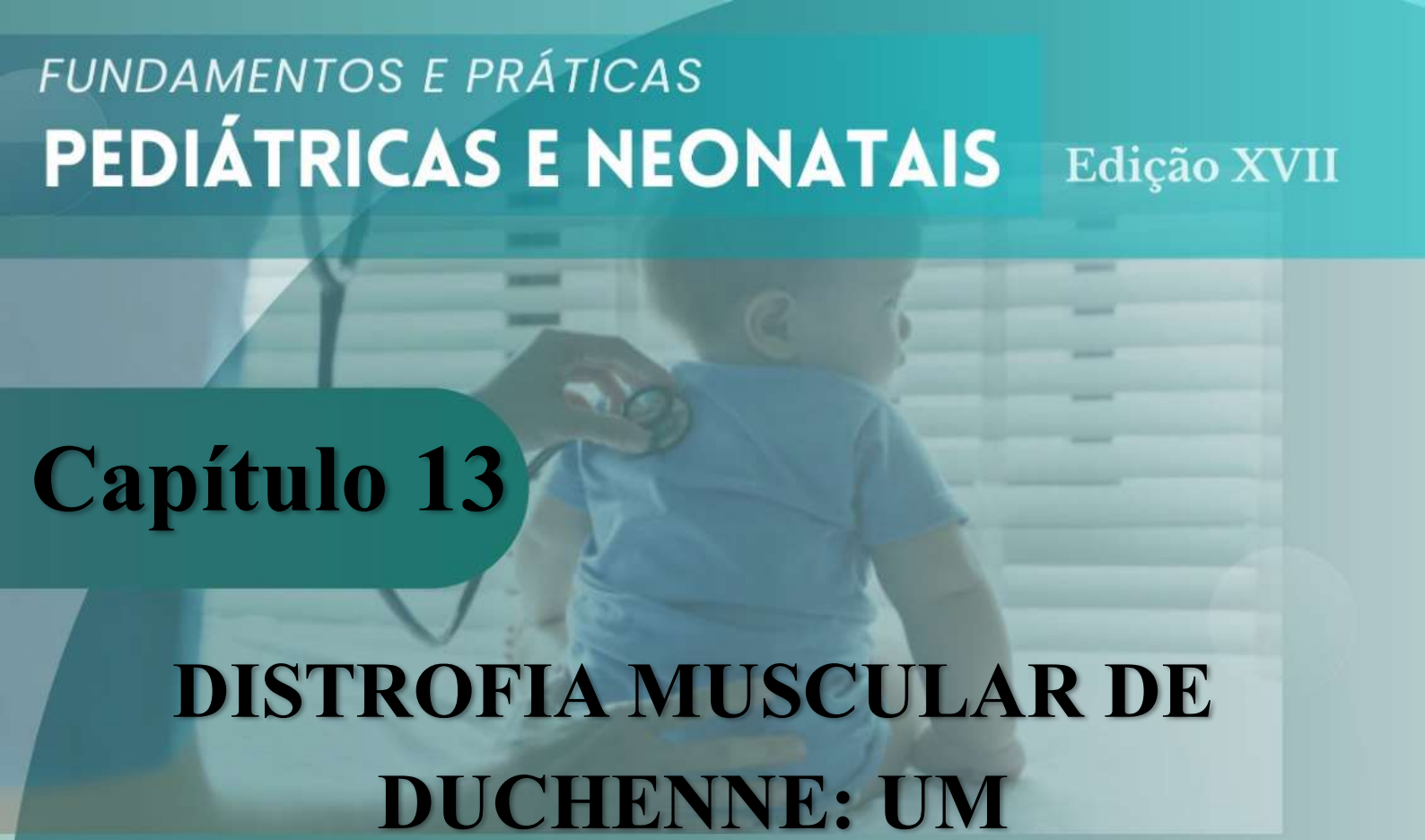
FUNDAMENTOS E PRÁTICAS
PEDIÁTRICAS E NEONATAIS Edição XVII



Capítulo 13

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE: UM DIAGNÓSTICO DESAFIADOR

