

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

AUTORES

ROGERO, Maria Carolina

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

TAVARES, Marina

GERMANO, Natália

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

GABRIEL, Sthefano

Docente e Orientador

RESUMO

É conhecida a situação de dificuldade inerente à qualidade de vida dos portadores da Distrofia muscular de Duchenne. Tal fato torna a busca por alternativas de melhora indispensável. A obtenção do diagnóstico precoce, em consonância com a avaliação das condições de vida dos portadores da distrofia, pode propor opções para atender as necessidades excepcionais e tornar a qualidade de vida desses mais agradável e superar a longevidade. Foram analisados dados históricos de bibliografias para conhecimento aprofundado da distrofia muscular de duchenne, assim como as características particulares da doença e a evolução de pesquisas e resultados de tratamento. Em decorrência da progressão de sintomas causados por perdas neuromusculares associadas à desordem advinda do gene da distrofia, uma proteína intracelular essencial para as atividades das células, evidenciou-se uma série de complicações características na vida do doente. Os resultados decorridos da desordem acarretam em danos físicos (não desenvolvimento dos músculos) e, conseqüentemente, psicológicos. Estes últimos requerem atenção especial, uma vez que, em virtude da condição de portador de necessidades especiais, coloca o doente em situação de dependência de um acompanhante/cuidador para auxiliar nas atividades mais comuns do cotidiano, principalmente com o passar dos anos, pois a doença evolui gradativamente. As circunstâncias mencionadas constroem o doente que perde a liberdade e intimidade em totalidade. Nota-se, também, inúmeros casos de preconceito sofridos pelos portadores da distrofia muscular de duchenne. O comprometimento dos acompanhantes/cuidadores com os cuidados físicos e psicológicos diários com o doente é imprescindível. Não há possibilidade de sobrevivência segura sem acompanhamento de terceiros: familiares, cuidadores, médicos, fisioterapeutas e terapeutas.

PALAVRAS - CHAVE

Distrofia muscular de Duchenne, diagnóstico precoce, qualidade de vida, longevidade.

ABSTRACT

The situation of inert difficulty in the quality of life of patients with Duchenne muscular dystrophy is known. This fact makes the search for improvement alternatives indispensable. Obtaining an early diagnosis, in line with the assessment of the living conditions of dystrophy patients, can propose options to meet their exceptional needs and make their quality of life more pleasant and overcome their longevity. Historical data from bibliographies were analyzed for in-depth knowledge of Duchenne muscular dystrophy, as well as the particular characteristics of the disease and the evolution of research and treatment outcomes. As a result of the progression of symptoms caused by neuromuscular losses associated with the disorder arising from the dystrophy gene, an intracellular protein essential for cell activities, a series of characteristic complications in the patient's life was evidenced. The results of the disorder lead to physical damage (non-developing muscles) and, consequently, psychological damage. The latter require special attention, since, due to the condition of having special needs, it places the patient in a situation of dependence on a companion/caregiver to assist in the most common activities of daily life, especially over the years, because the disease evolves gradually. The aforementioned circumstances constrain the patient who loses his freedom and intimacy in full. There are also numerous cases of prejudice suffered by people with Duchenne muscular dystrophy. The commitment of companions/caregivers with daily physical and psychological care for the patient is essential. There is no possibility of safe survival without monitoring by third parties: family members, caregivers, doctors, physiotherapists and therapists.

1. INTRODUÇÃO

Neste trabalho será abordado as distrofias musculares ligadas ao cromossomo X enfatizando a distrofia muscular de Duchenne.

As distrofias musculares mais comuns são ligadas ao cromossomo X e são denominadas distrofia muscular de Duchenne e distrofia muscular Becker. A de Duchenne é mais frequente e mais grave, afetando 1 para 3500 nascidos vivos do sexo masculino; ela apresenta seus primeiros sinais aos 5 anos de idade, aumentando a sua manifestação gradativamente ao longo do desenvolvimento do indivíduo. Por volta dos 12 anos, evidencia-se a necessidade do uso de cadeiras de rodas.

A doença da distrofia muscular foi falada pela primeira vez no século XIX, pelo médico inglês Charles Bell, que relatou o "Case of Partial Paralysis of the Lower Extremities. Conte e Gioja, em 1836, descobriram dois irmãos que desenvolveram uma fraqueza muscular gradativa nos membros inferiores associada a hipertrofia nos músculos gastrocnêmio e deltoide, por volta dos 8 e 10 anos de idade. Em 1847, Partridge falou sobre o primeiro exame patológico de um indivíduo com distrofia muscular de Duchenne.

