

## ESTABILIDADE CLÍNICA EM UMA CRIANÇA PORTADORA DE DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE COM MUTAÇÃO NONSENSE EM USO DE ATALUREN: UM RELATO DE CASO

### CLINICAL STABILITY IN A CHILD WITH DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY WITH A NONSENSE MUTATION USING ATALUREN: A CASE REPORT

Amanda Rafaelly Bossa Magalhães Rocha<sup>1</sup>  
Ana Késsia Asevedo Aguiar<sup>2</sup>  
Marcos Manoel Honorato<sup>3</sup>  
José Alexandre Neto<sup>4</sup>

**RESUMO:** A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma doença genética recessiva ligada ao X, caracterizada por mutações no gene da distrofina, levando à degeneração muscular progressiva. Entre as variantes, a mutação nonsense está presente em 10–15% dos casos e possibilita terapias específicas, como o Ataluren. O objetivo deste estudo foi descrever a evolução clínica de um paciente com DMD e mutação nonsense em uso de Ataluren no interior da Amazônia, avaliando sua possível contribuição para a estabilidade da doença. Trata-se de um relato de caso, descritivo, observacional, transversal e qualitativo, baseado na análise retrospectiva de prontuário médico. Foram coletados dados clínicos, laboratoriais, genéticos e funcionais, incluindo Escala de Vignos, Teste de Caminhada de 6 Minutos (TC6), exames cardiológicos e espirometria. O paciente apresentou manutenção da marcha independente (Vignos nível 2) até os 13 anos, declínio reduzido no TC6 (340 m para 288 m em três anos e meio), estabilidade cardíaca e padrão ventilatório restritivo leve a moderado, sem perda precoce da deambulação. Conclui-se que o uso prolongado do Ataluren pode ter contribuído para a desaceleração da progressão clínica do paciente, embora limitações metodológicas não permitam generalizações, reforçando a necessidade de estudos multicêntricos.

**Palavras-chave:** Distrofia Muscular de Duchenne. Progressão da Doença. Tratamento Farmacológico.

<sup>1</sup> Graduada em medicina, Universidade do Estado do Pará.

<sup>2</sup> Graduada em medicina, Universidade do Estado do Pará.

<sup>3</sup> Médico neurologista, Doutor em neurologia, professor da Universidade do Estado do Pará.

<sup>4</sup> Médico cardiologista arritmologista, professor da Universidade do Estado do Pará.

**ABSTRACT :** Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) is an X-linked recessive genetic disease characterized by mutations in the dystrophin gene, leading to progressive muscle degeneration. Among the variants, the nonsense mutation is present in 10–15% of cases and allows for specific therapies, such as Ataluren. The objective of this study was to describe the clinical evolution of a patient with DMD and a nonsense mutation using Ataluren in the Amazon interior, evaluating its possible contribution to disease stability. This is a descriptive, observational, cross-sectional, and qualitative case report, based on a retrospective analysis of medical records. Clinical, laboratory, genetic, and functional data were collected, including the Vignos Scale, the 6-Minute Walk Test (6MWT), cardiological examinations, and spirometry. The patient maintained independent gait (Vignos level 2) until age 13, showed reduced decline in the 6MWT (from 340 m to 288 m in three and a half years), cardiac stability, and a mild to moderate restrictive ventilatory pattern, without early loss of ambulation. It is concluded that prolonged use of Ataluren may have contributed to slowing the patient's clinical progression, although methodological limitations do not allow for generalizations, reinforcing the need for multicenter studies.

**Keywords:** Muscular Dystrophy Duchenne. Disease Progression. Drug Therapy.

## INTRODUÇÃO

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma doença genética grave, recessiva ligada ao cromossomo X, de progressão rápida e que afeta predominantemente meninos, com cerca de um a cada 3.500 nascidos vivos, devido a mutações no gene da distrofina, uma proteína essencial para a integridade das fibras musculares esqueléticas, lisas e cardíacas (GAGLIARDI; TAKAYANAGUI, 2019).

Dentre as formas de mutações existentes, as deleções de um ou mais éxons são as mais predominantes, ocorrendo em cerca de até 70% dos pacientes com DMD, enquanto a *nonsense* é uma variante pontual que promove a terminação prematura na tradução da proteína, presente em cerca de 10 a 15% dos casos de DMD (PICHAVANT et al., 2011; TAKESHIMA et al., 2010). Portanto, a quebra do padrão de leitura causada pelas mutações resulta na fragilidade da fibra do músculo ou na ausência completa de distrofina, a depender do tipo de erro ocorrido, propiciando a degradação dos tecidos e resultando em diminuição de força muscular (DARRAS, 2025).

A história natural da DMD pode ser compreendida em cinco estágios de acordo com a evolução dos sintomas, sendo o primeiro a fase determinada como pré-sintomática, do nascimento até cerca de três anos, podendo acometer os marcos motores e ter alterações laboratoriais; o segundo é marcada pelo início dos sintomas, dos dois aos sete anos, com maiores

dificuldades para atividades cotidianas como sentar, pular e subir escadas; o terceiro é o estágio de transição, compreendendo os seis aos nove anos, no qual pode ser verificada a presença do sinal de Gowers e a marcha na ponta dos pés (GAGLIARDI; TAKAYANAGUI, 2019).