HELENA BERNIERI LIZOTT[1]
ALINE SPADA PETTER[1]
BIANCA GIROTTO PASETTI[1]
EDUARDA ALBERTI[1]
EDUARDA PARZIANELLO LUBI[1]
ÉVELYN CARVALHO RODRIGUES[1]
FERNANDA NYARI ZBOROWSKI[1]
GABRIELA ZANDONÁ SCHOENARDIE[1]
ISADORA FAGUNDES SARTORI[1]
JÚLIA CALDATO[1]
JÚLIA RODRIGUES[1]
LARA FABIAN DE MOURA[1]
LAURA GASPARIN SCALCO[1]
LUÍZA OLIVEIRA PICCININI[1]
PIETRA NAZARI[1]

1. *Discente – Medicina da Universidade de Passo Fundo*

Doi 10.59290/978-65-6029-125-6.13

Palavras Chave: *Doença neuromuscular; Distúrbio degenerativo; Músculos.*

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Acometendo 1 a cada 3500 meninos nascidos vivos, a distrofia muscular de Duchenne (DMD) caracteriza-se por uma perda progressiva da força muscular, sendo a mais frequente distrofia dentro do grupo de miopatias caracterizadas pela degeneração progressiva da musculatura estriada (GEVAERD *et al.,* 2010).

Descoberta pelo pesquisador inglês Eduard Meryon (MERYON, 1852), a DMD é uma doença genética ligada ao cromossomo X, causada por mutação no gene que codifica a distrofina, proteína a qual está localizada no sarcolema das fibras musculares (NEGRONI *et al.,* 2015). Manifesta-se durante a infância, de forma progressiva, tornando-se evidentes entre os 3 e 5 anos de idade.

A DMD apresenta um impacto significativo não apenas na função muscular, mas também em diversos aspectos da vida dos pacientes. Além da perda progressiva da força muscular, os indivíduos afetados frequentemente enfrentam desafios como dificuldades de locomoção, comprometimento respiratório e cardíaco, bem como possíveis complicações ortopédicas. Esses sintomas debilitantes geralmente levam à necessidade de intervenções terapêuticas complexas e ao apoio contínuo de uma equipe multidisciplinar para gerenciar adequadamente a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (VENUGOPAL & PAVLAKIS, 2023).

O diagnóstico precoce da DMD é fundamental para iniciar intervenções terapêuticas e de suporte o mais cedo possível. No entanto, devido à sua manifestação inicial durante a infância, muitas vezes os sinais da doença podem ser primariamente atribuídos a outras causas, resultando em atrasos no diagnóstico. Estratégias diagnósticas, como a avaliação clínica cuidadosa dos sintomas e sinais característicos da DMD, juntamente com testes genéticos para identificar mutações no gene da distrofina, desempenham um papel crucial na confirmação precoce do diagnóstico. O reconhecimento precoce da DMD permite o início imediato de intervenções terapêuticas, como o manejo dos sintomas, a implementação de estratégias de fisioterapia e o aconselhamento genético para famílias afetadas (ARAUJO *et al.,* 2004).

Dessa forma, a DMD é uma condição genética devastadora que afeta milhares de crianças em todo o mundo e este capítulo oferece uma visão abrangente da epidemiologia, fisiopatologia, quadro clínico, diagnóstico e tratamento dessa condição.

EPIDEMIOLOGIA

A média mundial de prevalência da DMD é de, aproximadamente, 19,8 casos a cada 100.000 nascidos vivos (CRISAFULLI *et al.,* 2020). Apesar de ser a enfermidade neuromuscular infantil mais comum, existe uma escassez de dados referentes a epidemiologia no Brasil. Existem pouquíssimos estudos que coletaram dados sobre essa síndrome, algo essencial para o suporte público adequado aos portadores de DMD, além de um mapeamento de regiões onde mais ocorre. Uma revisão sistemática e metanálise publicado em 2020, após a análise de 44 estudos publicados em diversos países, principalmente da Europa, concluiu que atualmente a prevalência de DMC varia entre 0,9 a 16,8 a cada 100.000 homens e de 1,5 a 28,2 a cada 100.000 nascidos vivos do sexo masculino (CRISAFULLI *et al*., 2020). Nota-se que existem escassez de dados epidemiológicos referentes a DMC.

