



DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE: DIAGNÓSTICO E PESQUISAS PARA TRATAMENTO COM CÉLULAS TRONCO

DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY: DIAGNOSIS AND RESEARCH FOR TREATMENT WITH STEM CELLS

*Rafaela Aparecida Gbur¹
Elenice Stroparo²*

Resumo

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), é determinada como uma doença hereditária relacionada ao cromossomo X, afeta principalmente meninos e seus sintomas iniciais são detectados a partir dos 5 anos de idade. Quanto menor o tempo para o diagnóstico da doença, mais cedo se inicia seu tratamento, retardando o quanto antes o desenvolvimento da doença, trazendo uma maior e melhor qualidade de vida a pacientes afetados. Para isso, foram analisados diversos estudos publicados nos últimos dez anos em inglês e português, obtidos em bases de dados como Scielo, Lilacs, PubMed, Capes Periódicos e Science Direct. O objetivo do trabalho foi descrever as formas de diagnóstico, onde se relata testes físicos, genéticos e de biópsia muscular, relatar a importância do aconselhamento genético, levando em consideração a importância do diagnóstico precoce e identificar as novas pesquisas com células-tronco para o tratamento da DMD. O estudo buscou citar as pesquisas relacionadas as células-tronco, tais quais já publicadas e realizadas, apresentam significativo avanço para o tratamento das distrofias, o que pode acarretar melhora nos quadros dos pacientes portadores da DMD, tendo em vista que até este momento, a doença não tem cura, apenas cuidados e tratamentos que buscam diminuir o avanço da doença. Atualmente os cuidados para com os pacientes envolvem medicamentos e fisioterapia, como forma contínua de prevenir as complicações da doença. Conclui-se que avanços por parte da pesquisa e medicina, em conjunto com tratamentos já existentes, podem trazer melhorias em questão do retardo da doença e qualidade de vida aos pacientes acometidos pela distrofia.

Palavras-chave: Distrofina. Gene-DMD. Cromossomo-X.

Abstract

Duchenne Muscular Dystrophy (DMD), is determined as an inherited disease related to the X chromosome, mainly affects boys and its initial symptoms are detected from the age of 5. The shorter the time to diagnose the disease, the sooner treatment can begin, delaying the development of the disease as soon as possible, bringing a greater and better quality of life to affected patients. To this end, several studies published in the last ten years in English and Portuguese were analyzed, obtained from databases such as Scielo, Lilacs, PubMed, Capes Periódicos and Science Direct. The objective of the work was to describe the forms of diagnosis, which included physical, genetic and muscle biopsy tests, report the importance of genetic counseling, taking into account the importance of early diagnosis and identify new research with stem cells for the treatment of DMD. The study sought to cite research related to stem cells, such as those already published and carried out, which show significant progress in the treatment of dystrophies, which can lead to improvements in the conditions of patients with DMD, given that, to date, the disease has no cure, only care and treatments that seek to reduce the progression of the disease. Currently, patient care involves medication and physiotherapy as a continuous

1 Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: gburrafa0901@gmail.com

2 Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: elenice.stroparo@utp.br



way to prevent complications of the disease. It is concluded that advances in research and medicine, together with existing treatments, can bring improvements in terms of delaying the disease and quality of life for patients affected by dystrophy.

Keywords: Dystrophin. DMD-gene. X-chromosome

1 Introdução

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é determinada como uma doença neuromuscular progressiva recessiva relacionada ao cromossomo X, esta mutação atinge o gene denominado DMD e acometem a proteína distrofina, proteína esta, que está presente no organismo para auxiliar na força muscular, a mutação da distrofina acaba ausentando sua presença no músculo, comprometendo os membros inferiores, a capacidade da marcha e fraqueza muscular progressiva. A doença, por não ter cura, com o passar dos anos, acarreta também problemas respiratórios e cardíacos (ARRUDA, CHAVES, BIERMANN, 2023).