A descrição completa da DMD (distrofia muscular de Duchenne) aconteceu em 1852 pelo Dr. Edward Meryon. Ele observou que era uma doença hereditária, pois havia pessoas da mesma família que eram afetadas e todas do sexo masculino; ele concluiu ser uma doença que atinge o tecido muscular, e não um distúrbio neurológico. Por mais que a contribuição de Meryon tenha sido altamente significativa, seu trabalho foi deixado de lado pelo do neurologista francês Dr. Guillaîne Benjamin Amand Duchenne, que nove anos depois relatou casos da doença.

Dr. Duchenne estabeleceu a doença como sendo a perda gradativa dos movimentos, atingindo primeiro os membros inferiores e, com o passar do tempo, os superiores, com hipertrofia progressiva dos músculos afetados, aumento intersticial do tecido conjuntivo nos mesmos e elevação de tecido adiposo nos músculos em

estágio mais avançado. Constatou que era mais prevalente em meninos do que em meninas, podendo afetar várias crianças da mesma família.

Willian Gowers relatou sobre hereditariedade, ao abordar a limitação ao sexo masculino com uma herança vinculada à mãe, ou seja, por heterozigose, além de observar e relatar a “manobra ou sinal de Gower” (passagem da posição deitada para a bipedestação, levantar-se apoiando sucessivamente as mãos nos diferentes segmentos dos membros inferiores, de baixo para cima, como se a criança estivesse ascendendo sobre si mesma).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Patogenias e genética molecular da distrofia muscular

As distrofias musculares Duchenne e de Becker são exemplos de heterogeneidade genética alélica nas quais mutações diferentes no mesmo alelo levará a diferentes fenótipos. O gene da DMD, localizado na região Xp 21, é um dos maiores genes humano, abrangendo 2,3 milhões de bases nitrogenadas e 79 éxons. Ele codifica a proteína 427-kD denominada distrofina. A Distrofina fica localizada no citoplasma, perto da membrana sarcolemal nos miócitos, e concentra-se na membrana plasmática, sobre a banda Z, formando uma forte ligação mecânica para a actina no citoplasma; isso faz com que a distrofina e o complexo da proteína associado formem uma interface entre o aparato contrátil, que está dentro da célula, e a matriz, que está fora da célula no tecido conjuntivo. A função do complexo de proteínas é de transferir a força de contração para o tecido conjuntivo. Propõe-se que a base da degeneração do miócito, principalmente no citoesqueleto muscular, irá ocorrer na ausência da distrofina ou de outras proteínas que interagem com a mesma, causando, então, a degeneração muscular. Quando isto ocorre, algumas proteínas, extremamente importantes para o músculo, saem dele e vão para a circulação sanguínea, e outros componentes, como o cálcio, entram e auxiliam a degeneração muscular. Na doença de Duchenne, em amostra de biopsia, é obtido resultados de pouca ou nenhuma distrofina no músculo.

Curso clínico

A doença de Duchenne se manifesta nos meninos considerados “normais”, pois a primeira etapa do desenvolvimento motor acontece dentro do tempo normal. Porém, em alguns casos, verifica-se a falta de coordenação e incapacidade do portador de ficar com a musculatura contraída de forma anti-gravitacional, tendo assim dificuldade para andar sozinho.

As fraquezas musculares iniciam-se na região da cintura pélvica, estendendo-se até a musculatura de cintura escapular, causando aumento dos músculos da perna associado a fraqueza (esta situação é denominada como pseudo-hipertrofia, um marco importante no estudo clínico da doença). É importante salientar as possíveis alterações patológicas no tecido do coração, as quais levam ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca ou arritmias. Verifica-se também a presença de distúrbios cognitivos do sistema nervoso central que geram retardo mental.

DMD é uma doença de herança ligada ao sexo recessiva, sendo assim, os homens são mais afetados, já que, como homozigotos no cromossomo X, basta um gene mutante para que eles manifestem a doença. Os sintomas incluem quedas frequentes do indivíduo, dificuldade para levantar-se, correr, andar, oscilações do passo e distúrbios cognitivos, que dificultam a aprendizagem. É notável o andar de ponta dos pés nos pacientes. Com o avanço da doença, ainda irá acontecer dificuldade de engolir, de levantar os braços, de movimentar as mãos, escoliose, fadiga, entre outros.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Teste de sexagem fetal é uma forma utilizada para diagnosticar os genes antes do nascimento. A procura é quando existem histórias familiares de herança genética recessiva ligada ao X, na qual pais heterozigotos que portam gene recessivo possibilitam que sua linhagem desenvolva a distrofia.

