

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA-BIOQUÍMICA

**ENTENDENDO A DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE: DESAFIOS NA  
JORNADA DO PACIENTE E PERSPECTIVAS FUTURAS DE TERAPIA**

Juliana Caiana Ervilha

Trabalho de Conclusão do Curso de  
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de  
Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo.

Orientadora: Profa. Dra. Tania  
Marcourakis

São Paulo  
2024

## AGRADECIMENTOS

A realização desse trabalho representa muito além de uma conquista acadêmica. É o resultado de um sonho vivido e compartilhado com pessoas queridas em minha vida. Ser formada pela Universidade de São Paulo foi um sonho desde criança.

Dedico esse trabalho, primeiramente, à minha família, especialmente aos meus pais, Marli e Rogério, e à minha irmã, Beatriz. Agradeço vocês por todo o amor, apoio e incentivo ao longo de toda a minha vida, principalmente durante os seis anos de graduação. Vocês são a minha base e minha maior fonte de motivação.

Agradeço a Deus por me conceder saúde e inteligência para percorrer a trajetória da graduação.

Às minhas amizades feitas ao longo da graduação, agradeço por cada momento compartilhado, principalmente a união que vivenciamos durante o momento de maior incerteza e angústia de nossas vidas: durante a pandemia de COVID-19.

Aos professores da USP que tanto me ensinaram e me mostraram o propósito da minha profissão, um agradecimento mais do que especial. Vocês foram cruciais em meu desenvolvimento profissional, mas, principalmente, como pessoa.

Aos meus colegas de profissão que tive a honra de conhecer ao longo do início da minha carreira na indústria farmacêutica, agradeço pelos ensinamentos e confiança em meu potencial. Um agradecimento especial à Dra. Mariana Rezende por me apresentar o propósito encantador das pesquisas em prol das doenças raras.

Dedico, também, essa pesquisa a todos os pacientes portadores de doenças raras, suas famílias e aos profissionais de saúde envolvidos nessa jornada.

Por fim, o meu agradecimento à Prof.a Dra. Tania Marcourakis que aceitou me orientar nesse trabalho de conclusão de curso, à Prof.a Dra. Patricia Melo Aguiar por me ensinar muito sobre o universo das doenças raras e à minha banca: Prof. Dr. João Paulo Fabi, Prof.a Dra. Ligia Ferreira Gomes e Prof. Dr. Roberto Parise Filho.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>3</b>
<b>LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....</b>	<b>4</b>
<b>LISTA DE TABELAS .....</b>	<b>5</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>6</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>7</b>
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>8</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>10</b>
2.1. Objetivo geral .....	10
2.2. Objetivos específicos .....	11
<b>3 MÉTODO .....</b>	<b>11</b>
<b>4 O CENÁRIO DAS DOENÇAS RARAS NO BRASIL .....</b>	<b>12</b>
<b>5 DISTROFIAS MUSCULARES .....</b>	<b>15</b>
<b>6 DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE .....</b>	<b>16</b>
6.1 Fisiopatologia e genética.....	17
<b>7 JORNADA DO PACIENTE PORTADOR DE DMD .....</b>	<b>19</b>
7.1 Sintomatologia e diagnóstico.....	19
7.2 Aspectos comportamentais e neuropsicológicos.....	23
<b>8 ESTADO DA ARTE EM TRATAMENTO E MANEJO DA DMD .....</b>	<b>25</b>
8.1 Corticoterapia na DMD e seus Efeitos Colaterais.....	26
8.2 DMD e Farmacoeconomia.....	28
<b>9 PERSPECTIVAS FUTURAS DE TERAPIA.....</b>	<b>29</b>
9.1 Terapias Genética e Gênica .....	29
9.2 Novos horizontes terapêuticos para DMD .....	31
<b>10 CONCLUSÕES .....</b>	<b>34</b>
<b>11 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>36</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CBPF	Certificação de Boas Práticas de Fabricação
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CPK	Creatinofosfoquinase
DI	Deficiência intelectual
DMD	Distrofia Muscular de Duchenne
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DR	Doença(s) Rara(s)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ERDITI	<i>European Rare Disease Therapeutic Initiative</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IRDSN	<i>International Rare Disease Support Network</i>
PNAIPDR	Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras
NORD	<i>National Organization of Rare Diseases</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCDTs	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
RAS	Rede de Atenção à Saúde
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
RNAm	Ácido ribonucleico mensageiro
SBNI	Sociedade Brasileira de Neurologia Infantil
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
TA	Transtorno de ansiedade
TEA	Transtorno do Espectro Autista
TDAH	Transtorno do Déficit de Atenção/Hiperatividade
TOC	Transtorno Obsessivo-Compulsivo

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

Figura 1 - Fluxograma com os objetivos da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras .....	14
Figura 2 - Representação da distribuição da fraqueza muscular predominante nos diferentes tipos de distrofia .....	16
Figura 3 - Representação da herança recessiva ligada ao cromossomo X .....	17
Figura 4 - Comparaçao entre um gene normal e um gene com mutação .....	18
Figura 5 - Principais características físicas do paciente com DMD .....	19
Figura 6 - Representação do movimento do Sinal de Growers .....	20
Figura 7 - Representação simplificada do fundamento da terapia gênica .....	30

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Principais sintomas nas diferentes fases da DMD .....	21
Tabela 2 - Principais transtornos neuropsiquiátricos na DMD .....	23
Tabela 3 - Esquema de corticoterapia para tratamento atual da DMD .....	28
Tabela 4 - Pipeline atualizado para DMD .....	32

## RESUMO

ERVILHA, J. C. **Entendendo a Distrofia Muscular de Duchenne: desafios na jornada do paciente e perspectivas futuras de terapia.** 2024. 46 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2024.

Palavras-chave: Distrofia Muscular de Duchenne; DMD; jornada do paciente com Distrofia Muscular de Duchenne; doenças raras genéticas.

A Distrofia Muscular de Duchenne é considerada a doença genética letal mais comum. Apesar de sintomas graves e do comprometimento da qualidade de vida, a jornada desse paciente ainda é pouco conhecida e o tratamento bastante limitado. A partir de uma revisão narrativa da literatura, o objetivo deste trabalho foi discutir os desafios da jornada do portador de Distrofia Muscular de Duchenne no Brasil, compreendendo a fisiopatologia da doença, o diagnóstico, a sintomatologia, o tratamento atual e as perspectivas futuras de terapias para essa condição. A revisão foi feita por meio de bases de dados como *Pubmed*, *SciELO*, Google Acadêmico, *Web of Science*, além de sites institucionais e comissões nacionais, dentre outros. As palavras-chave foram: Distrofia Muscular de Duchenne, DMD, jornada do paciente com Distrofia Muscular de Duchenne, terapias genéticas, terapia gênica, jornada do paciente, Doenças Raras, Doenças raras genéticas, perfil do paciente com Duchenne em português e em inglês. Todos os materiais relevantes foram revisados sem restrição temporal, e uma síntese dos principais pontos foi realizada. Conclui-se que o desafio de tratar pacientes com DMD está relacionado ao conhecimento das características e evolução da doença, portanto, o incentivo às pesquisas e investimentos financeiros para a busca de novas terapias para essa condição é fundamental para que o cenário da DMD seja transformado nos próximos anos.

## ABSTRACT

ERVILHA, J. C. **Understanding Duchenne Muscular Dystrophy: challenges in the patient's journey and future perspectives for therapy.** 2024. 46 f. Final Course Work in Pharmacy-Biochemistry – School of Pharmaceutical Sciences – University of São Paulo, São Paulo, 2024.

Keywords: Duchenne Muscular Dystrophy; DMD; Duchenne Muscular Dystrophy patient journey; rare genetic diseases.

Duchenne Muscular Dystrophy is considered the most common lethal genetic disease. Despite severe symptoms and impaired quality of life, the journey of this patient is still little known and treatment is quite limited. Based on a narrative review of the literature, the objective of this study was to discuss the challenges of the journey of patients with Duchenne Muscular Dystrophy in Brazil, understanding the pathophysiology of the disease, diagnosis, symptoms, current treatment and future prospects for therapies for this condition. The review was conducted using databases such as Pubmed, SciELO, Google Scholar, Web of Science, as well as institutional websites and national committees, among others. The keywords were: Duchenne Muscular Dystrophy, DMD, Duchenne Muscular Dystrophy patient journey, gene therapies, gene therapy, patient journey, Rare Diseases, Rare genetic diseases, Duchenne patient profile in Portuguese and English. All relevant materials were reviewed without time restriction, and a summary of the main points was made. It is concluded that the challenge of treating patients with DMD is related to knowledge of the characteristics and evolution of the disease, therefore, encouraging research and financial investments to seek new therapies for this condition is essential for the DMD scenario to be transformed in the coming years.

## 1 INTRODUÇÃO

Doenças raras são caracterizadas por uma vasta diversidade de sinais e sintomas e variam não só de doença para doença, mas também de paciente para paciente. O conceito de Doença Rara, segundo a OMS, é a doença que afeta até 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos, ou seja, 1,3 para cada 2 mil pessoas. No Brasil, estima-se que existam 13 milhões de pessoas com doenças raras (Pfizer, 2019). Dentro da classificação de doença rara, uma subcategoria chamada de doenças ultrarraras também é frequentemente discutida. Uma doença é considerada ultrarrara quando 1 paciente é afetado dentro de uma amostra de 50.000 pessoas, ou seja, menos de 20 pacientes em uma população de 1 milhão (Sardella; Belcher, 2018).

Atualmente, são reconhecidas entre 6.000 e 8.000 tipos diferentes de DR. Oitenta por cento (80%) delas decorrem de fatores genéticos, as demais advêm de causas ambientais, infecciosas, imunológicas, entre outras. Muito embora sejam individualmente raras, acometem um percentual significativo da população, gerando um problema de saúde relevante (Brasil, 2014).

Dentre as doenças raras genéticas, as distrofias musculares têm grande relevância. São doenças hereditárias caracterizadas pela degeneração progressiva dos músculos esqueléticos causada pela alteração na síntese da distrofina, proteína muscular localizada no sarcolema das fibras musculares. As distrofias são diferenciadas de acordo com a idade em que se manifestam os primeiros sintomas, a forma como é distribuída a fraqueza da musculatura pelo corpo, a relação com as doenças cardíacas e o envolvimento ou não SNC ou periférico (Martins; Assumpção; Schivinski, 2014). Portanto, é notável a importância das distrofinas para a contratilidade muscular, de modo que, em sua falta, há quadro progressivo de miopatia (Nardini, [s. d.]).

Do grupo de distrofias progressivas, a que se destaca com maior gravidade e incidência é a Distrofia Muscular de Duchenne (Cornelio *et al.*, 1982). A DMD é uma doença neuromuscular genética e hereditária causada pela falta da produção da distrofina. Essa doença afeta predominantemente meninos - indivíduos do sexo feminino podem carregar a mutação genética da doença, mas muito raramente expressam os sintomas - com incidência de aproximadamente 1 em cada 3.500 nascidos vivos. A DMD tem prevalência de 3 em cada 100.000, e no Brasil ocorrem cerca de 700 novos casos por ano (Casa Hunter, [s. d.]a). Estimativas recentes

mostram uma prevalência de 0,9:100.000 homens afetados com DMD em Fortaleza e 0,44:100.000 homens no estado do Ceará (Teixeira *et al.*, 2020). Portanto, a DMD tem uma prevalência estimada em 0,03% da população masculina. Por sua incidência, a DMD é considerada a doença genética letal mais comum (Malik *et al.*, 2010). Como dito, embora não seja comum mulheres desenvolverem o quadro clínico da doença, elas podem ser responsáveis pela transmissão para 50% dos seus filhos homens. Por isso, o aconselhamento genético para mães e irmãs é fundamental (Casa Hunter, [s. d.]a). Não foram encontrados dados sobre maior incidência da DMD em grupos étnicos específicos.

A DMD tem sintomas mais evidentes logo nos primeiros anos de idade da criança, e o início das alterações funcionais se dá a partir da perda de força muscular. É uma miopatia ligada ao cromossomo X, com deleção e duplicação no gene que codifica a proteína distrofina, o que resulta em uma perda progressiva dos sistemas locomotor e respiratório (Cornelio *et al.*, 1982). Como principal característica clínica, tem-se a perda progressiva da força muscular, inicialmente na musculatura proximal, afetando a cintura pélvica e os membros inferiores, ascendendo para os membros superiores e a cintura escapular. A perda muscular é progressiva e veloz, e a maioria dos pacientes começa a usar cadeira de rodas no início da adolescência (Silva, 2023). A fraqueza muscular progressiva interfere na capacidade da marcha, com perda de deambulação por volta dos 12 anos de idade e progressiva deterioração das funções motoras, cardíacas e respiratórias, o que leva o paciente ao óbito e pode afetar secundariamente as funções mentais (Cornelio *et al.*, 1982).