Segundo Uehara (2015), a doença atinge aproximadamente entre 1 a cada 3.500 crianças do sexo masculino. Reconhecida como uma doença rara, a criança começa a desenvolver sintomas a partir dos 5 anos de idade, eles variam entre o atraso no desenvolvimento da marcha, quedas constantes, o andar na ponta do pé e a avaliação da criança, que utiliza muito o auxílio dos membros superiores para ficar em pé.

O diagnóstico pode ser identificado por avaliação clínica do paciente, com exame físico, ressonância magnética muscular, testes genéticos como os baseados na amplificação de sonda dependente de ligação multiplex (MLPA) de DMD por sequência e, muitas vezes para confirmação do diagnóstico, a biópsia muscular (XIE *et al.*, 2020). O aconselhamento genético é importante e há necessidade de pesquisar a variação cromossômica na mãe portadora e assintomática, uma vez que a deleção ocorre no cromossomo X, a mãe pode ter a deleção, mas não apresentar nenhum sintoma.

Reconhecer, saber avaliar quais são os sintomas específicos da doença e chegar ao diagnóstico conclusivo, são de suma importância para providenciar tratamento adequado e assim aumentar a qualidade de vida. As novas pesquisas relacionadas a células-tronco, podem ser promissoras neste ponto, trazendo resultados positivos quanto a regeneração muscular do paciente.

O objetivo do trabalho é descrever as formas de diagnóstico, relatar a importância do aconselhamento genético e identificar o andamento de novas pesquisas com células-tronco para o tratamento da DMD.

2 Metodologia

Este artigo apresenta uma Revisão Bibliográfica sobre a Distrofia Muscular de Duchenne. A pesquisa baseou-se em estudos disponíveis nas bases de dados Scielo, Lilacs, PubMed, Capes



Periódicos e Science Direct. Foram explorados artigos de revisão, teses de pós-graduação, casos clínicos e estudos de caso publicados entre 2014 e 2024. A seleção dos materiais utilizou palavras-chave como Distrofia distrofina, gene DMD e cromossomo X. A pesquisa bibliográfica foi realizada entre fevereiro e dezembro de 2024.

3 Discussão

Relatada pela primeira vez no século XIX, por Charles Bell, a distrofia no início dos estudos era descrita apenas como uma fraqueza muscular, essa descrição foi possível a partir da análise de dois irmãos portadores da doença. No ano de 1847, Partridge faz o primeiro relato sobre o exame patológico da doença, e em 1852 o Dr. Edward Meryon confirma que a doença é hereditária e que atingia o tecido muscular, não o neurológico como se tentava comprovar na época. Nove anos após a última descrição, o Dr. Guillaine Benjamin Amand Duchenne estabelece a doença como sendo uma perda gradativa de movimentos, desencadeada pela hipertrofia muscular e que, com o passar do tempo, desencadeia um aumento intersticial do tecido conjuntivo e adiposo nos músculos (ROGERO et al., 2022).

Segundo Uehara (2015), a Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é a distrofia mais comum ligada ao cromossomo X, afeta principalmente meninos e seus sintomas começam a aparecer por volta dos 5 anos de idade, a doença causa uma degeneração progressiva do tecido muscular e a criança vai perdendo a habilidade motora e a força muscular, inicialmente dos membros inferiores em seguida, afeta o músculo cardíaco e o sistema respiratório.

As distrofinopatias no geral, afetam pacientes do sexo masculino, por ser relacionado ao cromossomo X, mulheres podem até ter a doença, porém muitas vezes são assintomáticas, o espectro genético consiste na variação de DMD codificante e não codificante, com variação de núcleo e de estrutura causando rearranjos genômicos. As maiores variações estão localizadas na proteína da distrofina (XIE et al., 2024).