No quarto período da doença começa a declinar as funções, abrangendo dos dez aos 14 anos, com intensa fraqueza inicialmente nos membros inferiores, que progride para o tronco e membro superiores, podendo manifestar também escoliose e outras complicações osteo esqueléticas que limitam a deambulação devido ao alto risco de quedas, fazendo as crianças, muitas vezes, optarem pela mobilidade em cadeira de rodas; o último e quinto estágio ocorre acima dos quinze anos e é definido pelo declínio das atividades de vida diária, com necessidade de ajuda para funções básicas, além de a deterioração cardiorrespiratória submeter os pacientes a internações frequentes (GAGLIARDI; TAKAYANAGUI, 2019).

O diagnóstico é realizado após uma suspeita clínica e corroborada pelo aumento sérico da enzima creatina quinase (CPK) e das transaminases nos estágios iniciais (BIRNKRANT et al., 2018). A confirmação é baseada em testes genéticos que avaliam quais são as mutações envolvidas com o gene da distrofina, tendo como primeira linha a técnica *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA) e como complementação o Sanger ou *next generation sequencing* (NGS). Em casos de altas suspeitas e se os testes anteriores forem negativos, a biópsia muscular tem indicação formal para ser efetuada (ARAUJO et al., 2023).

As estratégias terapêuticas incluem tratamentos farmacológicos fundamentados em corticosteroides, que atuam como drogas modificadoras da doença, sendo seu uso obrigatório a partir dos cinco anos de idade, impactando na preservação temporária da força muscular e na progressão da história natural da DMD (MCDONALD et al., 2017). Ademais, novos métodos de intervenção se baseiam especificamente nas alterações patogênicas do gene da distrofina, buscando alternativas para manter a produção em níveis fisiológicos dessa proteína, tendo como exemplo a droga Ataluren (PTC124), usada para suprimir a mutação *nonsense* no DNA, promovendo a tradução do gene da distrofina que resulta em uma macromolécula funcional (FINKEL, 2010).

O tratamento da Distrofia Muscular de Duchenne com mutação *nonsense* no gene da distrofina, baseado no Ataluren, propõe retardamento da velocidade do curso da doença, modificando o período no qual os pacientes irão apresentar perda da marcha (AYYAR-GUPTA et al., 2019). Portanto, investigar a estabilidade clínica em um indivíduo portador da DMD e da mutação *nonsense* com intervenção farmacológica do Ataluren contribui para a ampliação do

conhecimento sobre o manejo da doença na prática médica, aumentando a compreensão de como essa droga age na estabilização da progressão da doença. Além disso, este estudo irá documentar e identificar padrões de resposta ao tratamento de uma doença com características raras, oferecendo subsídios para futuras pesquisas.

## MÉTODOS

### DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um relato de caso, sendo uma pesquisa descritiva e observacional, que teve como objetivo detalhar a evolução clínica do paciente, limitando-se a observação de modo que não houvesse intervenção por parte dos pesquisadores. Ademais, é um estudo transversal e qualitativo, baseado na coleta e análise de dados retrospectivos retirados de um prontuário médico.

### LOCAL DA PESQUISA E AUTORIZAÇÕES

Para obtenção dos dados do prontuário, os pesquisadores solicitaram a autorização do Ambulatório de Neurologia de Oriximiná, situado na Unidade Básica De Saúde Dr. Lauro Correa Pinto, mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE), do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) e do Termo de Compromisso para a Utilização de Dados (TCUD).

4

### PROCEDIMENTOS E COLETA DE DADOS

Em relação aos critérios de inclusão, tiveram como parâmetros as seguintes especificações: paciente do sexo masculino; caso clínico sobre Distrofia Muscular de Duchenne com mutação *nonsense*; prontuário medico com registros da evolução clínica; paciente em uso regular de Ataluren.

As informações foram obtidas exclusivamente a partir do prontuário físico do paciente deste estudo e serviram para preencher a ficha de coleta de dados com os seguintes tópicos: Conhecimentos gerais do paciente, como idade, sexo, peso, história familiar de DMD, mutação genética confirmada; história atual da doença, que envolve informações como idade do diagnóstico e início dos sintomas, principais sintomas iniciais, uso de corticoide e Ataluren; avaliação clínica atual, reunindo dados sobre a mobilidade e função muscular, avaliação

funcional, osteomuscular, respiratória, cardíaca e nutricional do paciente; exames complementares e escalas para avaliação da estabilidade clínica.

Em relação aos exames funcionais utilizados, a Escala de Vignos é um sistema de estadiamento que classifica a progressão da doença em 10 graus, sendo que os níveis de 1 a 6 abarcam pacientes ambulatoriais e de 7 a 10, os que já apresentam limitações da marcha em declínio progressivo. O Teste de Caminhada de 6 minutos (TC6) mede a distância máxima que o paciente percorre em 6 minutos, com alta validade, confiabilidade e capacidade preditiva para alterações motoras importantes (BIRNKRANT et al., 2018; BUSHBY et al., 2010).

Esses dados dos documentos analisados foram compilados e organizados em planilhas no programa Microsoft Excel® 2016 e Microsoft Word® 2016.

## ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade do Estado do Pará, sob o número 88349025.4.0000.5168 e parecer 7.590.564 na data de 23/05/25, conforme normas previstas na resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Por se tratar de um relato de caso, foram obedecidas as normas preconizadas na Carta Circular número 166/2018 que regulamenta esse tipo de pesquisa.

