



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA**

CINTHIA ANGELA DORADO TEZANOS PINTO

**REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DO USO DO ETEPLIRSEN NA
TERAPÊUTICA DA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE**

**Recife
2021**

CINTHIA ANGELA DORADO TEZANOS PINTO

**REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DO USO DO ETEPLIRSEN NA
TERAPÊUTICA DA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Inovação Terapêutica

Área de concentração: Fármacos, medicamento e insumos essenciais para a saúde.

Orientador: Prof^o. Dr. César Augusto Souza de Andrade

Coorientadores: Prof^o. Dr^o. Fernando Zanghelini
Dr. Isaac Aaron Morales Frias

Recife

2021

Catálogo na fonte
Elaine C Barroso
(CRB4 1728)

Tezanos Pinto, Cinthia Angela Dorado
Revisão sistemática e metanálise do uso do Eteplirsen na terapêutica da distrofia muscular de Duchenne / Cinthia Angela Dorado Tezanos Pinto – 2021.

59 f.: il., fig., tab.

Orientador: César Augusto Souza de Andrade
Coorientadores: Fernando Zanghelini e Aaron Morales Frias

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biotecnologias. Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica, 2021.

Inclui referências

1. Distrofia muscular de Duchenne 2. Hormônios adrenocórticos 3. Caminhada I. Andrade, César Augusto Souza de (orient.) II. Frias, Fernando Zanghelini (coorient.) III. Frias, Aaron Morales (coorient.) IV. Título

616.748

CDD (22.ed.)

UFPE/CB – 2021-067

CINTHIA ANGELA DORADO TEZANOS PINTO

**REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DO USO DO ETEPLIRSEN NA
TERAPÊUTICA DA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Inovação Terapêutica

Aprovado em: 12/02/2021

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. César Augusto Souza de Andrade (Orientador)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

Profa. Dra. Maria Danielly Lima de Oliveira (Examinador Interno)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

Profa. Dra. Giselle Soares dos Santos (Examinador Interno)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

Prof. Dr. Rafael Ramos da Silva (Examinador Externo)

CENTRO DE CAPACITAÇÃO EM SAÚDE DE PERNAMBUCO

Dedico este trabalho à minha mãe, Carmen Soledad Tezanos Pinto Asturizaga, por ter me moldado como sou hoje, seu apoio incondicional e sua bênção ao longo da minha vida me fizeram chegar a este momento. Você é a mulher que me enche de orgulho. Te amo mãe.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus que tem sido maravilhoso, pois em todos os momentos ele se faz presente em minha vida.

À minha mãe Soledad, por todos os ensinamentos, amor e esforço que fez ao longo da minha vida, incentivando-me e apoiando-me em cada uma das decisões que tomei ao iniciar esta aventura. Esse trabalho é seu desde o momento em que você investiu e se sacrificou desde que cheguei ao Brasil. Minha gratidão sempre será eterna.

A minhas amigas: Bela e Julianna, que puderam partilhar dessa aventura comigo de longe, mas que na medida do possível, se fizeram presente dando o apoio e a coragem que eu precisava.

A todos os meus amigos e familiares da Bolívia, pela demonstração de apoio e incentivo.

Ao professor Dr. César Augusto Souza de Andrade, pelas orientações e paciência durante esta pesquisa.

À equipe do Laboratório de Pesquisa BioNano pela demonstração de apoio.

A Paulo Germano secretário do PPGIT por toda a sua atenção e presteza.

A todos os funcionários da Coordenação de Programas Institucionais e Bolsas.

AO Departamento de Desenvolvimento Humano, Educação e Emprego (DDHEE), ao Programa de Alianças pela Educação e Formação (PAEC), à Organização dos Estados Americanos (OEA) - Grupo Coimbra de Universidades Brasileiras (GCUB) e à Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) pela bolsa de mestrado concedida a mim.

RESUMO

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma doença degenerativa causada por mutações no gene da distrofina, que codifica a proteína distrofina, promovendo a estabilidade estrutural do tecido muscular, resultando em comprometimento da produção e deficiência desta proteína. A consequência da deficiência da proteína distrofina é que as células musculares são suscetíveis ao estresse mecânico da contração muscular e uma infiltração anormal de cálcio para destruir a fibra muscular, fazendo com que os pacientes que sofrem desta doença associada a dificuldades progressivas nas funções motoras. A estratégia terapêutica usada para atacar os sintomas da DMD com a corticoterapia tem bons resultados em retardar a progressão da doença. Ainda assim, o uso exigente do medicamento tem efeitos colaterais prejudiciais para o paciente, com complicações nas áreas respiratória e cardíaca levando à morte precoce. Estratégias moleculares têm sido desenvolvidas para o tratamento contra a DMD direta, avançando com a terapia de salto de exon, resultando no fármaco Eteplirsen que atua no exon 51, permitindo recuperar a leitura padrão de algumas deleções específicas na região central do gene. Assim, o objetivo desta revisão sistemática foi avaliar o uso do Eteplirsen como droga de primeira escolha para o tratamento da DMD. Uma revisão sistemática foi realizada com base em estudos randomizados de várias bases de dados, cujo desenho de avaliação incluiu o uso da estratégia PICO. A população incluída neste estudo é composta por adultos e crianças de ambos os sexos com DMD para avaliar os benefícios do eteplirsen em relação aos efeitos colaterais dos corticosteroides, avaliados com o teste de caminhada de 6 minutos, função pulmonar e níveis de distrofina. Dois revisores independentes avaliaram os títulos e resumos recuperados para identificar artigos potenciais estudos selecionados. Após a seleção, os dois revisores analisaram os demais artigos por meio da leitura completa. Por fim, com a seleção dos artigos considerados relevantes, as informações sobre as características desses estudos foram extraídas por meio da ficha padronizada de coleta de dados. Os itens selecionados mostram que a população tratada com eteplirsen otimizou a função respiratória e a distância em um teste de caminhada de 6 minutos e aumentou os níveis de distrofina em comparação com os pacientes que receberam apenas

corticosteroides. Assim, o eteplirsen DMD promove a regressão e pode se tornar o medicamento de primeira linha para DMD.

Palavras-chave: Distrofia Muscular de Duchenne. Eteplirsen. Corticosteróides. Teste de caminhada de 6 minutos.

ABSTRACT

The Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a degenerative disorder caused by mutations in the dystrophin gene, which encodes dystrophin protein, promoting the structural stability of the muscle tissue, resulting in impaired production and deficiency of this protein. The consequence of the dystrophin protein deficiency is that muscle cells are susceptible to mechanical stress of muscle contraction and an abnormal infiltration of calcium to destroy muscle fiber, causing patients suffering from this disease associated with progressive difficulties in motor functions. The therapeutic strategy used to attack DMD symptoms from corticosteroid therapy has good results in slowing the disease's progression. Still, the drug's demanding use has harmful side effects for the patient, with complications in the respiratory and cardiac areas leading to an early death. Molecular strategies have been developed for the treatment against direct DMD, advancing with exon skipping therapy, resulting in Eteplirsen drug that acts in exon 51, allowing to recover the standard reading some specific deletions in the central region of the gene. Thus, this systematic review's objective was to evaluate the use of Eteplirsen as a first-choice drug for the treatment of DMD. A systematic review was performed based on randomized studies of various databases, whose evaluation design included using the PICO strategy. The population included in this study consists of adults and children of both genders with DMD to evaluate the benefits of eteplirsen compared to the side effects of corticosteroids, assessed with the 6-minute walk test, pulmonary function, and levels of dystrophin. Two independent reviewers evaluated the titles and abstracts retrieved to identify potential articles selected studies. After the selection, both reviewers analyzed the remaining articles through the complete reading. Finally, with the articles considered relevant selected, the information on these studies' characteristics was extracted using the standardized data collection form. The selected items show that the treated population eteplirsen optimized respiratory function and distance in a 6-minute walk test and increased dystrophin levels compared to patients receiving only corticosteroids. Thus, the DMD eteplirsen promotes regression and may become the first-line drug for DMD