De acordo com Shen (2024), a variação acontece dentro do cromossomo X, onde base molecular MIM 300377 (Dmd gene), um dos maiores genes do corpo humano, que abrange a sequência do genoma de 2,2 Mb no Xp21 composto por 79 éxons é afetado, acarretando então a variação de expressão destes genes e pequenas inserções, ou até mesmo, nas deleções do gene no momento de replicação.

Segundo Chen et al. (2014), a deleção/inserção do gene DMD, causa a má formação da distrofina, um produto proteico que auxilia na ligação do citoesqueleto e das fibras musculares, a perda ou diminuição da distrofina no músculo, causa o aumento de cálcio da membrana celular, o que aumentará o volume de água dentro das mitocôndrias causando a distrofia muscular, disfunção mitocondrial e até a necrose do tecido, estas alterações podem ser descoberta a partir da Análise de Amplificação de Sonda Dependente de Ligação Multiplex (MLPA), que evidencia as deleções de exons 44-53.



Presente no sarcolema, uma membrana da fibra muscular, a distrofina faz a ligação entre o citoplasma e as fibras musculares, é ela quem auxilia a estabilidade das membranas celulares durante a contração muscular, por isso, sua deficiência é perceptível principalmente durante o esforço muscular (LIU *et al.*, 2024).

3.1 Diagnóstico

A distrofia é um distúrbio neuro genético e clinicamente heterogênea, seu diagnóstico se baseia na observação clínica (avaliação da locomoção e movimentos), e com a elevação da proteína creatinofosfoquinase. Além disso, para confirmação do diagnóstico, é realizada biópsia do músculo do paciente, o qual apresentará alterações distróficas (GONORAZKY *et al.*, 2015).

Para o exame físico, são aplicados métodos que possam não só diagnosticar, mas também monitorar os pacientes, algumas escalas já são utilizadas, como a escala de Vignos, o Teste de Função Manual de Jebsen Taylor (TJT), que faz a avaliação manual de atividades cotidianas, como levantar pequenos objetos, escrita e uso da colher para alimentações. É utilizado em conjunto, os testes de Performance of Upper Limb (PUL) e a Segmental Assesment of Trunk Control (SATCo-BR), ambos avaliam a qualidade do movimento do paciente e o controle que ele tem sobre os seus membros superiores, (MACIEL, SANTOS, SÁ, 2021).

De acordo com Hukuda *et al.* (2017), a avaliação funcional do paciente fornece a progressão da doença, esta avaliação acontece por meio da pontuação que o indivíduo atinge em cada teste, a escala a se basear é a Escala de Avaliação Funcional para DMD (FES-DMD), que define a pontuação que o paciente deve obter em cada teste realizado, dentro da escala se avalia o sentar e levantar da criança de uma cadeira e do chão, andar e o ato de subir e descer escadas. Para uma análise mais eficaz, é utilizado o software FES-DMD-DATA, que conta a pontuação do paciente, junto com vídeos para a avaliação simultânea.

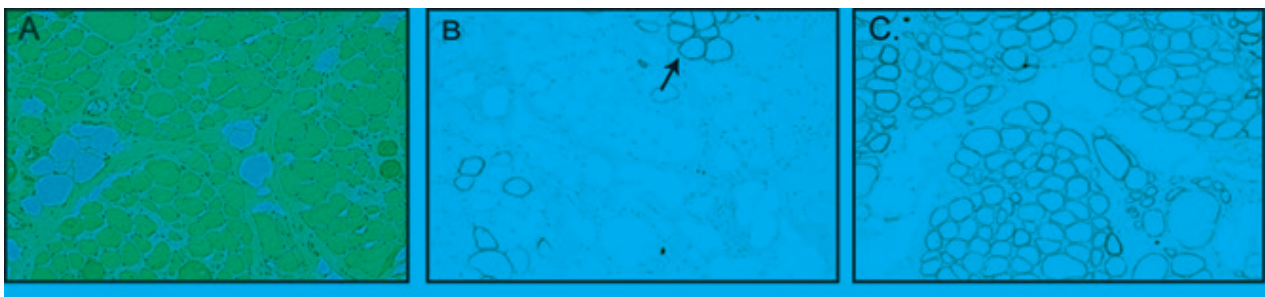
Em conjunto com a avaliação física, o paciente também passa por exames de sangue, para avaliação dos níveis séricos da proteína creatinoquinase (CK), um marcador de dano muscular (BECERRIL *et al.*, 2020). A dosagem da CK deve ser realizada em jejum e orientado ao paciente para obter-se de qualquer atividade física forçada, se os níveis ultrapassarem o valor de 200 U/L, é solicitado uma nova coleta e dosagem após 14 dias, se persistirem elevados ao valor de corte, o gene DMD é testado por MLPA, para avaliação da duplicação, deleção ou multiplicação gênica (HAN *et al.*, 2020).