O diagnóstico das doenças raras é uma jornada árdua e lenta, levando os pacientes a ficarem meses ou até mesmo anos visitando inúmeros serviços de saúde e especialidades médicas, sendo submetidos a tratamentos inadequados, até que obtenham o diagnóstico definitivo (Brasil, [2024]). Os atrasos no diagnóstico da DMD permaneceram relativamente inalterados ao longo dos últimos 30 anos, apesar dos avanços e melhorias nos testes genéticos. Essa demora para se alcançar o diagnóstico é devida à falta de conhecimento sobre a DMD e seus sinais e sintomas entre as famílias e, principalmente, entre os profissionais de saúde da linha de frente, confundindo com doenças menos graves e mais comuns (Aartsma-Rus *et al.*, 2019).

Atualmente, a DMD não possui opções para o tratamento disponíveis para sua cura, sendo as intervenções baseadas na prevenção de complicações e avanços da sintomatologia em uma abordagem multidisciplinar, tendo como terapia padrão o uso

de corticosteroides, visando a melhoria de qualidade de vida dos pacientes. Os corticosteroides têm a capacidade de retardar a diminuição da força e da função muscular, o que pode reduzir o risco de escoliose e estabilizar a função pulmonar. É valido ressaltar que o uso prolongado de corticosteroides gera efeitos adversos, como hipertensão arterial, crescimento retardado em crianças, perda de cálcio nos ossos, ganho de peso, alterações de humor dentre outras consequências (MSD, [s. d.]; Freitas; Souza, 2007).

Para a DMD, estudos clínicos vêm sendo realizados como forma de esperança para um tratamento mais eficaz, se baseando, principalmente em abordagens que incluem terapias genéticas e terapias gênicas. Abordagens para o tratamento baseadas na restauração da distrofina são caminhos apontados por esses estudos, visando modificar o curso clínico e prognóstico da doença. Contudo, devido à complexidade desse grupo de distrofias, o financiamento e interesse em pesquisa e desenvolvimento para novas terapias não são prioridades em comparação com as demais doenças, dificultando o entendimento e tratamento dessas condições.

Conviver com a Duchenne é um caminho complexo, e o apoio psicossocial e emocional é fundamental tanto para o paciente como para seus familiares, pois o diagnóstico afeta toda a família. Alguns desses desafios enfrentados nessa jornada são a dificuldade com interações sociais e amizades, problemas de aprendizagem, aumento do risco de transtornos neurocomportamentais e do desenvolvimento neurológico, incluindo TEA, TDAH, TOC e ansiedade e/ou depressão (Muscular Dystrophy Association *et al.*, [s. d.]). Questões psicossociais e emocionais possuem grande relevância para a saúde do paciente e impacta em seu tratamento e qualidade de vida (Teng; Humes; Demetrio, 2005).

Diante do exposto, é notável a importância de se conhecer e aprofundar informações sobre a doença, desafios no caminho para diagnóstico e tratamento, além das perspectivas futuras de terapia, visando maior conhecimento acerca da DMD para a população com o objetivo de se colaborar para uma melhor qualidade de vida aos pacientes e seus familiares.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1. Objetivo geral

Analisar os desafios da jornada de pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) no Brasil, abordando a fisiopatologia e as dificuldades enfrentadas para o diagnóstico e tratamento apropriados, além de estudar as perspectivas futuras de terapias.

## **2.2. Objetivos específicos**

1. Evidenciar aspectos da doença como sintomatologia, fisiopatologia/genética, diagnóstico e tratamento atual, bem como aspectos epidemiológicos no país, tais como prevalência, expectativa e qualidade de vida e mortalidade dos pacientes com DMD;
2. Analisar de forma crítica a jornada do paciente com DMD, estudando os principais desafios enfrentados;
3. Discutir como a inovação na ciência por meio de novas estratégias de terapia poderá gerar impactos no tratamento do paciente com DMD e evidenciar a importância da ampliação do conhecimento acerca da doença.

## **3 MÉTODO**

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura por meio das bases *Pubmed*, *SciELO*, Google Acadêmico, *Web of Science*, bem como em *sites* de organizações institucionais e comissões nacionais, como ANVISA, CONITEC, e em *sites* de sociedades médicas das especialidades de neurologia, genética e pediatria e associações de pacientes com distrofias com a finalidade de embasar a pesquisa. A revisão abordou temas de relevância sobre a jornada do paciente com Distrofia Muscular de Duchenne, como: dificuldades no diagnóstico e tratamento, fisiopatologia da doença, sintomatologia, qualidade e expectativa de vida, aspectos neuropsicológicos, mortalidade e avanços tecnológicos ligados a perspectivas futuras de tratamento. Ademais, uma contextualização do cenário das doenças raras no Brasil também foi realizada para melhor compreensão dos dados e conjuntura atual. As palavras-chave pesquisadas foram: Distrofia Muscular de Duchenne, DMD, jornada do paciente com Distrofia Muscular de Duchenne, terapias genéticas, terapia gênica, jornada do paciente, Doenças Raras, Doenças raras genéticas, perfil do paciente com Duchenne, *Duchenne Muscular Dystrophy*, *DMD*, *Duchenne Muscular*

*Dystrophy patient journey, gene therapies, gene therapy, patient journey, Rare Diseases, Rare Genetic Diseases, Duchenne patient profile.*

A totalidade da bibliografia (incluindo artigos, teses, dissertações e revisões) explorando o tema da jornada desse tipo de paciente, fisiopatologia da DMD e do tratamento foi lida, e partindo dos dados, foi realizada uma síntese dos principais pontos apresentados. Não foi utilizada faixa de tempo específica para a seleção dos trabalhos.

#### **4 O CENÁRIO DAS DOENÇAS RARAS NO BRASIL**

Doença rara também é conhecida como ‘doença órfã’, ou seja, qualquer doença que afeta pequena percentagem da população e é caracterizada por ampla diversidade de sinais e sintomas que variam a depender da doença e de como a pessoa a experiencia (EURORDIS, [s. d.]). O termo “doenças raras” surgiu nos Estados Unidos, como um resultado dos impactos regulatórios da Emenda Kefauver-Harris, de 1962, ao *Food, Drug and Cosmetic Act* (Lei de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos), de 1938. Anos depois, em 1970 o termo “medicamento órfão” apareceu, sendo primeiramente usado para nomear produtos que não atraíam o interesse da indústria farmacêutica principalmente por não terem bom retorno econômico. Já em 1983, o uso dos termos “doenças raras” e “medicamentos órfãos” foram relacionados oficialmente por meio do *Orphan Drug Act* (Lei de Medicamentos Órfãos). Um ano após, em 1984, o *Orphan Drug Act* foi atualizado, e começou a ser considerado medicamento órfão quando a doença a que ele se enquadra como terapia afeta menos de 200 mil pessoas nos Estados Unidos (Pascarelli; Pereira, 2022).

No Brasil, a discussão sobre doenças raras começou cerca de 30 anos depois do início da discussão nos Estados Unidos, sendo em 2009 a primeira experiência nacional organizada: o I Congresso Brasileiro de Doenças Raras. Bem como na experiência norte-americana e europeia por volta de 1993, esse evento e o incremento da discussão no Brasil ganharam força quando as associações de pacientes e outros grupos sociais se uniram em torno de uma agenda comum: o acesso ao tratamento e melhorias na atenção ao paciente de doenças raras (Pascarelli; Pereira, 2022).

No Brasil e no mundo, cada vez mais, a discussão sobre doenças genéticas raras como uma questão de saúde global vem ganhando espaço de discussão. Debates e questionamentos sobre o acesso aos medicamentos e a crescente

judicialização (D’Ippolito; Gadelha, 2019; Diniz *et al.*, 2012), a busca por diagnóstico e serviços de amplo (Iriart *et al.*, 2018), as relações complexas entre Estado, mercado, academia, famílias e associações (Barbosa; Portugal, 2018; Lima; Gilbert; Horovitz, 2018), bem como a escassez de políticas públicas, representam parte do que se discute sobre o tema na atualidade.

Na busca por melhores condições, as associações de pacientes estão ao lado do Estado, da indústria farmacêutica, e da academia, no rol dos principais atores que influenciam o processo de tomada de decisão. É importante ressaltar que quando se fala sobre pacientes no contexto das associações, a referência é sobre um grupo formado não só pelas pessoas afetadas pela doença (os pacientes em si), como também todas aquelas afetadas pelo contexto dela, como família, amigos, profissionais de saúde etc., e também àqueles que tenham interesse em atuar em favor da causa. Essa rede de apoio e cooperação em torno do tema das doenças raras gera engajamentos, inclusive de figuras públicas, fomentando o debate e influenciando a agenda internacional e nacional (Pascarelli; Pereira, 2022). Esses debates são importantes para que cada vez mais o conhecimento sobre as doenças raras seja disseminado na população, trazendo o foco para a sua importância e relevância na sociedade, os impactos na jornada dos pacientes e fomenta cada vez mais pesquisas e incentivos para as futuras terapias e melhorias no manejo.

Há 10 anos, em 2014, um marco na assistência pública brasileira para doenças raras aconteceu: a primeira política voltada para as pessoas com doenças raras foi aprovada pelo Ministério da Saúde. A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras foi instituída em 30 de janeiro de 2014 pela Portaria GM/MS nº 199, aprovando por meio desta as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do SUS e instituindo incentivos financeiros de custeio (Brasil, 2021). Antes disso, o Brasil não possuía uma política de saúde pública específica para o atendimento integral de pacientes com doenças raras no âmbito do SUS, embora já houvesse algumas legislações e medidas pontuais destinadas à inclusão e proteção de pessoas com deficiências, que em alguns casos também se aplicavam a pessoas com doenças raras, como por exemplo, o Plano Nacional de Direitos da Pessoa com Deficiência – Viver sem Limite (Decreto Nº 7.612/2011), o qual promove ações de acessibilidade, saúde, educação e inclusão social para pessoas com deficiência, inclusive aquelas com doenças raras, reduzindo as barreiras enfrentadas pelas pessoas com deficiências físicas, intelectuais e

sensoriais (Brasil, 2011).

A PNAIPDR foi dividida em dois eixos: doenças raras genéticas e doenças raras não genéticas. Ela tem como objetivo melhorar o acesso aos serviços de saúde e informação, contribuir para a melhoria de qualidade de vida dos pacientes e reduzir a incapacidade causada por essas doenças. A base para a criação dessa política foi o reconhecimento das necessidades de assistência da população afetada. Representantes de organizações de pacientes, membros de sociedades científicas e gestores do SUS participaram do processo. O Grupo de Trabalho composto por esses indivíduos foi responsável por definir os elementos da política de saúde. A **Figura 1** mostra os objetivos da PNAIPDR mais detalhados.

**Figura 1 – Fluxograma com os objetivos da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras.**



**Fonte:** Brasil, [s. d.]. políticas de saúde

A PNAIPDR organiza o atendimento no SUS para prevenção, diagnóstico, tratamento de sintomas e da doença (quando disponível) e reabilitação. Esse cuidado é realizado por meio de avaliações individualizadas das equipes multidisciplinares nos serviços de saúde do país, como hospitais universitários, centros especializados de reabilitação, unidades de atenção básica e atenção domiciliar. Ela tem abrangência transversal na Rede de Atenção à Saúde, com o objetivo de diminuir a morbidade e mortalidade, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e fornecer tratamento e cuidados paliativos (Brasil, 2021).

Outro acontecimento de grande importância no universo das doenças raras no Brasil foi a construção do relatório de recomendação *Priorização de Protocolos e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras* feito em 2015 pela CONITEC. Esse relatório priorizou a elaboração de 12 PCDTs para doenças raras, sendo um marco no acesso a medicamentos para essa classe de doenças no país. A necessidade de estruturar a oferta de cuidados especializados para pacientes com doenças raras é enfatizada no documento. Para a elaboração, um

painel de especialistas foi realizado a fim de se definir as doenças prioritárias para o desenho dos PCDTs, sendo os critérios baseados em gravidade da doença, impacto social, disponibilidade de diagnóstico e tratamento no SUS, além de aconselhamento genético (Brasil, 2015). A priorização de PCDTs objetiva facilitar o acesso a diagnóstico e tratamento, além de otimizar o planejamento de recursos para novas tecnologias no SUS.

## 5 DISTROFIAS MUSCULARES

O primeiro caso de distrofia muscular foi registrado no século XIX na Escócia, no ano de 1830, pelo médico cirurgião escocês Charles Bell, que relatou o *Case of Partial Paralysis of the Lower Extremities*. Todavia, a descrição mais detalhada da doença aconteceu na França, em 1861, quando o neurologista Guillaume Duchenne publicou um estudo sobre essa condição, que anos depois, seria conhecida como Distrofia Muscular de Duchenne (Huml, 2015). O termo “distrofia” veio de “dystrophen”, que em grego significa “má nutrição” – fazendo referência aos primeiros pacientes registrados com essa condição, devido a perda de musculatura e aparência de desnutrição (Rogero *et al.*, 2022; Núcleo de Divulgação Científica da USP, 2015).