## DETALHAMENTO DO CASO

Paciente, A.B.V., 14 anos, sexo masculino, peso 28 kg, procedente de Oriximiná- Pará, foi admitido na Unidade Básica de Saúde Dr. Lauro Corrêa Pinto, encaminhado pelo pediatra para consulta no ambulatório de neurologia em Março de 2018, tendo com queixa principal quedas frequentes. De acordo com o relato da mãe da criança, o mesmo iniciou a deambulação com 1 ano e 4 meses, começando o quadro de recorrência de quedas por volta dos 2 anos de idade. No dia da consulta, o menor estava com 6 anos e 2 meses e apresentava dificuldades para correr e subir escadas, não sabia pular e tinha atraso na aprendizagem, não sabendo escrever seu nome. A mãe negou histórico de doenças similares na família.

Ao exame físico nesta consulta, foi evidenciado pseudo-hipertrofia de panturrilhas (Figura 1), marcha anserina, diminuição de reflexos osteotendíneos, força muscular global grau 4 e Sinal de Gowers positivo. Os exames complementares demonstraram alterações compatíveis com danos musculares, com Aspartato Aminotransferase (AST) 690 U/L (Valor de referência até 40 U/L), Alanina Aminotransferase (ALT) 691 U/L (Valor de referência até

41 U/L), CPK 9800 U/L (Valor de referência 30 - 150 U/L) e Aldolase 70 U/L (Valor de referência 3-12 U/L). Foi aventada a hipótese diagnóstica de Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), sendo solicitado uma análise molecular para a patologia.

**Figura 1** - Caracterização da pseudo- hipertrofia de panturrilhas do paciente.



**Fonte:** ROCHA et al., 2026.

O painel genético, por sequenciamento do gene DMD (NM\_004006), confirmou o diagnóstico de Distrofia Muscular de Duchenne com interpretação descrita da seguinte forma no exame: “Foi encontrada uma variante patogênica no exon 39 do gene DMD. A variante c.5563C>T p.(Gln1855Ter) gera um stop códon (mutação nonsense) no aminoácido 1855, resultando numa proteína truncada. Foi analisado o gene por completo, incluindo exons e regiões intrônicas adjacentes, com cobertura maior que 50x”. Além disso, não foram encontradas grandes deleções ou duplicações no gene DMD com a técnica *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA). Neste atendimento, foi prescrito corticoterapia com deflazacorte (0,79 mg/kg/dia), realizado laudo e receita para o Ataluren.

Na avaliação posterior, ainda no aguardo do Ataluren, a mãe relatou melhora parcial do quadro, com menos episódios de quedas, mas manteve dificuldade na aprendizagem, escrevendo apenas o primeiro nome e sem consolidar a leitura. Ao exame físico, o paciente demonstrou marcha nas pontas dos pés, força proximal em membros superiores e inferiores grau 4 e reflexos osteotendíneos diminuídos. Na idade de 9 anos e 2 meses, manteve os mesmos parâmetros clínicos da consulta anterior, com início de leve lordose, permanecendo pendente o Ataluren.

Aos 9 anos e 5 meses, genitora referiu aumento das quedas e piora da marcha, levando os seguintes resultados de exames laboratoriais: ALT 547 U/L (Valor de referência até 41 U/L), TGO 242 U/L (Valor de referência até 40 U/L), CPK 7475 U/L (Valor de referência 30 - 150 U/L), recebendo encaminhamentos para o cardiologista, o ortopedista e o fisioterapeuta.

Retornou aos 9 anos e 9 meses, com laudo de eletrocardiograma evidenciando ritmo sinusal com atraso de condução em ramo direito e ecocardiograma sem alterações. A mãe do paciente informou que a criança foi aprovada na perícia para receber o Ataluren, porém a ordem judicial não havia sido cumprida nesse período. Posteriormente, foi realizada avaliação fisioterapêutica funcional, com laudo descrevendo “deambulação independente e com redução de força proximal em membros inferiores”, Escala de Vignos nível 2, mostrando “leve comprometimento, compatível com estágio inicial da doença, mantendo independência funcional nas atividades de locomoção”, e Teste de Caminhada de 6 minutos (TC6) com distância percorrida de 340 metros, apresentando “leve redução de resistência à marcha, porém mantendo independência funcional e capacidade de locomoção sem auxílio”.

Aos 10 anos e 9 meses, relata que iniciou a medicação havia seis meses na dose de aproximadamente 40 mg/kg/dia divididas em duas tomadas durante o dia e uma pela noite, manteve a mesma dose da corticoterapia desde quando foi prescrita e que parou o acompanhamento com a fisioterapia por falta de acesso. Na avaliação física, preservou força proximal grau 4 em membros superiores e inferiores, diminuição de reflexos osteotendíneos e marcha miopática, com piora de força muscular para dorsiflexão dos pés, grau 2. Nos exames laboratoriais, os marcadores de lesão muscular permaneceram elevados (ALT 383 U/L; AST 215 U/L; Aldolase 51 U/L; CPK 10604 U/L). Foi solicitada avaliação com cardiologista e retorno à fisioterapia.

