

## A EFICÁCIA DE POSSÍVEIS TRATAMENTOS NA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

THE EFFECTIVENESS OF POSSIBLE TREATMENTS IN DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY: A LITERATURE REVIEW

LA EFICACIA DE POSIBLES TRATAMIENTOS EN LA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE: UNA REVISIÓN DE LITERATURA

Julia Nunes Fraga<sup>1</sup>  
Paula Fernandez Procopio dos Santos<sup>2</sup>  
Ramon Fraga de Souza Lima<sup>3</sup>

**RESUMO:** A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), uma condição genética debilitante que afeta principalmente crianças do sexo masculino, resulta da deficiência da proteína distrofina, essencial para a função muscular. As mutações no gene DMD levam à degeneração muscular, perda de habilidades motoras e problemas respiratórios e cardíacos. Embora os corticosteroides sejam o tratamento padrão atual, eles não abordam todas as causas da doença e estão associados a efeitos adversos, levando à busca por alternativas terapêuticas. O objetivo dessa revisão de literatura foi investigar os tratamentos em estudo para a DMD e suas respectivas eficácia. Foi realizada uma busca por trabalhos prévios nas plataformas PubMed e BVS, considerando os descritores “duchenne muscular dystrophy” e “treatment” utilizando o operador booleano “AND”. Foram incluídos artigos publicados nos últimos 5 anos (2019-2024); artigos cujos estudos eram do tipo ensaio clínico e ensaio clínico controlado e artigos completos e gratuitos, e excluídos os artigos fora do tema abordado e os artigos duplicados, resultando em um total de 38 artigos científicos. Dos estudos revisados, 5 sobre a Vamorolona mostraram manter a eficácia dos corticosteroides, sem seus efeitos adversos. 4 sobre o Viltolarsen e 2 sobre o Golodirsen evidenciaram aumento da expressão de distrofina, melhorando a função muscular. 2 sobre o Edasalonexent mostraram redução da necrose e inflamação muscular. 2 sobre o Eteplirsen demonstraram redução na progressão da doença em relação à função pulmonar e mobilidade. 1 sobre o CAP 1002, 1 sobre a Rimeporida e 1 sobre os Antagonistas dos Receptores Mineralocorticoides sugeriram um possível efeito cardioprotetor. Por outro lado, 1 estudo sobre o Domagrozumab e 1 sobre a combinação de Perindopril e Bisoprolol não encontraram apoio para efeitos significativos do tratamento. Em conclusão, foi observado que terapias como Vamorolona, Viltolarsen, Golodirsen, Edasalonexent, Eteplirsen, Rimeporida, CAP 1002 e Antagonistas dos Receptores Mineralocorticoides obtiveram resultados positivos no tratamento da DMD, enquanto o Domagrozumab e Perindopril e Bisoprolol não foram eficazes. Entretanto, ainda há uma grande lacuna no tratamento da DMD, fazendo-se necessária a busca contínua de terapias alternativas para ela.

1216

**Palavras-chave:** Distrofia Muscular de Duchenne. Tratamentos. Eficácia.

<sup>1</sup>Acadêmica, Universidade de vassouras.

<sup>2</sup>Acadêmica. Universidade de vassouras.

<sup>3</sup>Orientador: Professor, mestrado concluído Universidade de Vassouras.

**ABSTRACT:** Duchenne Muscular Dystrophy (DMD), a debilitating genetic condition that primarily affects male children, results from a deficiency of the protein dystrophin, essential for muscle function. Mutations in the DMD gene lead to muscle degeneration, loss of motor skills, and respiratory and heart problems. Although corticosteroids are the current standard treatment, they do not address all causes of the disease and are associated with adverse effects, leading to the search for therapeutic alternatives. The objective of this literature review was to investigate the treatments being studied for Duchenne Muscular Dystrophy and their respective effectiveness. A search for previous works was carried out on the PubMed and VHL platforms, considering the descriptors “Duchenne muscular dystrophy” and “treatment” using the Boolean operator “AND”. Articles published in the last 5 years (2019-2024) were included; articles whose studies were of the clinical trial and controlled clinical trial type and complete and free articles, and articles outside the topic covered and duplicate articles were excluded, resulting in a total of 38 scientific articles. Of the studies reviewed, 5 on Vamorolone showed that it maintained the effectiveness of corticosteroids, without their adverse effects. 4 on Viltolarsen and 2 on Golodirsen showed an increase in dystrophin expression, improving muscle function. 2 on Edasalonexent showed a reduction in muscle necrosis and inflammation. 2 on Eteplirsen demonstrated a reduction in disease progression in relation to lung function and mobility. 1 on CAP 1002, 1 on Rimeporide and 1 on Mineralocorticoid Receptor Antagonists suggested a possible cardioprotective effect. On the other hand, 1 study on Domagrozumab and 1 on the combination of Perindopril and Bisoprolol did not find support for significant treatment effects. In conclusion, it was observed that therapies such as Vamorolone, Viltolarsen, Golodirsen, Edasalonexent, Eteplirsen, Rimeporide, CAP 1002 and Mineralocorticoid Receptor Antagonists obtained positive results in the treatment of DMD, while Domagrozumab and Perindopril and Bisoprolol were not effective. However, there is still a large gap in the treatment of DMD, making it necessary to continually search for alternative therapies for it.

1217

**Keywords:** Duchenne Muscular Dystrophy. Treatments. Efficiency.

**RESUMEN:** La distrofia muscular de Duchenne (DMD), una condición genética debilitante que afecta principalmente a niños varones es el resultado de una deficiencia de la proteína distrofina, esencial para la función muscular. Las mutaciones en el gen DMD provocan degeneración muscular, pérdida de habilidades motoras y problemas respiratorios y cardíacos. Aunque los corticosteroides son el tratamiento estándar actual, no abordan todas las causas de la enfermedad y se asocian con efectos adversos, lo que lleva a la búsqueda de alternativas terapéuticas. El objetivo de esta revisión de la literatura fue investigar los tratamientos que se están estudiando para la distrofia muscular de Duchenne y su respectiva efectividad. Se realizó una búsqueda de trabajos previos en las plataformas PubMed y VHL, considerando los descriptores “distrofia muscular de Duchenne” y “tratamiento” mediante el operador booleano “AND”. Se incluyeron artículos publicados en los últimos 5 años (2019-2024); Se excluyeron los artículos cuyos estudios fueron del tipo ensayo clínico y ensayo clínico controlado y los artículos completos y gratuitos, así como los artículos fuera del tema tratado y los artículos duplicados, resultando un total de 38 artículos científicos. De los estudios revisados, 5 sobre Vamorolona demostraron que mantenía la eficacia de los corticosteroides, sin sus efectos adversos. 4 con Viltolarsen y 2 con Golodirsen mostraron un aumento en la expresión de distrofina, mejorando la función muscular. 2 con Edasalonexent mostró una reducción de la necrosis y la inflamación