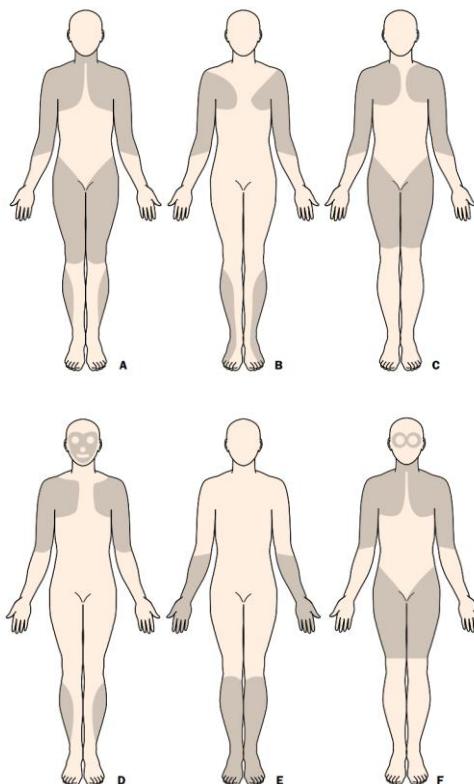
As distrofias musculares são um grupo de doenças que afetam os músculos, causando fraqueza progressiva devido à degeneração e atrofia muscular. Como dito anteriormente, essas condições têm origem genética e estão relacionadas a diferentes genes. Existem diversas distrofias musculares, com diferentes níveis de gravidade, cada uma apresentando início, evolução e prognóstico distintos. Algumas formas podem afetar o cérebro, o coração ou outros órgãos, por exemplo. A frequência dessas condições varia, e podem ser subdivididas em vários grupos, inclusive formas congênitas, de acordo com a distribuição da fraqueza muscular predominante. Entre as distrofias musculares, destaca-se: Distrofia Muscular de Duchenne e Distrofia Muscular de Becker; Distrofia Muscular de Emery-Dreifuss; Distrofia Miotônica ou Doença de Steinert; Distrofia Muscular Distal; Distrofia Muscular Facioescapuloumbral; Distrofia Muscular Oculofaríngea; e Distrofia Muscular das Cinturas que é o grupo mais heterogêneo (Emery, 2002).

Nas distrofias musculares, o músculo do coração pode ser gravemente afetado, às vezes na ausência de fraqueza clinicamente significativa, sendo esse ponto uma das razões que explicam a sua gravidade. A maioria dos genes e seus produtos

proteicos que geram a boa parte desses distúrbios já foi identificada, sendo informação fundamental para se estabelecer um diagnóstico preciso e para aconselhamento genético confiável e diagnóstico pré-natal (Emery, 2002).

Das distrofias musculares citadas acima, a de Duchenne e Becker são as mais incidentes na população, sendo a DMD a forma mais grave – onde os sinais e sintomas são mais graves e com rápida evolução, podendo levar a óbito na segunda ou terceira década de vida - enquanto a de Becker, apesar de muito similar, possui início mais tardio e causa sintomas mais leves. A distrofia miotônica é a segunda mais comum, seguida pela distrofia facioescapulourminal, que é a terceira (Rubin, [2024]; Freitas, 2013). A **Figura 2** mostra as principais regiões do corpo humano afetadas em cada um dos tipos de distrofia muscular citados acima.

**Figura 2 – Representação da distribuição da fraqueza muscular predominante nos diferentes tipos de distrofia.**



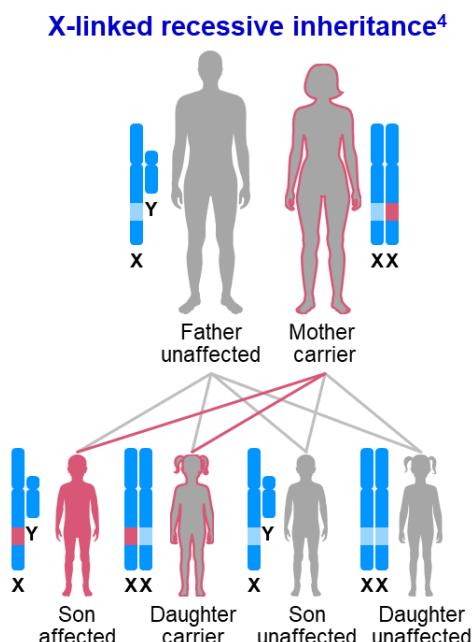
**Legenda:** Distribuição da fraqueza muscular predominante nos diferentes tipos de distrofia. A – DMD e Becker; B - Emery-Dreifuss; C - cinturas; D - facioescapuloumeral; E – distal; F - oculofaríngeo. Sombreado=áreas afetadas. **Fonte:** Emery, 2002.

## 6 DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

## 6.1 Fisiopatologia e genética

Como visto, a DMD é uma doença neuromuscular com herança recessiva ligada ao cromossomo X sendo, portanto, uma doença de herança materna. No caso das doenças com esse padrão de herança, os homens (que possuem um cromossomo X e um Y) são mais frequentemente afetados, pois têm apenas um cromossomo X. Já as mulheres (que têm dois cromossomos X) podem ser portadoras da mutação de forma assintomática (Brinkmeyer-Langford; Kornegay, 2013). A **Figura 3** esquematiza a herança recessiva ligada ao cromossomo X. Embora em casos específicos a DMD possa afetar o gênero feminino na frequência de 1 caso para 2.500, como o indivíduo do sexo feminino possui dois cromossomos X, se um deles estiver afetado pelo erro genético, o outro compensa com a alteração e a distrofia não será manifestada. Como as mulheres podem ser responsáveis pela transmissão da doença para 50% dos seus filhos homens, o aconselhamento genético para mães e irmãs é fundamental (Casa Hunter, [s. d.]a). A doença pode se desenvolver excepcionalmente de forma sintomática em casos de Síndrome de Turner (45X) - devido à sua transmissão recessiva ligada ao X - e quando os dois genes herdados forem afetados, o que é ainda mais raro. (Bonfante *et al.*, 2024; Freitas, 2013).

**Figura 3** – Representação da herança recessiva ligada ao cromossomo X



**Fonte:** Milani; Chauhan, 2023.

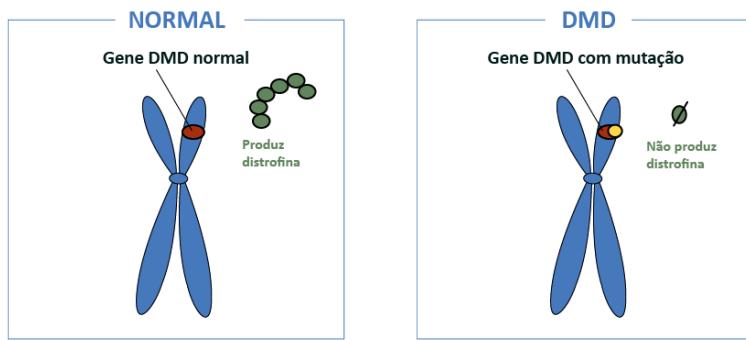
A fisiopatologia da DMD baseia-se na ocorrência de eventos genéticos, celulares e teciduais. Conforme visto, a causa da DMD é a perda funcional da proteína distrofina, a qual pertence ao complexo distroglicano que estabiliza a membrana do sarcolema durante a contração e relaxamento muscular. A distrofina é expressa no músculo esquelético e estriado cardíaco, no cérebro e na retina. A concentração de distrofina presente no cérebro é menor que no músculo, indicando o motivo da ocorrência de manifestações no SNC (Silva, 2023).

No caso de escassez ou falta de distrofina, o estresse mecânico gerado pela contração muscular leva à desestabilização deste complexo. Portanto, ocorre um aumento da fragilidade da membrana aliado a um dano nas fibras musculares. A carência da distrofina desencadeia eventos fisiopatológicos referentes às células do paciente portador de DMD: anormalidades na homeostase de cálcio, na proteólise, na apoptose, no estresse oxidativo e na integridade da membrana. Além disso, no tecido, há disfunções vasculares, fibrose e infiltrado inflamatório (Horita; Cruz, 2015). Portanto, com a deficiência de distrofina, há rupturas na membrana celular e inicia-se um processo de degeneração.

O potencial de regeneração do tecido muscular é limitado, e com a continuidade do processo de ruptura, o tecido não é capaz de formar novas fibras musculares, havendo, então, uma população de células adiposas e de fibroblastos. Progressivamente, o tecido muscular vai degenerando e sendo substituído por um tecido fibroadiposo e não funcional em termos de contração (Sociedade Brasileira de Neurologia Infantil, 2023).

O gene relacionado com a doença chama-se *DMD* (gene da distrofina) e é responsável pela produção da proteína distrofina. Ele se localiza no braço curto do cromossomo X (Xp21), é um dos maiores do genoma humano (2,2 Mb), contendo 79 exons, com uma taxa de mutações relativamente elevada (aproximadamente 30%) (Prufler; Nardes, 2020). A **Figura 4** compara cromossomos com gene normal e portador do gene *DMD* com mutação.

**Figura 4** – Comparaçāo entre um gene normal e um gene com mutaçāo



**Fonte:** Movimento Duchenne, [s. d.]a.

É fundamental destacar que a fisiopatologia da DMD não é explicada apenas por um mecanismo único, pois ocorrem diversos processos patogênicos sobrepostos relacionados com os diferentes estágios da doença, os quais são responsáveis pela heterogeneidade das manifestações clínicas (Sociedade Brasileira de Neurologia Infantil, 2023). Ademais, é importante destacar que diversos tipos de mutações no gene *DMD* podem levar à doença. Deleções (maioria dos casos diagnosticados), duplicações, mutações *nonsense*, mutações pontuais são exemplos de mutações que comprometem a produção e/ou função da distrofina (Politano, 2021).

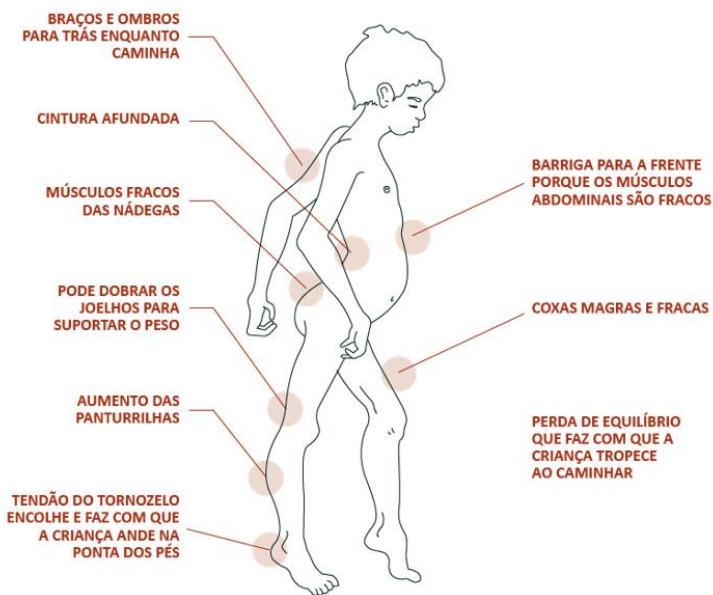
Não foi encontrado na literatura a prevalência exata/distribuição de Duchenne em cada região do Brasil. Por ser uma condição genética, a distribuição dos casos tende a ser relativamente homogênea em termos de incidência por região, dado que não é uma doença que depende de fatores ambientais ou regionais.

## 7 JORNADA DO PACIENTE PORTADOR DE DMD

### 7.1 Sintomatologia e diagnóstico

Os primeiros sintomas da DMD aparecem entre 3 e 5 anos de idade, sendo estes, principalmente, sintomas motores: dificuldade na marcha, fraqueza muscular dos membros inferiores, quedas frequentes, atraso na fala, dentre outros (Sociedade Brasileira de Neurologia Infantil, 2023). Na **Figura 5**, encontram-se as principais características físicas do paciente com DMD.

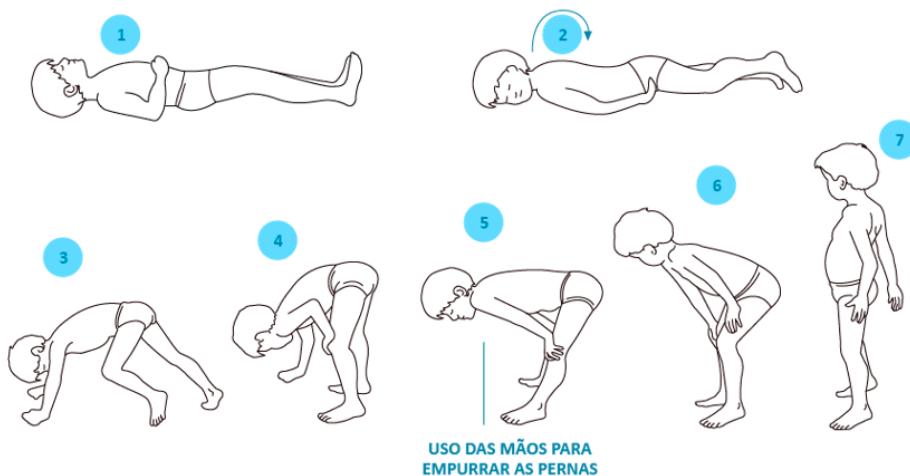
**Figura 5** – Principais características físicas do paciente com DMD.