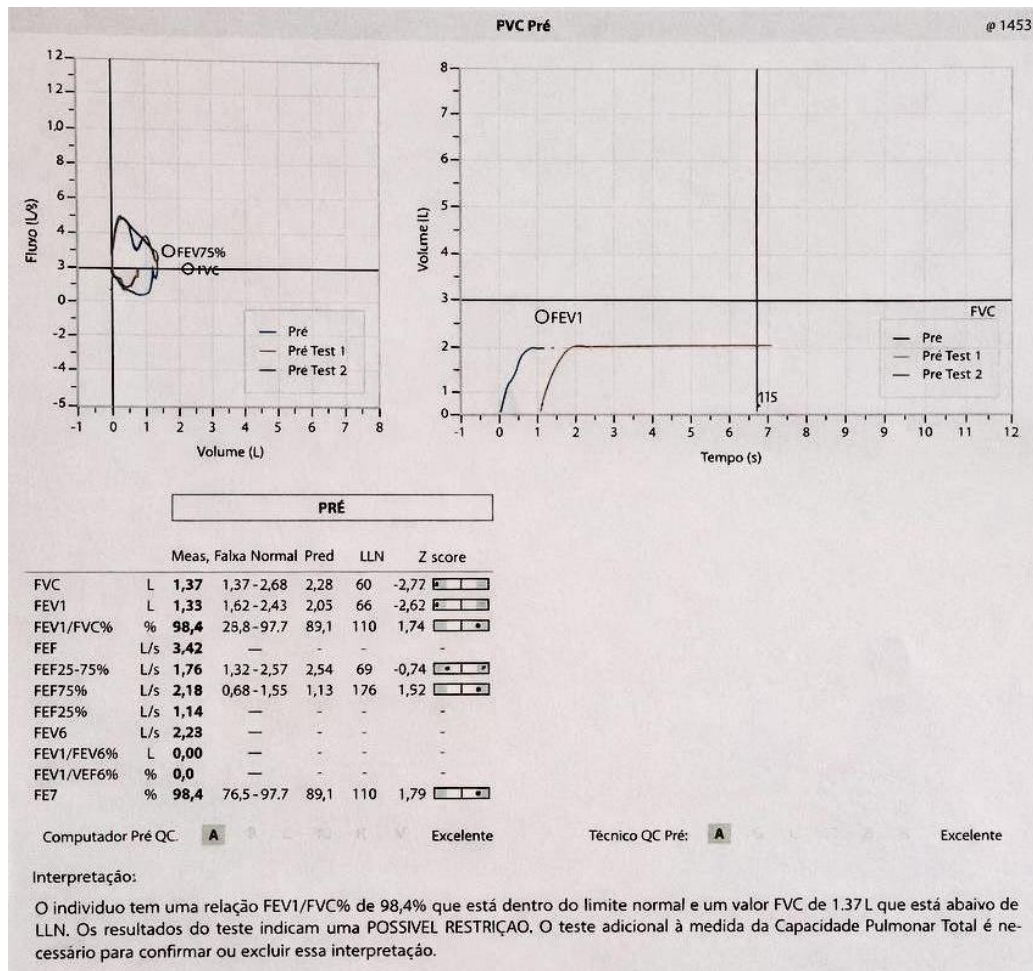
Com 11 anos e 7 meses, retornou para acompanhamento do quadro, com estabilidade do exame neurológico, mantendo-se, então, as mesmas condutas. No próximo atendimento, aos 12 anos e 1 mês, a dosagem sérica de CPK era de 6600 U/L, e ao exame físico, foi registrada estatura de 1,32 metros, enquadrando-se entre os escores Z -3 e -2 da curva de crescimento da Organização Mundial da Saúde (OMS), que representava baixa estatura para idade, além do paciente apresentar fácies cushingóide, manter pseudo- hipertrofia de panturrilhas e marcha anserina com lordose lombar, demonstrar reflexos osteo tendinosos abolidos e exibir tetraparesia proximal, com preservação força proximal grau 4 em membros superiores proximais e diminuição para grau 3 em membros inferiores proximais.

Aos 12 anos e 8 meses, a mãe relatou estabilidade do quadro clínico, sem pioras motoras, e foram entregues laudos de ecocardiograma sem alterações e eletrocardiograma com persistência de atraso de condução em ramo direito. Em relação a avaliação física, não houve diferença no crescimento e no exame neurológico desde o último acompanhamento. O especialista prosseguiu com o tratamento atual e realizou encaminhamento para o endocrinologista.

Na idade de 13 anos e 5 meses comunicou mudança de domicílio para outra cidade, dificultando o seguimento médico. Além disso, a genitora declarou interrupção do uso do Ataluren desde Março de 2025, devido ao atraso no fornecimento. Na avaliação semiológica, foi observada evolução desfavorável, com intensificação das quedas, deterioração da marcha, da cifose dorsal e da força muscular, que regrediu para grau 3 em membros superiores e inferiores proximal e para grau 1-2 em extremidades distais inferiores e manteve-se em grau 4 em membros superiores distal.

A investigação laboratorial revelou que exames de eletrólitos e hormonais (função tireoidiana, hipofisária, adrenal e testicular) mostraram-se normais, exceto pela somatomedina, que estava reduzida para 225 ng/mL (Valor de referência 259- 684 ng/mL). Além disso, apresentou Raio-X de tórax e ecocardiograma sem alterações. Neste atendimento, a posologia do Ataluren foi mantida em aproximadamente 40 mg/kg/dia, com ajuste da quantidade de sachês da droga em função do aumento ponderal do paciente. O esquema terapêutico foi organizado em um sachê de 250 mg pela manhã, um sachê de 250 mg pela tarde e dois sachês de 250 mg e um de 125 mg pela noite, sendo realizado um novo laudo e receitas para a aquisição da medicação, além da solicitação de uma espirometria, efetuada no mesmo mês, que revelou Capacidade Vital Forçada (CVF) reduzida (1,37 L, Escore Z -3,7), Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) diminuído (1,35 L, Escore Z -2,75) e relação VEF<sub>1</sub>/CVF dentro do limite, mostrando padrão ventilatório restritivo, com comprometimento de leve a moderado (figura 2).

