maioria dos pacientes morre antes dos 20 anos, geralmente por problemas respiratórios, que evolui rapidamente para insuficiência respiratória. Porém, sabe-se que, em cerca de 10% dos casos, o óbito é decorrente de causas cardíacas, sobretudo por disfunção ventricular (GILROY, 1963). O acometimento cardíaco se dá concomitantemente ao muscular estriado esquelético, e acredita-se, por esse motivo, que os pacientes com diagnóstico recente e aqueles com mais tempo de evolução possam exibir o mesmo padrão eletrocardiográfico (THRUSH *et al.*, 2009; EMERY, 1998).

1.3 Epidemiologia

Estudos entre os anos de 1985 a 2014 demonstraram que a DMD, na população mundial, tem taxa de incidência/prevalência variando de 10,71 a 27,78 por 100000 homens e de 1 em 2500 mulheres portadoras da mutação (BEHRMAN, 2005; MAH *et al.*, 2014; SOUZA *et al.*, 2015).

1.4 Diagnóstico

O diagnóstico da DMD pode ser estabelecido por exame clínico, histórico familiar, além de exames laboratoriais, como a dosagem da CK, sendo os valores iguais ou superiores a 10.000U/L (VAN OMMEN, 1993), a análise de DNA e a biópsia muscular (EMERY, 1998; REED, 1996; PRADO, 2001; FACHARDO, 2004). As proteínas galectina-1, anexina A1, proteína 1 de interação com Reticulon-4 Cálcio cvHsp (HspB7), aBC (HspB5), regucalcina, calsequestrina, sarcalumenina e colágeno também pode ser utilizadas como possíveis marcadores para a DMD (MATSUMURA, 2012; GUEVEL, 2011; LEWIS, 2010; GUARDAN-SALMON, 2011; CARBERRY, 2012; DORAN, 2009).

Os músculos extraoculares não são afetados pela degeneração muscular possivelmente por apresentarem diferenças em sua constituição, permitindo a manutenção da homeostase de cálcio e melhor resposta ao estresse mecânico e oxidativo (MATSUMURA, 2012).

2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O tratamento da DMD atualmente baseia-se no uso de medicamentos, como a Utrofina (substituição da ausência de distrofina), medicamentos para o controle da desregulação do cálcio, do estresse oxidativo, da disfunção mitocondrial, medicamentos da via NF- κ B, agentes anti-inflamatórios, inibidores da histona desacetilase (HDAC), agentes anti-fibróticos da via TGB- β , reguladores do inibidor da miopatina do crescimento muscular, e medicamentos para tratamento de isquemia muscular, visando o tratamento paliativo, com a intensão de melhorar o suporte nutricional às fibras musculares, diminuir a inflamação local e auxiliar na regeneração de fibras (SIMON and KAY, 2017).

2.1 Anti-inflamatórios

2.1.1 Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINES)

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) estão entre os medicamentos mais prescritos no mundo para o tratamento de inflamação, dor e edema, especialmente relacionados à osteoartrites, artrite reumatoide e distúrbios músculo-esqueléticos (HOWARD, 2004) Trata-se de uma classe heterogênea de fármacos incluindo agentes inibidores da enzima ciclo-oxigenase (COX), sendo estes seletivos [COX-2, os COXIBEs (CRYER,1998); COX-1, como naproxeno e ibuprofeno (BATLOUNI, 2010) por exemplo]. ou não. Dentre os AINES destaca-se a aspirina, predominantemente utilizada, em baixas doses, no tratamento das doenças cardiovasculares e cérebro-vasculares (HOWARD, 2004).

No caso da DMD o inibidor da COX-1, naproxeno, mostrou-se ser mais efetivo, influenciando de forma diferenciada os músculos distróficos, principalmente quando utilizado nos estágios iniciais dos ciclos de degeneração/regeneração. Possivelmente, a inibição simultânea das COX-1 e 2

beneficia a recuperação do tecido muscular mais do que a inibição específica da COX-2 (ALBUQUERQUE, 2008)

O tratamento diário com outros inibidores da COX-1, aspirina e ibuprofeno, demonstrou-se eficiente na melhoria da morfologia muscular, reduzindo a infiltração de macrófagos e a necrose, porém sem alterar a porcentagem de miofibras regeneradas (SERRA *et al.*, 2012)

Apesar da importância das prostaglandinas para a resposta inflamatória e para a regeneração muscular, a utilização de fármacos inibidores da produção destas substâncias não impede a regeneração de músculos distróficos de camundongos *mdx* (ALBUQUERQUE, 2008).

2.1.2 Glicocorticóides

Os corticosteróides são atualmente usados como tratamento padrão e mostram benefício na redução de sintomas (BONIFATI, 2000; ESCOLAR, 2011; BUYSE, 2013; HEIER, 2013), como os relacionados à função cardíaca, locomotora (retardo do início da escoliose) e respiratória (GROUNDS, 2011; FALZARANO, 2015).

O tratamento crônico com Deflazacort é efetivo no retardo da progressão da fibrose miocárdica em camundongos *mdx*, sugerindo uma possível ação na DMD em humanos para minimizar a progressão da cardiomiopatia (OGGIAM, 2009; FALZARANO, 2015).