.Keywords: Duchenne Muscular Dystrophy. Eteplirsen. Corticosteroids. 6-minute walk test.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Dr. Guillaume-Benjamin-Amand Duchenne.....	16
Figura 2 - Herança recessiva vinculada ao cromossoma X.....	18
Figura 3 - Esquema do aspecto morfológico da Distrofina.	19
Figura 4 - Representação das consequências da distrofia muscular na célula muscular.....	20
Figura 5 - Sinais de Gowers.....	21
Figura 6 - Alterações posturais de um paciente com Distrofia Muscular de Duchenne.....	22
Figura 7 - Paciente com DMD realizando treinamento muscular respiratório...	26
Figura 8 - Exon-skipping.....	29
Figura 9 - Eteplirsen ou Exondys 51.....	31
Figura 10 – Apresentação do Eteplirsen.....	32
Figura 11 - Diagrama de fluxo da prospecção de estudos comparando a eficácia do Eteplirsen versus Corticosteroides.....	40
Figura 12 - Avaliação do risco de viés nos ECR baseado no RoB 2.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estratégia PICO.....	36
Tabela 2 - Principais características basais dos pacientes inclusos nos estudos.....	41
Tabela 3 - Principais características dos estudos incluídos.....	44

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

%p	Pontos porcentuais
6MWT	Teste de caminhada de 6 minutos (do inglês, <i>6 Minute Walk Test</i>)
ALT	Alanina transaminasa
ATS	Avaliação de tecnologia em saúde
ASO	Oligonucleotídeo antisense (do inglês, <i>Antisense Oligonucleotide</i>)
AST	Aspartato transaminase
CDC	Centros de Controle de Doenças (do inglês, <i>Centers for Disease Control</i>)
CK	Creatina quinase (do inglês, <i>Creatine Kinase</i>)
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
DMB	Distrofia Muscular de Becker
DMD	Distrofia Muscular de Duchenne
ECRs	Ensaio Clínico Randomizados
FDA	Food and Drug Administration
FVC	Capacidade Vital Forçada (do inglês, <i>Forced Vital Capacity</i>)
LOS	Lei Orgânica da Saúde
MBE	Medicina Baseada em Evidências
MEP	Pressão Expiratória Máxima (do inglês, <i>Maximum Expiratory Pressure</i>)
MIP	Pressão Inspiratória Máxima (do inglês, <i>Maximum Inspiratory Pressure</i>)
MMII	Membros Inferiores
MMSS	Membros Superiores
PMO	Oligômeros fosforodiamidato morfolino (do inglês, <i>Phosphorodiamidate Morpholino Oligomers</i>)
RNA	Ácido ribonucleico (do inglês, <i>Ribonucleic Acid</i>)
SUS	Sistema Único de Saúde.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
2.1. DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE	16
2.1.1 História	16
2.1.2 Etiologia	17
2.1.3 Incidência	18
2.1.4 Fisiopatologia	18
2.1.5 Sintomas	20
2.1.6 Complicações	23
2.1.7 Diagnostico	24
2.1.8 Tratamento	25
2.1.8.1 Corticosteroides	27
2.1.8.1 Eteplirsen	29
2.2. AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE	32
2.2.1 Concepto	32
2.2.2 Objetivo	32
2.1.3 PICO	34
3. OBJETIVOS	35
3.1 OBJETIVO GERAL	35
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	35
4. METODOLOGIA	36
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
6. CONCLUSÕES	51

1. INTRODUÇÃO

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma doença degenerativa neuromuscular herdada, causada principalmente por mutações destrutivas no quadro do gene da distrofia, que retarda a produção da proteína distrofina (KAYE et al, 2015; PUTTEN et al, 2012). É um distúrbio muscular recessivo progressivo ligado ao cromossomo X que impede a síntese de distrofina funcional (KASPER, 2015; JUNG et al, 2012). A DMD é o subtipo mais frequente de distrofia muscular, com incidência de 1 em 3.500 a 6.000 nascimentos para meninos vivos (JUNG et al, 2012; THOMAS et al, 2014).

A distrofina faz parte de um grande complexo de proteínas e glicoproteínas, fornece estabilidade estrutural ao complexo de distroglicanos localizado na membrana celular dentro dos tecidos musculares, provocando que a distribuição das forças mecânicas seja realizada de maneira coordenada nas células musculares. Quando a distrofina está deficiente, as fibras musculares são mais suscetíveis ao estresse mecânico devido à contração muscular levando à fraqueza muscular progressiva, as fibras musculares serão substituídas por tecido fibrótico, pois há infiltração anormal de cálcio nas células musculares, resultando em maior perda da função motora que levará à morte (PUTTEN et al, 2012; KASPER, 2015; JUNG et al, 2012).

O quadro clínico da DMD geralmente se manifesta entre 3 e 5 anos de idade, apresentando alterações ao correr e pular, até os primeiros 12 anos de vida aproximadamente a criança apresentará impedimentos nas funções motoras quando o movimento começa a se perder primeiro nos membros inferiores (MMII) e mais tarde nos membros superiores (MMSS), o que resulta em uma postura lordótica, devido ao uso de muletas para deambulação com apoio devido a contraturas musculares e por estar em cadeira de rodas devido a deficiências musculoesqueléticas, a deformidade torácica com escoliose altera ainda mais a função pulmonar acompanhada de fraqueza muscular, entre 16 e 18 anos, os pacientes estão predispostos a infecções pulmonares graves, às vezes fatais, causando morte ao redor dos 20 anos (KASPER, 2015 JUNG et al, 2012; FERNANDES et al, 2010).

Os critérios de diagnóstico abordam testes de laboratório em que a atividade da creatina quinase (CK) é invariavelmente elevada entre 20 e 100 vezes o valor normal (KASPER, 2015). A eletromiografia pode ser utilizada como meio diagnóstico, podendo detectar alterações nos padrões musculares dos portadores de DMD (SYED, 2016). Também pode ser realizada por imunohistoquímica ou Western Blot de amostras de biópsia muscular, que revelam anormalidades na qualidade e no peso molecular da proteína distrofina (KASPER, 2015).

É essencial uma equipe multiprofissional que trabalhe com esses pacientes, promovendo diferentes tratamentos para alcançar o máximo desempenho, destacando a importância da fisioterapia preventiva e das órteses, além de cirurgias ortopédicas, simultaneamente ao tratamento farmacológico (RAFIA et al, 2002).

Existem diferentes tipos de opções de tratamento, dependendo do objetivo desejado. A terapia com corticosteróides beneficia o indivíduo com DMD ambulatorial, graças aos seus efeitos benéficos em longo prazo na função motora, cardíaca e respiratória (CONNOLLY et al, 2016; NASCIMENTO et al, 2018). Em 1974, foi iniciado o tratamento com um glicocorticóide chamado Prednisona, conhecido por seu efeito positivo na DMD. Quase 20 anos depois, o Deflazacort começou a ser utilizado, pois demonstrou ter a mesma eficácia anti-inflamatória com menos efeitos adversos, principalmente no nível de mineralização óssea e ganho de peso (RAFIA et al, 2002).