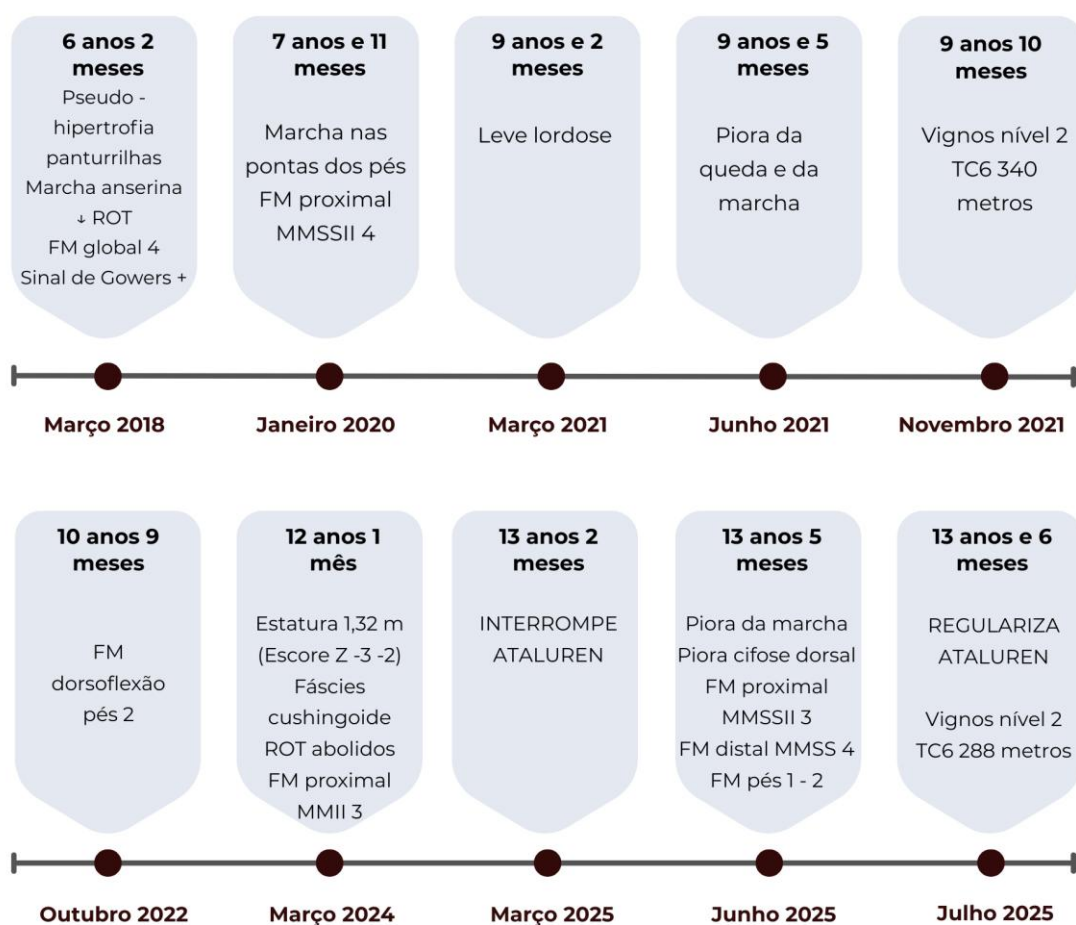
**Figura 2** - Caracterização da espirometria do paciente.



**Fonte:** ROCHA et al., 2026.

A última consulta registrada foi aos 13 anos e 10 meses, quando informou regularização do uso do Ataluren em Julho de 2025, além de ter realizado nova avaliação fisioterapêutica funcional nesse mesmo mês em sua cidade de domicílio, conservando Escala de Vignos no nível 2, mas com redução da distância percorrida no Teste de Caminhada de 6 minutos para 288 metros, sem apresentar dispneias ou quedas durante o exame. Na parte semiológica, preservou os mesmos parâmetros musculares. Durante toda a análise do prontuário, não foram verificadas descrições de efeitos colaterais relacionados ao Ataluren. A figura 3 apresenta uma linha do tempo detalhada que sintetiza a evolução clínica do paciente durante todo o período do acompanhamento, evidenciando de forma cronológica os principais achados do exame físico, a progressão das alterações motoras, os marcos funcionais e as variações na força muscular observadas em cada faixa etária avaliada.

**Figura 3** - Caracterização da linha do tempo da evolução clínica



Fonte: ROCHA et al., 2026.

## DISCUSSÃO

O caso apresentado refere-se a um paciente do sexo masculino, de idade característica, com histórico importante de quedas frequentes e dificuldade na aprendizagem, sendo compatível com os sinais clássicos de uma distrofinopatia, provavelmente devido a dificuldade de acesso imediato a um especialista na cidade de origem do menor, fazendo com que a progressão do quadro motor já estivesse evidente aos 6 anos de idade. A suspeição de Distrofia Muscular de Duchenne foi baseada na história natural da doença típica dessa patologia, inteiramente presente na criança no momento do primeiro atendimento.

O diagnóstico deve ser investigado principalmente em meninos que manifestem atraso no desenvolvimento motor ou quando, mesmo na ausência de histórico genético para a doença,

o indivíduo apresenta fraqueza proximal iniciada entre dois e cinco anos, que desencadeia uma dificuldade para se levantar do chão, precisando do apoio dos membros superiores para firmar-se na posição ereta, caracterizando, então, o Sinal de Gowers; comprometimento no desempenho psicomotor, como problemas na linguagem, deficiência intelectual ou presença de características semelhantes aos do Transtorno do Espectro Autista (TEA) (ARAÚJO et al., 2017; 2023).