O MLPA junto ao DHPLC-Sequencing (Análise de Cromatografia Líquida de Alto Desempenho) é capaz de encontrar deleções e duplicações dos genes em pacientes portadores da distrofia (CHEN, *et al.*, 2014). Após o sequenciamento, é possível também identificar variações introônicas profundas por meio da análise do RNA mensageiro da distrofina, a análise pode confirmar se há splicing, auxiliando no diagnóstico preciso da doença (XIE *et al.*, 2020).



Além da análise física e de sangue para o diagnóstico preciso da DMD, muitos pacientes passam por avaliação muscular, ou seja, seu músculo é conduzido a uma biópsia, sendo a amostra corada com Hematoxilina e Eosina (figura 1) e se confirmado, encontra-se padrões distróficos no músculo, como áreas de fibrose e fibras degenerantes (GONORAZKY *et al.*, 2015).

Figura 1. Mutação intrônica profunda no gene DMD como causa de distrofia muscular. (A–C) Resultados da biópsia muscular diagnóstica. (A) Coloração de hematoxilina e eosina revelou um padrão distrófico típico (áreas de fibrose, infiltrado gorduroso e fibras degeneradas e regeneradas). (B) Imunohistoquímica para distrofina mostrando expressão ausente, com exceção de algumas fibras revertentes (seta). (C) Imunohistoquímica para a-sarcoglicano mostrando um padrão de coloração normal



Fonte: GONORAZKY, *et al.*, 2015, p. 3 (modificado).

Outra possibilidade de exame, é a Ressonância Magnética (RM) que é capaz de mensurar a fração de gordura muscular avaliando a progressão da doença (WILLCOCKS *et al.*, 2024).

Segundo Kumar *et al.* (2020), o diagnóstico preciso e precoce é essencial para o tratamento e orientação correta sobre os cuidados e prevenções, nessa parte, encontramos apoio crucial do aconselhamento genético envolvendo o diagnóstico molecular como o MLPA e o PCR multiplex (mPCR).

O aconselhamento genético e o diagnóstico pré-natal auxiliam na investigação de alterações no gene *Dmd*. A detecção da mutação deste gene de forma antecipada, traz grandes benefícios para o tratamento precoce e o retardo da doença (CHEN *et al.*, 2014). O testes pré-natais são realizados quando a mãe da criança, de forma prévia, sabe que é portadora da variação causadora da DMD e já possui casos próximos na família. Caso contrário, o teste realizado pode ser inconclusivo para o diagnóstico da doença (COOTE *et al.*, 2018).

3.2 Tratamento

De acordo com Santos *et al.* (2022), para esta patologia, há apenas intervenções para a prevenção das complicações que a doença pode causar, como é o caso do uso dos corticosteróides, que retardam o declínio da força e função muscular, reduzindo o risco de escoliose e estabilização da função pulmonar. Pelo consenso Brasileiro sobre a DMD, as intervenções com os corticoesteróides devem ser precocemente iniciadas, a criança pode receber o tratamento a partir dos seus dois anos



de idade e sempre tendo o aconselhamento familiar sobre o uso da medicação, não se recomenda antes, pela imaturidade da criança sobre o sistema imunológico. Outras opções de tratamentos são os inibidores da Enzima Conservadora da Angiotensina (ECA) e o Ataluren® (Translarna) que recebeu registro da Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) em abril de 2019.