muscular. 2 con Eteplirsen demostró una reducción en la progresión de la enfermedad en relación con la función pulmonar y la movilidad. 1 sobre CAP 1002, 1 sobre rimeporida y 1 sobre antagonistas de los receptores de mineralocorticoides. sugirió un posible efecto cardioprotector. Por otro lado, 1 estudio sobre Domagrozumab y 1 sobre la combinación de Perindopril y Bisoprolol no encontraron soporte para efectos significativos del tratamiento. En conclusión, se observó que terapias como Vamorolone, Viltolarsen, Golodirsen, Edasalonexent, Eteplirsen, Rimeporide, CAP. 1002 y Antagonistas de los Receptores de Mineralocorticoides obtuvieron resultados positivos en el tratamiento de la DMD, mientras que Domagrozumab y Perindopril y Bisoprolol no fueron efectivos. Sin embargo, todavía existe un gran vacío en el tratamiento de la DMD, por lo que es necesario buscar continuamente terapias alternativas para la misma.

**Palabras clave:** Distrofia Muscular de Duchenne. Tratos. Eficiencia.

## I. INTRODUÇÃO

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma doença neuromuscular genética degenerativa que afeta predominantemente crianças do sexo masculino. É determinada por variantes autossômicas recessivas no gene DMD localizado no braço curto do cromossomo X. Mutações no gene DMD resultam na deficiência da distrofina, proteína essencial para a integridade e função muscular, determinando um quadro neurodegenerativo dos músculos esqueléticos com perda das habilidades motoras, prejuízos da função respiratória e cardíaca, visto que a DMD quase sempre resulta em cardiomiopatia dilatada até a terceira década de vida, além de comprometer a musculatura respiratória, especialmente o diafragma, os músculos intercostais e a parede torácica. Atualmente, não existe nenhum medicamento específico para o tratamento da patogênese cardíaca da DMD, assim como para o tratamento da disfunção respiratória. O tratamento da disfunção cardíaca geralmente começa com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA). Esses medicamentos são introduzidos quando a disfunção do ventrículo esquerdo (VE) já é evidente. No entanto, pesquisas mostraram que a função cardíaca pode continuar a piorar, mesmo com essas terapias (PREVITALI SC et al., 2020, SERVAIS L, et al., 2019 e RAMAN SV et al., 2019).

1218

Crianças não tratadas com DMD geralmente perdem a capacidade de andar por volta dos 10 anos de idade. Além disso, os pacientes podem enfrentar desafios cognitivos e comportamentais, problemas de crescimento e complicações gastrointestinais ou ortopédicas (MAH JK, et al., 2022).

Atualmente, o tratamento padrão para a DMD consiste em cuidados de suporte, como terapia física e ocupacional para ajudar na mobilidade, além de medicamentos como corticosterooides. Apesar dos avanços de pesquisa, os glicocorticóides, como prednisona e deflazacort, foram os únicos que demonstraram eficácia, e hoje são a base do tratamento medicamentoso da DMD, principalmente para retardar a progressão da fraqueza. Entretanto, o tratamento crônico com corticosterooides causa significativas morbidades, como ganho de peso, grave comprometimento do crescimento, baixa estatura (desproporção esquelética com menor comprimento da coluna vertebral), mudanças de comportamento, baixa densidade óssea, fraturas ósseas, catarata, supressão adrenal, resistência à insulina e hipogonadismo persistente. Além disso, este tratamento é apenas paliativo e não aborda a ausência da proteína distrofina funcional, a causa subjacente desta doença (KAO KT, et al., 2019 e MATH JK, et al., 2022).

A Vamorolona é um medicamento esteróide antiinflamatório que parece demonstrar potencial redução na inflamação assim como os esteroides, mas sem estar relacionado aos efeitos adversos que estes podem ocasionar, de acordo com estudos prévios farmacológicos *in vitro*. (SMITH EC, et al., 2020). Outro medicamento que parece ser promissor é o Edalonexement, que aparenta agir independente da mutação da distrofina, resultando na diminuição da inflamação muscular e no aumento das fibras musculares regenerativas (FINANGER E, et al., 2019).

1219

Ademais, embora todos os pacientes com DMD experimentem um declínio funcional progressivo, estudos mostraram variações na história da doença, sendo influenciadas, entre outras, pelas diferentes mutações subjacentes. Dentre elas, a mutação passível de salto do exón 53, presente em cerca de 8% dos pacientes, está associada a fenótipos mais graves. As terapias de salto de exón desenvolvidas para o tratamento da DMD têm o potencial de aumentar os níveis de distrofina funcional, e o Viltolarsen, o Golodirsen e o Eteplirsen foram projetados para tratar esse tipo de mutação. (SERVAIS L, et al., 2022 e CLEMENS PR, et al., 2022).

Além disso, as terapias genéticas como Delandistrogene Moxeparvovec e a transferência genética do gene Microdistrofina apresentam potencial em aumentar a expressão de distrofina. (MENDELL JR, et al., 2023 e MENDELL JR, et al., 2020).

Em relação à função pulmonar, foram encontrados estudos sobre alguns medicamentos promissores no tratamento dessa área, como a Idebenona, conhecida por suas propriedades benéficas na melhora da função mitocondrial (SERVAIS L, et al., 2020). Outro medicamento

foi o Tamoxifeno, que é conhecido pela eficácia em diversas funções celulares, e por isso pode ser prospectivo na melhoria da função muscular desses pacientes (HENZI BC, et al., 2023). O Atalureno também é uma opção de tratamento, que já foi investigada em estudos prévios, porém que não alcançaram seus objetivos primários, mas que mostraram evidências de restauração da produção de distrofina (MCDONALD CM, et al., 2022).