Há testes genéticos moleculares disponíveis nos Estados Unidos, tanto em laboratórios clínicos como em laboratórios de pesquisa, porém no sistema único de saúde apenas há o teste para fibrose cística e hemoglobinopatias. Os testes têm finalidade de exames para a confirmações do programa nacional de triagem neonatal.

Felizmente, em 2008, como auxílio suplementar, seguros e planos de saúde disponibilizaram os testes genéticos moleculares para pacientes que apresentam sintomas, história familiar e situações de aconselhamento genético, transtornos hereditários primários dos músculos para distrofia muscular de duchenne e becker.

No que se refere aos profissionais de saúde, destaca-se a importância do conhecimento médico sobre genética molecular, principalmente em decorrência do aumento significativo de doenças e transtornos de possível diagnóstico. A compreensão com abordagem específica possibilita a realização dos testes genéticos e o crescimento da literatura sobre assunto, viabilizando a determinação de triagem antes do nascimento, o discernimento entre portadores assintomáticos, noção de transmissão a sua descendência, com finalidade diagnóstica para confirmar ou excluir a presença da doença. Além disso, é possível realizar testes preditivos nos pré-sintomáticos, uma vez que a criança com DMD apresentará sintomas em torno de 5 anos de idade, com fraquezas musculares aparente.

Encontram-se critérios específicos para cobertura obrigatória pela agência reguladora de planos de saúde do Brasil, para indivíduos do sexo masculino, sintomáticos, com fraqueza do músculo estriado esquelético proximal, com CK total elevada ou eletroneuromiografia alterada, com ou sem biópsia muscular, afim de pesquisa do gene da distrofina, deleções ou duplicações: PCR multiplex, ou MLPA (exame que detecta números de cópias anormais em regiões específicas e previamente conhecidas do genoma que estão associadas a uma condição genética específica). Deleções de um éxon simples devem ser confirmadas por um procedimento independente ou apenas se não esclarecido pelos anteriores (sequenciamento de nova geração ou sequenciamento completo bidirecional por sanger das regiões codificantes de todo o gene DMD).

Faz-se importante o aconselhamento genético dos familiares de 1º, 2º ou 3º grau do lado materno e do sexo feminino, com a possibilidade de ser portadora da doença recessiva ligada ao X (cromossomo sexual), quando houver diagnóstico molecular confirmado ou diagnóstico clínico e laboratorial (com falecimento). Caso a mutação tenha sido identificada na família, realizar somente a análise específica desta mutação, seja ela deleção, duplicação ou análise do éxon específico. Já no caso de parente falecido com Distrofia Muscular de Duchenne ou Becker sem análise molecular, a investigação deve ser o método escalonado com a técnica CGH-Array, que permite estudar todo o genoma.

Há ainda a possibilidade de cobertura obrigatória, quando for solicitado por um geneticista clínico, ser realizado em território nacional, de forma geral. Recomenda-se o envio da amostra do familiar portador da variante para comparação e confirmação dos resultados obtidos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em uma distrofia, as fibras musculares são frágeis devido a anormalidades genéticas em proteínas que dão suporte estrutural ao sarcolema. Em consequência, as fibras sofrem rupturas do sarcolema e portanto, necrose, já com o uso normal do músculo.

As fibras necróticas têm capacidade de regenerar-se. Contudo, vários ciclos de necrose e regeneração induzem fibrose entre elas, tanto no perimísio como no endomísio. Ao fim de alguns anos a regeneração eficiente vai diminuindo e o músculo gradualmente é substituído por tecido fibroadiposo. Na distrofia de Duchenne isto geralmente leva à morte em torno da idade de 20 anos, por insuficiência respiratória.

Além da fibrose, nota-se irregularidade no diâmetro das fibras musculares, havendo fibras desde atróficas até hipertróficas, isto é, maiores que as normais. As atróficas são provavelmente fibras cuja regeneração não foi bem-sucedida ou que ficaram desnervadas. As hipertróficas estão 'tentando compensar' a falta das demais (hipertrofia vicariante).