Atualmente é estudado uma possível terapia gênica baseada em Vírus Adeno-associado (AAV), pois foi descoberto que eles estão presentes em tecidos humanos, as pesquisas estão sendo realizadas nos Estados Unidos, e Europa, onde buscam fazer a remoção de forma cuidadosa de algumas sequências de genes codificantes e codificar variações das microdistrofinas em potencial clínico, modelos já testados apresentaram melhoras na fisiopatologia após a introdução da microdistrofina projetada utilizando a AAV (ELANGKOVANE, DICKISON, 2021).

De acordo com Moraes et al. (2021), são utilizados para o tratamento da doença, além dos medicamentosos e terapias celulares, condutas fisioterapêuticas, que envolvem alongamento, utilização de órteses e ajustes posturais, a conduta reduz a dor e melhora a flexibilidade do paciente, estudos também comprovam que o alongamento auxilia na qualidade de vida e mantém a funcionalidade dos membros.

3.3 Pesquisas com Células-Tronco

O começo dos estudos destas células no Brasil, ocorreu no ano de 2001, com a criação do Instituto Milênio de Bioengenharia Tecidual, o instituto foi criado pelo Ministério da Ciência e Tecnologia, com o intuito de incentivar as pesquisas terapêuticas com o uso de células-tronco no reparo de tecido e órgãos (ZORZANELLI et al., 2017).

Segundo Lima *et al.* (2022), com base nos estudos, as terapias celulares buscam uma melhor reposição da distrofina dentro do tecido muscular distrófico, é a partir deste ponto que se verifica a possibilidade da utilização de células-tronco embrionárias, pois elas já têm sido utilizadas como uma estratégia terapêutica e com resultados promissores nos exames pré-clínicos realizados nos pacientes. As células descritas, são capazes de atravessar os vasos sanguíneos, tendo uma maior qualidade nos músculos o que auxilia na regeneração de muitas distrofias.

Se justifica o transplante destas células para a DMD, pois terão uma cópia funcional dela, o que auxilia no reparo tecidual logo após o transplante, visando a restauração da distrofina dentro do tecido muscular. Pode se utilizar células que derivam da medula óssea que possuem a capacidade de adentrar no tecido muscular e auxiliar na regeneração, porém esta abordagem terapêutica pode acarretar risco de crescimento de ateroma e possui também um crescimento limitado de células (DUAN et al., 2021).

De acordo com Gatto *et al.* (2024), nas abordagens terapêuticas que envolvem células-tronco derivadas dos próprios pacientes modificadas *in vitro* se encontram limitações referente a restauração da expressão da proteína distrofina, o que pode torná-la transitória, médicos levam também em consideração a necessidade da injeção arterial para o transplante, tal qual é



significativamente uma prática difícil, o que se considera também quando se trata de atingir células respiratórias, cardíacas e musculares.

Um estudo publicado no jornal “Molecular Sciences” descreve uma correção genética *in situ*, avaliando restaurar uma região codificadora da proteína mais afetada pela DMD, a distrofina. A partir das células-tronco mesenquimais, eles obtiveram um alto valor de replicação e constataram que elas podem liberar citocinas que auxiliam na regulação e regeneração do tecido muscular, tendo assim, uma completa restauração da distrofina e avaliam a perspectiva de que com esses avanços, a terapia genética para a DMD pode ser realizada a partir do transplante celular, levando uma melhor qualidade de vida (XIAO *et al.*, 2022).

Abajarour *et al.* (2014), realizaram a pesquisa e a confirmação de que a expressão exógena de uma diferenciação miogênica é capaz de induzir miogênese direta em vários tipos de célula, inclusive nas células-tronco de camundongos, com isso foi possível estabelecer dois tipos celulares, um com a presença de miotubos normais e outra com miotubos distróficos, que poderão ser utilizados para a fabricação de medicamentos e terapia celular.