Fonte: Movimento Duchenne, [s. d.]c.

O Sinal de Growers, sinal médico que designa fraqueza dos músculos proximais, especificamente dos membros inferiores, também é frequente no estágio inicial da doença. O sinal descreve um paciente que usa suas mãos para "escalar" seu próprio corpo a partir de uma posição agachada devido à falta de força muscular no quadril e coxas. A **Figura 6** representa o movimento do Sinal de Growers.

**Figura 6** – Representação do movimento do Sinal de Growers.



Fonte: Movimento Duchenne, [s. d.]b.

Por volta dos 5 a 6 anos de idade, os músculos das pernas começam o processo de hipertrofia, e entre os 8 a 10 anos, o paciente perde a capacidade de

marcha se estendendo até a fraqueza dos membros superiores (Silva, 2023). Desenvolvimento de escoliose, insuficiência ventilatória-respiratória, piora cardíaca e necessidade do uso de cadeira de rodas são as etapas seguintes que caracterizam o avanço da DMD (Silva, 2023).

Comprometimentos ao nível de cognição também são sintomas presentes, como relação com TEA e problemas comportamentais (Silva, 2023). A história da doença também é marcada por complicações nutricionais, envolvendo variações de peso, disfunção na deglutição e resultante disfagia. Complicações endócrinas, como desregulação na concentração do hormônio de crescimento (GH) – e consequentemente atraso no crescimento – e puberdade tardia também são aspectos presentes na maioria dos pacientes (Silva, 2023). A **Tabela 1** compila os principais sintomas por fase da DMD com as respectivas idades aproximadas por estágio na jornada. Sem tratamento e manejos – como suporte ventilatório, por exemplo, 75% dos pacientes vão à óbito até os 20 anos de idade por decorrência de insuficiência cardíaca e/ou respiratória (Bonfante *et al.*, 2024; Agência Senado, 2023).

**Tabela 1 –** Principais sintomas nas diferentes fases da DMD.

<b>Fase 1 - Pré-Sintomático</b>	<b>Fase 2 - Desambulador</b>	<b>Fase 3 - Deambulador tardio</b>
<b>0 - 3 anos</b>	<b>3 - 7 anos</b>	<b>8 - 11 anos</b>
Atraso motor	Dificuldade de marcha	Maior dificuldade na marcha
Atraso na fala	Fraqueza muscular progressiva	Perda da capacidade de subir escadas ou levantar-se do chão sozinho
Dificuldade para se manter sentado	Sinal de Growers	Pseudo-hipertrofia das panturrilhas
<b>Fase 4 - Não deambulador precoce</b>	<b>Fase 5 - Não deambulador tardio</b>	
<b>11 - 15 anos</b>	<b>Após 15 anos</b>	
Desenvolvimento de escoliose	Piora cardíaca	

Insuficiência ventilatória-respiratória	Degeneração completa dos músculos dos membros inferiores
Início do uso de cadeiras de rodas	Dificuldade em manter postura

**Fonte:** Autora.

O desafio inicial para o diagnóstico da DMD começa na escassez de profissionais especializados em genética no Brasil, dificultando o diagnóstico, considerando que os primeiros sinais e sintomas da DMD podem ser confundidos com algum atraso no próprio desenvolvimento da criança, por exemplo. (Coutinho *et al.*, 2022; Novoa; Burnham, 2011). A equipe multidisciplinar é fundamental para que o diagnóstico seja o mais rápido possível, sendo os profissionais médicos pediatras e ortopedistas os principais pontos para conscientização no olhar diferenciado para a suspeita de DMD em seus pacientes.

A suspeita da DMD se inicia quando o paciente apresenta atrasos no desenvolvimento neuromotor logo no primeiro ano de vida, como dificuldade de se equilibrar, atraso na fala e dificuldade para aprender a pular após o segundo ano de vida completo. O acompanhamento médico é essencial para que haja registros da evolução dos sinais. Com a progressão da doença e o aumento da dificuldade de caminhar nos primeiros anos de vida, em um cenário ideal, os médicos devem solicitar brevemente exames para investigar a DMD, como a dosagem de creatinofosfoquinase (CPK) no sangue, segundo recomendações do Consenso Brasileiro sobre Distrofia Muscular de Duchenne (Araújo *et al.*, 2023).

A CPK é uma enzima presente nos músculos, cérebro, pulmão, coração e principais tecidos que requerem altos índices de energia metabólica, e é liberada na corrente sanguínea com a ruptura das fibras musculares. Em indivíduos saudáveis, a CPK é liberada em baixas quantidades quando ocorre exercício físico intenso, trauma muscular leve ou longos períodos de imobilidade, por exemplo. Quando muito elevada, essa enzima pode ser marcadora de infarto do miocárdio e de distrofias musculares. Uma dosagem de CPK elevada em um paciente do sexo masculino, criança, com os sintomas acima já descritos, é uma forte evidência para o diagnóstico da DMD - na doença, os níveis dessa enzima são tipicamente elevados de 50 vezes acima dos níveis normais. Segundo o *Pediatric Normal Laboratory Values*, um índice considerado normal de dosagem de CPK para um paciente entre 4 a 6 anos de idade

é de 75 u/L. Já para pacientes com índices de CPK considerados extremamente altos, na mesma faixa etária, o resultado do exame geralmente é acima de 750 u/L.

A determinação da CPK é realizada por exame de sangue convencional, tendo como preparo a solicitação de que o paciente não faça atividades físicas entre 48h e 7 dias antes da realização. É importar ressaltar que exames genéticos complementares são necessários para se confirmar o diagnóstico da DMD (Kitzenberg; Colgan; Glover, 2016).

## 7.2 Aspectos comportamentais e neuropsicológicos

A DMD é caracterizada principalmente por degeneração neuromuscular, mas as alterações neuropsicológicas também marcam presença na jornada do paciente. O déficit cognitivo na distrofia é uma característica clínica conhecida, inclusive referido por Duchenne no século XIX, na primeira descrição clínica da doença (Nardes; Araújo; Ribeiro, 2012). Além, do seu papel fundamental nos músculos, a distrofina também possui importância no desenvolvimento cerebral. Expressões dessa proteína são identificadas também no SNC, como no cerebelo, córtex, hipocampo e amígdala (Arruda; Chaves; Biermann, 2023; Zachi; Taub; Ventura, 2012).

Pacientes com DMD possuem maiores incidências de transtornos psiquiátricos comparados com a população em geral (Banihani *et al.*, 2015). A **Tabela 2** resume os principais transtornos. O mapeamento, acompanhamento e tratamento dos transtornos neuropsiquiátricos que os pacientes com DMD enfrentam são de extrema importância para que haja impacto positivo em sua jornada e qualidade de vida.

**Tabela 2 –** Principais transtornos neuropsiquiátricos na DMD

Condição neuropsiquiátrica	Impacto nos pacientes	Fases da DMD	Intervenção
Atraso na fala	Em média, 42% atrasam as primeiras palavras	1 e 2	Fonoaudiologia e terapia ocupacional
Atraso na linguagem	Em média, 24,4%	1 e 2	Fonoaudiologia e terapia ocupacional

TEA	Em média, de 14,8% a 21%	Todas	Fonoaudiologia, psicoterapia, terapia ocupacional
TD AH	Em média, de 11,7% a 32%	Todas	Psicoterapia, medicamentos psicotrópicos
DI	Em média, de 19% a 24,6%	3 a 5	Reforço escolar, acompanhamento pedagógico, terapia ocupacional
TA	Em média, 27%	2 a 5	Psicoterapia, medicamentos psicotrópicos
Depressão	Em média, 38,7%	2 a 5	Psicoterapia, medicamentos psicotrópicos

**Fonte:** Sociedade Brasileira de Neurologia Infantil, 2023 (adaptado).

Um estudo observacional realizado na Itália e publicado em 2017 analisou uma amostra composta por 47 pacientes com DMD entre 2 e 18 anos, para se descrever, principalmente, o perfil emocional e comportamental e os problemas de neurodesenvolvimento dos pacientes. Foram identificados resultados relacionados a problemas internalizantes nesses pacientes, ou seja, dificuldades emocionais e comportamentais sem que haja manifestação evidente aos outros, como por exemplo, dificuldade em lidar com as próprias emoções e sofrimento interno, mais elevados em comparação com a população geral (Colombo *et al.*, 2017).

Os impactos cognitivos na DMD, embora não afetem todos os pacientes da mesma forma e, aparentemente, não apresentem caráter progressivo, estão associados às alterações neuromorfológicas e genéticas. No entanto, é importante destacar a natureza multifatorial dos comportamentos e características neuropsicológicas envolvidos (Arruda; Chaves; Biermann, 2023).

## 8 ESTADO DA ARTE EM TRATAMENTO E MANEJO DA DMD

Nos últimos anos, avanços científicos e tecnológicos na busca por terapias, principalmente tratando-se de biotecnologia, incluindo anticorpos monoclonais, por exemplo, permitiram o desenvolvimento de medicamentos como terapia de substituição em distúrbios genéticos do metabolismo. Mais ainda, os avanços tecnológicos permitiram que interações com novos alvos biológicos fossem usadas para a produção de novos medicamentos. Tratando-se de terapias destinadas às doenças raras, pode-se notar a tendência de mercado global que visa incentivar a pesquisa e desenvolvimento para as indústrias farmacêuticas investirem nesse campo, como incentivos de exclusividade de mercado prolongada, redução de taxas por agências reguladoras de medicamentos, campanhas de recuperação de custos e altos preços que podem ser obtidos para os medicamentos órfãos desenvolvidos (Sardella; Belcher, 2018).

Mundialmente, o desenvolvimento de terapias inovadoras para doenças raras foi refinado por meio do estabelecimento de uma série de organizações concebidas para facilitar o fluxo de informações e a pesquisa e desenvolvimento de medicamentos. NORD, IRDSN e ERDITI são alguns dos exemplos. Essas organizações geram interações entre instituições acadêmicas que possuem o foco em pesquisa e desenvolvimento acerca das doenças raras com a indústria farmacêutica, potencializando a busca por novas terapias (Sardella; Belcher, 2018).

No Brasil, ainda que avanços no tratamento de doenças raras tenham ocorrido nos últimos anos, há desafios persistentes para garantir a universalidade, equidade e integralidade no SUS em relação ao cuidado e acesso a medicamentos para pessoas com essas condições (Biglia *et al.*, 2021).

O estado da arte quando se fala em tratamento e manejos atuais da DMD se baseia no uso de corticosteroides e fisioterapia motora e respiratória para retardar o declínio da força muscular (Brasil, 2022). Atualmente, a DMD ainda não possui cura.

A fisioterapia, peça fundamental no manejo da DMD, visa capacitar o paciente a adquirir domínio sobre os seus movimentos, equilíbrio e coordenação geral, retardar a fraqueza da musculatura da cintura pélvica e escapular, corrigir o alinhamento postural, amenizar a fadiga, gerar e exercitar a força contrátil dos músculos respiratórios e o controle da respiração pelo uso correto do diafragma e inibir o encurtamento precoce dos músculos (Frezza; Silva; Fagundes, 2005).

O tratamento fisioterapêutico é personalizado para a faixa etária e fase da doença em que o paciente se encontra e objetiva, principalmente, retardar a evolução clínica e prevenir complicações secundárias, como contraturas e deformidades. Cirurgias corretivas e órteses auxiliam no tratamento em alguns casos (Frezza; Silva; Fagundes, 2005). Por exemplo, a preservação da funcionalidade dos membros superiores deve ser um objetivo para permitir mais independência e qualidade de vida do paciente nas fases em que há a perda da deambulação (Sociedade Brasileira de Neurologia Infantil, 2023).

A fraqueza muscular respiratória é a maior responsável pelo número de complicações respiratórias que levam o paciente ao óbito em aproximadamente 75% dos casos de Duchenne. A insuficiência cardíaca pode ocorrer em estágios pré-terminal ou ser precipitada por infecções, causando a morte de 10 - 20% dos pacientes (Frezza; Silva; Fagundes, 2005).