FISIOPATOLOGIA

A DMD é uma doença grave, progressiva e de perda de massa muscular classificada como

uma distrofinopatia, uma doença genética caracterizada pela deficiência na produção da proteína distrofina (DUAN *et al.,* 2021). O gene defeituoso está localizado no cromossomo X e possui herança recessiva. Em aproximadamente 65-70% dos pacientes, a maioria das variantes patogênicas desse gene são deleções de um ou mais exóns, enquanto as duplicações parciais foram relatadas em 11-13% dos enfermos, sendo a do exón 2 a mais comum. Em outros casos, são detectadas variantes de nucleotídeo único, pequenas deleções ou inserções e padrões que podem estar associados a outros genes e não fazerem parte da herança ligada ao X (DARRAS, 2023).

A distrofina funciona como componente crucial de um grande complexo glicoproteico ao fornecer reforço mecânico ao sarcolema, estabilizar o complexo glicoproteico e, dessa forma, impedir sua degradação. Na ausência da distrofina, o complexo é digerido por proteases e têm-se o início da degeneração das fibras musculares, o que gera fraqueza muscular (DARRAS, 2023; DUAN *et al.,* 2021).

A regulação do cálcio também é importante na patogênese da DMD. Quando há perda de distrofina pode ocorrer lesão da membrana celular muscular e, como consequência, há uma entrada patológica de cálcio extracelular nas fibras musculares. Mediadores inflamatórios podem aumentar a expressão do óxido nítrico sintase induzível (iNOS), a qual desestabiliza os receptores de rianodina do retículo sarcoplasmático - responsável por regular o fluxo iônico desse íon. O excesso de cálcio no citosol pode ativar calpaínas, as quais promovem proteólise muscular (DARRAS, 2023).

Ainda, a distrofina assegura ao sarcolema proteínas importantes para a regulação da vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo para o músculo, como a óxido nítrico sintase neuronal (nNOS), a qual é necessária para a produção de óxido nítrico. Nesse sentido, a ausência de distrofina na DMD está associada à perda da nNOS muscular, causando fadiga induzida pelo exercício (DUAN *et al.,* 2021).

QUADRO CLÍNICO

Diversas manifestações clínicas são abrangidas e, normalmente, iniciam-se por volta dos dois a três anos de vida, mas podem ocorrer tardiamente. O fenótipo clínico das distrofinopatias pode conter manifestações leves, moderadas, graves até a cardiomiopatia dilatada associada a DMD possuindo pouca ou nenhuma doença clínica do músculo esquelético (DARRAS, 2022).

A função motora é a mais afetada na DMD. Um dos achados no estágio inicial da doença é o aumento da musculatura da panturrilha, que pode acompanhar o envolvimento inicial da pelve, com déficit motor dela. O aumento do volume muscular deve-se à proliferação anormal de tecido intersticial em fibras musculares, que pode envolver os demais grupos de músculos do corpo (CAROMANO, 1999).

A fraqueza muscular torna-se evidente por volta dos cinco anos de idade, afetando seletivamente os músculos proximais antes dos músculos distais dos membros e os inferiores antes das extremidades superiores. A criança apresenta sintomas como dificuldade para correr, pular e subir degraus, ao levantar-se do chão pode usar como apoio as mãos para se colocarem em posição ortostática, uma ação conhecida como sinal de Gower. Outros sinais e sintomas motores que podem estar presentes incluem andar na ponta dos pés, diminuição da resistência, diminuição do controle da cabeça quando puxado para se sentar, pés chatos, quedas frequentes, atraso motor grosso, perda de habilidades motoras e problemas musculares (DARRAS, 2022).

Ademais, a velocidade de crescimento da criança com DMD é tipicamente mais lenta que o normal nos primeiros anos de vida, levando a baixa estatura geralmente. Com a progressão da doença, ocorrem as deformidades ortopédicas e ósseas, aumentando a lordose lombar com exagero da marcha anserina, o paciente caminha realizando rotação exagerada da pelve. As deformidades ortopédicas são devido às posições viciosas em nível de várias articulações, levando a contraturas e retrações fibrotendíneas. Já as alterações ósseas são devidas exclusivamente ao desuso, tornando os ossos desses pacientes suscetíveis a fraturas por pequenos traumas (CAROMANO, 1999).