No entanto o tratamento com corticosteroides pode desencadear efeitos colaterais, como o comprometimento do crescimento de crianças com DMD e asma (HUIZANGA, 1998; WOLTERS, 1990; AVIOLI, 1993).

2.2 Antibióticos

2.2.1 Tetraciclinas

Os antibióticos pertencentes a classe das Tetraciclinas são primariamente bacteriostáticos com ação sobre bactérias gram-positivas, gram-negativas aeróbias e anaeróbias, espiroquetas, riquetsias, micoplasma, clamídias e alguns protozoários, age impedindo sua nutrição, desenvolvimento e reprodução (ANVISA, 2007; SEM, 2017).

A Doxíciclina atua, na DMD em camundongos *mdx*, no início da mionecrose, diminuindo a inflamação e a fibrose no músculo distrófico esquelético e cardíaco (PEREIRA, 2011).

2.2.2 Aminoglicosídeos

Os aminoglicosídeo, entre elas a gentamicina, inibem a produção de proteínas pelos microorganismos, levando à sua morte (ANVISA, 2007; NOVAFARMA, 2017). No caso da DMD a expressão da distrofina não foi restaurada pelo tratamento com a gentamicina, porém atuou positivamente na regeneração de músculos distróficos tanto no curso normal da doença, quanto após indução de lesão muscular (PEREZ, 2013).

2.3 Outros Fármacos

O tratamento precoce com N-acetilcisteína (NAC) diminuiu a degeneração muscular em camundongos *mdx* (PINTO, 2010).

O uso da suramina foi positivo na distrofinopatia do camundongo *mdx* idoso, atenuando os sinais da cardiomiopatia, insuficiência cardíaca e respiratória, melhorando a histopatologia do músculo diafragma, diminuindo a fibrose muscular e promovendo a manutenção de fibras musculares íntegras (MOREIRA, 2012; TANIGUTI, 2010).

Já o Cilostazol, amplamente utilizado no tratamento de doenças cardiovasculares, desempenha efeito benéfico nos músculos distróficos de camundongos *mdx*, permitindo o ganho de massa

corporal, reduzindo a perda de força muscular, o dano muscular, o processo inflamatório e o estresse oxidativo (HERMES, 2015).

Considerando o estresse oxidativo como causa na progressão das lesões musculares, o uso de agentes antioxidantes, como o ácido eicosapentaenóico (EPA), se mostra uma alternativa no controle da doença. O EPA, em camundongos *mdx*, altera o balanço das populações dos macrófagos M1 e M2 em músculos esqueléticos, reduzindo a expressão dos M1 (citotóxicos) e aumentando a dos M2 (regenerativos), diminuindo a expressão de fatores inflamatórios como o NF- κ B e o TNF- α e, conseqüentemente a inflamação e promovendo a regeneração (CARVALHO, 2012).

A Idebenona apresenta efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes sobre as células musculares distróficas, reduzindo significativamente a concentração de cálcio intracelular, o processo inflamatório e o estresse oxidativo (VALDUGA, 2016).

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) são uma classe medicamentos vastamente utilizada para doenças envolvendo o sistema cardiovascular, já que estes fármacos atuam na redução dos efeitos da angiotensina II (Ang II) perante a sua função, bem como na capacidade de remodelagem do coração e do sistema cardiovascular (DUBOC, 2005; DUBOC 2007). Em pacientes portadores de DMD há um excesso de expressão da enzima conversora de angiotensina e do receptor AT-1 (SUN *et al.*, 2009). Estudos com Enalapril demonstram potencial terapêutico por reduzir a necrose muscular, mesmo tendo como contraponto a não redução dos níveis de CK e LDH (DE LUCA, 2005; COZZOLI, 2007; PIERNO *et al.*, 2007).

O Resveratrol é conhecido por ter múltiplas ações, como por exemplo a despolarização mitocondrial e a inibição do crescimento de células tumorais (DÖRRIE *et al.*, 2001). Estudos em animais com DMD demonstram que o Resveratrol foi capaz de prevenir fibrose cardíaca, renal (LI *et al.*, 2010; TANNO *et al.*, 2010) e muscular (DESGUERRE *et al.*, 2009; BARNES E GORIN, 2011), embora os níveis de CK e LDH permaneçam aumentados.

Em 19 de setembro de 2016, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso de um novo medicamento para a DMD, o Eteplirsen. Esse medicamento foi projetado para atingir alvos específicos, como o éxon 51. Seu mecanismo de ação está baseado no aumento da produção e expressão de distrofina funcionais. Estudos clínicos recentes mostraram que houve aumento da expressão de distrofina após 12 semanas (CIRAK, 2011; MENDELL JR *et al.*, 2013) e, após 3 anos, houve uma melhora clínica significativa na capacidade de caminhar, indicando que o Eteplirsen retarda a progressão de DMD (MENDELL JR *et al.*, 2016).