## 8.1 Corticoterapia na DMD e seus Efeitos Colaterais

Atualmente, os corticoides representam o tratamento medicamentoso de escolha para os pacientes com Duchenne. O primeiro ensaio clínico usando essa classe de medicamentos na DMD foi publicado em 1989 – *Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy* – concluindo que em 6 meses de estudo, a prednisona melhorou a força muscular em pacientes com a doença (Mendell *et al.*, 1989).

Os mecanismos de ação dos corticosteroides na DMD não estão integralmente definidos, mas estudos como *Current treatment and management of dystrophinopathies* e *Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology*, por exemplo, demonstram que esses medicamentos possuem ações imunossupressoras e anti-inflamatória, abaixando as concentrações de cálcio no citosol (minimizando a disfunção e morte celular), reduzindo a quantidade de células C-citotóxicas, realizam ação sobre a regulação de genes na fibra muscular, atuando ainda na redução da degeneração e elevação da reparação da fibra muscular. Além disso, o aumento na função pulmonar e cardíaca também são resultados importantes na jornada com o uso dos corticosteroides (Goemans; Buyse, 2014; Gloss *et al.*, 2016; Sociedade Brasileira de Neurologia

Infantil, 2023). Portanto, o uso de corticosteroides visa proporcionar prolongamento da marcha para os pacientes deambulantes e garantir boa funcionalidade dos membros superiores, reduzir o risco de escoliose e estabilizar a função pulmonar e cardíaca para pacientes não deambulantes, aumentando, assim a sobrevida global.

A atualização das recomendações do consenso brasileiro sobre Distrofia Muscular de Duchenne publicada em 2023 aponta os principais motivos para a recomendação do uso de corticosteroides na DMD, bem como a adesão na opinião de especialistas (Araújo *et al.*, 2023). Os tópicos a seguir compilam esses dados:

- O uso de esteroides é obrigatório a partir dos 5 anos de idade.
  - 54,5% dos especialistas concordam fortemente e 36,4% concordam.
- Os corticosteroides devem ser prescritos para todos os pacientes com DMD (desde 2 a 5 anos de idade) e mesmo após a perda da deambulação.
  - 54,5% dos especialistas concordam e 27,3% discordam.
- Pacientes em uso de esteroides devem ser reavaliados a cada 3 a 4 meses.
  - 36,4% dos especialistas concordam fortemente e 45,5% concordam.
- Esteroides são indicados para usuários de cadeira de rodas.
  - 54,5% dos especialistas concordam fortemente e 36,4% concordam.
- A descontinuação do esteroide é indicada apenas na presença de eventos adversos que não podem ser controlados com medicamentos e/ou mudanças de estilo de vida.
  - 72,7% dos especialistas concordam fortemente e 27,3% concordam.

É importante destacar que os já conhecidos efeitos colaterais do uso prolongado de corticosteroides pela população em um geral, também estão presentes na corticoterapia da DMD. Ganho de peso (estima-se que entre 75 e 100% dos pacientes tenham um ganho de peso significativo), osteoporose, catarata, aumento do apetite, diabetes, retardo no crescimento, baixa estatura, insuficiência adrenal secundária, imunossupressão, irritabilidade e alterações do perfil lipídico e da pressão arterial são alguns dos principais efeitos colaterais do uso prolongado dessa classe de medicamentos, os quais, os pacientes com Duchenne estão sujeitos (Moraes *et al.*, 2024).

Ainda que o benefício do uso de corticosteroides na jornada do paciente com

DMD seja evidente, questões acerca dessa terapia ainda não foram totalmente esclarecidas, como por exemplo, quando a corticoterapia deve ser interrompida ou qual seria o caminho ideal para se controlar os efeitos adversos e colaterais.

O tratamento padrão com a corticoterapia é coberto pelo SUS, sendo os medicamentos prednisona e prednisolona os disponíveis na rede pública. Ademais, o SUS também oferece acompanhamento multidisciplinar, incluindo fisioterapia e suporte respiratório (Araújo *et al.*, 2023). A **Tabela 3** reúne as diretrizes atuais tratando-se de corticoterapia.

**Tabela 3 –** Esquema de corticoterapia para tratamento atual da DMD

Corticoide	Dose	Posologia
Deflazacorte	0.9 mg/kg	Diário
Prednisona (I)	0.75 mg/kg	Diário
Prednisona (II)	5 mg/kg	2 dias seguidos 1x/semana
Prednisolona (I)	0.75 mg/kg	Diário
Prednisolona (II)	0.75 mg/kg	10 dias sim, 10 dias não

Corticoide	Vantagens	Desvantagens
Deflazacorte	Menos efeitos mineralocorticoides; menor ganho de peso	Cataratas; alto preço; indisponível no SUS
Prednisona (I)	Custo razoável; disponível no SUS	Maior risco de osteroporose; maior ganho de peso
Prednisona (II)	Baixo custo; disponível no SUS	Maior risco de osteroporose; maior ganho de peso
Prednisolona (I)	Baixo custo	Maior risco de osteroporose; maior ganho de peso
Prednisolona (II)	Baixo custos; menos efeitos colaterais	Maior risco de osteroporose; maior ganho de peso

**Fonte:** Araújo *et al.*, 2023 (adaptado).

## 8.2 DMD e Farmacoeconomia

Um único estudo realizado na América Latina acerca dos custos do tratamento para pacientes com DMD no Brasil foi encontrado e analisado. *Estimated costs for Duchenne muscular dystrophy care in Brazil*, publicado em 2023, trouxe dados interessantes que relacionam a DMD e farmacoeconomia. Foram incluídos 27 pacientes nesse estudo, trazendo como resultados um custo médio anual por paciente de R\$ 17.121,00 (IQR R\$ 6.786; 25.621). Em torno de 92% dos gastos totais são representados por custos com assistência domiciliar (desembolso familiar), seguidos pelos custos hospitalares (6%) e custos de transporte (2%). Os medicamentos, a perda de familiares e a diminuição da produtividade do paciente estão entre os fatores de maior impacto. O estudo também incluiu a análise do custo referente à perda da capacidade de andar, o que gerou um custo incremental de 23% em comparação aos pacientes que não usavam cadeiras de rodas (Scheneider *et al.*, 2023).

A literatura ainda é escassa em relatar dados sobre o uso de recursos no sistema de saúde por pacientes com doenças raras, sendo esse estudo de grande relevância e pioneirismo. Obter informações precisas sobre os custos é essencial para fornecer aos gestores de saúde dados que permitam desenvolver políticas mais sustentáveis no manejo de doenças raras em países emergentes.

## 9 PERSPECTIVAS FUTURAS DE TERAPIA

### 9.1 Terapias Genética e Gênica

As abordagens terapêuticas que objetivam reestabelecer a distrofina muscular parcialmente funcional em pacientes com Duchenne concentram-se principalmente nas seguintes abordagens: entrega de genes usando vetores virais; interrompimento da leitura do códon ou realização da conversão de mutações fora do quadro em mutações dentro do quadro (Takeda; Clemens; Hoffman, 2021). Essas estratégias baseiam-se nas terapias genéticas e gênicas.

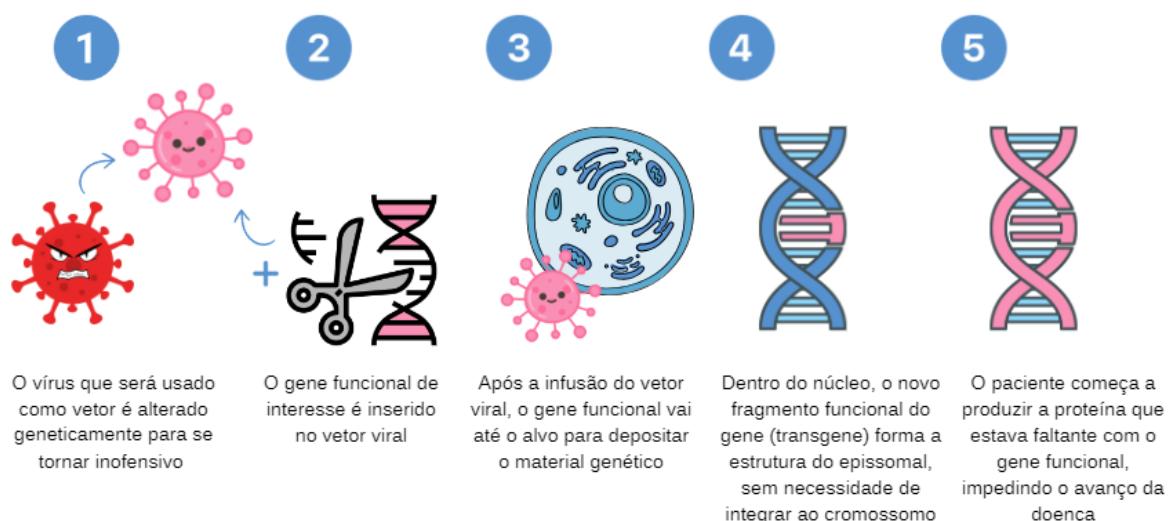
A terapia genética age, de forma simplificada, modificando o material genético do paciente. É um termo mais abrangente do que a terapia gênica, envolve um conjunto de tratamentos que englobam a manipulação do material genético para prevenir ou tratar doenças, em níveis gênicos ou em níveis de regulação genética mais ampla, não se limitando à modificação direta do gene em si (Zhou *et al.*, 2018). Diversos desafios ainda permeiam o uso da terapia genética na DMD, como custos

elevados, dificuldade em acesso, aspectos éticos e regulatórios e a complexidade genética da doença em si.

A terapia gênica também é uma possibilidade de terapia promissora para doenças genéticas. Essa tecnologia, mais específica por sua vez, tem como base a introdução de genes sadios com uso de técnicas de DNA recombinante (Oliveira; Guella; Barbosa, 2015; Linden, 2010). Nesse tipo de terapia, há a necessidade de existir um vetor que carregue conteúdo genético que irá modificar ou produzir substâncias como proteínas, no caso da DMD, por exemplo. A **Figura 7** explica, de forma simplificada, os principais fundamentos de como funciona a terapia gênica. O primeiro teste clínico bem-sucedido dessa técnica foi divulgado em 1990 nos Estados Unidos em uma paciente que possuía um tipo de erro inato de metabolismo (Linden, 2010). Apesar dos avanços, apenas em 2020 ocorreu o primeiro registro de tratamento via terapia gênica no Brasil, para uma doença rara que atinge a visão.

Ainda que haja avanços notórios acerca da terapia gênica como opção de tratamento para a DMD, como por exemplo, o desenvolvimento de Elevidys, contando com aprovação acelerada, a eficácia clínica e os benefícios na função motora ainda precisam ser melhor consolidados. Portanto, analisando o horizonte terapêutico para DMD tratando-se de terapias gênicas, pode-se notar grande dinamismo e potenciais avanços, mas também a presença de desafios que exigem abordagens inovadoras para superá-los (Brandtner, 2024).

**Figura 7 – Representação simplificada do fundamento da terapia gênica**



**Fonte:** Autora.

## 9.2 Novos horizontes terapêuticos para DMD

Os medicamentos necessários para terapia de doenças raras são de altíssimo custo, principalmente por estarem associados com a produção de drogas órfãs pela indústria farmacêutica. Historicamente, as indústrias possuíam baixo interesse na pesquisa e desenvolvimento de medicamentos para doenças raras. Para mudar esse cenário e tornar o nicho mais atraente, foram implementados mecanismos como exclusividade de mercado estendida e aprovações aceleradas. O artigo *Non-Profit Drug Research and Development: The Case Study of Genethon* aborda o papel das organizações sem fins lucrativos no desenvolvimento de medicamentos para doenças raras, usando a Genethon – organização sem fins lucrativos francesa dedicada à pesquisa de terapias gênicas – como exemplo.

Por muitas vezes, a indústria farmacêutica não prioriza esses medicamentos devido ao pequeno mercado, porém, fundações como a Genethon, financiadas por doações, têm realizado avanços significativos, demonstrando que é possível desenvolver terapias inovadoras a um custo mais acessível (Jarosławski; Toumi, 2019). Mesmo assim, a indústria farmacêutica obtém um retorno financeiro expressivo com moléculas destinadas às doenças raras, sendo estas financiadas na maioria das vezes pelo poder público devido à judicialização (D'Ippolito; Gadelha, 2019).

Organizações como a Genethon impactam o mercado farmacêutico de duas formas: primeiro, ao oferecer medicamentos a preços mais baixos e segundo, ao criar um dilema ético: preços acessíveis podem desestimular empresas lucrativas de investir em novas pesquisas, limitando o desenvolvimento de futuros tratamentos. Enquanto a indústria farmacêutica visa maximizar lucros para sustentar seu modelo de pesquisa e desenvolvimento, as iniciativas sem fins lucrativos priorizam o acesso ao tratamento, mesmo que isso possa resultar em menos inovação a longo prazo (Jarosławski; Toumi, 2019).