Infere-se que, geralmente, os portadores de DMD necessitam de uma cadeira de rodas a partir dos 12 a 13 anos de idade, não sendo capazes de deambular após os dezesseis anos de idade. Após a restrição de marcha, o paciente progride rapidamente com a perda da força muscular, levando a complicações respiratórias e cardiológicas, como a cardiomiopatia dilatada primária (CMD). Apesar da relação existente entre a DMD e a CMD, a maioria dos pacientes permanecem assintomáticos acerca da cardiomiopatia até o final do curso da distrofia, devido a sua incapacidade de movimentação física. Insuficiência cardíaca e arritmias podem surgir nos estágios finais da DMD. A respeito da falha respiratória, ela enquadra-se como a principal causa de morte desses pacientes, os músculos respiratórios são sempre afetados e, acompanhados da escoliose e deformidades torácicas, diminuem a função respiratória (CAROMANO, 1999).

Além disso, frequentemente a DMD é associada a diversos graus de comprometimento cognitivo leve ou atraso global no desenvolvimento neuropsicomotor. O quociente de inteligência (QI) médio de um terço dos portadores é de 80, enquanto a média em indivíduos normais é 100 (COTTON, 2005). Ainda em comparação com a população em geral, a DMD também se encontra relacionada a altas taxas de presença concomitante com o transtorno do espectro autista, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, transtorno obsessivo-compulsivo e ansiedade (DARRAS, 2022).

A DMD é mais rara no sexo feminino e assintomática na maioria das portadoras, quando sintomáticas a idade de surgimento dos sintomas varia entre 8 e 28 anos, com a manifestação da fraqueza muscular. Ainda que a função motora seja a mais acometida, na mulher, a cardiomiopatia pode ser a única manifestação (WALCHER *et al.,* 2000).

Portanto, é visto que os diferentes sítios de deleção no DNA, afetam de formas diferentes a evolução do quadro clínico da doença, inferindo se a evolução será rápida ou lenta, leve ou grave.

PROGNÓSTICO

Na DMD, a progressão da doença e as complicações associadas à fraqueza muscular influenciam o prognóstico geral. Em média, os pacientes não tratados perdem a capacidade de andar de forma independente entre 8 e 12 anos e, com a progressão da doença, ocorrem escoliose e dificuldades respiratórias. Considerando que antes de 1970 a expectativa de vida dos pacientes era de 14,4 anos, melhorias recentes na ventilação mecânica, tratamento com corticosteroides e melhor terapia médica para cardiomiopatia resultaram em uma expectativa de vida média de 30 anos. A maioria dos pacientes com DMD requer cuidados coordenados de vários especialistas e profissionais de saúde aliados, o que permite melhorias na sobrevida global e na qualidade de vida. As principais causas de morte relacionadas a essa doença são complicações relacionadas ao coração, como insuficiên-

cia cardíaca e arritmia, seguidas de insuficiência respiratória e infecções (WEBER *et al.,* 2022).

Embora vários fatores tenham sido associados a um risco aumentado de morte, como baixo peso e má função pulmonar, fatores adicionais podem prever o curso da doença e orientar o tratamento em pacientes com DMD, melhorar a qualidade de vida e prolongar sua sobrevida. Fatores prognósticos podem auxiliar no processo de decisão sobre quando e como iniciar tratamentos (WEBER *et al*., 2022).

De acordo com pesquisas na área da saúde, a idade do óbito não está relacionada com a idade em que a doença se manifesta, e sim com a idade em que a criança necessita ir para a cadeira de rodas, ou seja, quanto mais cedo a criança parar de deambular, pior é seu prognóstico. A maioria dos pacientes aos 12 anos já está em cadeira de rodas (SILVA *et al.,* 2022).

DIAGNÓSTICO

A Síndrome de Duchenne deve ser considerada como hipótese diagnóstica diante de paciente do sexo masculino apresentando sinais e sintomas típicos da doença, como pseudo-hipertrofia de panturrilhas, atraso no desenvolvimento da marcha, dificuldade em subir e descer escadas, dificuldade em levantar-se do chão e prejuízo no ato de caminhar e correr, além de níveis elevados de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) (AARTSMA-RUS *et al.*, 2019).

Outros sinais, como transtorno do espectro autista, déficit de fala, prejuízo motor e atraso motor grosso também atuam como indicadores de DMD, mas nem sempre estão associados à síndrome. Deve-se considerar também o histórico familiar positivo e quedas frequentes (AARTSMA-RUS *et al.*, 2019).