Recomenda-se iniciar o tratamento quando a função motora da criança atingir um nível estável (4 a 6 anos) (NASCIMENTO et al, 2018). O deflazacort auxilia na marcha e na função cardíaca, a prednisona tem o efeito benéfico na força e função muscular em pacientes com DMD (KASPER, 2015; MOXLEY et al, 2005). Se os efeitos colaterais forem difíceis de gerenciar, a dose do medicamento deve ser controlada e reduzida em 30% antes de ter um plano de redução (NASCIMENTO et al, 2018; MOXLEY et al, 2005).

No entanto, os tratamentos mencionados apenas retardam a progressão da doença, em vez de fornecer uma cura completa. Há uma atitude otimista de que a doença DMD melhorará com novos tratamentos que respondam ao gene

defeituoso ou à proteína ausente (NASCIMENTO et al, 2018). Em novembro de 2016, o FDA aprovou o medicamento Eteplirsen em pacientes com a mutação genética confirmada da DMD que ameaça o exon 51 (MACAULAY et al, 2017; FERREIRA, 2014). O Eteplirsen também denominado de Exondy 51 é um oligonucleotídeo antisense sintético projetado para saltar o exon 51, permitindo recuperar o padrão de leitura em algumas deleções específicas da região central do gene (13% dos casos de DMD) (NASCIMENTO et al, 2018). A dose recomendada de eteplirsen é de 30 mg / kg uma vez por semana durante 35-60 minutos de infusão (FERREIRA, 2014). Eteplirsen é um dos agentes de terapia genética que conseguiu superar o desenvolvimento pré-clínico e chegar à fase experimental, fornecendo dados sobre eficácia e segurança que levaram à sua aprovação como medicamento pelas agências reguladoras (NASCIMENTO et al, 2018; AARTSMA-RUS et al, 2016).

Uma revisão sistemática foi aplicada a essa circunstância a fim de obter mais informações sobre o desempenho do medicamento Eteplirsen em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne, evitando assim os efeitos adversos do tratamento com corticosteroides como as cardiomiopatias, problemas pulmonares que levam à morte prematura.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

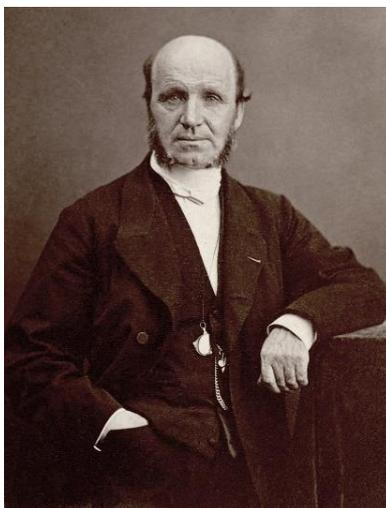
2.1 DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

2.1.1 História

As manifestações clínicas da Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) aconteceram desde meados de 1800. Esta doença foi descrita pela primeira vez por Edward Meryon, um médico Inglês, que fez as primeiras descrições de DMD em 1852, ele descreveu em detalhes oito crianças de três famílias. As descrições clínicas foram detalhadas e estão de acordo com o que hoje é conhecido como DMD: dificuldade para andar desde cedo, depois dificuldade para subir escadas, eventualmente a deambulação é perdida e a morte ocorre na adolescência. Meryon pode ser creditado por ter conduzido o primeiro estudo sistemático desta doença (CHAUSTRE et al, 2011; EMERY et al, 1993).

Em 1861, o Dr. Guillaume-Benjamin-Amand Duchenne nascido em Boulogne (Fig.1), um importante médico, fisiologista, pesquisador e inventor francês, descreve um grupo de pacientes com paraplegia gastrocnêmica hipertrófica e inicialmente pensou que a causa era de origem cerebral; mas em 1868 com estudos repetidos de múltiplas biópsias musculares, ele considerou a doença de origem muscular. Na segunda edição de seu livro, " Eletrificação localizada e sua aplicação na terapia ", Duchenne descreveu a distrofia muscular (CHAUSTRE et al, 2011; MARANHÃO-FILHO et al, 2019).

Figura 1. Dr. Guillaume-Benjamin-Amand Duchenne



Fonte: PÉRICLES M. Guillaume-Benjamin Duchenne: a miserable life dedicated to science. Rio de Janeiro, 2019. 443 p., il.

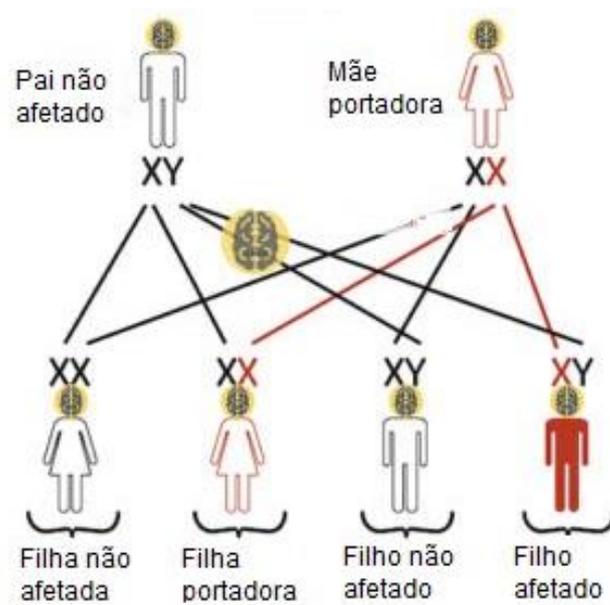
Desde 1930, diferentes grupos de pesquisadores relatam o aumento dos níveis de enzimas musculares, incluindo a creatina quinase (CK), tanto em pacientes com DMD quanto no diagnóstico da doença e em portadoras do sexo feminino. Finalmente, Hoffman, em 1987, identificou a proteína que produz esse gene, que mais tarde seria chamada distrofina, uma molécula na qual a pesquisa está atualmente focada, e espera-se que os resultados desses estudos permitam o desenho de estratégias para o gerenciamento da doença (CHAUSTRE et al, 2011).

2.1.2 Etiologia

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) pertence a um grupo de doenças genéticas neuromusculares autossômicas recessivas ligadas ao cromossomo Xp21, que consiste em 79 éxons e tem um comprimento de 2,3 Mb (MACHADO et al, 2019; VÁZQUEZ et al, 2013; ROSALES, 2003; NAKAMURA, 2019). As doenças neuromusculares são aquelas que afetam o sistema nervoso periférico causando perda de força (ESCOBAR, LUCERO, 2016), Causada principalmente por mutações destrutivas no quadro do gene da distrofina que atrasa a produção da proteína distrofina, resultando em perturbações da membrana celular e da lâmina basal, tornando impossível a entrada de cálcio e levando à perda de integridade muscular (KAYE et al, 2015; PUTTEN et al, 2012; MACHADO et al, 2019).

A DMD é transmitida com uma gama recessivo ligado ao cromossoma X, é limitada ao sexo masculino, enquanto aproximadamente 10% são geralmente portadoras do sexo feminino (MORALES et al, 2002). A maioria das mulheres portadoras são assintomáticas, porém 20% delas podem apresentar algum grau de fraqueza muscular ou mostrar exclusivamente alteração na função cognitiva e / ou cardíaca (BUSHBY et al, 2010). A doença pode se desenvolver excepcionalmente sintomática nos casos da Síndrome de Turner e quando os dois genes herdados são afetados (MACHADO et al, 2013). Uma mãe portadora tem um risco de 50% de ter um filho com DMD e um risco de 50% de que suas filhas sejam portadoras (VERMA et al, 2010) (Fig.2).