É importante ressaltar que as células satélites podem contribuir diretamente para o fenótipo da doença, muitos estudos que abordaram o direcionamento da utilização de células-tronco, confirmaram os benefícios impostos no papel de regeneração do músculo afetado, visando atingir diretamente as próprias células-tronco acometidas pela disfunção, confirmando assim, por meio de pesquisas científicas e evidências literárias, que a pesquisa com estas células são de cunho promissor para o tratamento da doença (FILLIPPELLI, CHANG, 2022).

Conclusão

O presente estudo trouxe a importância do diagnóstico precoce para pacientes acometidos com a Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), por ser uma doença rara e que não tem cura, o estudo traz consigo as formas de tratamento utilizadas atualmente por especialistas, no intuito de trazer uma melhor qualidade de vida. Porém as buscas por tratamentos inovadores ainda são colocadas em pauta por médicos e pesquisadores.

As pesquisas com células-tronco vêm crescendo em todo o mundo, e está trazendo resultados promissores no âmbito de tratamento a longo prazo para a DMD, visto oferecer benefícios em termos de massa muscular e força, movimentos e equilíbrio, sendo capaz de atrasar a perda de massa muscular e aliviar os sintomas. O papel do biomédico neste contexto é crucial, tendo em vista que eles, podem conduzir análise clínica dos resultados e trazer com estas análises, novos tratamentos baseados em células-tronco, buscando proporcionar ao paciente portador da DMD uma melhor qualidade de vida em conjunto com as inovações tecnológicas e práticas seguras.