Para os pacientes com tais sinais motores e não motores, além dos próprios sintomas de DMD, deve-se dosar a creatinina quinase sérica (CK). Um aumento maior que 2.000 UI/L na CK deve culminar em investigação mais aprofundada de Duchenne, que deve ser continuada por um neurologista infantil ou especialista neuromuscular (AARTSMA-RUS *et al.*, 2019).

No que tange à investigação, ela deve ser iniciada com um teste genético de amplificação da sonda depende da ligação multiplex (MLPA), teste de hibridização comparativa do genoma (CGH), ou PCR multiplex, para detecção de deleções ou duplicações no gene DMD (AARTSMA-RUS *et al.*, 2019). No geral, a PCR multiplex é utilizada como a primeira etapa de diagnóstico para identificar grandes deleções. Entretanto, a PCR multiplex não é capaz de detectar duplicações, definir os limites da deleção ou determinar a interrupção do quadro de leitura, mas ainda é muito utilizada em alguns laboratórios por ser fácil de operar e econômica (SUN *et al.,* 2020).

Entre os métodos quantitativos disponíveis, o MLPA é o mais utilizado atualmente. Esse instrumento, que testa todos os 79 éxons do gene DMD simultaneamente, identifica a variação do número de cópias (CNV) em uma reação baseada na reação em cadeia da polimerase multiplex (FALZARANO *et al.,* 2015). A hibridização genômica comparativa (CGH) de matriz baseada em oligonucleotídeos também investiga a presença de CNVs em toda a região genômica do gene da DMD e permite obter um mapa completo, incluindo regiões intrônicas e regiões flanqueadoras 3′ e 5′, que não são investigadas rotineiramente (HEGDE *et al.,* 2008).

O MLPA, portanto, consegue identificar deleções e duplicações por meio da triagem de todos os 79 éxons do gene DMD simultaneamente, mas não é capaz de detectar pequenas mutações. Isso significa que resultados falsos

positivos podem ser obtidos na análise de MLPA devido à contaminação ou variações de sequência nos locais de ligação da sonda (SUN *et al.,* 2020). Logo, se o MLPA identificar uma única deleção de éxon, é essencial confirmar esse resultado com um teste secundário, como o CGH, a fim de descartar a possibilidade de uma pequena mutação ter interferido na ligação de uma das sondas (AARTSMA-RUS *et al.,* 2016).

Além disso, quando são obtidos resultados negativos dos testes de PCR e MLPA em casos altamente suspeitos, devido às manifestações clínicas, o sequenciamento de próxima geração (NGS), tecnologia que permite sequenciar milhões de cópias de fragmentos de DNA simultaneamente (FALZARANO *et al.,* 2015), pode ser aplicado para identificar pequenas mutações, como mutações pontuais, pequenas deleções e duplicações ou inserções em éxons, promotores ou mutações intrônicas conhecidas (SUN *et al.,* 2020).

Quando o quadro clínico está presente e os testes genéticos são conclusivos, não há necessidade de proceder com outros métodos diagnósticos. Contudo, se nenhuma mutação for detectada após a análise genômica e houver suspeita clínica, a biópsia muscular é o próximo passo na sequência diagnóstica (AARTSMA-RUS *et al.*, 2019). Nesses casos, o objetivo da biópsia muscular é avaliar se a distrofina está adequadamente localizada, utilizando análise de imunofluorescência, ou ausente, utilizando *Western blotting* e imunofluorescência. Todavia, a análise da proteína distrofina por *Western blotting* ou análises de imunofluorescência é um desafio devido ao grande tamanho molecular e por não estar amplamente disponível de diagnóstico em países de baixa e média renda (AARTSMA-RUS *et al.,* 2016). Caso a biópsia muscular confirme a distrofinopatia, deve ser realizada a análise do RNAm para identificar o impacto da ausência da proteína na codificação genética.

Depois de confirmado o diagnóstico de Duchenne em uma criança, a realização de testes genéticos na família faz-se necessária, a fim de buscar status de portadora da mãe (DUAN *et al.*, 2021) e de outros membros femininos (AARTSMA-RUS *et al.*, 2019). A finalidade é a realização do planejamento familiar e do aconselhamento genético. Quando há histórico familiar positivo para a síndrome, o teste pré-sintomático de CK e o teste pré-natal podem levar a detecção precoce e, portanto, manejo da DMD (AARTSMA-RUS *et al.*, 2019).