Muitas fibras numa distrofia mostram alterações ditas 'miopáticas'. Entre estas estão a presença de núcleos internos (não mais em posição subsarcolemal) e splitting ou partição da fibra em duas ou mais através de uma fenda longitudinal. Isto acontece principalmente em fibras hipertróficas.

As fibras musculares esqueléticas são as únicas que têm capacidade de regeneração. O mesmo não acontece com o músculo cardíaco, nem com fibras musculares lisas. O motivo está nas células satélites, células indiferenciadas situadas abaixo da membrana basal da fibra muscular esquelética. São células independentes, com membrana celular própria.

Quando há necrose da fibra muscular adjacente, a célula satélite sai de seu estado de repouso e passa a apresentar mitoses, constituindo os mioblastos. Nestes, há abundante retículo endoplasmático rugoso, que sintetiza actina e miosina para formar miofibrilas. Os mioblastos tornam-se fusiformes (chamados agora de miotubos) e eventualmente se fundem, formando uma célula única, que será a fibra muscular regenerada.

Em microscopia óptica, não é possível individualizar as células satélites. Seus núcleos parecem idênticos aos mionúcleos, ou seja, os núcleos da própria fibra muscular. Em microscopia eletrônica a diferença fica clara porque a célula satélite tem membrana e citoplasma próprios, e os mionúcleos estão situados no citoplasma da fibra muscular.

Variação de diâmetro, necrose e regeneração das fibras musculares, e fibrose do perimísio e do endomísio praticamente definem o diagnóstico de uma distrofia muscular em bases morfológicas. Porém, não permitem classificar os vários tipos de distrofia muscular hoje conhecidos.

Para isso usam-se técnicas de imunofluorescência, imunohistoquímica e genética molecular. O número de entidades nosológicas, definidas pela alteração em uma determinada proteína estrutural, continua crescendo, pois o conhecimento das proteínas da fibra muscular é ainda muito incompleto.

Entrevista com Mayana Zatz – Centro de pesquisa sobre o genoma humano e células tronco (IB-USP):

Os estudos começaram na década de 80, quando se mapeou o gene que estava no cromossomo X. O quadro clínico é proporcional a quantidade de distrofina. As estratégias terapêuticas são focadas na distrofina, em como aumentar o nível de distrofina para melhorar o quadro clínico. Em primeiro lugar, acha-se o gene. Em segundo, o que ele causa no organismo da pessoa.

No caso da distrofina, ela é codificada pelo gene e fica no citoesqueleto da membrana da célula muscular. Com a ausência desta, algumas proteínas, extremamente importantes para o músculo, saem dele e vão para a circulação sanguínea, e outros componentes, como o cálcio entram e auxiliam a degeneração muscular.

Estudos em camundongos foram os primeiros a obterem sucesso. Um camundongo descoberto ao acaso, o MDX, não tem distrofina, mas apresenta sintomas quase imperceptíveis, apenas uma fraqueza no diafragma. A princípio, supunha-se que em virtude do pequeno tamanho do animal, o quadro clínico era diminuído, já que as fibras musculares sofriam menos estresse quando contraídas. Um cachorro, que tem maior porte, já tem o quadro clínico semelhante ao humano. Quando apresentam a doença, 80% não chegam aos 2 anos de idade.

A busca por estratégias corretas em aplicar a distrofina com sucesso no camundongo faz parte de estudos funcionais, mas existe uma limitação quanto aos efeitos clínicos. Nos cachorros os resultados são mais eficientes. Tentou-se uma estratégia com células-tronco adiposas (elas garantem melhor resultado). Obteve-se sucesso. Por 7 anos os cães não tiveram efeitos colaterais. É um possível tratamento a ser aplicado em pacientes no futuro. Os estudos em cachorros são limitados, tanto em vista os conceitos éticos, a vida média do cão e a raridade em que a doença é encontrada nessa espécie.

Houve uma descoberta que mudou todo o rumo de pesquisa. Descobriu-se um cachorro, que não tinha distrofina, mas apresentava um quadro clínico muito leve. Um de seus filhotes nasceu com a mesma doença e apresentou o mesmo quadro benigno. O pai viveu por 11 anos. O filho já tem 9. Pela primeira vez, um músculo grande sobreviveu sem distrofina, de maneira funcional, e provou que pode haver outras linhas de tratamento que não seja por meio do suprimento de distrofina.