Figura 2. Herança recessiva vinculada ao cromossoma X



Fonte: adaptada de MARÍA J.M. Cuestiones clave en la distrofia muscular de Duchenne. Espanha: Tarragona, 2019, il.

2.1.3 Indecência

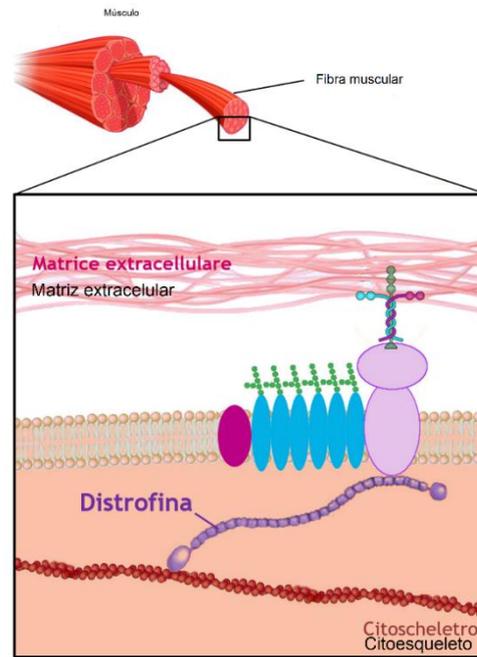
DMD é o subtipo mais frequente de distrofia muscular, com uma incidência de 1 para cada 3.500 – 6.000 nascidos vivos do sexo masculino (JUNG et al, 2012; THOMAS et al, 2014; MACHADO et al, 2019; ORTEZ et al, 2019; AGUILAR et al, 2020). Em algumas situações, pode afetar o sexo feminino, com uma frequência de 1 por cada 2.500 meninas nascidas vivas (MACHADO et al, 2013). Independentemente da região geográfica, raça ou densidade populacional (LUO et al, 2015; MORA et al, 2019).

2.1.4 Fisiopatologia

As distrofinopatias são qualquer distrofia muscular devido a uma mutação na codificação da distrofina, tais como a Distrofia Muscular de Becker (DMB), cardiomiopatia dilatada e a Distrofia Muscular de Duchenne (DMD). A distrofina é parte de um grande complexo de proteínas e glicoproteínas, é uma proteína estrutural que é expressa especialmente no músculo esquelético (Fig.3). Quando distrofina está intacta está ancorada ao citoesqueleto intracelular à matriz extracelular e, assim, evita danos à membrana durante a contração muscular.

Seu papel essencial é prover suporte e proteção às células musculares durante a contração, já que faz parte de um complexo multiproteico chamado DGC (Dystrophin Glycoprotein Complex) (PUTTEN et al, 2012; VÁZQUEZ et al, 2013).

Figura 3. Representação da Distrofina.

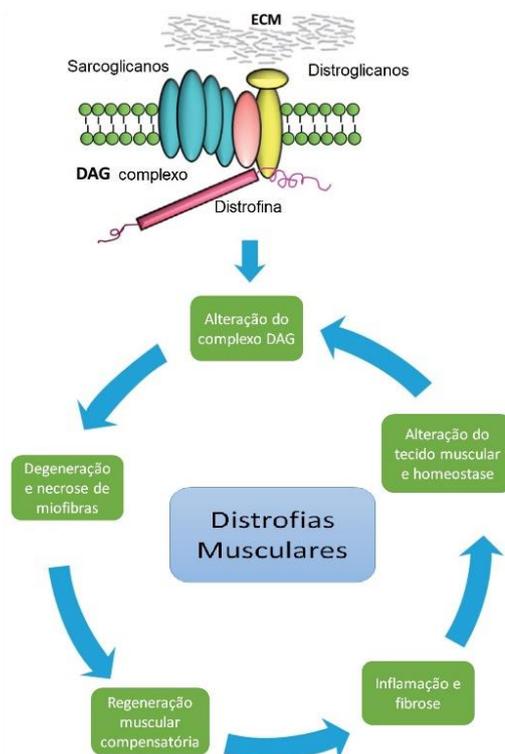


Fonte: adaptada de UNIVERSITÀ VITA - SALUTE SAN RAFFAELE. Distrofia musculare di Duchenne e Becker. Itália, 2017, il.

Quando a distrofina está presente, a distribuição das forças mecânicas é realizada de maneira coordenada nas células musculares, mas quando há uma deficiência dessa proteína, as células são suscetíveis ao estresse mecânico de repetidas contrações musculares resultando em ciclos repetidos de degeneração celular, regeneração e inflamação das fibras musculares e, finalmente, a capacidade de regeneração das células musculares se esgota há infiltração anormal de cálcio, levando à destruição das fibras musculares, as fibras serão substituídas por tecido fibrotico (Fig.4). A falta de distrofina é o principal defeito bioquímico na DMD. Nas biópsias de pacientes com DMD, é possível observar infiltrações de macrófagos e linfócitos, conjuntos de fibras musculares necróticas e fibras imaturas com núcleos centrados e produtos de ciclos de degeneração/regeneração que originam o fenótipo da DMD, resultando em

maior perda de função (JUNG et al, 2012; VÁZQUEZ et al, 2013; ORTEZ et al, 2019; CHARLESTON et al, 2018; LU et al, 2014).

Figura 4. Representação das consequências da distrofia muscular na célula muscular.



Fonte: adaptada de FANZANI A. Muscular dystrophies share pathogenetic mechanisms with muscle sarcomas. Estados Unidos: Massachusetts, 2013.

547 p., il.

2.1.5 Sintomas

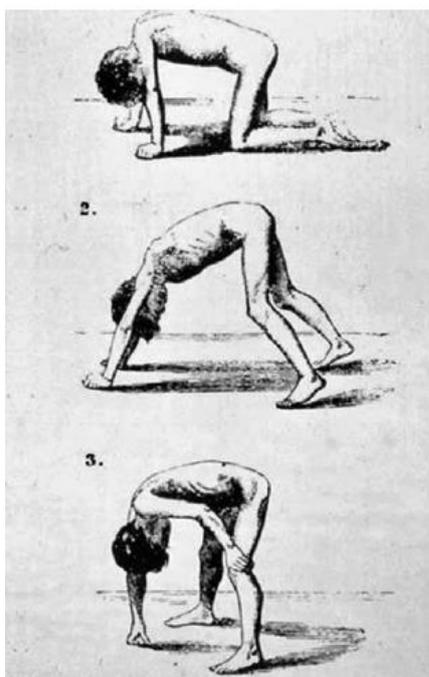
Na história natural clássica dos pacientes com DMD, estabelecida nos sintomas e na progressão da doença, cinco fases foram descritas:

- Fase pré-sintomática (0-2 anos). Inicialmente, o paciente não apresenta manifestações clínicas sugestivas de fraqueza, mas geralmente há um atraso de linguagem e também pode haver um pequeno atraso no desenvolvimento motor, sem anormalidades na marcha.
- Fase ambulatorial inicial (2-4 anos). Ocorrem quedas frequentes de fraqueza, dificuldade em subir escadas sem suporte e coletivamente, a

pseudo-hipertrofia dos músculos gastrocnêmios já pode ser vista. Os pais relatam que seus filhos têm fraqueza cervical nos movimentos de flexão do tronco e para manter o equilíbrio enquanto estão sentados.