TRATAMENTO

Atualmente, a terapia com corticosteroides é o único tratamento farmacológico com benefícios documentados. Todavia, existem muitos efeitos adversos associados como ganho de peso, aspecto cushingoide, distúrbio do sistema nervoso, sintomas gastrointestinais, distúrbios do metabolismo, osteoporose com risco de fraturas (FALZARANO *et al.,* 2015).

Os esquemas mais utilizados para tratar a doença são a Prednisona 0,75 mg/dia, o Deflazacort 0,9 mg/kg/dia e Prednisona 0,75 mg/kg/dia por 10 dias de uso e 10 dias de folga. Os fármacos têm apresentado igual eficácia para tratamentos de seis meses a dois anos, predispondo melhora na força e função dos músculos e com efeitos adversos não tão graves clinicamente (FALZARANO *et al.,* 2015).

Além do aumento de força muscular promovida pelos corticoides, estes fármacos aumentam as funções pulmonares e cardíacas, com posterior aumento de sobrevida global. Os corticosteroides devem ser prescritos para todos os pacientes com DMD a partir dos 2 a 5 anos de idade, mesmo após a perda da deambulação e em uso de cadeiras de rodas. Sendo proscrito apenas em quadros de eventos adversos graves,

os quais não conseguem ser controlados com medicamentos e/ou mudanças no estilo de vida (SILVA *et al.*, 2022).

Outras terapias como o fortalecimento da musculatura inspiratória, por intermédio do treinamento dos músculos expiratórios, são descritas na literatura, mesmo que controversos, na busca de retardar a necessidade de suporte ventilatório. Ademais, a prática de atividades físicas é benéfica às pessoas com deficiência, melhorando suas qualidades de vida (SILVA *et al.*, 2022).

Outrossim, cuidados gerais são importantes em todas as etapas do desenvolvimento da doença. Portanto, monitoramentos contínuos acerca de altura e peso, dosagens sanguíneas de ferro, vitamina D, cálcio, fósforo, magnésio, entre outros, são de suma importância, e quanto em quantidades ineficientes é recomendado a realização de suplementação. Vacinas deverão ser feitas. E, cuidados cardiológicos são sabidamente necessários, assim, exames devem ser feitos anualmente, além de que se recomenda iniciar a cardioproteção se o paciente tiver menos de 10 anos de idade ou a qualquer momento se os testes forem anormais. Usa-se enalapril associado à espironolactona, preferencialmente. Em caso de sinais de insuficiência cardíaca, a associação de um inibidor de aldosterona a um inibidor da enzima conversora da angiotensina é recomendada. Cuidados respiratórios também são demasiadamente significativos, sendo importante que os cuidadores estejam preparados e atentos para possíveis complicações respiratórias. Por fim, recomenda-se apoio emocional ao paciente e sua família, visando um bem-estar geral (SILVA *et al.,* 2022).

CONCLUSÃO

Embora seja a mais prevalente forma de distrofia dentre as miopatias caracterizadas pela degeneração progressiva de músculo estriado, a Distrofia Muscular de Duchenne é uma doença rara, identificada pela perda contínua de massa muscular resultante de uma falha genética na produção da proteína distrofina. Clinicamente, é marcada por uma fraqueza muscular seletiva que afeta inicialmente a musculatura proximal e de membros inferiores, evoluindo para a musculatura distal e de membros superiores, além de interferir na velocidade de crescimento e na musculatura respiratória e cardíaca.

Esse quadro não apenas compromete a função muscular dos pacientes, mas também tem impacto notável em várias áreas de suas vidas, sendo essencial uma identificação e tratamento precoces para um melhor prognóstico da doença. Nesse sentido, o diagnóstico da DMD deve ser considerado mediante a avaliação clínica, sendo essencial que o médico esteja ciente das manifestações que podem surgir e saiba quando e como solicitar os testes genéticos para investigação. Esse processo é fundamental para garantir um diagnóstico preciso e para auxiliar no manejo adequado da doença.