Em 2017 foi publicada pela ANVISA a RDC 205/2017 que estabeleceu procedimentos especiais para a aprovação de ensaios clínicos, CBPF e registro de novos medicamentos voltados ao tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras. Essa RDC objetiva viabilizar o desenvolvimento e o acesso a tratamentos destinados a essas condições (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2017).

Para o tratamento da DMD, no Brasil, a ANVISA realizou o registro do

medicamento Translarna® (atalureno) em abril de 2019 (Registro: 15770000). O uso aprovado, atualmente destina-se para pacientes pediátricos com idade a partir de 2 anos, deambulantes, do sexo masculino, com DMD resultante de uma mutação *nonsense* no gene da distrofina (Brasil, 2022; Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2021). A mutação *nonsense* é definida quando a leitura do RNAm é interrompida antes da produção da proteína finalizar, resultando em uma proteína incompleta e sem funcionamento adequado (Brasil, 2018).

Esse medicamento foi desenvolvido pela farmacêutica *PTC Therapeutics*, sendo o único tratamento atualmente aprovado no Brasil que visa reestabelecer a distrofina. Seu mecanismo de ação é desenhado para que haja a leitura ribossômica do RNAm que contém o códon de parada prematura (provindo da mutação *nonsense* do DNA), resultando na produção de uma proteína de comprimento completo, ou seja, auxiliando na produção da distrofina (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, [s. d.]; European Medicines Agency, 2005). É importante destacar que esse medicamento não leva à cura da DMD, apenas retarda a progressão da doença em casos determinados. Mesmo com esse tratamento, a função muscular sofre prejuízo com o tempo, só que de forma mais lenta.

Embora o atalureno seja uma opção terapêutica promissora para pacientes com DMD resultante dessa mutação em específico, há fatores que afetam seu acesso e uso, como eficácia limitada – estudos demonstram benefícios moderados, mas sem resultados consistentes em todos os ensaios clínicos (Brasil, 2022); alto custo – com preço máximo de R\$ 62.526,87 ao paciente por mês, resultando em mais de R\$ 750.000,00 por ano (São Paulo, 2023); falta de disponibilidade no SUS e restrições de indicação – pacientes com DMD provinda de outros tipos de mutações não podem fazer uso dessa terapia. Apenas, aproximadamente, 13% dos pacientes diagnosticados com DMD são acometidos pela mutação *nonsense* (Brasil, 2023).

Globalmente, demais estudos estão em desenvolvimento para a aprovação de outras moléculas visando o tratamento da DMD usando técnicas e conhecimentos de terapias genética e gênica. A **Tabela 4** reúne as principais informações sobre essas moléculas e o seus respectivos *status*.

**Tabela 4** – Pipeline atualizado para DMD

Nome/Molécula	Mecanismo	Farmacêutica	Status	Aprovação
---------------	-----------	--------------	--------	-----------

AMONDYS 45	<i>Exon Skipping</i>	<i>Sarepta Therapeutics</i>	Aprovado	FDA (2021)
ELEVIDYS	Terapia gênica	<i>Sarepta Therapeutics</i>	Aprovado	FDA (2023)
EXONDYS 51	<i>Exon Skipping</i>	<i>Sarepta Therapeutics</i>	Aprovado	FDA (2016)
VILTEPSO	<i>Exon Skipping</i>	<i>NS Pharma</i>	Aprovado	FDA (2020)
VYONDYS 53	<i>Exon Skipping</i>	<i>Sarepta Therapeutics</i>	Aprovado	FDA (2019)
<b>Translarna (Ataluren)</b>	Leitura de mutação <i>nonsense</i>	<i>PTC Therapeutics</i>	Aprovado	EMA (2014); ANVISA (2019)
Fordadistrogene Movaparvovec	Terapia gênica	<i>Pfizer</i>	<i>Dropdown</i>	N/A
SRP-5051	<i>Exon Skipping</i>	<i>Sarepta Therapeutics</i>	Fase II	N/A
NS-089/NCNP-02	<i>Exon Skipping</i>	<i>NS Pharma</i>	Fase II	N/A
PGN-EDO51	<i>Exon Skipping</i>	<i>PepGen</i>	Fase II	N/A
BMN 351	<i>Exon Skipping</i>	<i>Biomarin</i>	Fase I	N/A
rAAVrh74.MCK.G ALGT2	Terapia gênica	<i>Nationwide Children's Hospital</i>	Fase I	N/A
scAAV9.U7.ACMA	Terapia gênica	<i>Nationwide Children's Hospital</i>	Fase I	N/A
WVE-N531	<i>Exon Skipping</i>	<i>Wave Life Sciences</i>	Fase I	N/A
AOC 1044	<i>Exon Skipping</i>	<i>Avidity Biosciences</i>	Fase I	N/A
Dyne-251	<i>Exon Skipping</i>	<i>Dyne Therapeutics</i>	Fase I	N/A

RGX-202	Terapia gênica	<i>REGENXBIO</i>	Fase I	N/A
NS-050/NCNP-03	<i>Exon Skipping</i>	<i>NS Pharma</i>	Fase I	N/A
SGT-003	Terapia gênica	<i>Solid Biosciences</i>	Fase I	N/A
ENTR-601-44	<i>Exon Skipping</i>	<i>Entrada Therapeutics</i>	Pré-clínico	N/A

**Fonte:** Parent Project Muscular Dystrophy, [s. d.].

## 10 CONCLUSÕES

Tratando-se de doenças raras, a tríade de I. diagnóstico precoce; II. manejo adequado; e III. desenvolvimento de novas terapias serão sempre pilares fundamentais para que haja melhoria de qualidade de vida dos pacientes em suas respectivas jornadas.

O Brasil tem avançado nas políticas públicas para as doenças raras, com a criação da PNAIPDR e PCTs, aumentando o diagnóstico e tratamento no SUS. Todavia, muitos passos ainda precisam ser dados, como a ampliação do acesso a tratamentos de alto custo, capacitação de profissionais de saúde e melhorias na estrutura dos centros especializados. A judicialização e o financiamento também representam desafios que necessitam ser superados para se garantir equidade no tratamento.

No caso da DMD, historicamente, os pacientes viviam até os 20 anos de idade. Hoje, com a corticoterapia, terapias respiratórias, fisioterapia e acompanhamento cardiológico, no Brasil, muitos chegam aos 30 anos. Em alguns países desenvolvidos, os pacientes podem viver até os 40 anos ou mais, dependendo da qualidade dos cuidados.

A aceleração do diagnóstico é o passo um para que os desafios do paciente com DMD sejam amenizados logo no início da sua jornada. No Brasil, a idade média para o diagnóstico da DMD é de 7,5 anos, enquanto em países desenvolvidos esse número cai em 2 anos. A rapidez em se fazer o diagnóstico representa: progressão mais lenta da doença, maiores possibilidades de evitar complicações cardiorrespiratórias graves, encurtamento da ansiedade e busca pelo diagnóstico, dentre muitas possibilidades de melhoria em sua jornada.

A corticoterapia é, atualmente, a recomendação de tratamento. Ela retarda a progressão da doença e estabiliza funções motoras e respiratórias, porém, podem ocorrer efeitos colaterais, como ganho de peso e fragilidade óssea. O desenvolvimento de alternativas terapêuticas com menos efeitos adversos é fundamental, sendo abordagens como terapias genéticas e gênicas esperanças de tratamentos mais eficazes e com menos impactos negativos para os pacientes.

A inovação na ciência, aliada ao suporte de organizações não governamentais e à presença das associações de pacientes, tem o potencial de transformar o cenário da DMD nos próximos anos. Porém, para que essas inovações sejam verdadeiramente acessíveis, será necessário superar barreiras econômicas e políticas, garantindo que a maior quantidade possível dos pacientes tenha acesso aos avanços científicos.

O trabalho da equipe multiprofissional no tratamento é imprescindível, envolvendo abordagens de uma equipe composta por pediatras, neuropediatras, neurologistas, fisioterapeutas, ortopedistas, cardiólogos, pneumologistas, farmacêuticos, nutricionistas, psicólogos, psiquiatras, dentre outros profissionais. A multidisciplinariedade coordena o controle dos sintomas, retarda a progressão da doença e impacta positivamente na jornada e qualidade de vida do paciente. A atuação dessa diversidade de profissionais é indispensável para um tratamento eficaz, seguro e humanizado, impactando na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes, reforçando a necessidade da ampliação do conhecimento acerca da DMD.

Em 2023, a Lei 14.557/23 institui o Dia Nacional da Conscientização sobre a DMD, a ser marcado pelo dia 07 de setembro. Ações como essa são importantes para que cada vez mais a população conheça a doença e busque formas de contribuir em prol da causa.

O desafio de tratar pacientes com Duchenne, aumentando-se, assim, a qualidade de vida, está diretamente ligado ao conhecimento das características e evolução da doença, sabendo o momento adequado para que se ocorra o diagnóstico e intervenções, sejam elas medicamentosas, de auxílio psicológico ou fisioterapêutico. O apoio e orientação às famílias nos cuidados com o paciente também são de grande importância. À medida em que novos tratamentos se tornarem disponíveis, novas questões e desafios surgirão, ao passo que a doença se tornará cada vez mais conhecida, estudada e entendida.

## 11 REFERÊNCIAS

AARTSMA-RUS, Annemieke *et al.* Evidence-based consensus and systematic review on reducing the time to diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy. **The Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 204, p. 305-313.e14, jan. 2019. Disponível em: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(18\)31550-6/](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(18)31550-6/). Acesso em: 3 out. 2024.

AGÊNCIA DO SENADO. Criado o Dia Nacional de Conscientização sobre a Distrofia Muscular de Duchenne. **Senado Notícias**, [Brasília], 26 abr. 2023. Disponível em: <https://www12.senado.leg.br/noticias/materias/2023/04/26/criado-o-dia-nacional-de-conscientizacao-sobre-a-distrofia-muscular-de-duchenne>. Acesso em: 13 set. 2024.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 205 de 18/12/2017. In: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Legislação**. [Brasília, DF]: ANVISA, 2017. Disponível em: <https://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/364439>. Acesso em: 30 set. 2014.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Translarna (atalureno): ampliação de uso. In: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Novos medicamentos e indicações**. [Brasília, DF]: ANVISA, [2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/translarna-atalureno-ampliacao-de-uso>. Acesso em: 20 set. 2024.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Translarna (atalureno): novo registro. In: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Novo registro**. [Brasília, DF]: ANVISA, [s. d.]. Disponível em: [https://antigo.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p\\_p\\_id=101\\_INSTANCE\\_R6VaZWsQDDzS&p\\_p\\_col\\_id=column-1&p\\_p\\_col\\_pos=1&p\\_p\\_col\\_count=2&\\_101\\_INSTANCE\\_R6VaZWsQDDzS\\_groupId=219201&\\_101\\_INSTANCE\\_R6VaZWsQDDzS\\_urlTitle=translarna-atalureno-novo-registro&\\_101\\_INSTANCE\\_R6VaZWsQDDzS\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_INSTANCE\\_R6VaZWsQDDzS\\_assetEntryId=5491903&\\_101\\_INSTANCE\\_R6VaZWsQDDzS\\_type=content](https://antigo.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS&p_p_col_id=column-1&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS_groupId=219201&_101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS_urlTitle=translarna-atalureno-novo-registro&_101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS_assetEntryId=5491903&_101_INSTANCE_R6VaZWsQDDzS_type=content). Acesso em: 20 set. 2024.

ARAÚJO, Alexandra Prufer de Queiroz Campos *et al.* Update of the Brazilian consensus recommendations on Duchenne muscular dystrophy. **Brazilian Academy of Neurology**, [Rio de Janeiro], 2023, v. 81, n. 1, p. 81-94. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0043-1761466>. Acesso em: 09 set. 24.

ARRUDA, Clara Monte; CHAVES, Dalva Rafaela Pessoa; BIERMANN, Mariana Costa. Características cognitivas e comportamentais associadas à Distrofia Muscular de Duchenne: revisão integrativa. **Estudos e Pesquisas em Psicologia**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 1, p. 180-204, jan./abr. 2023. ISSN 1808-4281. Disponível em: <https://pepsic.bvsalud.org/pdf/epp/v23n1/1808-4281-epp-23-01-0180.pdf>. Acesso em 13 set. 2024.

BANIHANI, Rudaina *et al.* Cognitive and neurobehavioral profile in boys with Duchenne Muscular Dystrophy. **Journal of Child Neurology**, [s. l.], v. 30, n. 11, p.

1472-1482, out. 2015. DOI 10.1177/0883073815570154. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073815570154>. Acesso em 12 set 2024.

BARBOSA, Rogério Lima; PORTUGAL, Sílvia. O associativismo faz bem à saúde? O caso das doenças raras. **Ciência & Saúde Coletiva**, [Rio de Janeiro], v. 23, n. 2, p. 417-30, 2018. DOI 10.1590/1413-81232018232.24032017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/RygtXFxDQnK5cRQfCVfhwrH>. Acesso em: 15 ago. 24.