Pseudo- hipertrofia da panturrilha, elevação sérica da creatina quinase maior do que 2000 U/L e aumento inexplicável das transaminases alertam imediatamente para esse diagnóstico (ARAÚJO et al., 2017; 2023). Ademais, o acometimento muscular tanto impede ações cotidianas como subir escadas, pular e correr, viabilizando a perda de habilidades motoras, como está atrelado a alterações anatômicas a exemplo da pseudo- hipertrofia da panturrilha e da planificação dos pés (BIRNKRANT et al., 2018), características relatadas pela responsável do menor e evidenciadas no primeiro exame físico.

A fim de confirmar a doença, o Consenso Brasileiro sobre DMD ressalta que o teste para mutações patogênicas no gene da distrofina é necessário para prover dados específicos para o aconselhamento genético, permitindo a constatação de portadores da variante. Como as deleções e as duplicações são as mutações mais frequentes, a técnica *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA) é a primeira linha de escolha (ARAÚJO et al., 2023). O paciente deste relato de caso seguiu os protocolos presentes na literatura médica, realizando o teste genético por sequenciamento do gene DMD, além de verificar a presença de mutações estruturais cromossômicas com a técnica MLPA.

Sobre o tipo mais encontrado de mutação, apenas 10 a 15% dos casos correspondem a uma mutação *nonsense*, caracterizada pela presença de um códon de terminação prematuro no RNA mensageiro, fazendo com que o ribossomo traduza uma proteína disfuncional (PICHAVANT et al., 2011). No laudo do teste genético do indivíduo analisado constou a presença dessa mutação, possibilitando o uso de novas drogas que agem especificamente no defeito na proteína distrofina, como o Ataluren, sendo prescrita pelo médico condutor do caso já no segundo atendimento, após a confirmação diagnóstica da DMD. Ademais, os glicocorticóides, como a prednisona e o deflazacort, são a primeira linha das drogas modificadoras da doença, indicados para crianças a partir de dois anos de idade, antes da deterioração do quadro clínico, sendo obrigatório o uso a partir dos cinco anos (LEE, 2022). Em seguimento, ainda na segunda

consulta, foi prescrito também o deflazacort 15 mg/dia, sendo mantido por todo o período acompanhado por este estudo.

Após 3 anos e 10 meses da prescrição do tratamento com o Ataluren, o paciente iniciou o uso da droga, somente após ordem judicial, demora que possivelmente contribuiu para a deterioração do quadro motor, conforme relatado na consulta de Junho de 2021, apesar do uso constante da corticoterapia. A dose preconizada inicialmente foi de aproximadamente 40 mg/kg/dia, mostrando-se compatível com as recomendações descritas na literatura, já que as evidências sugerem essa dosagem como aquela associada a menor perda de deambulação do que o grupo placebo, com declínio menos proeminente da força muscular, proporcionando um tempo maior de autossuficiência para os indivíduos, além de retardar a gravidade da escoliose e da necessidade de realizar cirurgias de grande porte, demonstrando, assim, a redução da progressão da doença. A dose de 80 mg/kg/dia não demonstrou o mesmo efeito (BUSHBY et al., 2014).

O tratamento também abrange um conjunto de medidas, além da farmacoterapia, como a reabilitação psicomotora e o acompanhamento para prevenção de complicações futuras, que devem ser instauradas precocemente para o manejo adequado da DMD (BUSHBY et al., 2010). O paciente em questão teve registro de seguimento fisioterapêutico por cerca de somente um ano no prontuário acessado, e nesse período, foram realizados os primeiros exames funcionais para avaliação da progressão da DMD, sendo a Escala de Vignos e o Teste de Caminhada de 6 minutos (TC6). A primeira, permite avaliar a habilidade de deambulação e o grau de dependência, focando nas atividades que envolvem principalmente os membros inferiores e monitorando a deterioração da marcha, classificada em 10 níveis, em que 1 corresponde à normalidade e 10 indica paciente acamado. O segundo exame averigua o quanto o paciente consegue caminhar em 6 minutos em superfície plana, verificando a resistência ao exercício e a capacidade global da marcha, ou seja, a integração dos múltiplos sistemas fisiológicos envolvidos nessa função, com marco em 300 metros como preditor do risco de perda da deambulação em curto prazo (MAZZONE et al., 2011; MCDONALD et al., 2010; VIGNOS et al., 1963).

Dados da história natural da doença evidenciam que indivíduos com DMD na quarta fase desta patologia, na qual se encontra o paciente desta pesquisa, apresentam intensa fraqueza que progride de membros inferiores para o tronco e membros superiores (GAGLIARDI; TAKAYANAGUI, 2019). Em contraponto, a criança estudada, que iniciou seu

acompanhamento, aos 6 anos e 2 meses, com força muscular global grau 4, manteve, na última avaliação, a força distal de membro superior grau 4, decaiu para grau 3 em região proximal superior e inferior e para grau 1-2 em extremidade distal inferior, ou seja, demonstrou relativa estabilidade muscular e sem a fraqueza ascender para o tronco, porém com piora na parte podálica, provavelmente devido a evolução da doença, não sendo possível atribuir tal achado, isoladamente, à interrupção temporária do tratamento.