Já os moduladores de utrofina, como o Ezutromid, constituem um grupo de medicamentos que não visam de modo específico as mutações, mas sim, a substituição da distrofina. A Utofina é um análogo autossômico que apresenta, em média, 80% de semelhança com a distrofina (KLEOPA, 2006). A expressão aumentada de utrofina pode resultar na prevenção sintomática da DMD (TINSLEY *et al.*, 1998), na melhora da força e na redução de fadiga após exercício intenso, como observado experimentalmente em camundongos mdx (TINSLEY *et al.*, 2011). A heparina também estimula a produção de utrofina ao ativar a proteína quinase p38 (PELADEAU *et al.*, 2016).

Fármacos inibidores da miostatina, como o Givinostat, têm sido utilizados como opção terapêutica em casos de DMD por promoverem a regeneração muscular ao diminuírem ou inibirem os níveis de miostatina. Em pacientes, após 12 meses, notou-se um aumento significativo da área de regeneração das fibras musculares e redução na porcentagem total de fibrose, necrose e substituição por tecido adiposo em pacientes com DMD (BETTICA *et al.*, 2016; CONSALVI, 2013).

Outro importante promotor da regeneração muscular é o Filgrastim que atua como fator estimulador de colônias granulocitárias (G-CSF), atuando sobre a medula óssea para a liberação de células estaminais. Estudos em camundongos mdx demonstraram que a administração do G-CSF elevou de forma significativa o número de miócitos (HAYASHIJI, 2015). Fatores de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF/CCN2) também atuam na regeneração tecidual. A inibição de tais fatores, via anticorpo FG-3019, faz com que não ocorra acúmulo de tecido fibrótico (MORALES *et al.*, 2013).

2.4 Fisioterapia e Exercício Físico

Uma das terapias coadjuvantes associadas ao tratamento medicamentoso são a fisioterapia e a prática de exercícios físicos (DUBOWITS, 1999; VIGNOS, 1999), os quais melhoram a força muscular (FM), a amplitude articular (OTUSKA, 2005; SHEPERD, 1995; SOUZA, 2001) e as funções cardiorrespiratórias (CAROMANO, 1999).

Entretanto alguns pesquisadores evidenciaram que atividades que requerem muita força ou ação repetitiva podem ser prejudiciais à evolução da doença nos portadores de DMD (CAROMANO, 1999), porém não acelera o processo de degeneração muscular nos camundongos distróficos (PEREIRA, 2004). A fibrose muscular, principal característica morfológica encontrada em indivíduos acometidos pela DMD, pode ser induzida nos músculos da pata de camundongo *mdx* através do exercício físico, como o exercício de corrida em esteira em alta intensidade (TANIGUTI, 2010).

Outros estudos mostram que o laser terapêutico de baixa intensidade superpulsado pode ser uma opção para tratamento da DMD uma vez que, experimentalmente em camundongos, foi capaz de diminuir as alterações morfológicas, como o dano muscular esquelético e a (LEAL-JUNIOR, 2014).

3. CONCLUSÃO

Embora haja uma gama de tratamentos para portadores de DMD, todos são de caráter paliativos, ou seja, oferecerem uma melhor qualidade de vida ao paciente. Não há, até o momento, fármacos ou terapias que garantam a uma cura efetiva para a doença.

4. REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, TCP. Ação de antiinflamatórios não-esteróides na degeneração/regeneração de fibras musculares distróficas de camundongos mdx. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Estrutural). Instituto de Biologia – UNICAMP, Campinas, 2008.
- ALLIKIAN, MJ; MCNALLY, EM. Processing and assembly of the dystrophin glycoprotein complex. *Traffic*, v. 8, p. 177-183, 2007.
- ANVISA. Antimicrobianos – Bases teóricas e uso clínico. 2007. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/conceitos.htm > Acessado em: 09/09/2017.
- AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. Position statement on the recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining, fitness in healthy adults. *Med Sci Sports*, 1978.
- APOLINÁRIO, LM. Ácido Eicopentaenóico X Deflazacorte: Mecanismos de ação e comparação de efeitos no tratamento de camundongos mdx. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Estrutural) Instituto de Biologia – UNICAMP, Campinas, 2012.
- AVIOLI LV. Glucocorticoid effects on statural growth. *Br J Rheumatol*, 32(Suppl 2):27–30,1993.
- BANERJEE B, et al. Effect of creatine monohydrate in improving cellular energetics and muscle strength in ambulatory Duchenne muscular dystrophy patients: a randomized, placebo-controlled 31 P MRS study. *Magn Reson Imaging*, 28(5):698–707, 2010.
- BANKS GB; CHAMBERLAIN JS; FROEHNER SC. Dystrophin is required to stabilize neuromuscular synapses independent of muscle regeneration. Washington, DC: 35th Annual Meeting of the Society for Neuroscience. Program no. 493.17, 2005.
- BARBIN, ICC. Administração de L-Arginina: Efeitos sobre a Fibrose Miocárdica e aumento da carcinogênese em camundongos mdx. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Estrutural). Instituto de Biologia – UNICAMP, Campinas, 2009.

BARNES JL & GORIN Y. Myofibroblast differentiation during fibrosis: role of NAD(P)H oxidases. *Kidney Int* 79:944–956, 2011.

BATLOUNI, M. Anti-inflamatórios não-esteróides: Efeitos carviovasculares, cérebro-vasculares e renais. *Arq. Bras. Cardiol.* vol.94 no.4 São Paulo Apr. 2010. (Artigo de revisão).