- Fase ambulatorial (5-11 anos). Aos cinco anos de idade, os sinais clássicos da doença aparecem: Sinais de Gowers (para adotar a posição bípede, a criança começa a se levantar do chão, está de bruços com os quatro membros, se prepara para se levantar, movendo as mãos no chão, ele se aproxima dos pés e, finalmente, coloca as mãos nas coxas e empurra-se para alcançar a posição bípede) (Fig.5) e o sinal da marcha Trendelenburg ou marcha do pato, devido à fraqueza dos músculos glúteos, além disso se pode ver retrações do tendão de Aquiles e do tendão do bíceps femoral, o que dificulta a caminhada. Aos nove anos, perde a capacidade de levantar-se do chão ou da cadeira e subir escadas, mas a capacidade de passear com aparelhos ortopédicos persiste. Entre as idades de dez e onze anos, começa o uso de uma cadeira de rodas; as contraturas de flexão do pescoço, pés e tornozelos são mais evidentes.

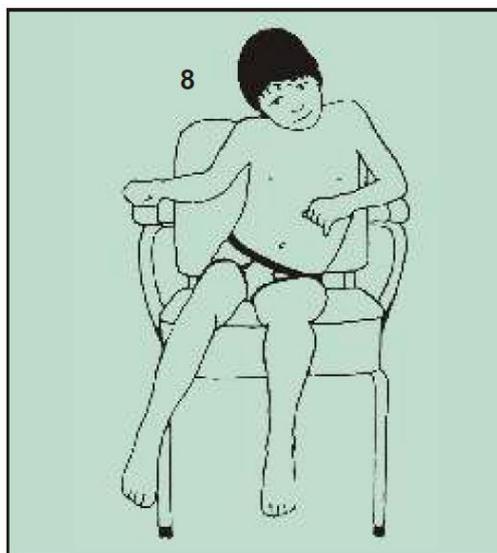
Figura 5. Sinais de Gowers



Fonte: CLÁUDIO S. Claudicação na Criança. São Paulo, 2009. 292 p., il.

- Fase não ambulatório precoce (12 a 16 anos). Há progressão da fraqueza do membro superior, início da escoliose que faz com que a coluna se curve lateralmente e / ou para a frente ou para trás, leva a problemas ortopédicos adicionais à medida que um ombro ou quadril se torna mais alto que o outro, levando a possíveis problemas respiratórios como a cavidade torácica é reduzida, perda da marcha, esta última dependerá de múltiplos fatores, como tipo de mutação, reabilitação, uso de corticosteróides ou outras terapias que modifiquem o tempo de aparecimento da perda da marcha (Fig.6)

Figura 6. Alterações posturais de um paciente com Distrofia Muscular de Duchenne



Fonte: SYLVIA A. Guía para padres de niños con distrofia muscular tipo Duchenne. Ejercicios físicos. Espanha: Barcelona. 2015. 9 p., il.

- Fase não ambulatório tardia (+ 20 anos). Pacientes dependentes de cadeira de rodas, eles são considerados para transferências de um ponto a outro, porque eles não podem mobilizar por si mesmos. A longo prazo, representam complicações mais graves, frequentemente envolvendo os sistemas respiratório, cardiovascular e gastrointestinal, que colocam suas vidas em risco.

Essas fases mostram a progressão da doença e os efeitos colaterais que ela gera nesses pacientes ao longo da vida até atingir a morte (CHAUSTRE et al, 2011; ORTEZ et al, 2019; RYDER et al, 2017). A probabilidade de sobreviver até os 20 anos é de 51,7% (SAN MARTÍN et al, 2018).

A capacidade funcional de acordo com a evolução clínica na DMD foi classificada em uma escala composta por quatro fases (CALHES et al, 2002):

- Fase 1: inicia-se após o diagnóstico até a impossibilidade de dominar a marcha.
- Fase 2: do final da fase 1 até a necessidade de colocação de uma órtese para que o paciente possa prosseguir com a caminhada.
- Fase 3: da deambulação com o auxílio de uma órtese até a impossibilidade de andar com uma órtese.
- Fase 4: incapacidade de andar sozinho com aparelho ortopédico. Uso de prancha ortostática para manter a postura ereta.

No comprometimento cognitivo, embora a DMD seja uma doença muscular, pode causar problemas cognitivos devido à expressão no nível do cérebro de isoformas da distrofina. A distrofina além de sua presença no músculo estriado, é expressa em múltiplos órgãos, incluindo o cérebro, motivo pelo qual pacientes com mutações no gene DMD podem apresentar manifestações clínicas como deficiência intelectual que pode ser encontrada em 20-34% dos casos, atraso cognitivo, dificuldades de aprendizagem, é frequente o déficit seletivo nas habilidades verbais e nas dificuldades de relacionamento - comunicação (0-2 anos), a inteligência verbal geralmente é afetada em maior grau também têm dificuldade em acompanhar seus pares, tanto física quanto cognitivamente. (3-4 anos), distúrbios do espectro do autismo entre outros (CHAUSTRE et al, 2011; VÁZQUEZ et al, 2013; ORTEZ et al, 2019; RODRÍGUEZ, 2020; MUKHERJEE et al, 2018).

2.1.6 Complicações

Na progressão da doença, todos os pacientes desenvolvem complicações respiratórias à medida que a função ventilatória se deteriora junto com a progressão da fraqueza, onde a história natural mostra que em pacientes entre 11 e 20 anos de idade e que não recebem tratamento com corticosteróides, sua

capacidade vital forçada diminui para 60-70%, e com o tempo a tosse é ineficaz e aparece hipoventilação noturna, causando dor de cabeça, cansaço, diminuição do apetite e falta de concentração. A principal causa de morte na DMD é a insuficiência respiratória (CHAUSTRE et al, 2011; RODRÍGUEZ, 2020; SANTOS et al, 2006).

O músculo cardíaco também é afetado em todos os pacientes que sobrevivem por mais tempo, podem ocorrer anormalidades eletrocardiográficas do estágio ambulatorial, as arritmias são observadas em estágios tardios, sendo mais auriculares que ventriculares e é comum encontrar taquicardia em repouso, secundária à diminuição autossômica. O ecocardiograma revela alteração primária da função ventricular esquerda e a patologia está relacionada a outros achados, como necrose na região pósterobasal do ventrículo esquerdo. A morte tem uma chance maior de acontecer entre os 18 e 25 anos por causas cardíacas ou respiratórias (CHAUSTRE et al, 2011; SANTOS et al, 2006).

2.1.7 Diagnóstico

A idade de diagnóstico mais frequente é de 2 a 5 anos (GUERRA et al, 2019; SHIMIZU-MOTOHASHI et al, 2019). O diagnóstico precoce é essencial para o estabelecimento de uma gestão multidisciplinar, mas geralmente é realizado tardiamente (GUERRA et al, 2019). Na ausência de história familiar de DMD, ocorre um atraso de aproximadamente um ano desde o início dos primeiros sintomas até a primeira avaliação por um profissional de saúde e tem um atraso adicional de aproximadamente um ano desde a primeira avaliação até o encaminhamento a um neurologista ou especialista neuromuscular (AARTSMA-RUS et al, 2018). O diagnóstico de DMD pode ser estabelecido por suspeita clínica e história familiar positiva de distrofinopatias (SANTOS et al, 2006; SÁNCHEZ et al, 2019). O reconhecimento dos sinais e sintomas motores típicos iniciais, somando-se ao déficit cognitivo que alguns pacientes podem apresentar, deve alertar a equipe de saúde com o objetivo de reduzir o atraso no diagnóstico em combinação com os auxiliares de diagnóstico (GUERRA et al, 2019; SÁNCHEZ et al, 2019).