Em relação a Escala de Vignos, que mede o nível de declínio da marcha, a incapacidade funcional de manter essa habilidade começa geralmente entre 10 e 12 anos de idade sem terapia modificadora da doença (BUSHBY et al., 2010; VIGNOS et al., 1963). Em perspectiva oposta, o menor analisado, somente com a corticoterapia, obteve pontuação nível 2 nessa classificação, realizada aos 9 anos e 10 meses, significando, então, que mantinha marcha independente, subindo escadas com leve dificuldade ou pouca ajuda, e preservou-se nesse estágio no segundo teste realizado, aos 13 anos e 6 anos, quando, de acordo com a literatura, provavelmente já deveria ter perdido a autonomia para deambular se não houvesse tratamento para modular a progressão clínica.

Acerca do Teste de Caminhada de 6 minutos, considerando a história natural da DMD, o resultado esperado para antes dos 10 anos de idade estariam no intervalo entre 300 e 400 metros percorridos, com queda progressiva acelerada em até 85 metros por ano após essa faixa etária, aumentando o risco de incapacidade e perda de marcos motores (HAMURO et al., 2017; MCDONALD et al., 2010). Diferentemente desse desfecho, o paciente, que caminhou 340 metros no teste inicial, obteve aproximadamente 14,2 metros por ano de declínio na distância registrada entre as duas medidas em três anos e oito meses, sendo que, na primeira ainda não havia começado o fármaco e na segunda, já tinha realizado o uso por quase três anos, mostrando estabilidade.

O estudo clínico randomizado NCT00592553, que contou com uma população de 174 meninos portadores de DMD com mutação *nonsense*, apresentou tendência à melhora ou menor piora do grupo com uso do Ataluren em desfechos funcionais, como a distância alcançada no TC6 e as avaliações da função motora proximal, em comparação ao placebo, com indícios de que a droga tem perfil de segurança favorável. Esses achados, aliados a verificações em pesquisas posteriores, contribuíram para a autorização da comercialização da substância em alguns países da União Europeia (BUSHBY et al., 2014).

Sobre o sistema respiratório, a espirometria caracterizou a redução da capacidade vital forçada (CVF), com 60% do previsto, e a preservação da relação  $VEF_1/CVF$ , demonstrando impacto compatível com ventilação restritiva devido a fraqueza muscular. Entretanto, o paciente ainda não mostrava sinais clínicos e não necessitou de internações para esse quadro. Apesar disso, em razão do menor ter utilizado o Ataluren previamente por tempo prolongado de quase três anos, ainda que tenha interrompido a medicação por três meses, tal droga age como terapia modificadora da doença a longo prazo, contribuindo para a preservação relativa da função respiratória observada. Logo, a DMD provoca comprometimento de forma gradual, sem evidências de declínios abruptos em períodos curtos após a suspensão do tratamento, de modo que a CVF verificada provavelmente reflete a estabilidade alcançada durante o uso do fármaco (BIRNKRANT et al., 2018; MCDONALD et al., 2017).

Em exames cardiológicos prévios ao uso do Ataluren, o ecocardiograma não demonstrou alterações estruturais e o eletrocardiograma revelou ritmo sinusal com atraso de condução do ramo direito, sem manifestações cardíacas presentes. Após um período de uso extenso da medicação, manteve os mesmos parâmetros eletrocardiográficos, sem expressões de disfunção ventricular no ecocardiograma ou alterações no Raio-X de tórax. Essa manutenção de estabilidade do quadro pode refletir lentidão do avanço da doença, considerando que a cardiomiopatia dilatada na DMD é progressiva, o que sugere efeito benéfico da droga (BIRNKRANT et al., 2018; MCDONALD et al., 2017).

Ademais, o paciente apresentou efeitos colaterais da corticoterapia, sendo detectados características de fácies cushingóide como um sinal de hipercortisolismo crônico, além de baixa estatura para idade, fazendo com que o médico responsável do caso decidisse pelo encaminhamento para o endocrinologista, obedecendo as recomendações da literatura médica. No retorno, trouxe exames laboratoriais, entre eles, a somatomedina C ( $IGF_1$ ) 225 ng/mL (Valor de referência 259 - 684 ng/mL), confirmando o possível impacto do deflazacort na altura. Existem evidências científicas mostrando o inibição do Hormônio do Crescimento pelo esteróide, antagonizando a ação dele e do fator de crescimento semelhante à insulina  $IGF_1$ , levando a maior apoptose de condrócitos na placa epifisária do osso do que o esperado fisiologicamente. No entanto, a baixa estatura ajuda na preservação da função muscular na DMD, apesar do impacto na saúde psicossocial (BIANCHI et al., 2011; WEBER et al., 2018). Além do mais, o decréscimo importante na velocidade do ganho estatural, menor de 4 cm por

ano ou percentil em -3, requer acompanhamento com a equipe de endocrinologia (WEBER et al., 2018).