Dando sequência, como tratamentos para atuar de forma cardioprotetora foram estudados a CAP 1002, a Rimeporida, os Antagonistas dos Receptores Mineralocorticoides, os inibidores da ECA e os betabloqueadores. A CAP-1002 é uma terapia celular baseada em células derivadas da cardiosfera (CDCs), que são uma população de células progenitoras cardíacas que estão sendo exploradas como uma nova forma de terapia para doenças cardíacas, já que em alguns ensaios anteriores demonstraram ser potencialmente eficazes no tratamento de cardiomiopatias adquiridas e congênitas, porém a melhor via de administração ainda está sendo estudada (TAYLOR M, et al., 2019). A Rimeporida, por ser um derivado que age inibindo uma proteína que está envolvida em diversas patologias cardíacas também teve seu potencial cardioprotetor estudado (PREVITALI SC et al., 2020). Em relação aos Antagonistas dos Receptores Mineralocorticoides (MRAs), a adição deles (como a espironolactona ou a eplerenona) à terapia com inibidores da ECA ou bloqueadores dos receptores de angiotensina oferece uma potencial estratégia terapêutica adicional, apesar das diretrizes atuais não recomendarem seu uso para cardioproteção na DMD (RAMAN SV, et al., 2019). Estudos abertos sugerem que medicamentos como inibidores da ECA (Enalapril) e betabloqueadores (Metoprolol) podem melhorar ou preservar a função cardíaca e retardar a progressão da cardiomiopatia em pacientes com DMD, apesar dessa evidência ainda não estar muito elucidada em pacientes pediátricos (DITTRICH S, et al., 2019).

1220

Outrossim, compostos nutricionais como o Flavomega, Flavocovid, Creatina Monoidratada (CrM) e Ácido Zoledrônico, como potenciais antiinflamatórios e antioxidantes, foram investigados como alternativa para pacientes que não respondem à terapia padrão. (SITZIA, C, et al., 2019, VITA GL, et al., 2021, DAVIDSON ZE et al., 2021, ZACHARIN M, et al., 2021).

Além disso, alguns estudos investigaram o uso combinado de L-Citrulina e Metformina, devido a observações promissoras em estudos prévios em animais, que demonstraram melhorias na histopatologia muscular e na força do diafragma, além do potencial das duas substâncias em

modular o metabolismo muscular e melhorar a função muscular. Além da hipótese de que essa combinação poderia modular os níveis de óxido nítrico (NO) e o metabolismo mitocondrial, potencialmente melhorando a função muscular nesses pacientes, já que estudos em camundongos mostraram níveis reduzidos de precursores de NO no músculo. (HAFNER, P, et al., 2019).

Dante desse cenário, o objetivo dessa revisão de literatura foi investigar os tratamentos medicamentosos em estudo para a Distrofia Muscular de Duchenne, e suas respectivas eficárias, visto que o regime de tratamento padrão com glicocorticoides ainda não atende satisfatoriamente todas as suas demandas, e que o tratamento da patogênese cardíaca e respiratória ainda não está completamente elucidado, já que a maioria das diretrizes são baseadas em evidências que fornecem recomendações de tratamento para adultos, faltando dados correspondentes para pacientes pediátricos (MENDELL JR, et al., 2023).

## 2. METODOLOGIA

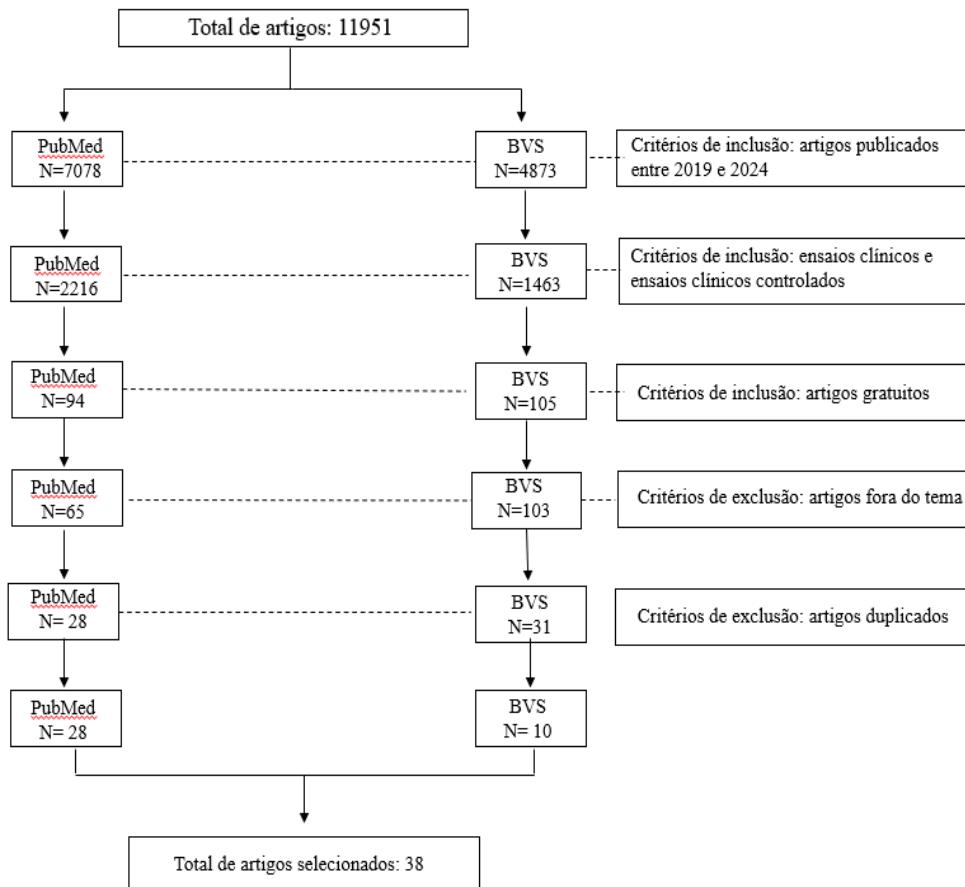
Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal executado por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram a National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca pelos artigos foi realizada considerando os descritores “duchenne muscular dystrophy” e “treatment” utilizando o operador booleano “AND”. A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Foram incluídos no estudo artigos publicados entre os anos de 2019-2024; artigos cujos estudos eram do tipo ensaio clínico e ensaio clínico controlado e artigos completos e gratuitos. Foram excluídos os artigos fora do tema abordado e os artigos duplicados.