Quanto ao tratamento, a DMD requer muito mais do que intervenção com glicocorticoides. Pelo caráter degenerativo muscular progressivo, faz-se necessário atentar para a manutenção da saúde em geral, principalmente cardíaca e respiratória, além de intervenções ortopédicas para auxiliar a melhor deambulação. Somado a isso, deve-se ter em vista que o tratamento precisa ser multidisciplinar, contando com fonoaudiólogos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e equipe de nutrição e endocrinologia, a fim de maximizar a qualidade de vida, as funções motoras do paciente, reabilitá-lo e prevenir as contraturas e deformidades consequentes da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AARTSMA-RUS, A. *et al*. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. Journal of Medical Genetics, v. 53, n. 3, p. 145, 2016. https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103387.

AARTSMA-RUS, A. *et al*. Evidence-Based Consensus and Systematic Review on Reducing the Time to Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy. The Journal of Pediatrics, v. 204, p. 305.e14, 2019. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.10.043

ARAUJO, A.P.Q.C. *et al.* Demora no diagnóstico de Distrofia Muscular de Duchenne. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, Recife, v. 4, n. 2, p. 179, 2004.

CAROMANO, F.A. Características do portador de distrofia muscular de Duchenne (DMD): revisão. Arquivos de Ciências da UNIPAR (Universidade Paranaense), v. 3, n. 3, p. 211,1999.

COTTON, S. *et al*. Association between intellectual functioning and age in children and young adults with Duchenne muscular dystrophy: further results from a meta-analysis. Developmental Medicine and Child Neurology, v. 47, n. 4, p. 257, 2005. https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2005.tb01131.x.

CRISAFULLI, S. *et al*. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. Orphanet Journal of Rare Diseases, v. 15, p. 141, 2020. doi: 10.1186/s13023-020-01430-8.

DARRAS, B.T. Duchenne and Becker muscular dystrophy: clinical features and diagnosis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2022.

DARRAS, B.T. Distrofia muscular de Duchenne e Becker: genética e patogênese. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2023.

DUAN, D. *et al*. Duchenne muscular dystrophy. Nature Reviews Disease Primers, v. 7, n. 1, p. 13, 2021. https://doi.org/10.1038/s41572-021-00248-3.

FALZARANO, M.S. *et al*. Duchenne muscular dystrophy: From diagnosis to therapy. Molecules, v. 20, n. 10, p. 18168, 2015. https://doi.org/10.3390/molecules201018168.

GEVAERD, M.S. *et al.* Alterações fisiológicas e metabólicas em indivíduo com distrofia muscular de Duchenne durante tratamento fisioterapêutico: um estudo de caso. Fisioterapia em Movimento, Curitiba, v. 23, n. 1, p. 93, 2010. https://doi.org/10.1590/S0103-51502010000100009.

HEGDE, M.R. *et al.* Microarray-based mutation detection in the dystrophin gene. Human Mutation, v. 29, n. 9, p. 1091, 2008. https://doi.org/10.1002/humu.20831.

MERYON, E. Granular and fatty degeneration of the voluntary muscles. Transações Médico-Cirúrgicas, v. 35, p. 73, 1852.

NEGRONI, E. *et al*. Invited review: Stem cells and muscle diseases: advances in cell therapy strategies. Neuropathology and Applied Neurobiology, v. 41, n. 3, p. 270, 2015. https://doi.org/10.1111/nan.12198.

SILVA, B.M. *et al.* Atualizações Na Distrofia Muscular De Duchenne. Jornal Paranaense de Pediatria, v. 23, n. 1, p. 01, 2022. DOI: 10.5935/1676-0166.20220001.

SUN, C. *et al*. Therapeutic strategies for duchenne muscular dystrophy: An update. Genes, v. 11, n. 8, p. 837, 2020. doi: 10.3390/genes11080837.

VENUGOPAL, V. & PAVLAKIS, S. Distrofia muscular de Duchenne. StatPearls. In: StatPearls Publishing, 2023.

WALCHER, T. *et al*. Cardiac Involvement of Female Carrier of Duchenne Muscular Dystrophy, International Journal of Cardiology, v. 138, n. 3, p. 302, 2014. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006891.

WEBER, F.J. *et al*. Prognostic factors, disease course, and treatment efficacy in Duchenne muscular dystrophy: A systematic review and meta-analysis. Muscle Nerve, v. 66, n. 4, p. 462, 2022. https://doi.org/10.1002/mus.27682.