No contexto brasileiro, o Ataluren foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2019, com indicação de uso em pacientes a partir dos dois anos de idade e com o mesmo perfil do paciente deste estudo (BRASIL, 2022). Apesar da autorização regulatória, o elevado custo dessa medicação, avaliado em mais de três milhões de reais por ano de acordo com o Núcleo de Apoio Técnico ao Judiciário (2025), e a ausência da incorporação formal nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Sistema Único de Saúde (SUS) limitam seu acesso de forma equitativa, sendo necessário, então, que a obtenção da droga seja realizada por meio da judicialização da saúde, mostrando o desafio entre conciliar as inovações terapêuticas disponíveis e a viabilidade financeira do sistema público em garantir o direito de adquiri-las.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este relato de caso demonstra uma evolução clínica compatível com progressão lenta da Distrofia Muscular de Duchenne no período analisado, com relativa estabilidade nos parâmetros motor, respiratório e cardíaco subsequente ao longo uso do Ataluren, sendo os achados coerentes com o possível desfecho modificador da doença. Contudo, o caráter observacional do estudo e diversas limitações externas relevantes devem ser consideradas, como o fato de o paciente residir no interior da Amazônia, com acesso restrito à equipe multiprofissional especializada imprescindível para a reabilitação adequada na DMD, além da mudança de domicílio ter afetado a regularidade no acompanhamento. Outrossim, a interrupção pelo período de três meses no tratamento por questões logísticas e restrições de recursos financeiros, que dificultaram o acesso às intervenções terapêuticas não disponíveis de imediato na sua localidade, podem ter influenciado a evolução clínica. Apesar desses obstáculos, este caso contribui para a literatura médica por detalhar a experiência terapêutica aplicada em um contexto de vulnerabilidade assistencial e socioeconômica, ressaltando a necessidade de avanço em novos estudos multicêntricos que avaliem o impacto do Ataluren nessa doença rara.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAUJO, Alexandra PQC et al. *Consenso brasileiro sobre distrofia muscular de Duchenne. Parte I: diagnóstico, terapia com esteroides e perspectivas*. Arquivos de neuro-psiquiatria, v. 75, p. 104-113, 2017.

ARAÚJO, Alexandra Prufer de Queiroz Campos et al. *Update of the Brazilian consensus recommendations on Duchenne muscular dystrophy*. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, v. 81, n. 01, p. 81-94, 2023.

AYYAR-GUPTA, V. et al. *Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene—evaluation through a managed access agreement*. *Neuromuscular Disorders*, v. 29, p. S167, 2019.

BIANCHI, Maria Luisa et al. *Endocrine aspects of Duchenne muscular dystrophy*. *Neuromuscular Disorders*, v. 21, n. 4, p. 298-303, 2011.

BIRNKRANT, David J. et al. *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management*. *The Lancet Neurology*, v. 17, n. 3, p. 251-267, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). *Atalureno para tratamento da distrofia muscular de Duchenne causada por mutação nonsense*. Relatório de Recomendação. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.

BUSHBY, Katharine et al. *Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy*. *Muscle & nerve*, v. 50, n. 4, p. 477-487, 2014.

BUSHBY, Katharine et al. *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management*. *The Lancet Neurology*, v. 9, n. 1, p. 77-93, 2010.

16

DARRAS, Basil T. *Duchenne and Becker muscular dystrophy: Genetics and pathogenesis*. In: FIRTH, Helen V. *UpToDate* [Internet]. Waltham, MA: UpToDate In., jan. 2025. Disponível em: <https://www.uptodate.com>. Acesso em: 11 fev. 2025.

FINKEL, Richard S. *Read-through strategies for suppression of nonsense mutations in Duchenne/Becker muscular dystrophy: aminoglycosides and ataluren (PTC124)*. *Journal of child neurology*, v. 25, n. 9, p. 1158-1164, 2010.

GAGLIARDI, Rubens J.; TAKAYANAGUI, Osvaldo M. *Tratado de neurologia da Academia Brasileira de Neurologia*. Segunda Edição. Elsevier, 2019.

HAMURO, L. et al. *Model-based longitudinal natural history of the 6-minute walk test in Duchenne muscular dystrophy*. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, Hoboken, v. 6, n. 9, p. 596-603, 2017.

LEE, Bo Hoon. *The dystrophinopathies*. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, v. 28, n. 6, p. 1678-1697, 2022.

MAZZONE, E. et al. *Functional changes in Duchenne muscular dystrophy: a 12-month longitudinal cohort study*. *Neurology*, v. 77, n. 3, p. 250-256, 2011.

MCDONALD, Craig M. et al. *Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo- controlled, phase 3 trial*. The Lancet, v. 390, n. 10101, p. 1489-1498, 2017.

MCDONALD, Craig M. et al. *The 6-minute walk test in Duchenne/Becker muscular dystrophy: longitudinal observations*. Muscle & nerve, v. 42, n. 6, p. 966-974, 2010.

NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO (NATJUS). *Nota técnica: Atalureno / Distrofia Muscular de Duchenne*. Processo n.º 1051022-26.2025.4.01.3400. 3ª Vara Federal Cível da SJDF. Brasília, DF, 15 jul. 2025.

PICHAVANT, Christophe et al. *Current status of pharmaceutical and genetic therapeutic approaches to treat DMD*. Molecular Therapy, v. 19, n. 5, p. 830-840, 2011.

TAKESHIMA, Yasuhiro et al. *Mutation spectrum of the dystrophin gene in 442 Duchenne/Becker muscular dystrophy cases from one Japanese referral center*. Journal of human genetics, v. 55, n. 6, p. 379-388, 2010.

VIGNOS, Paul J.; SPENCER, George E.; ARCHIBALD, Kenneth C. *Management of progressive muscular dystrophy of childhood*. Jama, v. 184, n. 2, p. 89-96, 1963.

WEBER, David R. et al. *Obesity and endocrine management of the patient with Duchenne muscular dystrophy*. Pediatrics, v. 142, n. Supplement\_2, p. S43-S52, 2018.