1221

## 3. RESULTADOS

A busca resultou em um total de 11951 artigos. Foram encontrados 7078 artigos na base de dados PubMed e 4873 artigos na base de dados BVS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 28 artigos na base de dados PubMed e 10 artigos na BVS conforme apresentado na Figura 1.

**Figura 2:** Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e BVS.



1222

**Fonte:** FRAGA, JN, et al., 2025.

Dos 38 estudos selecionados 26 são ensaios clínicos e 12 são ensaios clínicos controlados (Tabela 1). Os 2 estudos sobre a terapia padrão com Corticosteroides revelaram que o regime diário de tratamento é superior ao intermitente, e que a dose menor (0,45 mg/kg/dia) não foi equivalente a padrão (0,9 mg/kg/dia) em eficácia. 5 estudos sobre a Vamorolona sugeriram que seu uso é seguro e eficaz, havendo melhora na função motora/muscular, além de não ter apresentado perda de morbididades ósseas presentes na terapia padrão com glicocorticóides. 2 estudos sobre o Golodirsen, 4 sobre o Viltolarsen, 1 sobre o Delandistrogene Moxeparvovector e 1 sobre a transferência genética de Microdistrofina demonstraram aumento significativo na expressão da distrofina, com grandes benefícios funcionais. 2 estudos sobre o Edasalonexent, 1 sobre o Flavomega, 1 sobre a Transferência genética de microdistrofina e 1 sobre o Flavocoxid

tiveram relação com a redução da necrose e inflamação muscular. Um estudo sobre a Idebenona, 2 sobre o Eteplirsen e 2 sobre o Tamoxifeno, mostraram redução na progressão da doença no que se refere ao declínio da função pulmonar (observado pelo estudo da CVF) e da deambulação. Em relação à função cardíaca dos pacientes com DMD, 1 estudo sobre o CAP 1002, 1 sobre a Rimeporida e 1 sobre os Antagonistas dos Receptores Mineralocorticoides, demonstraram eficácia, revelando potencial cardioprotetor. Um estudo sobre a Avalglucosidase Alfa e 1 sobre o Ataluren obtiveram resultados clínicos positivos. 1 estudo sobre o Ácido Zoledrônico reduziu o risco de fraturas vertebrais nos pacientes em uso de glicocorticoides. Um estudo sobre o Domagrozumab, 1 sobre a L-Citrulina e Metformina, 1 sobre o Flavocoxid, 1 sobre o Enalapril e Metoprolol, 1 sobre o TAS 205 e 1 sobre um suplemento nutricional, apesar de alguns resultados positivos, requerem maiores estudos para comprovar suas eficárias, devido ao tamanho pequeno da amostra. 1 sobre o Domagrozumab, e 1 sobre o Perindopril e Bisoprolol não apoiam efeitos significativos do tratamento.

**Quadro 1.** Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, tipo de estudo e principais conclusões, Vassouras – RJ, 2025.

Autor	Ano	Tipo de estudo	Terapia	Principais conclusões
Sitzia C, et al.	2019	Ensaio Clínico Controlado	Flavomega	Houve aumento significativo da força muscular global, melhora no teste de caminhada e redução da necrose muscular.
Hoffmann EP, et al.	2019	Ensaio Clínico	Vamorolona	O uso da vamorolona revelou melhora da função muscular, além de sugerir perda de morbidades ósseas observadas com o uso de glicocorticoides
Finanger E, et al.	2019	Ensaio Clínico	Edasalonexent	O Edasalonexent inibiu as vias de NF-KB, independente da mutação da distrofina, sendo associado à redução da inflamação muscular e ao aumento das fibras musculares de regeneração
Taylor M et al.	2019	Ensaio Clínico	CAP 1002	O CAP 1002 intracoronário na DMD parece seguro e demonstra sinais de eficácia na função cardíaca e dos membros superiores.
Hafner , P, et al.	2019	Ensaio Clínico Controlado	L-Citrulina e Metformina	Embora a diferença na função motora distal a favor da terapia combinada e a redução da degeneração muscular sugiram benefícios do tratamento, o estudo pode não ter tido poder estatístico suficiente para confirmar isso

Raman SV, et al.	2019	Ensaio clínico	Antagonistas dos receptores mineralocorticoides	Em meninos com DMD e FE preservada, a espironolactona adicionada à terapia de base não é inferior à eplerenona na preservação da função contrátil. A terapia precoce com os ARM parece eficaz e segura.
Dittrich S, et al.	2019	Ensaio clínico controlado	Enalapril e Metoprolol	O resultado foi sugestivo de retardamento da progressão da cardiomiopatia intrínseca para insuficiência ventricular esquerda, mas não alcançou significância estatística, devido ao tamanho insuficiente da amostra.
Frank DE, et al.	2020	Ensaio clínico	Golodirsen	O golodirsen aumentou os níveis de distrofina funcional nos pacientes com DMD, e sua localização correta no sarcolema.
Smith EC, et al.	2020	Ensaio Clínico	Vamorolona	Houve melhorias em alguns resultados motores; ocorreram menos eventos adversos com a vamorolona do que os relatados com o tratamento com prednisona e deflazacort, e o tratamento com vamorolona não causou o retardamento do crescimento observado com esses corticoesteroides.
Komaki H, et al.	2020	Ensaio Clínico	Viltolarsen	O tratamento provocou um aumento na expressão da distrofina, e o declínio na função motora pareceu menos acentuado nesses pacientes, o que sugere potencial benefício clínico.
Komaki H, et al.	2020	Ensaio Clínico	TAS-205	O inibidor de HPGDS TAS 205 apresentou um perfil de segurança favorável em pacientes com DMD, porém mais pesquisas são necessárias para analisar sua eficácia em um ensaio maior.
Mendell JR, et al.	2020	Ensaio Clínico Controlado	Transferência genética de micro distrofina	Houve uma entrega segura do transgene da microdistrofina, com uma expressão robusta dela, melhorias nos níveis de creatina quinase e nas pontuações NSAA. Pode fornecer melhora funcional melhor que a observada no tratamento padrão.
Wagner KR, et al.	2020	Ensaio Clínico	Domagrozumab	A totalidade das evidências não apoiou um efeito significativo do tratamento com domagrozumab, o que levou ao encerramento de ambos os ensaios.
Servais L, et al.	2020	Ensaio Clínico	Idebenona	Os períodos tratados com idebenona foram associados a um risco reduzido de declínio de 10% na CVF e a um risco reduzido de sofrer eventos adversos broncopulmonares ou hospitalizações por causa respiratória.
Clemens PR, et al.	2020	Ensaio Clínico	Viltolarsen	Os resultados apoiam a segurança, tolerabilidade e eficácia do viltolarsen para o tratamento de pacientes com variantes de DMD passíveis de salto do exon 53, fornecendo assim potencialmente uma nova opção terapêutica para uma população adicional de pacientes com DMD.