BEGLEY CG et al. Purified colony-stimulating factors enhance the survival of human neutrophils and eosinophils in vitro: a rapid and sensitive microassay for colony-stimulating factors. *Blood*, 68(1):162-6, 1986.

BEHRMAN RE; KLIEGMAN RM; JENSON HB. Nelson Tratamento Pediátrico. Rio de Janeiro (RJ), Editora Elsevier, 17(2), 2005.

BETTICA P, *et al.* Histological effects of givinostat in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*, 26(10):643–9, 2016.

BLOCH RJ *et al.* Costameres: repeating structures at the sarcolemma of skeletal muscle. *Clin Orthop Relat Res.* (403 Suppl):S203-10, 2002.

BONIFATI MD, *et al.* A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*, 23(9):1344–1347, 2000.

BRANDÃO FC. Métodos de Estudo da Transmissão Neuromuscular. Instituto de Biociências. UNESP. Botucatu, 2010. (Monografia)

BRASILEIRO FG. *Bogliolo patologia*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.

BURGESS AW; METCALF D. Characterization of a serum factor stimulating the differentiation of myelomonocytic leukemic cells. *Int J Cancer*, 26(5):647-54, 1980.

BURGOS RR *et al.* Influência da Nifedipina e da coenzima Q10 no processo de degeneração/regeneração muscular em camundongos mdx. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Estrutural). Instituto de Biologia – UNICAMP, Campinas, 2013.

BUYSE GM *et al.* Effects of glucocorticoids and idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol*, 48(9):912–20, 2013.

CAPETANAKI Y; MILNER D. Desmin cytoskeleton in muscle integrity and function. *Subcell Biochem* 31462-495, 1998.

CAROMANO, FA. Características do portador de distrofia muscular de Duchenne (DMD): revisão. *Arq Ciências Saúde UNIPAR*, 3(3): 211-8, 1999.

CAROMANO, FA *et al.* Efeitos fisiológicos de sessão de hidroterapia em crianças portadoras de Distrofia Muscular de Duchenne. *Rev. Univ. São Paulo*, v5, n.1, p. 49-55, 1998.

CARVALHO, SC. Populações de macrófagos em músculos esqueléticos de camundongos mdx tratados com ácido eicosapentaenoico. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Estrutural). Instituto de Biologia – UNICAMP, Campinas, 2012.

CIRAK S, *et al.* Exon skipping and dystrophin restoration in patients with Duchenne muscular dystrophy after systemic phosphorodiamidate morpholino oligomer treatment: an open-label, phase 2, dose-escalation study. *Lancet*, 378(9791):595–605, 2011.

CLORIDRATO DE DOXICICLINA. Dr. Ronoel Caza de Dio. Hortolândia-SP:EMS, 2017. Bula de Remédio.

CONSALVI S, *et al.* Preclinical studies in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy with the histone deacetylase inhibitor givinostat. *Mol Med*, 19 (1):79–87, 2013.

CONTE G; GIOJA L. Scrofolo del sistema musculare. *Cardiomyology*, 15-28 apud Kenneth LT. Origins and early descriptions of Duchenne muscular dystrophy. *Muscle & Nerve* 2003; 28: 402-22.

COTRAN RS; KUMAR V; ROBBINS SL. Robbins: patologia estrutural e funcional. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.

COZZOLI A, *et al.* Evaluation of potential synergistic action of a combined treatment with alpha-methyl-prednisolone and taurine on the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 37:243–56, 2011.

CRYER B; FELDMAN M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenas2 selectivity of widely used nosteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*, 104: 413-21, 1998.

DE LUCA A, *et al.* A multidisciplinary evaluation of the effectiveness of cyclosporine A in dystrophic mdx mice. *Am J Pathol*, 166:477–89, 2005.

DECONINCK N; DAN B. Pathophysiology of duchenne muscular dystrophy: current hypotheses. *Pediatr Neurol.* 36(1):1-7, 2007.

DESGUERRE I, *et al.* Endomysial fibrosis in Duchenne muscular dystrophy: a marker of poor outcome associated with macrophage alternative activation. *J Neuropathol Exp Neurol*, 68:762–773, 2009.

DUBOWITZ V *et al.* Prenatal diagnosis in Duchenne muscular dystrophy: salvage of a normal male fetus. *Lancet*, 1978.

DUBOWITS V. Physical therapy in neuromuscular disorders, DMD association, apud Caromano FA. 1999.

DUBOC D, *et al.* Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol*; 45:855–7. 2005.

DUBOC D, *et al.* Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. *Am Heart J*; 154:596–602. 2007.

DO'RRIE J, *et al.* Resveratrol induces extensive apoptosis by depolarizing mitochondrial membranes and activating caspase-9 in acute lymphoblastic leukemia cells. *Cancer Res* 61:4731–4739. 2001

DONEGÁ, RA.; RUZZON, DVL. Distrofia Muscular de Duchenne, Disponível em: http://www.fisioneuro.com.br/ver_pesquisa.php?id=132. Acesso em 21/05/2017.