A suspeita diagnóstica começa com a observação de: função muscular normal, níveis elevados de creatina quinase (CK) sérica e níveis elevados de

transaminase na produção das enzimas aspartato (AST) e alanina aminotransaminase (ALT) e, que são expressas no músculo e também no tecido hepático (ORTEZ et al, 2019; GUERRA et al, 2019; POGORZELEK, 2018). Os achados miopáticos na eletromiografia são mostrados com elevação intrínseca da fibra muscular, sem alteração evidente do comportamento nervoso. A biópsia muscular em alguns casos é determinada por imuno-histoquímica ou Western Blot da proteína distrofina, mostrando sinais de distrofina caracterizada por necrose e sinais de regeneração muscular, além se for o caso da ausência total de distrofina na DMD (ORTEZ et al, 2019; SÁNCHEZ et al, 2019).

As metodologias atuais para detectar a presença de mutações no gene DMD incluem Multiplex PCR, Southern Blotting, sequenciamento de DNA usando NGS ou Sanger Y MLPA (amplificação da sonda dependente de ligação multiplex) que determina deleções e duplicações. As mutações pontuais (15-10%) são determinadas pelo sequenciamento direto do gene DMD ou pelo exoma (ORTEZ et al, 2019; SÁNCHEZ et al, 2019).

2.1.8 Tratamentos

Considerações sobre a terapêutica da DMD deve ter uma abordagem coordenada e multidisciplinar para promover diferentes tratamentos, assim, alcançar o máximo desempenho em benefício do paciente a fim de otimizar o manejo das manifestações primárias da DMD, bem como de quaisquer complicações secundárias que possam surgir E poder assim preservar a funcionalidade (mobilidade) do paciente, melhorar sua qualidade de vida e aumentar sua longevidade (RAFIA et al, 2002; AGUILAR et al, 2020; MESSINA et al, 2018).

O tratamento da DMD mudou consideravelmente nas últimas décadas, os padrões de atendimento são atualizados, com base em revisões sistemáticas da literatura, discussões de consenso estruturadas com base em casos de especialistas (KORINTHENBERG, 2018).

O tratamento abrangente é sintomático e, acima de tudo, orientado para a prevenção de complicações precoces da doença, juntamente com uma equipe médica especializada, cirurgias ortopédicas e tratamento farmacológico (RAFIA et al, 2002; VÁZQUEZ et al, 2013; ORTEZ et al, 2019). A fisioterapia é um

tratamento fundamental, com o objetivo principal de manter a função muscular e a marcha independente pelo maior tempo possível, retardando o aparecimento de contraturas e escoliose (QUESADA et al, 2019). A fisioterapia respiratória tem um papel muito importante no tratamento da DMD, buscando melhorar a função respiratória desses pacientes, aumentando a mobilidade torácica e a força dos músculos respiratórios, levando a um aumento na qualidade e na expectativa de vida (AGENJO, 2017) (Fig.7). Os fisioterapeutas são treinados para realizar o teste de caminhada de 6 minutos (6MWT) para avaliar a tolerância ao esforço desses pacientes. O 6MWT tem a capacidade de avaliar o exercício em pacientes com doenças respiratórias é o mais reprodutível e melhor tolerado, é um teste de esforço submáximo, relacionado ao consumo máximo de oxigênio e tem as vantagens de não necessitar de equipamentos especiais, de fácil aplicação e sem riscos, soma-se a isso sua capacidade de prever sobrevivência, sua capacidade de objetivar a resposta às intervenções terapêuticas e sua sensibilidade para detectar a progressão da deterioração nas doenças respiratórias crônicas (LISBOA et al, 2008). Os parâmetros respiratórios que são levados em consideração no teste do 6MWT são: a pressão inspiratória máxima (PIM) que é um índice representativo da força global dos músculos inspiratórios e é a medida mais utilizada para sua avaliação e a pressão expiratória máxima (PEM) que é representativo da força dos músculos expiratórios (HERNÁNDEZ et al, 2016; SCLAUSER et al, 2014). A terapia aquática é definida como um procedimento terapêutico no qual as propriedades mecânicas da água serão usadas em combinação com técnicas fisioterapêuticas específicas e intervenções para o tratamento (ARRATIBEL, 2018).

Figura 7. Paciente com distrofia muscular de Duchenne realizando treinamento muscular respiratório



Fonte: JESSIKA, A. R. Fisioterapia Respiratoria en la enfermedad neuromuscular. Distrofia de Duchenne: revisión bibliográfica. España: Almería, 2017. 22 p., il.

2.1.8.1 Corticosteroides

Embora nenhum tratamento curativo esteja disponível atualmente, o uso de corticosteroides retarda a progressão da doença, prolonga a função motora e melhora a qualidade de vida geral em pacientes com diagnóstico de DMD (KIM et al, 2018). O tratamento farmacológico se concentra na terapia com corticosteróides, que tem duas funções principais (COLOMER, 2007):

- a) Favorecer a neoglicogênese que é a formação de glicogênio a partir de proteínas,
- b) Aumentar o catabolismo de proteínas, bem como a perda de nitrogênio na forma de ácido úrico, ao mesmo tempo aumenta a glicemia.

Em 1974, em um estudo clínico de Drachman, foi iniciado o tratamento com o glicocorticóide Prednisona, com um efeito positivo na DMD, prolongando o tempo até a perda da marcha e melhorando a força muscular. Após quase 20 anos, o Deflazacort, um derivado oxazolinico da prednisolona, foi usado, demonstrou ter a mesma eficácia anti-inflamatória, uma eficácia equivalente a

um potencial menor de gerar efeitos adversos que a prednisona (RAFIA et al, 2002; VÁZQUEZ et al, 2013; GUERRA et al, 2019). A dose recomendada pela Academia Americana de Neurologia é 0,75 mg / kg dia de Prednisona e 0,9 mg / kg dia de Deflazacort (VÁZQUEZ et al, 2013).

O início da terapia com corticosteroides é recomendado quando o paciente apresenta um nível estável de função motora, cerca de 4 a 6 anos, quando os pacientes ainda não perderam a capacidade ambulatorial. A medição da densidade óssea e a imunização atualizada são um pré-requisito para o início dos corticosteróides (VERMA et al, 2010). Recomenda-se a administração de corticosteróides juntamente com cálcio e vitamina D para manter a densidade óssea e reduzir o risco de fraturas (NASCIMENTO et al, 2018; VÁZQUEZ et al, 2013; ORTEZ et al, 2019).

A dose de corticosteroide é aumentada à medida que os pacientes crescem, até que os efeitos colaterais não possam mais ser atenuados ou uma dose de 40 mg seja alcançada (NASCIMENTO et al, 2018). Para diminuir os efeitos colaterais, difíceis de administrar, a dose do medicamento deve ser controlada e reduzida em 30% antes do planejamento da retirada. Vários regimes posológicos alternativos têm sido utilizados para o uso diário de anti-inflamatórios, por exemplo, o uso alternado de Prednisona por 10 dias e a interrupção nos próximos 10 dias ou nos primeiros 10 dias do mês (GUERRA et al, 2019). Os estudos também apoiam as conclusões de efeitos adversos clinicamente significativos do tratamento a longo prazo e uma possível divergência na eficácia dos regimes diários ou a longo prazo (MATTHEUS et al, 2016).