Previtali SC, et al.	2020	Ensaio Clínico	Rimeporida	O medicamento mostrou efeito positivo, pelo perfil abrangente de eficácia de biomarcadores, apoiando seu potencial principalmente como tratamento cardioprotetor
Mc donald CM, et al.	2021	Ensaio Clínico	Eteplirsen	O Eteplirsen mostrou efeitos positivos na atenuação do declínio no teste de caminhada e na CVF, demonstrando uma segurança favorável e uma desaceleração da progressão da doença.
Vita GL, et al.	2021	Ensaio Clínico	Flavocoxid	Foi bem tolerado e capaz de induzir uma redução nos biomarcadores séricos de resposta inflamatória e estresse oxidativo, porém são necessários estudos adicionais pelo número modesto de indivíduos.
Bourke JP, et al.	2021	Ensaio Clínico Controlado	Perindopril e Bisoprolol	A terapia foi bem tolerada, mas não alterou significativamente a progressão da fração de ejeção do ventrículo esquerdo em meninos com DMD.
Zacharin M, et al.	2021	Ensaio Clínico	Ácido Zoledrônico	Resultados sugerem que o ZA pode reduzir o risco de fraturas vertebrais em pacientes com DMD dependentes de glicocorticoides.
Tsabari R, et al.	2021	Ensaio Clínico	Tamoxifeno	Os pacientes em uso de Tamoxifeno mantiveram a função motora e respiratória, enquanto houve uma deterioração significativa nos pacientes do grupo de controle histórico que receberam apenas corticosteroides.
Finkel RS, et al	2021	Ensaio Clínico	Edasalonexent	O medicamento foi associado ao abrandamento da progressão da doença e à preservação da função muscular, melhorias nos biomarcadores de saúde muscular e inflamação.
Finkel RS, et al.	2021	Ensaio Clínico	Edasalonexent	Apesar de o edasalonexent não ter demonstrado uma melhora estatisticamente significativa nos parâmetros funcionais da DMD, a análise de subgrupos indicou que ele pode atrasar a progressão da doença se administrado antes dos 6 anos de idade.
Davison ZE, et al.	2021	Ensaio Clínico Controlado	Suplemento nutricional	Embora tenha sido observado um efeito positivo do suplemento aprimorado sobre os resultados funcionais, essa descoberta foi inconclusiva devido ao tamanho pequeno da amostra
Reddy CA, et al.	2022	Ensaio Clínico Controlado	Deflazacort	A dose mais baixa (0,45 mg/kg/dia) não foi equivalente com a dose padrão (0,9 mg/kg/dia) em relação à eficácia, apenas em situações muito específicas.
McDonald CM, et al.	2022	Ensaio Clínico	Células derivadas da cardiosfera CAP 1002	A terapia celular CAP 1002 parece ser eficaz na redução da deterioração da função dos membros superiores em pacientes com DMD em estágio avançado, além de benefícios na estrutura e função cardíacas.

McDonald CM, et al.	2022	Ensaio Clínico	Atalureno	O atalureno associado ao tratamento padrão atrasou a progressão da doença (perda de deambulação e declínio respiratório), beneficiando pacientes ambulatoriais e não ambulatoriais
Mah JK, et al.	2022	Ensaio Clínico	Vamorolona	A vamorolona parece não ter alterado a velocidade em se levantar da posição supina, manteve a força e função muscular semelhante à terapia padrão com glicocorticoides e melhorou a velocidade de crescimento em comparação com a desaceleração associada ao tratamento com eles.
Servais L, et al.	2022	Ensaio Clínico	Golodirsen	Os resultados sugerem benefícios funcionais no que se refere à deambulação e à função pulmonar dos pacientes com DMD em uso do Golodirsen comparado com o placebo.
Guglieri M, et al.	2022	Ensaio clínico controlado	Vamorolona	A vamorolona demonstrou melhoria dos resultados motores na DMD, além de não ter apresentado desaceleração do crescimento e anormalidades nos biomarcadores ósseos, que ocorreram com o uso de corticosteróides.
Guglieri M, et al.	2022	Ensaio Clínico Controlado	Corticosteroides	Os resultados apoiam um uso diário de prednisona ou deflazacort ao invés do tratamento intermitente, compreendendo medidas de função motora, de função pulmonar e satisfação com o tratamento
Mitelman O, et al.	2022	Ensaio Clínico Controlado	Eteplirsen	Os resultados do estudo indicam que o eteplirsen pode ajudar a preservar a função ambulatorial e pulmonar por mais tempo do que os controles externos, por apresentarem taxas significativamente mais lentas de declínio pulmonar.
Clemens PR, et al.	2022	Ensaio clínico	Viltolarsen	Viltolarsen mostrou uma eficácia significativa, com o aumento dos níveis de distrofina endógena
Henzi BC, et al.	2023	Ensaio Clínico Controlado	Tamoxifeno	Foi indicada a progressão mais lenta da doença nos pacientes em uso desse medicamento, mas as evidências clínicas foram insuficientes para recomendar o seu uso.
Mendell JR, et al.	2023	Ensaio Clínico	Delandistrogene Moxeparvovéc	Todos os pacientes alcançaram boa expressão da distrofina, além de uma melhora significativa na função muscular em pacientes mais jovens.
Clemens PR, et al.	2023	Ensaio Clínico	Viltolarsen	Viltolarsen foi bem tolerado, demonstrou benefícios funcionais em comparação a um grupo controle, além de significativo aumento dos níveis de distrofina
Kishnani PS, et al.	2023	Ensaio Clínico	Avalglucosidase Alfa	Foi demonstrada a manutenção de resultados clínicos positivos para aqueles pacientes que continuaram o tratamento com o medicamento, e em menor grau para aqueles que mudaram de tratamento para ele.