BIGLIA, Luiza Vasconcelos *et al.* Incorporation of drugs for rare diseases in Brazil: is it possible to have full access to these patients? **Ciência & Saúde Coletiva**, [Rio de Janeiro], v. 26, n. 11, p. 5547-5560, nov. 2021. DOI 10.1590/1413-812320212611.26722020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/FwmJkgYLBjC9sBc4mTsXTFM/?lang=en>. Acesso em 14.09.2024

BONFANTE, Brenna Gabriela *et al.* Distrofia Muscular de Duchenne: uma revisão narrativa. **Revista Observatorio de la Economía Latinoamericana**, Curitiba, v. 22, n. 5, 2024, p. 1-20. 2024. DOI 10.55905/oelv22n5-102. Disponível em: <https://ojs.observatoriolatinoamericano.com/ojs/index.php/olel/article/view/4673>. - Acesso em: 15 ago. 2024.

BRANDTNER, Jenyffer. Terapia gênica e Doença de Duchenne: estado atual e perspectivas futuras. *In: CONGRESSO NACIONAL DE ESTUDOS GENÉTICOS*, 2, 2024, [on-line]. Anais [...]. [S. I.]: Editora Integrar, 2024, [p. 7-11]. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, [s. I.], v. 5, n. 2, 2024, p. [1-5]. DOI 10.51161/geneticon2024/31350. Disponível em: <https://drive.google.com/file/d/1qvmqbAtKv4JwNXJRkg0M05Zyb1GI0PRa/view>. Acesso em: 20 set. 2024.

BRASIL. **Decreto nº 7.612, de 17 de novembro de 2011**. Institui o Plano Nacional dos Direitos da Pessoa com Deficiência - Plano Viver sem Limite. [Brasília, DF]: Presidência da República, Casa Civil, Subchefia para Assuntos Jurídicos, [2011]. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2011-2014/2011/decreto/d7612.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/decreto/d7612.htm). Acesso em: 8 set. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. 28/02: Dia das Doenças Raras. *In: MINISTÉRIO DA SAÚDE. Biblioteca Virtual do Ministério da Saúde*. [Brasília, DF]: Ministério da Saúde, [s. d.]. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/28-02-dia-das-doencas-raras/>. Acesso em: 25 fev. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Política de Saúde. *In: MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doenças raras*. [Brasília, DF]: Ministério da Saúde, [s. d.]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/doencas-raras/politica-de-saude>. Acesso em: 8 set. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras - PNAIPDR. *In: MINISTÉRIO DA SAÚDE. Educomunicação em doenças Raras*. [Brasília, DF]: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sgtes/educomunicacao-em-doencas->

raras/pnaipdr#:~:text=O%20Minist%C3%A9rio%20da%20Sa%C3%BAde%2C%20por,instituiu%20incentivos%20financeiros%20de%20custeio. Acesso em 8 set. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. **Alertas de monitoramento do horizonte tecnológico: atalureno para Distrofia Muscular de Duchenne**, [Brasília, DF], v. 4. n. 2, dez. 2018. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2018/alerta\\_mht\\_04\\_atalureno\\_duchenne.pdf/view](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2018/alerta_mht_04_atalureno_duchenne.pdf/view). Acesso em: 22 set. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. **Monitoramento do horizonte tecnológico: medicamentos para tratamento da Distrofia Muscular de Duchenne**. Brasília, DF: CONITEC, 2022. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2022/informemht\\_distrofiamuscularduchene.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2022/informemht_distrofiamuscularduchene.pdf). Acesso em 15 set. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. **Priorização de protocolos e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com doenças raras**: relatório de recomendação nº 142. [Brasília, DF]: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2015/relatorio\\_pcdt\\_doenasraras\\_cp\\_final\\_142\\_2015.pdf/view](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2015/relatorio_pcdt_doenasraras_cp_final_142_2015.pdf/view). Acesso em: 30 set. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. **Diretrizes para atenção integral às pessoas com doenças raras no Sistema Único de Saúde – SUS**: Portaria GM/MS nº 199 de 30/01/2014. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_atencao\\_integral\\_pessoa\\_doenas\\_raras\\_SUS.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_integral_pessoa_doenas_raras_SUS.pdf). Acesso em: 25 fev. 2024.

BRINKMEYER-LANGFORD, Candice; KORNEGAY, Joe N. Comparative Genomics of X-linked Muscular Dystrophies: The Golden Retriever Model. **Current Genomics**, [s. l.], v. 14, n. 5, p. 330-342, ago. 2013. DOI 10.2174/13892029113149990004. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3763684/pdf/CG-14-330.pdf>. Acesso em: 9 set. 2024.

CASA HUNTER. Distrofia de Duchenne. *In: CASA HUNTER. Informações*. [São Paulo]: Casa Hunter, [s. d.]. Disponível em: <https://casahunter.org.br/doencas-raras/distrofia-duchenne.php>. Acesso em: 20 fev. 2024.

CASA HUNTER. Histórico geral sobre doenças raras. *In: CASA HUNTER. Lista de doenças raras*. [São Paulo]: Casa Hunter, [s. d.]. Disponível em: <https://www.casahunter.org.br/lista-doencas-raras/>. Acesso em 15 ago. 2024.

COLOMBO, Paola *et al.* Assessing mental health in boys with Duchenne muscular dystrophy: emotional, behavioural and neurodevelopmental profile in an Italian clinical sample. **European Journal of Paediatric Neurology**, [s. l.], v. 21, n. 4, p.

639-647, jul. 2017. DOI 10.1016/j.ejpn.2017.02.007. Disponível em: [https://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798\(17\)30183-6/abstract](https://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798(17)30183-6/abstract). Acesso em 13.09.2024.

CORNELIO F. *et al.* Functional evaluation of Duchenne muscular dystrophy: proposal for a protocol. **The Italian Journal of Neurological Sciences**, [s. l.], v. 3, n. 4, p. 323-330, dez. 1982. DOI 10.1007/BF02043581. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02043581>. Acesso em: 26 set. 2024.

COUTINHO, Ana Luísa Freitas *et al.* Desafios do profissional de saúde frente às doenças raras. *In: SEMINÁRIO DE PESQUISA E EXTENSÃO*, 8, [2022, Juiz de Fora]. **Analecta**, [Juiz de Fora], v. 8, n. 1, 2022. Disponível em: <https://seer.uniacademia.edu.br/index.php/ANL/article/view/3381>. Acesso em: 9 set. 2024.

D'IPPOLITO, Pedro Ivo Martins Caruso; GADELHA, Carlos Augusto Grabois. O tratamento de doenças raras no Brasil: a judicialização e o Complexo Econômico Industrial da Saúde. **Saúde Debate**, Rio de Janeiro, v. 43, n. 4 (especial), p. 219-231, dez. 2019. DOI 10.1590/0103-11042019S418. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sdeb/a/mXGmKSStDTdFWw7q7GWkCNx/>. Acesso em: 15 ago. 2024.

DINIZ, Debora; MEDEIROS, Marcelo; SCHWARTZ, Ida Vanessa D. Consequências da judicialização das políticas de saúde: custos de medicamentos para as mucopolissacaridoses. **Cadernos de Saúde Pública**, [Rio de Janeiro], v. 28, n. 3, p. 479-489, mar. 2012. DOI 10.1590/S0102-311X2012000300008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/pW8HJrf8xyqwcmhLcLj4NN/>. Acesso em: 15 ago. 2024.

EMERY, Alan E. H. The muscular dystrophies. **The Lancet**, [s. l.], v. 359, n. 9307, p. 687-695, fev. 2002. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(02\)07815-7/](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(02)07815-7/). Acesso em: 15 ago. 2024.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Translarna: ataluren. *In: European Medicines Agency. Medicines*. [S. l.: União Europeia, s. d.]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/translarna>. Acesso em: 3 ago. 2024.

EURORDIS. What is a rare disease? *In: EURORDIS - RARE DISEASES EUROPE. Information & support*. [S. l.]: EURORDIS, [s. d.]. Disponível em: <https://www.eurordis.org/information-support/what-is-a-rare-disease/>. Acesso em: 15 ago. 2024.

FREITAS, Mayanna Machado *et al.* Perfil epidemiológico e funcional de pacientes com distrofia muscular de Duchenne atendidos em clínicas de fisioterapia na cidade de Aracaju. **Interfaces Científicas - Saúde e Ambiente**, Aracaju, v. 1, n. 2, p. 21-32, fev. 2013. DOI 10.17564/2316-3798.2013v1n2p21-32. Disponível em: <https://periodicos.set.edu.br/saude/article/view/429>. Acesso em: 16 ago. 2024.

FREITAS, T. H. P.; SOUZA, D. A. F. Corticosteróides sistêmicos na prática dermatológica: parte I: principais efeitos adversos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [Rio de Janeiro], v. 82, n. 1, p. 63-70, fev. 2007. DOI 10.1590/S0365-05962007000100009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/zWgy56YkJGVWFMSxVmRLZsp>. Acesso em: 6 mar. 2024.

FREZZA, Ricardo Marques; SILVA, Simone Rizzo Nique da; FAGUNDES, Sílvia Lemos. Atualização do tratamento fisioterapêutico das distrofias musculares de Duchenne e de Becker. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, Fortaleza, v. 18, n. 1, p. 41-49, 2005. ISSN 1806-1222. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/408/40818108.pdf>. Acesso em: 3 out. 2024.

GLOSS, David *et al.* Practice guideline update summary: corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**, [s. l.] v. 86, n. 5, p. 465-472, fev. 2016. DOI 10.1212/WNL.0000000000002337. Disponível em: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000002337>. Acesso em: 15 set. 2024.

GOEMANS, Nathalie; BUYSE, Gunnar. Current treatment and management of dystrophinopathies. **Current treatment options in Neurology**, [s. l.], v. 16, 2014. DOI 10.1007/s11940-014-0287-4. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11940-014-0287-4>. Acesso em: 15 set. 2024.

GUIMARÃES, Katia de Oliveira Pimenta. **Correlação entre Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) e Distrofia Muscular de Duchenne (DMD): estudo de casos utilizando modelagem neuronal**. 2020. 94 f. Tese (Doutorado em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10132/tde-22022021-084241/pt-br.php>. Acesso: 14 set. 2024.

HORITA, Samuel Iwao Maia; CRUZ, Felipe Mactavisch da. Distrofia Muscular de Duchenne: eventos celulares, teciduais e tratamentos. **Episteme Transversalis: revista interdisciplinar**, [s. l.], v. 6 n. 2, p. 35-44, 2015. ISSN 2236-2649. Disponível em: <https://revista.ugb.edu.br/index.php/episteme/article/view/157>. Acesso em: 19 ago. 2024.

HUML, Raymond A. Muscular dystrophy: historical background and types. In: HUML, Raymond A. (ed.). **Muscular dystrophy: a concise guide**. Cham, Suíça: Springer, 2015, p. 5-7. Disponível em: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-17362-7\\_2](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-17362-7_2). Acesso em: 8 set. 2024.

IRIART, Jorge Alberto Bernstein *et al.* Da busca pelo diagnóstico às incertezas do tratamento: desafios do cuidado para as doenças genéticas raras no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, [Rio de Janeiro], v. 24, n. 10, p. 3637-3650, out. 2019. DOI 10.1590/1413-812320182410.01612019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/vgJYDtBJhpBBzj44Sz76btG/>. Acesso em: 4 out. 2024.

JAROSŁAWSKI, Szymon; TOUMI, Mondher. Non-profit drug research and development: the case study of Genethon. **Journal of Market Access & Health Policy**, [s. l.], v. 7, n.1, 2019, p. 1-4. DOI 10.1080/20016689.2018.1545514 Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20016689.2018.1545514>. Acesso em 30 set. 2024.

KITZENBERG, David; COLGAN, Sean; GLOVER, Louise E. Creatine kinase in ischemic and inflammatory disorders. **Clinical and Translational Medicine**, [s. l.], v. 5, n. 31, p. 1-10, 2016. DOI 10.1186/s40169-016-0114-5. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4987751/pdf/40169\\_2016\\_Article\\_114.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4987751/pdf/40169_2016_Article_114.pdf). Acesso em: 9 set. 2024.

LIMA, Maria Angelica de Faria Domingues de; GILBERT, Ana Cristina Bohrer; HOROVITZ, Dafne Dain Gandelman. Redes de tratamento e as associações de pacientes com doenças raras. **Ciência & Saúde Coletiva**, [Rio de Janeiro], v. 23, n. 10, 2018, p. 3247-3256. DOI: 10.1590/1413-812320182310.14762018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/txm6PmV3jtjPQhp7wD8D5rw/>. Acesso em: 15 ago. 2024.

LINDEN, Rafael. Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será. **Estudos Avançados**, [São Paulo], v. 24, n. 70, p. 31-69, 2010. DOI 10.1590/S0103-40142010000300004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ea/a/nmhVC8mrYSr9v68gRYRsPBS/>. Acesso em: 06 mar. 2024.