Referências

- ABAJAROUR, R; BENNETT, M; VALAMEHR, B; LEE, T. T; ROBINSON, M; ROBBINS, D; LE, T; LAI, K; FLYNN, P. Myogenic Differentiation of Muscular Dystrophy-Specific Induced Pluripotent Stem Cells for Use in Drug Discovery. *Stem Cells Translational Medicine*. v. 3, n. 2, p. 149-160, jan. 2014.
- ARRUDA, C. M; CHAVES, D. R. P; BIERMANN, M. C. Características Cognitivas e Comportamentais Associadas à Distrofia Muscular de Duchenne: Revisão Integrativa. *Estudo e Pesquisas em Psicologia*. v. 23, n. 01, p. 180-204, 2023.
- BECERRIL, T. A; CRUZ, M. R; GONZÁLEZ, J. R. S; SORIANO, M. A. V; MIGUEL, S. A; MORALES, J. V; CONEJO, A. C; VÁZQUEZ, R. C. Circulating markers of oxidative stress are associated with a muscle injury in patients with muscular dystrophy Duchenne. *Brain & Development Official Journal of the Japanese Society of Child Neurology*. v. 43, n. 1, p. 111-120, jan. 2021.
- CHEN, C; MA, H; ZHANG, F; CHEN, L; XING, X; WANG S; ZHANG, X; LUO, Y. Screening of Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) Mutations as Investigating Its Mutational Mechanism in Chinese Patients. *Plos One*. v. 9, n. 9, p. 1-7, set. 2014.
- COOTE, D. J; DAVIS, M. R; CABRERA, M; NEEDHAM, M; LAING, N. G; NOWAK, K. J. CUGC for Duchenne muscular dystrophy (DMD). *Clinical utility gene card*. v. 26, p. 749-757, 2018.
- DUAN, D; GOEMANS, N; TAKEDA, S; MERCURI, E; AARTSMA-RUS, A. Duchenne muscular dystrophy. *Disease Primers*. v. 7, n. 13, p. 1-19, 2021.
- ELANGKOVAN, N; DICKISON G. Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromuscular Dis*. v. 8, n. 2, p. 1-14, 2021.
- LIMA, A. C. R; DIAS, D. S; AZEVEDO, E. F; MELLO, L. H. de; PEREIRA, N. M. da L; SALES, V. L; SILVA, P. F. Distrofia muscular de Duchenne: uma revisão bibliográfica. *Editora científica*. v. 2, p. 44-56, 2022.
- FILLIPPELLI, R. L; CHANG, N. C; Empowering Muscle Stem Cells for the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy. *Cells Tissues Organs*. v. 1. n. 211, p. 641-654, 2022.
- GATTO, F; BENEMEI, S; PILUSO, G; BELLO, L. The complex landscape of DMD mutations: moving towards personalized medicine. *Frontiers in Genetics*. v. 15, p. 1-12, mar. 2024.
- GONORAZKY, H; LIANG, M; CUMMINGS, B; LEK, M; MICALLEF, J; HAWKINS, C; BASRAN, R; COHN, R; WILSON, M. D; MACARTHUR, D; MARSHALL, C. R; RAY, P. N; DOWLING, J. J. RNAseq analysis for the diagnosis of muscular dystrophy. *Annals of Clinical na Translational Neurology*. v. 3, n. 1, p. 55–60, dez. 2015.
- HAN, S; XU, H; ZHENG, J; SUN, J; FENG, X; WANG, Y; YE, W; KE, Q; REN, Y; YAO, S; ZHANG, S; CHEN, J; CRIGGS, R. C; ZHAO, Z; QI, M; GATHERIDGE, M. A. Population-Wide Duchenne Muscular Dystrophy Carrier Detection by CK and Molecular Testing. *Biomed Research International*. v. 2020, p. 1-12, 27 set. 2020.
- HUKUDA, M. E; CAROMANO, F. A; ESCORCIO, R; CARVALHO, E. V. de; BLASCOVIS-ASSIS, S. M; VOOS, M. C. How often should sitting and rising from a chair be evaluated in patients with Duchenne muscular dystrophy?. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. v. 75, n. 9, p. 625 – 630, set. 2017.
- KUMAR, S. H; ATHIMOOLAM, K; SURAJ, M; DAS, M. S. D. C; MURALIDHARAN, A; JEYAM, D; ASHOKAN, J; KARTHIKEYAN, P; KRISHNA, R; KHANNA-GUPTA, A; RAMAN, L. B. Comprehensive genetic analysis of 961 unrelated Duchenne Muscular Dystrophy patients: Focus on diagnosis, prevention and therapeutic possibilities. *Plos One*. v. 15, n. 6, p. 1-22, jun. 2020.
- LIU, Y; TANG, Y; ZHANG, H; CHEN, H; LUO, Q; LIU, J. Duchenne muscular dystrophy caused by deletion (c. 5021del) in exon 35 of the DMD gene: A case and review of the literature. *Heliyon*. v. 10, n. 7, p. 1-7, abr. 2024.
- MACIEL, F. K. de L; SANTOS, A. L. Y. da S; SÁ, C. dos S. C. de. Responsividade de Escalas de Membro Superior e Controle de Tronco na Evolução de Pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne. *Revista Paulista de Pediatria Sociedade de Pediatria de São Paulo*. n. 39, p. 1-7, fev. 2022.



MORAES, R. M. de; COSTA, A. C. F. da; AMARAL, C. A. do; SOUZA, D. P; FURTADO, M. V. da C; BATISTA, J. H. C; NASCIMENTO, P. G. D. do; RESQUE, H. A. Intervenções fisioterapêuticas na distrofia muscular de Duchenne: revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review*. v. 4, n. 2, p. 5182-5194, mar/abr. 2021.

ROGERO, M. C; TAVARES, M; GERMANO, N; GABRIEL, S. Distrofia Muscular de Duchenne. *Revista Corpus Hippocraticum*. v. 2, n. 1, p. 1-9, jan. 2022.