Dang UJ, et al.	2024	Ensaio Clínico Controlado	Vamorolona	A mudança do tratamento de prednisona para vamorolona permitiu que os meninos não apresentassem as morbidades ósseas derivadas do tratamento com corticoesteroides, e mantivessem a eficácia dos resultados motores.
-----------------	------	---------------------------	------------	--

Fonte: FRAGA, JN, et al., 2025.

#### 4. DISCUSSÃO

Dos estudos observados, a Vamorolona, o Viltolarsen, Golodirsen e Edalonexent foram os mais eficazes no que se diz respeito à função muscular e motora, mostrando uma notável desaceleração na progressão da doença. Ademais, em relação à função cardíaca, a Rimeporida, o CAP-1002 e os antagonistas dos receptores mineralocorticoides foram os que revelaram maior potencial cardioprotetor. Eteplirsen foi o mais eficaz sobre a redução do declínio da função pulmonar. Em contrapartida, o Domagrozumab e a combinação de Perindopril e Bisoprolol não apresentaram evidências de efeitos relevantes do tratamento, além de que L-Citrulina e Metformina, Flavocoxid, Enalapril e Metoprolol, TAS 205, e um suplemento nutricional, não alcançaram relevância estatística.

Os efeitos da Vamorolona observados neste estudo ocorrem devido principalmente ao fato de que, diferentemente dos corticosteróides convencionais, a Vamorolona não possui o grupo oxigênio no carbono II. Esse grupo é um dos locais de contato com o receptor de glicocorticóide (GR), essencial para a ativação transcricional gênica associada aos efeitos adversos dos glicocorticóides. Além disso, ela inibe a ativação das vias inflamatórias relacionadas ao fator nuclear kappa B (NFkB), um dos primeiros mecanismos patológicos ativados no músculo deficiente em distrofina em pacientes, portanto ela mantém a atividade antiinflamatória característica dos esteroides. Ademais, atua como um potente antagonista do receptor mineralocorticoide, diferente dos corticosteróides que agem como agonistas, portanto há menos efeitos adversos relacionados ao sistema renina angiotensina. Ela ainda possui propriedades de estabilização de membrana, o que pode ajudar a proteger as células musculares de danos. Isso explica o porquê a Vamorolona pode ser eficaz e ainda vantajosa, combinando eficácia anti-inflamatória com um perfil de segurança melhorado em comparação aos corticosteróides tradicionais (SMITH EC, et al., 2020).

A Vamorolona não é, entretanto, a única que age na via do NFkB, o Edalonexent também atua inibindo sua ativação, que um fator crucial na degeneração muscular em DMD.

Ele possui uma combinação sinérgica de ácido salicílico e DHA, que fazem essa inibição, juntamente com sua liberação seletiva dentro das células musculares, o que corrobora com sua ação anti-inflamatória eficaz sem os efeitos adversos severos dos corticosteroides tradicionais. Além disso, ele ainda pode ser utilizado em combinação com outras drogas que agem diretamente na expressão da distrofina (FINANGER E, et al., 2019).

Contudo, a via no NFKB não é a única onde esses medicamentos alternativos atuam, sendo o Viltolarsen e o Golodirsen terapias antisense desenvolvidas para tratar pacientes com DMD que apresentam uma mutação específica, que é passível de um mecanismo chamado salto do éxon 53. Eles agem através da técnica de salto de exon para modificar o mRNA da distrofina, permitindo a produção de uma versão encurtada, mas com partes essenciais e funcionais da proteína, o que explica o aumento da produção de distrofina e a melhora na função muscular observada no uso de ambos (CLEMENS PR, et al., 2022 e SERVAIS L, et al, 2022). O Eteplirsen também é uma terapia que utiliza dessa estratégia de salto de éxon, porém do éxon 51, mas com o mesmo mecanismo de ação, com a produção de uma versão encurtada, mas funcional, da distrofina, explicando seu potencial para retardar a deterioração muscular, prolongar a capacidade de ambulação e preservar a função pulmonar (MC DONALD CM, et al., 2021). Tais achados reforçam o papel promissor das terapias baseadas em modificação do RNA na restauração parcial da função muscular, em consonância com os avanços observados nessa revisão.

1228

Além disso, a proteção das células musculares contra danos, juntamente com a melhoria da estabilidade e função muscular observadas na terapia por transferência genética de microdistrofina, pode ser explicada pela natureza modificada e reduzida da microdistrofina, concebida especificamente para ser entregue eficientemente por meio de vetores virais em terapias gênicas para DMD. Assim, a microdistrofina interage com componentes essenciais do citoesqueleto e do complexo proteico associado à distrofina, promovendo a integridade e resistência das fibras musculares. Esta versão modulada contém domínios críticos que facilitam a restauração parcial da função da distrofina (MENDELL JR, et al., 2020), sustentando a relevância dessa abordagem como alternativa terapêutica emergente no contexto dos achados desta revisão.

Ainda nesse contexto de atuação na gênese da distrofina, a Delandistrogene moxeparvovec é uma terapia gênica que atua corrigindo a deficiência de distrofina nas células

musculares. Utilizando o vetor rAAVrh74, esta terapia entrega um gene de microdistrofina funcional que restaura o complexo proteico essencial para a integridade e função muscular (MENDELL JR, et al., 2023), explicando os resultados promissores observados em termos de segurança e eficácia funcional.

Seguindo essa linha de raciocínio, o Atalureno utilizou um mecanismo parecido, auxiliando o ribossomo a ignorar um códon de parada prematuro no RNA mensageiro (sinal genético que interrompe a tradução, gerando uma molécula incompleta e disfuncional), permitindo que houvesse a produção de distrofina, mesmo que de forma menos eficiente (MCDONALD CM, et al., 2022), corroborando para o atraso na perda da função respiratória e da idade de perda da marcha, como observados nos estudos revisados.

Ademais, os efeitos de redução do risco de declínio pulmonar e de desfechos negativos por causa respiratória observados nos estudos da idebenona, uma benzoquinona sintética de cadeia curta, são explicados pelo fato de que ela melhora a função mitocondrial, restaura a produção de ATP e reduz cataliticamente as espécies reativas de oxigênio, abordando assim as consequências prejudiciais às células musculares da deficiência de distrofina (SERVAIS L, et al., 2020). Tais resultados destacam o potencial da idebenona como agente complementar à preservação da função respiratória em pacientes com DMD, alinhando-se às evidências reunidas nesta revisão.