Então, foi feito um estudo com esses dois cães. Comparou-se os músculos de cães muito afetados com os dos cães com o quadro benigno e com cães normais. A expressão genica dos 2 (pai e filho) era mais semelhante à dos normais. Alguns genes se expressaram de maneira diferente. Foram chamados de genes candidatos, aqueles que seriam alvo de estudo. A pesquisa chegou a Harvard, com o auxílio de um grupo de especialistas em estudo genômico. O novo gene era o responsável pelo quadro benigno encontrado nos cães. Suas funções eram diretamente ligadas ao funcionamento do músculo, atuando numa via de regeneração muscular. Mas ainda é preciso comprovar essa suspeita.

Depois, foi feito um estudo funcional em um peixe, o qual também apresentava a mutação da distrofina. Esperava-se que 25% do cruzamento fosse afetado. Foi aumentada a expressão genica do gene. 75% dos afetados obtiveram o quadro clínico resgatado! Com o aumento da expressão do gene, há uma possível mudança nos fenótipos dos pacientes.

A intensão é que o estudo seja feito de modo progressivo, conforme a obtenção de sucesso. Em primeiro lugar, necessita-se que comprove essa mudança no peixe, depois no camundongo, nos cães graves e finalmente nos pacientes.

Aumentar a expressão de um gene significa aumentar a quantidade de proteína que ele faz. Isto é possível de algumas formas: isola-se o gene, coloca ele em um vetor (pode ser um vírus ou uma célula tronco), e faz ele chegar ao músculo; outra maneira é a farmacológica, ao produzir a proteína e fazer uma droga injetável ou de consumo via oral. Poderia ocorrer algum efeito sistêmico, mas como o objetivo final é atingir o músculo, talvez o efeito seria inócuo nos outros sistemas.

O mundo está focado na distrofina. Este estudo é uma quebra de paradigma. Os trabalhos já realizados em clínicas não obtiveram resultados animadores.

O primeiro ensaio terapêutico em pacientes foi interrompido. Há vários estudos envolvendo o aumento da distrofina. A dificuldade é que ela é uma proteína de gene gigantesco. Cada caso depende de onde se encontra a

mutação nesse gene. Se estiver na parte central, é mais fácil de resgatar. Em sítios onde há ligação com outras proteínas, é mais difícil. Os resultados de sucesso só acontecem em mutações muito específicas, que envolvem 10% dos casos.

O estudo mais recente compreende o Gene Jagged I. Foi descoberto em uma colônia de cães, nos USA, California, nos quais não havia distrofina e o quadro era benigno. Um dos cães passou por um processo de vasectomia e a veterinária observou um aumento da enzima creatina fosfoquinase, característica presente em quadros de distrofia muscular de Dechenne. O gene é indiferente à mutação, regenera mais o músculo, provoca aumento de mitoses, mantém o músculo funcionando por mais tempo, e tudo isso sem o uso da distrofina. Ele atua num processo de compensação.

As pesquisas nesses cachorros seriam um avanço nos estudos com grande possibilidade de sucesso. Com o pouco conhecimento sobre o genoma dos cães, foi preciso uma busca e uma parceria fundamental com profissionais veterinários e geneticistas especialistas em genoma canino, para conseguir avaliar o genoma canino inteiro. A pesquisa seguiu e focou no RNA mensageiro, pelo qual a proteína era expressa.

Chegaram a 66 genes diferentes, os quais se diferenciavam dos escapados e afetados, apenas 1 era igual ao dos cães normais. O problema estava no cromossomo 24. Esses cães produziam miogenina, uma proteína que aumenta a expressão desse gene nos músculos, a partir de um sítio aberto pela distrofina, que possibilita a proliferação de células normais. Atualmente, a pesquisa está parada por falta de incentivos e verbas.

Por outro lado, em fevereiro de 2021, “Amondys 45” destacou-se como o primeiro tratamento direcionado aprovado pela FDA (Food and Drug Administration, uma agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos). Trata-se de uma injeção para pacientes que têm uma mutação confirmada do gene DMD passível de salto do exon 45. Cerca de 8% dos pacientes com DMD encontram-se nessas condições.

No estudo envolvendo o medicamento, ele foi capaz de atingir um aumento significativo nos níveis da proteína distrofina, desde o início do tratamento até a 48ª semana, em comparação com aqueles que receberam placebo.

O FDA concluiu que os dados apresentados pelo requerente previram que o aumento nos níveis de distrofina alcançado é passível de gerar benefícios clínicos razoáveis aos pacientes em questão, embora a melhora da função motora não tenha sido estabelecida. A agência considerou os riscos potenciais associados ao medicamento, a natureza debilitante e com risco de vida da doença e a falta de terapia disponível.