DURBEEJ, M.; CAMPBELL, K. Muscular dystrophies involving the dystrophin- glycoprotein complex: an overview of current mouse models. *Curr. Opin. Gen. Develop.*, v. 12, p. 349-361, 2002.

EMERY AE: Dystrophin function. *Lancet*, 335:1289. 1990.

EMERY AEH. Duchenne muscular dystrophy: genetics aspects, carrier detection and antenatal diagnosis. *Br Med Bull*; 36: 117-22. 1980.

EMERY AEH. The muscular dystrophies (Fortnightly Review). *BMJ*; 317(7164):991-996. 1998.

ENGEL AG. Duchenne dystrophy. In: Engel AG, Banker BQ. Myology. Basic and clinical. New York: McGraw-Hill; 1185-240 apud Kenneth LT. Origins and early descriptions of Duchenne muscular dystrophy. Muscle & Nerve; 28: 402-22. 2003.

ERVASTI, JM; CAMPBELL, KP. Dystrophin-associated glycoproteins: their possible roles in the pathogenesis of Duchenne muscular dystrophy. Mol. Cell. Biol. Hum Dis .Ser., v.3, p. 139-166,1993.

ERVASTI, J. M. Dystrophin, its interaction with other proteins, and implications for muscular dystrophy. Biochimica et Biophysica Acta, n. 1772, p. 108-117, 2007.

ESCOLAR DM, *et al.* CINRG randomized controlled trial of creatine and glutamine in Duchenne muscular dystrophy. Ann Neurol;58(1):151–5. 2005.

ESCOLAR DM, *et al.* Randomized, blinded trial of weekend vs daily prednisone in Duchenne muscular dystrophy. Neurology.;77(5):444–452. 2011.

ESTREPTOMICINA.Dr. Gidel Soares.Guarulhos-SP:FURP.2005.Bula de remédio.

FACHARDO GA; CARVALHO SCP; VITORINA DFM. Tratamento hidroterápico na distrofia muscular de Duchenne: Relato de um caso. Rev Neurociências; 12(4):16. 2004.

FALZARANO MS, *et al.* Duchenne muscular dystrophy: from diagnosis to therapy. Molecules.;20(10):18168–18184. 2015.

FERNANDES IR. Modelagem neuronal de pacientes com distrofia muscular de Duchenne utilizando células pluripotentes induzidas.2015. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia- USP.2015

GARDNER-MEDWIN D, BUNDEY S, GREEN S. Early diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. Lancet i: 1102. 1978

GARDNER-MEDWIN D. Clinical features and classification of the muscular dystrophies. Br Med Bull 36 : 109-115.1980.

GENTAMICIN: Sulfato de Gentamicina. Walter F. da Silva Junior. Anápolis-GO: Nova Farma.2017.Bula de Remédio.

GILROY J, *et al.* Cardiac and pulmonary complications in Duchenne's progressive muscular dystrophy. Circulation.; 27:484-93. 1963.

GROUNDS MD, SHAVLAKADZE T. Growing muscle has different sarcolemmal properties from adult muscle: a proposal with scientific and clinical implications: reasons to reassess skeletal muscle molecular dynamics, cellular responses and suitability of experimental models of muscle disorders. *BioEssays*.;33(6):458–468. 2011.

GUIRAUD S, *et al.* Second-generation compound for the modulation of utrophin in the therapy of DMD. *Hum Mol Genet*; 24(15):4212–24. 2015.

HAFNER P, *et al.* Improved muscle function in Duchenne muscular dystrophy through L-arginine and metformin: an investigator-initiated, open-label, single-center, proof-of-concept-study. *PLoS ONE*;11:e0147634. 2016.

HARRISON TR. *Medicina interna*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;. v.2. 1991

HARTUNG T. Anti-inflammatory effects of granulocyte colony-stimulating factor. *Curr Opin Hematol.*, 5(3):221-5. 1998.

HAYASHIJI N, *et al.* G-CSF supports long-term muscle regeneration in mouse models of muscular dystrophy. *Nat Commun* ;6:6745. 2015.

HEIER CR, *et al.* VBP15, a novel anti-inflammatory and membrane-stabilizer, improves muscular dystrophy without side effects. *EMBO Mol Med*; 5(10):1569–85. 2013.

HERMES TA. Influência do Cilostazol na degeneração muscular em camundongos mdx. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Estrutural). Instituto de Biologia – UNICAMP. Campinas. 2015.

HOLTERMAN, CE; RUDNICKI, MA. Molecular regulation of satellite cell function. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, v. 16, p. 575-584, 2005.

HORI *et al.* Resveratrol Ameliorates Muscular Pathology in the Dystrophic mdx Mouse, a Model for Duchenne Muscular Dystrophy 0022-3565/11/3383-784–794\$25.00 THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS Vol. 338, No. 3. 2011 by The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics 183210/3708836JPET 338:784–794, Printed in U.S.A. 2011.

HOWARD PA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular Risk. J Am Coll Cardiol.; 43: 519-25. 2004.

HU, B; YASUI, K. Effects of colony-stimulating factors (CSFs) on neutrophil apoptosis: possible roles at inflammation site. Int J Hematol.;66(2):179-88. 1997.