1229

Além disso, como observado em um estudo, o tamoxifeno gerou resultados positivos na força muscular, em reduzir a fadiga muscular e normalizar a atividade locomotora, justificado por ser um regulador seletivo do receptor do estrogênio, portanto dependendo do tecido onde está presente, pode ter efeito pró estrogênico ou antiestrogênico. Dessa forma, apresentou propriedades benéficas como eliminação de radicais livres e prevenção da apoptose, estabilização das membranas celulares, inibição da fibrose e ainda na modulação da homeostase do cálcio intracelular (HENZI BC, et al., 2023). Porém, um outro estudo referiu que os resultados não foram estatisticamente significativos, não podendo recomendar o seu uso (Tsabari R, et al, 2021). Essas evidências sugerem um potencial terapêutico ainda incipiente, que demanda investigações adicionais para elucidar sua real aplicabilidade clínica na DMD.

Ainda assim, a terapia CAP 1002, baseada em CDCs, com seu potencial em beneficiar tanto o músculo cardíaco quanto o esquelético observado nos estudos, pode ter esse potencial justificado por funcionar secretando fatores de crescimento e exossomos que contêm

microRNAs, que são pequenos fragmentos de RNA envolvidos na regulação genética e na comunicação celular, evidenciando propriedades antiinflamatórias, antifibróticas e regenerativas. Ficou claro, nesse estudo, que a via intravenosa seria mais simples e suficiente quando comparada à intracoronária, motivando mais estudos de administração por essa via. (TAYLOR M, et al., 2019). Estas descobertas reforçam o potencial da CAP 1002 como estratégia promissora de cardioproteção e regeneração muscular, embora ainda exijam validação em ensaios clínicos mais amplos.

Outra abordagem terapêutica empregada foi a inibição seletiva da isoforma 1 do trocador de sódio-próton (NHE-1) pela Rimeporida. Em certas condições patológicas, o NHE-1 é ativado excessivamente, contribuindo para a hipertrofia cardíaca e outras patologias cardíacas. Portanto, a inibição do NHE-1 pode proteger o miocárdio contra lesões isquêmicas e de reperfusão, além de atenuar a remodelação miocárdica e a insuficiência cardíaca (PREVITALI SC et al., 2020), sustentando o perfil encorajador de eficácia de biomarcadores e seu papel cardioprotetor, observado no estudo sobre essa terapia.

Ademais, os efeitos cardioprotetores observados nos estudos dos Antagonistas dos Receptores Mineralocorticoides podem ser explicados por suas propriedades de redução da fibrose cardíaca e a melhoria da função cardíaca, com mudança na deformação do ventrículo esquerdo (RAMAN SV, et al., 2019), corroborando como potencial benefício no tratamento da cardiomiopatia associada à DMD.

1230

Além disso, o Domagrozumab, um anticorpo monoclonal antimiotostatina, agiu inibindo a miostatina, no entanto, em uma doença tão complexa quanto a DMD, outros fatores de crescimento e mecanismos podem continuar a restringir o crescimento muscular e a função, mesmo quando a miostatina é inibida (WAGNER KR, et al., 2020), corroborando com a falta de impacto significativo nas medidas funcionais e do aumento não significativo do volume muscular observados nos estudos,

Por fim, a falha na combinação do uso de Perindopril e Bisoprolol na patogênese cardíaca da DMD pode ser devido à dose, a duração do tratamento ou a combinação específica de medicamentos, que não foram suficientes para produzir um efeito terapêutico significativo na prevenção da cardiomiopatia nesses pacientes (BOURKE JP, et al, 2021), reforçando que estes fármacos não colaboram de forma significativa na proteção cardíaca dos pacientes com DMD, evidenciando a necessidade de alternativas terapêuticas, como investigadas no presente estudo.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, os estudos destacaram que terapias como Vamorolona, Viltolarsen, Golodirsen, Edasalonexent, Eteplirsen, Rimeporida, CAP 1002 e Antagonistas dos Receptores Mineralocorticoides apresentaram resultados positivos no tratamento da DMD. Estes resultados promissores abrem caminho para novas abordagens terapêuticas que visam melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados por essa doença debilitante. No entanto, é importante reconhecer que o Domagrozumab e a combinação de Perindopril e Bisoprolol não alcançaram eficácia neste contexto. Além disso, é importante notar que tanto a combinação de L-Citrulina e Metformina, o Flavocoxid, o Enalapril e Metoprolol, o TAS 205, quanto um suplemento nutricional, não demonstraram alcançar efeitos relevantes em relação aos resultados avaliados, reforçando a necessidade de estudos adicionais em e mais aprofundados em torno dessas terapias. Essas descobertas ressaltam a necessidade contínua de pesquisa e desenvolvimento de terapias alternativas para preencher a lacuna existente no tratamento da DMD, buscando assim abordagens mais eficazes e abrangentes para esta condição genética.

## REFERÊNCIAS

1231

1. BOURKE JP, et al. Preventing cardiomyopathy in DMD: a randomized placebo-controlled drug trial. *Neurol Clin Pract*, 2021; 11(5): e661–e668.
2. CLEMENS PR, et al. Efficacy and safety of viltolarsen in boys with Duchenne muscular dystrophy: results from the phase 2, open-label, 4-year extension study. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 2023; 10(3): 439–447.
3. CLEMENS PR, et al. Long-term functional efficacy and safety of viltolarsen in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 2022; 9(4): 493–501.
4. CLEMENS PR, et al. Safety, tolerability, and efficacy of viltolarsen in boys with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 53 skipping. *JAMA Neurology*, 2020; 77(8): 982–991.
5. DANG UJ, et al. Efficacy and safety of vamorolone over 48 weeks in boys with Duchenne muscular dystrophy: a randomized controlled trial. *Neurology*, 2024; 102(5): e208112–e208122.
6. DAVIDSON ZE, et al. Effect of a multicomponent nutritional supplement on functional outcomes for Duchenne muscular dystrophy: a randomized controlled trial. *Clin Nutr*, 2021; 40(7): 4702–4711.
7. DITTRICH S, et al. Effect and safety of treatment with ACE-inhibitor Enalapril and β-blocker metoprolol on the onset of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular

- dystrophy - a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2019; 14(1): 105–105.
8. FINANGER E, et al. Phase 1 study of edasalonexent (CAT-1004), an oral NF-κB inhibitor, in pediatric patients with Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 2019; 6(1): 43–54.
  9. FINKEL RS, et al. Disease-modifying effects of edasalonexent, an NF-κB inhibitor, in young boys with Duchenne muscular dystrophy: results of the MoveDMD phase 2 and open label extension trial. *Neuromuscular Disorders*, 2021; 31(5): 385–396.
  10. FINKEL RS, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, global phase 3 study of edasalonexent in pediatric patients with Duchenne muscular dystrophy: results of the PolarisDMD trial. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 2021; 8(5): 769–784.
  11. FRANK DE, et al. Increased dystrophin production with golodirsen in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*, 2020; 94(21): e2270–e2282.
  12. GUGLIERI M, et al. Effect of different corticosteroid dosing regimens on clinical outcomes in boys with Duchenne muscular dystrophy. *JAMA*, 2022; 327(15): 1456–1468.
  13. GUGLIERI M, et al. Efficacy and safety of vamorolone vs placebo and prednisone among boys with Duchenne muscular dystrophy: a randomized clinical trial. *JAMA Neurology*, 2022; 79(10): 1005–1014.

---

  14. HAFNER P, et al. Effect of combination l-citrulline and metformin treatment on motor function in patients with Duchenne muscular dystrophy. *JAMA Network Open*, 2019; 2(10): e1914171–e1914179.
  15. HENZI BC, et al. Safety and efficacy of tamoxifen in boys with Duchenne muscular dystrophy (TAMDMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2023; 22(10): 890–899.
  16. HOFFMAN EP, et al. Vamorolone trial in Duchenne muscular dystrophy shows dose-related improvement of muscle function. *Neurology*, 2019; 93(13): e1312–e1323.
  17. KAO K, et al. Skeletal disproportion in glucocorticoid-treated boys with Duchenne muscular dystrophy. *European Journal of Pediatrics*, 2019; 178(5): 633–640.
  18. KISHNANI PS, et al. Efficacy and safety of avaglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease after 97 weeks: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Neurology*, 2023; 80(6): 558–567.
  19. KOMAKI H, et al. Early phase 2 trial of TAS-205 in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2020; 7(2): 181–190.
  20. KOMAKI H, et al. Viltolarsen in Japanese Duchenne muscular dystrophy patients: a phase 1/2 study. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2020; 7(12): 2393–2408.

21. MAH JK, et al. Efficacy and safety of vamorolone in Duchenne muscular dystrophy: a 30-month nonrandomized controlled open-label extension trial. *JAMA Network Open*, 2022; 5(1): e2144178–e2144186.
22. MCDONALD CM, et al. Ataluren delays loss of ambulation and respiratory decline in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy patients. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, 2022; 11(3): 139–155.
23. MCDONALD CM, et al. Open-label evaluation of eteplirsen in patients with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 51 skipping: PROMOVI trial. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 2021; 8(6): 989–1001.
24. MCDONALD CM, et al. Repeated intravenous cardiosphere-derived cell therapy in late-stage Duchenne muscular dystrophy (HOPE-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*, 2022; 399(10329): 1049–1058.
25. MENDELL JR, et al. Expression of SRP-9001 dystrophin and stabilization of motor function up to 2 years post-treatment with delandistrogene moxeparvovec gene therapy in individuals with Duchenne muscular dystrophy. *Front Cell Dev Biol*, 2023; 11: 1167762.
26. MENDELL JR, et al. Long-term safety and functional outcomes of delandistrogene moxeparvovec gene therapy in patients with Duchenne muscular dystrophy: a phase 1/2a nonrandomized trial. *Muscle & Nerve*, 2023; 69(1): 93–98.
27. MITELMAN O, et al. A combined prospective and retrospective comparison of long-term functional outcomes suggests delayed loss of ambulation and pulmonary decline with long-term eteplirsen treatment. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 2022; 9(1): 39–52. 1233
28. PREVITALI SC, et al. Rimeporide as a first-in-class NHE-1 inhibitor: results of a phase Ib trial in young patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pharmacological Research*, 2020; 159: 104999.
29. RAMAN SV, et al. Stabilization of early Duchenne cardiomyopathy with aldosterone inhibition: results of the multicenter AIDMD trial. *Journal of the American Heart Association*, 2019; 8(19): e014084.
30. REDDY C, et al. Deflazacort dose optimization and safety evaluation in Duchenne muscular dystrophy (DOSE): a randomized, double-blind non-inferiority trial. *Eur J Paediatr Neurol*, 2022; 38: 77–84.
31. SERVAIS L, et al. Long-term data with idebenone on respiratory function outcomes in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*, 2020; 30(1): 5–16.
32. SERVAIS L, et al. Long-term safety and efficacy data of golodirsen in ambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 53 skipping: a first-in-human, multicenter, two-part, open-label, phase 1/2 trial. *Nucleic Acid Therapeutics*, 2022; 32(1): 29–39.

33. SITZIA C, et al. Preliminary evidences of safety and efficacy of flavonoids- and omega 3-based compound for muscular dystrophies treatment: a randomized double-blind placebo controlled pilot clinical trial. *Front Neurol*, 2019; 10: 755–765.
34. SMITH EC, et al. Efficacy and safety of vamorolone in Duchenne muscular dystrophy: an 18-month interim analysis of a non-randomized open-label extension study. *PLOS Medicine*, 2021; 18(11): e1003728.
35. TAYLOR M, et al. Cardiac and skeletal muscle effects in the randomized HOPE-Duchenne trial. *Neurology*, 2019; 92(8): e866–e878.
36. TSABARI R, et al. Safety and clinical outcome of tamoxifen in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*, 2021; 31(9): 803–813.
37. VITA GL, et al. A phase 1/2 study of flavocoxid, an oral NF-κB inhibitor, in Duchenne muscular dystrophy. *Brain Sciences*, 2021; 11(1): 115–125.
38. WAGNER KR, et al. Randomized phase 2 trial and open-label extension of domagrozumab in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*, 2020; 30(6): 492–502.
39. ZACHARIN M, et al. Randomized controlled trial evaluating the use of zoledronic acid in Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2021; 106(8): 2328–2342.