Os efeitos colaterais mais comuns observados foram infecções do trato respiratório superior, tosse, febre, dor de cabeça, dor nas articulações e dor de garganta. A toxicidade renal foi observada nos estudos não clínicos. Logo, a função renal deve ser monitorada em pacientes tomando Amondys 45.

O Amondys 45 foi aprovado usando a via de “Aprovação Acelerada”, sob a qual o FDA pode aprovar medicamentos para condições sérias, quando um medicamento tem certos efeitos que são razoavelmente prováveis de prever um benefício clínico para os pacientes. Mais estudos são necessários para verificar e descrever os benefícios clínicos previstos.

O patrocinador do Amondys 45 está conduzindo um estudo multicêntrico em andamento, duplo-cego, controlado por placebo, projetado para avaliar a segurança e eficácia do medicamento em pacientes com DMD ambulatorial.

Enfim, os estudos seguem em busca de alternativas que focam vários meios de compensação.

5. CONCLUSÃO

Não existe até o momento uma terapia efetiva em bloquear ou reverter o processo da distrofia muscular. Como um terço dos novos casos são de herança genética, o levantamento do heredograma e o aconselhamento genético são fundamentais.

Quanto ao tratamento de manutenção, principalmente de fisioterapia, estudos realizados por GARDNER & MEDWYN (1982) concluíram que os portadores de DMD possivelmente apresentam maior taxa de sobrevivência, muito provavelmente pelo incremento no tratamento, mesmo este sendo de manutenção, indicando um aumento na idade de óbito ao longo dos anos.

A idade do óbito não está relacionada com a idade de início da manifestação da doença, e sim correlacionado com a idade em que a criança fica confinada à cadeira de rodas, ou seja, quanto mais cedo a criança parar de andar, pior o prognóstico. Mesmo assim, existe uma variação muito grande nesta idade que pode variar, segundo a literatura, entre a primeira e terceira década de vida.

Revisões sobre os efeitos dos exercícios físicos em portadores de Duchenne encontram controvérsias entre poucos autores que publicaram sobre o assunto (VIGNOS, 1983; DUBOWITZ, 1990). Estes autores chegam a alertar sobre um possível efeito deletério associado à concepção de que atividades que requerem muita força contra a ação da gravidade, de forma repetitiva, podem ser prejudiciais à evolução de portadores de DMD.

Por outro lado, a ausência de atividade física normal acarreta uma perda funcional de vários órgãos e sistemas, como por exemplo, o cardiorrespiratório. Hoje, sabe-se que a programação de atividades físicas para portadores de Duchenne, quando realizada com base em uma avaliação funcional minuciosa, é fundamental para manutenção da qualidade de vida destas crianças, assim como devem ser utilizados outros recursos associados quando necessário, como a indicação de órteses ou uso da hidroterapia.

Uma das atividades prescritas com frequência quando a criança se encontra na fase de deambulação é a caminhada simples, diária, associada a alguns exercícios específicos de alongamentos e exercícios respiratórios. Esta atividade embora simples pode estar sendo dificultada pela presença de obesidade associada ao quadro de DMD. Não é difícil de entender a preocupação dos profissionais que trabalham diretamente com a manutenção do quadro clínico destes pacientes.

Para EMERY (1993) novas propostas de terapias começam a surgir, baseadas em vários achados racionais (na área das ciências biológicas). As perspectivas agora são mais esperançosas que nunca, e em um futuro não muito distante, uma terapia efetiva vai ser encontrada para esta trágica doença.

Enquanto manutenção do quadro clínico visando retardar as sequelas da doença, a fisioterapia pode atuar de maneira decisiva, tanto no que diz respeito aos aspectos cardíaco-respiratórios quanto nos musculoesqueléticos.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOGLIOLO, L. e COL. **Patologia Geral Básica**. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2011. 1501 p.

Robbins e Cotran. **Bases patológicas das doenças**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

PORTO, C.C. **Semiologia medica**. 4 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2001.

DRAKE, Richard L.; VOGL, Wayne; MITCHELL, Adam W. M. Gray's **Anatomia para estudantes**. 2. ed. Rio de Janeiro: Churchill Livingstone Elsevier, c2010. <https://sites.usp.br/distrofia/entrevista-mayana-zatz/https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-targeted-treatment-rare-duchenne-muscular-dystrophy-mutation-0>