HUIZENGA NA, *et al.* A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with and increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. J Clin Endocrinol Metab.;83(1):144–151. 1998.

JONES KJ. *et al.* Deficiency of the syntrophins and α -dystrobrevin in patients with inherited myopathy. Neuromuscular Disorders, v. 13, p. 456-467, 2003.

JUNQUEIRA E CARNEIRO. Histologia Básica. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro.2013.

KAMINSKI, H. J.; ANDRADE, F. H. Nitric oxide: biologic effects on muscle and role in muscle diseases. Neuromuscular Disorders, v. 11, p. 517-524, 2001.

KLEOPA KA, *et. al.* Naturally occurring utrophin correlates with disease severity in Duchenne muscular dystrophy. Hum Mol Genet;15(10):1623–8. 2006.

KUNKEL LM. Analysis of deletions in DNA from patients with Becker and Duchenne muscular dystrophy. Nature.; 322:73-7. 1986.

LAPIDOS, K.; KAKKAR, R.; MCNALLY, E. The dystrophin-glycoprotein complex.signaling strength and integrity for the sarcolemma. Circ. Res., v. 94, p. 1023-1031, 2005.

LEAL-JUNIOR, ECP *et al.* Superpulsed Low-Level Laser Therapy Protects Skeletal Muscle of mdx Mice against Damage, Inflammation and Morphological Changes Delaying Dystrophy Progression.Plus-One.Vol. 9. Issue 3. 2014.

LEE ST, *et al.* Granulocyte colony-stimulating factor enhances angiogenesis after focal cerebral ischemia. Brain Research, 1058:120 – 128. 2005.

LI J, *et al.* Resveratrol inhibits renal fibrosis in the obstructed kidney: potential role in deacetylation of Smad3. Am J Pathol 177:1065–1071.2010.

LYONS, PR; SLATER, CR. Structure and function of the neuromuscular junction in young adult mdx mice. J Neurocytol 20:969–981. 1991

MACEDO AB. Tratamento in vitro e in vivo com laser baixa intensidade em camundongos mdx. Tese (Doutorado em Biologia Celular e Estrutural). Instituto de Biologia – UNICAMP. Campinas.2016.

MAH JK. *et al.* A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 482-91. doi: 10.1016/j.nmd.2014.03.008. Epub 2014.

MATSUMURA, K; CAMPBELL, KP. Dystrophin-glycoprotein complex: its role in the molecular pathogenesis of muscular dystrophies. *Muscle Nerve* 17:2–15, 1994.

MATSUMURA CY. Mecanismos de proteção da distrofia muscular: estudo proteômico e terapia farmacológica. Tese (Doutorado em Biologia Celular e Estrutural). Instituto de Biologia – UNICAMP. Campinas. 2012.

MAURICIO, AF. Efeito do ômega-3 em músculos de animais distróficos da linhagem mdx. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Estrutural).Instituto de Biologia – UNICAMP. Campinas.2012.

MENDELL JR, *et al.* Eteplirsen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol*;74(5):637–47. 2013.

MENDELL JR, *et al.* Longitudinal effect of eteplirsen versus historical control on ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol*;79(2):257–71. 2016

MINATEL, E; SANTO, NH; MARQUES, MJ. Acetylcholine receptors and neuronal nitric oxide synthase distribution at the neuromuscular junction of regenerated muscle fibers. *Muscle Nerve* 24:410–416. 2001.

MIZOBUTI DS. Efeito do antioxidante coenzima Q10 e do bloqueador de cálcio nifedipina sobre células musculares distróficas. Dissertação (Mestrado em Ciências). Instituto de Biologia – UNICAMP. Campinas. 2016.

MOCKTON, G; HOSKIN, V; WARREN, S. Prevalence and incidence of muscular dystrophy in Alberta, Canada. *Clin Genet.*; 21:19-24. 1982.

MÔNACO AP, *et al.* Isolation of candidate cDNA for portions of the Duchenne muscular dystrophy gene. *Nature.*; 323: 646-50. 1986.

MORAES FSR. Óleo essencial de *Citrus aurantifolia*: análise química e avaliação dos efeitos anti-inflamatório e antioxidante sobre células musculares distróficas de camundongos mdx. Dissertação (Mestrado em Biociências e Tecnologia de Produtos Bioativos). Instituto de Biologia – UNICAMP. Campinas. 2014.

MORAES LHR. Tratamento in vitro e in vitro com a associação de N- Acetilcisteína e Deferoxamina em camundongos distróficos. Tese (Doutorado em Biologia Celular e Estrutural). Instituto de Biologia – UNICAMP. Campinas. 2014.

MORALES MG, *et al.* Reducing CTGF/CCN2 slows down mdx muscle dystrophy and improves cell therapy. *Hum Mol Genet*;22(24):4938–51. 2013.

MOREIRA DO. Fibrose cardíaca em camundongos MDX idosos: efeito da suramina, um bloqueador do TGF- β 1. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Estrutural). Instituto de Biologia – UNICAMP. Campinas. 2012.

MURRAY RK, *et al.* Harper: Bioquímica. São Paulo: Atheneu; 2002.

MOSER H. Duchenne muscular dystrophy: pathogenetic aspects and genetic prevention. *Hum Genet.* ;66(1):17-40. 1984.