Embora os benefícios de corticosteróides sejam óbvios, os efeitos adversos devem ser tidos em consideração, tais como: o aumento do risco de fraturas, o ganho de peso, estatura baixa, câibras, diabetes, insônia, alterações de humor, gastrite, elevada pressão sanguínea, e às vezes síndrome de Cushing (VÁZQUEZ et al, 2013). De acordo com as recomendações apresentadas no CDC (Centers for Disease Control) diretrizes elaboradas em 2010, a gestão rigorosa e padronizada deve ser realizada para os efeitos adversos previsíveis

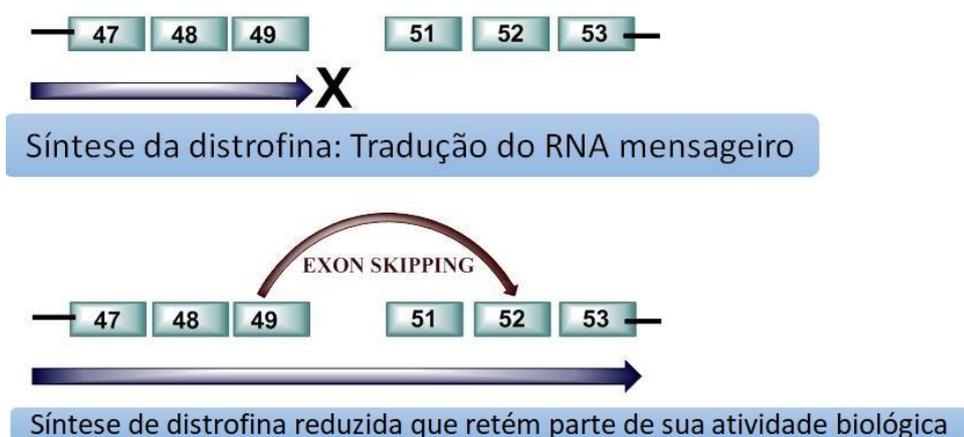
de uso crônico de glicocorticoides, ao fim de maximizar seus efeitos benéficos (GUERRA et al, 2019).

Não há cura para o DMD, as opções de tratamento se concentram no alívio dos sintomas e no gerenciamento de complicações (RYDER et al, 2017). Atualmente, existe uma atitude otimista em relação à DMD devido à melhoria de novos tratamentos que atuam sobre a proteína em falta (NASCIMENTO et al, 2018).

2.1.8.2 Eteplirsen

Novas terapias têm sido desenvolvidas recentemente, especialmente o desenvolvimento do chamado salto de exon ou Exon Skipping (ORTEZ et al, 2019) (Fig.8). O objetivo do tratamento com agentes de salto de exon é restaurar o quadro de leitura DMD por associação com deleções de ocorrência natural a partir das quais eles produzem quantidades reduzidas de distrofinas ligeiramente encurtadas (semelhante ao DMB) e permitir a produção de uma proteína menor, mas parcialmente funcional ou com leve fenótipo para continuar com o quadro de leitura e, portanto, com a expressão da distrofina (LU et al, 2014; GUERRA et al, 2019; LEVIN, 2019).

Figura 8. Exon-skipping



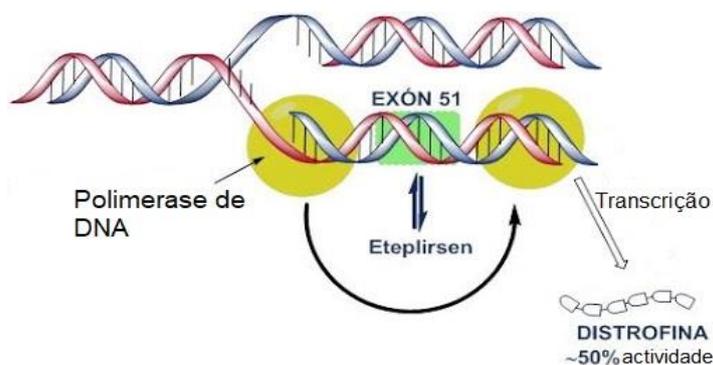
Fonte: adaptada de JOSÉ L. Exon Skipping: Nueva Estrategia

Farmacológica para la Distrofia Muscular de Duchenne. Espanha: Zaragoza, 2013. 3 p., il.

O potencial terapêutico da abordagem salto de exon é apoiada pela história natural de pacientes com DMB, que têm mutações no quadro dos exons centrais da DMD que levam a uma forma encurtada, mas funcional, de distrofina e fenótipo distrófico leve (LEVIN, 2019). A estratégia de salto de exon para tratar DMD surgiu da observação de fibras "reversíveis" no músculo distrófico, onde a distrofina está ausente no sarcolema de miofibra e as fibras reversíveis são fibras positivas para distrofina esporádicas, tipicamente <1% do total, essas fibras reversíveis representam eventos de emendas intrínsecas que "saltam" a mutação e restauram o quadro de leitura, ou levando a uma proteína distrofina internamente depurada, mas funcional (McNALLY, WYATT, 2017).

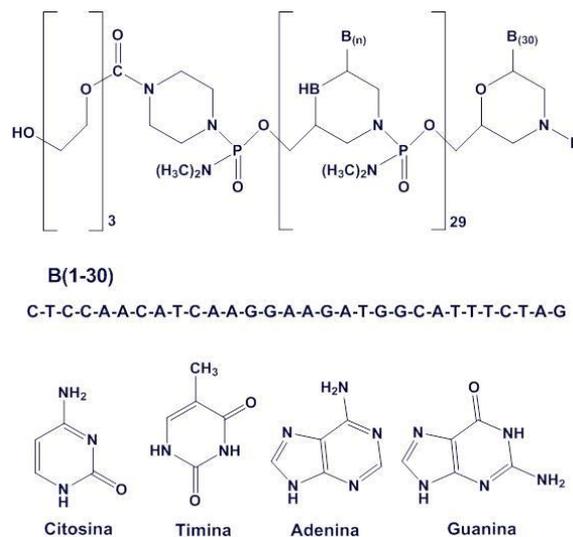
A terapia de salto exônico consiste na intervenção de agentes antisense que, por complementaridade da base, se ligam ao RNA e bloqueiam os locais de reconhecimento de emenda, evitando a inclusão de exons na mutação do RNAm, de modo a gerar um RNAm funcional, restaurando o quadro de leitura que foi interrompido pela mutação. O salto de exon visa permitir a produção interna da proteína distrofina (VÁZQUEZ et al, 2013; UNITED HEALTHCARE COMMERCIAL AND POLICY, 2020). Nesta abordagem, a estrutura de leitura translacional de um gene é restaurada utilizando análogos de ácidos nucleicos sintéticos denominados oligonucleótidos antisense (AO) para interferir com o processamento do RNA pré-mensageiro (RNAm). Os AOs são usados para ligar sequências alvo complementares no pré-RNAm, que influenciam o mecanismo de união para excluir um exon (ou exons) da transcrição final (LIM et al, 2017).

Em novembro de 2016, o FDA (Food and Drug Administration) aprovou o medicamento Eteplirsen em pacientes com uma mutação genética que confirma que a DMD atua no exon 51 (MACAULAY et al, 2017; FERREIRA, 2014). Eteplirsen funciona por hibridização em um local dentro do exon 51, bloqueando estericamente a ligação da maquinaria de emenda e forçando-o a "pular" o exon para corrigir a mutação de deslocamento de quadro. O exon 52 se une ao exon 50, gerando uma versão reduzida, mas ainda funcional, da distrofina e, como resultado, os exons mais distais e descendentes são lidos dentro do mecanismo de tradução da célula (LEVIN, 2019) (Fig.9).