MALIK, Vinod *et al.* Aminoglycoside-induced mutation suppression (stop codon readthrough) as a therapeutic strategy for Duchenne muscular dystrophy. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, [s. l.], v. 3, n. 6, p. 379-389, nov. 2010. DOI 10.1177/1756285610388693. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756285610388693>. Acesso em: 26 set. 2024.

MARTINS, Renata; ASSUMPÇÃO, Maíra S. de; SCHIVINSKI, Camila I. S. Percepção de esforço e dispneia em pediatria: revisão das escalas de avaliação. **Medicina (Ribeirão Preto)**, [Ribeirão Preto], v. 47, n. 1, 2014. DOI 10.11606/issn.2176-7262.v47i1p25-35. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/80094>. Acesso em: 20 fev. 2024.

MENDELL, J. R. *et al.* Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 320, n. 24, p. 499-523, 1989. DOI 10.1056/NEJM198906153202405. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM198906153202405>. Acesso em: 15 set. 2024.

MILANI, Daniel A. Queremel; CHAUHAN, Pradip R. Genetics, Mosaicism. **StatPearls**, [s. l.]. Disponível em: <https://www.statpearls.com/point-of-care/22173>. Acesso em: 8 set. 2024. Acesso em: 8 set. 2024.

MORAES, Priscilla Glazielly dos Santos de *et al.* Principais efeitos colaterais do uso

de corticoides em crianças: revisão integrativa da literatura. **Revista Eletrônica da Estácio Recife**, [Recife], v. 10, n. 1, p. 1-14, 2024. Disponível em: <https://reer.emnuvens.com.br/reer/article/view/779>. Acesso em: 15 set. 2024.

MOVIMENTO DUCHENNE. O que é Distrofia Muscular de Duchenne (DMD)? *In: MOVIMENTO Duchenne*. Movimento Duchenne. [S. I.: s. d.]. Disponível em: <https://movimentoduchenne.com.br/o-que-e-dmd>. Acesso em: 8 set. 2024.

MOVIMENTO DUCHENNE. Será que é Duchenne? *In: MOVIMENTO Duchenne*. Movimento Duchenne. [S. I.: s. d.]. Disponível em: <https://movimentoduchenne.com.br/seraqueeduchenne/>. Acesso em: 9 set. 2024.

MOVIMENTO DUCHENNE. Sinais e sintomas da Distrofia Muscular de Duchenne – DMD. *In: MOVIMENTO Duchenne*. Movimento Duchenne. [S. I.: s. d.]. Disponível em: <https://movimentoduchenne.com.br/sinais-sintomas-e-diagnostico/>. Acesso em: 8 set. 2024.

MSD. Corticosteroides: usos e efeitos colaterais. *In: Manual MSD: versão saúde para a família*. Rahway, EUA: Merck & Co, Inc., [s. d.]. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/casa/multimedia/table/corticosteroides-usos-e-efeitos-colaterais>. Acesso em: 6 mar. 2024.

MUSCULAR DYSTROPHY ASSOCIATION *et al.* **Diagnóstico e manejo da Distrofia Muscular de Duchenne**: um guia para famílias. [Tradução Aliança Distrofia Brasil. S. I.: s. n., s. d.]. Disponível em: <https://www.distrofiabrasil.org.br/post/diagn%C3%B3stico-e-manejo-da-distrofia-muscular-de-duchenne>. Acesso em: 6 mar. 2024.

NARDES, Flávia; ARAÚJO, Alexandra P. Q. C.; RIBEIRO, Márcia Gonçalves. Mental retardation in Duchenne muscular dystrophy. **Jornal de Pediatria**, [Rio de Janeiro], v. 88, n. 1, p. 6-16, jan./fev. 2012. DOI: 10.2223/JPED.2148. Disponível em: <https://www.jped.com.br/pt-pdf-X225553612010970>. Acesso em: 19 set. 2024.

NARDINI, Lívia B. *et al.* Distrofia Muscular de Duchenne. *In: GENÉTICA Prática*. [S. I.]: Universidade Federal de São Carlos, [s. d.]. Disponível em: <https://www.geneticanapratica.ufscar.br/temas/sindrome-de-duchenne>. Acesso em: 18 jul. 2024.

NOVOA, María Concepción; BURNHAM, Teresinha Fróes. Desafios para a universalização da genética clínica: o caso brasileiro. **Revista Panamericana de Salud Pública**, [s. I.], v. 19, n. 1, p. 61-68, 2011. Disponível em: <https://www.scielosp.org/pdf/rpssp/2011.v29n1/61-68>. Acesso em: 9 set. 2024.

NÚCLEO DE DIVULGAÇÃO CIENTÍFICA DA USP. O Centro do Genoma Humano da USP e os 50 anos de estudo da distrofia muscular. **Jornal da USP**, [São Paulo], 9 nov. 2015. Ciências. Disponível em: <https://jornal.usp.br/ciencias/trajetoria-genoma-duchenne/>. Acesso em: 16 ago. 2024.

OLIVEIRA, Carla Santos; GUELLA, Mariana Muniz Dos Santos; BARBOSA, Frederico Kauffmann. Terapia gênica na DMD. *In: MOSTRA DE TRABALHOS*

ACADÊMICOS DO UNILUS, 8., 2014, [Santos, SP]. **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa**, [s. l.], v. 12, n. 28, jul./set. 2015. ISSN 2318-2083. Disponível em: <http://revista.lusiada.br/index.php/ruep/article/view/357/u2015v12n28e357>. Acesso em: 6 mar. 2024.

ONZI, Franciele Zanella; GOMES, Roberta de Figueiredo. Transtorno do Espectro Autista: a importância do diagnóstico e reabilitação. **Caderno pedagógico**, Lajeado, RS, v. 12, n. 3, p. 188-199, 2015. ISSN 1983-0882. Disponível em: <https://ojs.studiespublicacoes.com.br/ojs/index.php/cadped/article/view/1293>. Acesso em: 14 set. 2024.

PARENT PROJECT MUSCULAR DYSTROPHY. Duchenne Drug Development Pipeline. *In: PARENT PROJECT MUSCULAR DYSTROPHY. Current research*. [S. l.]: PPMD, [s. d.]. Disponível em: [www.parentprojectmd.org/duchenne-drug-development-pipeline](http://www.parentprojectmd.org/duchenne-drug-development-pipeline). Acesso em: 03 out. 2024.

PASCARELLI, Dhiogo Bayma Nespolo; PEREIRA, Éverton Luís. Doenças raras no Congresso Nacional brasileiro: análise da atuação parlamentar. **Cadernos de Saúde Pública**, [Rio de Janeiro], v. 38, n. 6, p. 1-14, 2022. DOI 10.1590/0102-311XPT167721. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/pHndwZGfPVYY55N8QwfmTKS/>. Acesso em: 15 ago. 2024.

PFIZER. Doenças raras: quais são e por que são chamadas dessa forma? *In: PFIZER. Últimas notícias*. [S. l.]: Pfizer, 2019. Disponível em: [https://www\(pfizer.com.br/noticias/ultimas-noticias/doencas-raras-quais-sao-e-porque-sao-chamadas-assim](https://www(pfizer.com.br/noticias/ultimas-noticias/doencas-raras-quais-sao-e-porque-sao-chamadas-assim). Acesso em: 25 fev. 2024.

POLITANO, Luisa. Read-through approach for stop mutations in Duchenne muscular dystrophy: an update. **Acta Myologica**, [s. l.], v. 40, n. 1, p. 43-50, mar. 2021. DOI 10.36185/2532-1900-041. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8033424/pdf/am-2021-01-43.pdf>. Acesso em 22.09.2024.

PRUFLER, Alexandra; NARDES, Flávia. **Movimento que transforma**: interpretando a genética na distrofia muscular de Duchenne. PTC Therapeutics: [S. l.], 2020. Disponível em: [https://movimentoduchenne.com.br/wp-content/uploads/2020/09/Aba\\_genetica\\_Interpretando-a-genetica\\_na-distrofia-muscular-de-Duchenne-.pdf](https://movimentoduchenne.com.br/wp-content/uploads/2020/09/Aba_genetica_Interpretando-a-genetica_na-distrofia-muscular-de-Duchenne-.pdf). Acesso em: 18 jul. 2024.

ROGERO, Maria Carolina *et al.* Distrofia Muscular de Duchenne. **Revista Corpus Hippocraticum**, [s. l.], v. 2, n. 1, 2021. Disponível em: <https://revistas.unilago.edu.br/index.php/revista-medicina/article/view/607>. Acesso em: 16 ago. 2024.

RUBIN, Michael. Introdução às distrofias musculares e distúrbios relacionados. *In: Manual MSD*: versão saúde para a família. Rahway, EUA: Merck & Co, Inc., [2024?]. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/casa/problemas-de-sa%C3%BAde-infantil/distrofias-musculares-e-dist%C3%BArbios-relacionados/introdu%C3%A7%C3%A3o-%C3%A0s-distrofias-musculares-e->

dist%C3%BArbios-relacionados. Acesso em: 15 ago. 2024.

SÃO PAULO. Tribunal de Justiça do Estado de São Paulo. **Nota Técnica nº 509/2023 - NAT-JUS/SP**. São Paulo: Tribunal de Justiça do Estado de São Paulo, 2023. Disponível em: [https://www.trf3.jus.br/documentos/natjus/notas\\_tecnicas/NT\\_509\\_2023\\_Atalureno\\_23-02-2023.pdf](https://www.trf3.jus.br/documentos/natjus/notas_tecnicas/NT_509_2023_Atalureno_23-02-2023.pdf). Acesso em: 20 set. 2024.

SARDELLA, Marco; BELCHER, Glyn. Pharmacovigilance of medicines for rare and ultrarare diseases. **Therapeutic Advances in Drug Safety**, [s. l.], v. 9, n. 11, p. 631-638, ago. 2018. DOI 10.1177/2042098618792502. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2042098618792502>. Acesso em: 18 ago. 2024.

SCHENEIDER, Nayê Balzan *et al.* Estimated costs for Duchenne muscular dystrophy care in Brazil. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 1-8, jun. 2023. DOI 10.1186/s13023-023-02767-6. Disponível em: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-023-02767-6>. Acesso em: 15 set. 2024.

SILVA, Beatriz do Carmo Lopes da. **Distrofia Muscular de Duchenne**: do diagnóstico a novas estratégias terapêuticas. 2023. 65 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Instituto Superior Universitário Egas Moniz, [s. l.], 2023. Disponível em: <https://comum.rcaap.pt/handle/10400.26/49250>. Acesso em: 3 out. 2024.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEUROLOGIA INFANTIL (org.). **Guia prático: distrofia muscular de Duchenne**. São Paulo: Omniafarma, 2023.

TAKEDA, Shin'ichi; CLEMENS, Paula R.; HOFFMAN, Eric P. Exon-Skipping in Duchenne muscular dystrophy. **Journal of Neuromuscular Diseases**, [s. l.], v. 8, p. S343-S358, 2021. Sup. 2. DOI 10.3233/JND-210682. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8673534/pdf/jnd-8-jnd210682.pdf>. Acesso em: 20 set. 2024.

TEIXEIRA, Mariana de Souza Rocha *et al.* Epidemiologia da Distrofia Muscular de Duchenne no Ceará. **Brazilian Journal of Development**, [s. l.], v. 6, n. 9, p. 69591-69603, 2020. DOI 10.34117/bjdv6n9-416. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/16802>. Acesso em: 8 set. 2024.

TENG, Chei Tung; HUMES, Eduardo de Castro; DEMETRIO, Frederico Navas. Depressão e comorbidades clínicas. **Archives of Clinical Psychiatry**, [São Paulo], v. 32, n. 3, p. 149-159, jun. 2005. DOI 10.1590/S0101-60832005000300007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/C4n3mbn9gG5rKkK3Ws85S6C/>. Acesso em: 6 mar. 2024.

ZACHI, Elaine Cristina; TAUB, Anita; VENTURA, Dora Fix. Perfil comportamental e competência social de crianças e adolescentes com Distrofia Muscular de Duchenne. **Estudos de Psicologia**, [Natal], v. 17, n. 1, p. 179-186, jan./abr. 2012.

DOI 10.1590/S1413-294X2012000100022. Disponível em:  
<https://www.scielo.br/j/epsic/a/7Fbxgf6N4jVbjZ3JgXLqjSP>. Acesso em: 13 set. 2024.

ZHOU, Ling-Yan *et al.* Current advances in small activating RNAs for gene therapy: principles, applications and challenges. **Current Gene Therapy**, [s. l.], v. 18, n. 3, p. 134-142, 2018. DOI 10.2174/1566523218666180619155018. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/91156>. Acesso em: 22 ago. 2024.

*Juliana Gaianna Enville*

São Paulo, 10/10/2024

*Referencial*

---

Data e assinatura da aluna

---

Data e assinatura da orientadora