SHEN, J; DING, T; SUN, X; YANG, J; ZHANG, Y; WANG, J; GE, M; XU, H; XIE, J; WANG, F; DIAO, F. Comprehensive analysis of genomic complexity in the 5' end coding region of the DMD gene in patients of exons 1-2 duplications based on long-read sequencing. *BMC Genomics*. v. 25, n. 292, p. 1-10, mar. 2024.

UEHARA, F. A. B. Diagnóstico e Tratamento Medicamentoso da Cardiomiopatia da Distrofia Muscular de Duchenne Relato de Caso. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica) – Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, São Paulo, 2015.

WILLCOCKS, R. J; BARNARD, A. M; DANIELS, M. J; FORBES, S. C; TRIPLETT, W. T; BRANDSEMA, J. F; FINANGER, E. L; ROONEY, W. D; KIM, S; WANG, D-J.; LOTT, D. J; SENESAC, C. R; WALTER, G. A; SWEENEY, H. L; VANDENBORNE, K. Clinical importance of changes in magnetic resonance biomarkers for Duchenne muscular dystrophy. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. v. 11, n. 01, p. 67-78, jan. 2024.

XIAO, R; ZHOU, M; WANG, P; ZENG, B. WU, L; HU, Z; LIANG, D. Full-Leng Dystrophin Restoration via Targeted Exon Addition in DMD-Patients Specific iPSCs and Cardiomyocytes. *Journal Molecular Sciences*. n. 9176, v. 23, p. 1-13, 2022.

XIE, Z; SUN, C. S; ZHANG S; LIU, Y; YU, M; ZHENG, Y; MENG, L; ACHARYA, A; CORNEJO-SANCHEZ, D. M; WANG, G; ZHANG, W. Long-read whole-genome sequencing for the genetic diagnosis of dystrophinopathies. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. v. 7, n. 10, p. 2041-2046, set. 2020.

XIE, Z; LIU, C; YU, H; XIE, Z; SUN, C; ZHU, Y; HU, X; BAI, L; WEI, L; PENG, S; LU, Y; ZHAO, Y; ZHANG, W; WANG, Z; MENG, L; YUN, Y. Clinical and genetic interpretation of uncertain DMD missense variants: evidence from Mrna and protein studies. *Orphanet Journal of Rares Diseases*. v. 19, n. 123, p. 30-46, mar. 2024.

ZORZANELLI, R. T; SPERONI, A. V; MENEZES, R. A; LEIBING, A. Pesquisa com células-tronco no Brasil: a produção de um novo campo científico. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, Rio de Janeiro. v. 24, n. 1, p. 129-144, jan-mar. 2017.

AGRADECIMENTO

Agradeço primeiramente a Deus, por me permitir chegar até aqui ainda mais forte e cheia de conhecimento, por ter colocado professores dedicados e que amam o que fazem nesta etapa tão importante de nossas vidas. A Maria, sua mãe, que intercedeu por mim a cada pedido, a cada momento de dificuldade, me deu seu amor de Mãe durante toda a graduação.

Agradeço aos professores, em especial aos orientadores deste presente trabalho, Luciana Nowacki e Elenice Stroparo, que estiveram a frente nos apoiando com todo carinho para que entregássemos um trabalho completo, que não mediram esforços para nos apoiar, ajudar e nos tornar profissionais a qual eles irão se orgulhar daqui para a frente.

Agradeço a minha família, que foi meu suporte por trás de cada ano desta graduação, não me deixou desistir nos momentos de dificuldade que passamos, mas sim me levantou e fez com que eu chegasse até aqui, sem eles eu não seria nada e minha meta sempre vai ser fazer com que eles se orgulhem ainda mais da filha, neta, sobrinha, tia que eles têm próximo a eles.

Agradeço ao meu noivo, por passar cada etapa ao meu lado, me ajudando até quando não sabia como, me incentivando a vencer diariamente meus medos e ser, assim como minha família, meu porto seguro e minha motivação para buscar um futuro lindo juntos e junto a nossa família.