OGGIAM DS. Prevenção da Fibrose Miocárdica e acúmulo da lipofuscina em cardiomiócitos de camundongos mdx. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Estrutural). Instituto de Biologia – UNICAMP. Campinas. 2009.

OTUSKA, MA; BOFFA, CFB; VIANA, ABA. Distrofias Musculares: fisioterapia aplicada. Rio de Janeiro: REVINTER, p.540. 2005.

OZAWA E. *et al.* Molecular and cell biology of the sarcoglycan complex. *Muscle and Nerve*, v. 2, n. 5, p. 563-576, 2005.

PARTRIDGE R. Fatty degeneration of muscle. *Med Times Gaz* 944 apud Kenneth LT. Origins and early descriptions of Duchenne muscular dystrophy. *Muscle & Nerve*; 28: 402-2. 2003

PARTRIDGE R. Fatty degeneration of voluntary muscle. Transactions of the Pathological Society of London 1846-1848; 1: 334 apud Kenneth LT. Origins and early descriptions of Duchenne muscular dystrophy. Muscle & Nerve; 28: 402-22. 2003.

PELADEAU C, *et al.* Combinatorial therapeutic activation with heparin and AICAR stimulates additive effects on utrophin A expression in dystrophic muscles. Hum Mol Genet;25(1):24–43. 2016.

PEREIRA JA. Efeito da Doxiciclina sobre a mionecrose e fibrose no músculo esquelético e cardíaco de camundongos distróficos mdx. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Estrutural). Instituto de Biologia – UNICAMP. Campinas 2011.

PEREIRA JA. Tratamento da distrofinopatia em camundongos mdx: Vantagens da associação entre Doxiciclina e Deflazacorte sobre a monoterapia com o Deflazacorte. Tese (Doutorado em Biologia Celular e Estrutural). Instituto de Biologia – UNICAMP. Campinas. 2015.

PEREIRA MCL. Influência da atividade física e potencial efeito de agente farmacológico sobre fibras musculares de camundongos distróficos. 1 ed. Revista UNICAMP. Faculdade de Educação Física – UNICAMP. Campinas. 2004.

PEREZ PA. Efeitos do tratamento com Gentamicina na recuperação da distrofina e na regeneração muscular em camundongos mdx. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Estrutural). Instituto de Biologia – UNICAMP. Campinas. 2013.

PETROF BJ. *et al.* Dystrophin protects the sarcolemma from stresses developed during muscle contraction. Proc Natl Acad Sci USA.; 90:3710-4. 1993.

PETROF BJ. The molecular basis of activity-induced injury in Duchenne muscular dystrophy. Molecular and Cellular Biochemistry, v. 111, p. 111-123, 1998.

PIERNO S, *et al.* Role of TNFalpha, but not of COX-2 derived eicosanoids, on functional and morphological indices of dystrophic progression in mdx mice: a pharmacological approach. Neuropathol Appl Neurobiol ;33:344–59. 2007.

PINTO RSM. Influência do N-Acetilcisteína (NAC) no processo de degeneração muscular em camundongos distróficos. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Estrutural). Instituto de Biologia – UNICAMP. Campinas. 2010.

PRADO, FC; RAMOS, J.A; VALLE, JR. Doenças musculares. In: Oliveira ASB, Gabbai A. Atualização terapêutica. 20^a ed. São Paulo: Artes Médicas, p.810-821. 2001.

RANDO, TA. Role of nitric oxide role in the pathogenesis of muscular dystrophies: a “two hit” hypothesis of the cause of muscle necrosis. *Microscopy Research and Technique*, v. 55, p. 223-235, 2001.

REED UC. Miopatias. In: Reed UC. *Neurologia Infantil*. 3^a ed. São Paulo: Atheneu, p.1103-1127. 1996.

SALDANHA RM, *et al.* Anestesia em Paciente Portador de Distrofia Muscular de Duchenne. Relato de Casos. *Revista Brasileira de Anestesiologia*; 55(4): 445. 2005.

SANDER M, *et al.* Functional muscle ischemia in neuronal nitric oxide synthase-deficient skeletal muscle of children with Duchenne muscular dystrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 97, n. 25, p. 13818-13823, 2000.

SERRA F *et al.* Inflammation in muscular dystrophy and the beneficial effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Muscle Nerve*;46(5):773–784. 2012.

SERRANO AL, *et al.* Cellular and molecular mechanisms regulating fibrosis in skeletal muscle repair and disease. *Curr Top Dev Biol.* ;96:167-201. doi: 10.1016/B978-0-12-385940-2.00007-3. 2011.

SHERPERD RB. Doenças dos Músculos (Miopatias). In: Sherperd RB *Fisioterapia em Pediatria*. 3^a. ed. São Paulo: Santos p.280-92. 1995.

SIMOES GF. Plasticidade sináptica em motoneurônios alfa medulares de camundongos MDX tratados com fator estimulador de colônias granulocitárias (G- CSF). Tese (Doutorado em Biologia Celular e Estrutural). Instituto de Biologia – UNICAMP. Campinas. 2012.

SIMON G and KAY ED. Pharmacological advances for treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Current Opinion in Pharmacology*, 34:36–48. 2017.

SOARES LBT. Eficácia do método Meir Scheneider de autocuidado em pessoas com distrofias musculares progressivas: ensaio clínico fase II. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva). Departamento de Medicina Preventiva e Social – UNICAMP. Campinas 1999.

SOUZA IER, *et al.* Distrofia Muscular de Duchenne: Complicações e tratamentos. Revista Fafibe On-line, Bebedouro-SP, 8 (1): 178-187, 2015.

SOUZA SFO. Abordagem fisioterapêutica na distrofia muscular de duchenne. (Tese). Salvador: UCSAL, 90p. 2001.

STRAUB, V; CAMPBELL, K. Muscular dystrophies and the dystrophin-glycoprotein complex. Curr. Opin. Neurol., v. 10, n. 6, p. 168-175, 1997.

SUN G, *et al.* Intramuscular renin-angiotensin system is activated in human muscular dystrophy. JNeurol Sci ;280:40–8. 2009.

SUNADA, Y; CAMPBELL, K. Dystrophin-glycoprotein complex: molecular organization and critical roles in skeletal muscle. Curr. Opin. Neurol., v. 8, p. 379-385, 1995.

TANIGUTI, APT. Fibrose muscular em camundongos mdx: efeitos do exercício físico e agente fibrótico. Tese (Doutorado em Biologia Celular e Estrutural). Instituto de Biologia – UNICAMP. Campinas. 2010.

TANNO M, *et al.* Induction of manganese superoxide dismutase by nuclear translocation and activation of SIRT1 promotes cell survival in chronic heart failure. J Biol Chem 285:8375–8382. 2010.

TAKAMI Y, *et al.* High incidence of electrocardiogram abnormalities in young patients with Duchenne muscular dystrophy. Pediatr Neurol.; 39: 399-403. 2008.

THRUSH PT, *et al.* Re-examination of the electrocardiogram in boys with Duchenne muscular dystrophy and correlation with its dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol.; 103: 262-5. 2009.

TIDBALL JG, WEHLING-HENRICKS M. Damage and inflammation in muscular dystrophy: potential implications and relationships with autoimmune myositis. Curr Opin Rheumatol. Nov;17(6):707-13. 2005.

TIDBALL JG. Mechanisms of muscle injury, repair, and regeneration. *Compr Physiol.* Oct;1(4):2029-62. doi: 10.1002/cphy.c100092. 2011.

TINSLEY J, *et al.* Expression of fulllength utrophin prevents muscular dystrophy in mdx mice. *Nat Med* 1998;4(12):1441–4.

TINSLEY JM, *et al.* Daily treatment with SMTC1100, a novel small molecule utrophin upregulator, dramatically reduces the dystrophic symptoms in the mdx mouse. *PLoS ONE* 2011;6(5):e19189.

TORRES LF; DUCHEN LW. The mutant mdx: inherited myopathy in the mouse. Morphological studies of nerves, muscles and endplates. *Brain* 110:269–299. 1987

TORRES LFB. Alterações da junção neuromuscular em miopatias experimentais no camundongo. *Arq. Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 47(2) :125- 133,1989

UNICAMP. Acesso disponível: <http://anatpat.unicamp.br/musduchenne.html>, acesso em 18/05/2017.

VALDUGA AH. Idebenona: efeitos anti-inflamatório e antioxidante em células muscular distróficas de camundongos MDX. Dissertação (Mestrado em Ciências). Instituto de Biologia – UNICAMP. Campinas. 2016.

VAN DER PIJL EM1, Characterization of neuromuscular synapse function abnormalities in multiple Duchenne muscular dystrophy mouse models. *Eur J Neurosci.* 43(12):1623-35. doi: 10.1111/ejn.13249. Epub 2016.

VAN ESSEN AJ *et al.* The clinical and molecular genetic approach to Duchenne muscular dystrophy: an updated protocol. *J Med Genet.* 34:805-12. 1997.

VIGNOS SJ. Physical models of rehabilitation in neuromuscular disease. *Muscle Nerve*, 6(5): 323-8 apud Caromano FA, 1999.

WALTON JN, GARDNER-MEDWIN D. Progressive muscular dystrophy and the myotonic disorders. In: Walton JN (ed) *Disorders of voluntary muscle*, 4th ed. Churchill Livingstone, Edinburgh London Melbourne New York, pp 481-524. 1981.

WATCHKO, JF; O'DAY, TL; HOFFMAN, EP. Functional characteristics of dystrophic skeletal muscle: insights from animal models. *J. Appl. Physiol.*, v. 93, p. 407-417, 2002.

WHITEHEAD NP; YEUNG EW; ALLEN DG. Muscle damage in mdx (dystrophic) mice: role of calcium and reactive oxygen species. Clin Exp Pharmacol Physiol. Jul;33(7):657-62. 2006.

WOLTERS OD; PEDERSEN S. Short term linear growth in asthmatic children during treatment with prednisolone. BMJ. 301(6744):145–148. 1990.

ZATZ, MAYANA; A biologia molecular contribuindo para a compreensão e a prevenção das doenças hereditárias. Ciência & Saúde Coletiva. 7:85-99. 2002.