Figura 9. Eteplirsen ou Exondys 51

Fonte: adaptada de JOSÉ, L. T. Prometedor fármaco para la Distrofia Muscular de Duchenne. España: Zaragoza, 2012, il.

O eteplirsen atua por meio de um mecanismo de salto de exon e é específico para a mutação do gene da distrofina (isto é, aqueles suscetíveis ao salto do exon 51), que ocorre em aproximadamente 13% de todos os pacientes com DMD (LUO et al, 2015; ERICKSON et al, 2015). A dose recomendada pela FDA é de 30 mg / kg uma vez por semana, por 30-60 minutos de infusões intravenosas (FERREIRA, 2014; ERICKSON et al, 2015) (Fig. 10). Eteplirsen ou Exondys 51 é um AO da subclasse de oligômero de fosforodiamidato (PMO). PMOs são moléculas sintéticas nas quais os anéis ribofuranosil de um membro encontrados no DNA e RNA naturais são substituídos por um anel morfolino de seis membros. Cada anel morfolino é ligado por meio de uma fração de fosforodiamidato sem carga, em vez da ligação de fosfato carregada negativamente que está presente no DNA e RNA naturais. O eteplirsen contém 30 subunidades ligadas, é projetado para se ligar ao exon 51 do pré-RNA da distrofina e ocultar ou omitir um determinado exon excluído de modo a não alterar o quadro de leitura e produzir uma proteína parcialmente funcional (NATS UNIFESP-Diadema, 2020). O eteplirsen é um dos agentes da terapia gênica que conseguiu superar o desenvolvimento pré-clínico e chegar à fase experimental (NASCIMENTO et al, 2018).

Figura 10. Apresentação do Eteplirsen

Fonte: JOSÉ, L. T. Prometedor fármaco para la Distrofia Muscular de Duchenne. España: Zaragoza, 2012, il.

2.2 AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE

2.2.2 Conceito

A avaliação de tecnologia em saúde (ATS) é um processo sistemático de validação das propriedades e impactos da tecnologia em saúde, que, além de equipamentos, procedimentos e medicamentos, trata de formar conhecimentos que possam ser aplicados para solucionar ou reduzir os problemas da população, que permitem justificar as alternativas de intervenção mais relevantes escolhidas (SILVA, 2011; ALMEIDA, 2012). Todas as tecnologias médicas que compõem a tecnologia em saúde são utilizadas dentro de uma estrutura de apoio técnico e administrativo, onde existe um sistema de informação e organização que se apresenta no próprio setor saúde (MINISTERIO DA SAÚDE, 2009).

2.2.3 Objetivo

O principal objetivo da ATS é fortalecer evidências de qualidade para apoiar a tomada de decisão sobre a incorporação e monitoramento do uso de tecnologias no sistema de saúde em relação aos riscos, eficácia, eficiência, segurança, intervenção, custo-benefício e impacto social, ético e legal. Ações

nessa área são essenciais para o processo de tomada de decisão quanto à incorporação de novas tecnologias e avaliação das já existentes (SILVA, 2011; MINISTERIO DA SAÚDE, 2010).

A ATS é utilizada para subsidiar a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), criada em 2011 no Brasil, que estabeleceu novas regras para a incorporação de tecnologias em saúde no Sistema Único de Saúde (SUS). O SUS distribui medicamentos gratuitos à população, que devem ser incorporados sistemicamente de acordo com a Lei Orgânica da Saúde (LOS). A CONITEC é responsável por assessorar ao Ministério de Saúde na incorporação, alteração ou exclusão de novas tecnologias saúde, bem como na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (ALMEIDA, 2012; MINISTERIO DA SAÚDE, 2016).

A avaliação de dispositivos médicos está integrada a outros conceitos aplicados à Medicina Baseada em Evidências (MBE), que visa aplicar as evidências da pesquisa em saúde na prática nas profissões da área da saúde. A MBE reconhece que a prática clínica tem vários aspectos que dependem, por um lado, do paciente com fatores individuais e, por outro, dos profissionais de saúde com a experiência médica e de sua equipe. A ATS surge como um importante conjunto de métodos, incluindo a incorporação da MBE, cuja principal contribuição é a ênfase na utilização das melhores evidências disponíveis na prática clínica, que estuda as consequências a curto, médio e longo prazo da aplicação das tecnologia em saúde, para a qual são necessárias habilidades para a identificação eficiente de artigos científicos relevantes e familiaridade com os fundamentos da epidemiologia clínica necessária para uma avaliação crítica adequada de métodos e resultados (COURA, 2013).

O que se observa com mais frequência é o processo contínuo de inovações tecnológicas, sendo os principais fatores que influenciam a inovação no setor Saúde a persistência de doenças e deficiências, considerações econômicas e pesquisas que acompanham o desenvolvimento das ciências biomédicas. A tecnologia em saúde geralmente tem um ciclo de vida específico, cada vez que surge uma nova tecnologia, um conjunto complexo de mecanismos se inter-relaciona, ela se difunde, se reconhece e se utiliza, e eventualmente completa

seu ciclo de vida, e ao mesmo tempo será abandonado por uma série de razões (ALMEIDA, 2012; MINISTERIO DA SAÚDE, 2009).

2.2.4 PICO

As diretrizes de prática clínica são estruturadas para responder a questões clínicas. Uma questão clínica deve incorporar uma população, uma intervenção a ser avaliada, um comparador, bem como alguns resultados de interesse. Essa estratégia de formulação de perguntas é conhecida pela sigla PICO [população / intervenção / comparação / resultado (*outcome* em inglês)]. Onde:

- População: são inseridas as características demográficas e clínicas de interesse.
- Intervenção: varia de opiniões de tratamento, procedimentos, testes de diagnóstico a fatores de risco e prognóstico.
- Comparador: quando há uma “intervenção de comparação”.
- Resultados (desfecho): corresponde ao benefício para a saúde do paciente (efeito da intervenção).

Dessa forma, é possível elaborar uma questão delimitada e fundamentada que dará início à investigação (SANABRIA et al, 2015; ROCHA et al, 2014).

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão sistemática para a análise da eficácia do eteplirsen em comparação aos corticosteroides e, assim, poder contribuir para a melhoria do atendimento e das práticas estruturais do SUS em pacientes com diagnóstico de DMD. Onde o desenho da revisão foi baseado na pergunta formulada com a sigla PICO, levando em consideração a população composta por adultos e crianças de qualquer idade, de ambos os sexos, quando aplicável, com diagnóstico positivo para DMD; a intervenção composta de pacientes recebendo terapia medicamentosa com Eteplirsen; a comparação composta apenas de pacientes que receberam corticosteroides; e o desfecho (*outcome*) composto pela capacidade de locomoção, função pulmonar, níveis de distrofina muscular exibidos por pacientes nos Estudos 201-202 (NCT02286947 e NCT02420379) e morte.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar o uso do medicamento eteplirsen como medicamento de primeira escolha para a Distrofia Muscular de Duchenne.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar a relação da efetividade do eteplirsen e sua relação na Distrofia Muscular de Duchenne.
- Comparar os efeitos do eteplirsen vs. corticosteróides na terapêutica da Distrofia Muscular de Duchenne.
- Avaliar o efeito do eteplirsen na capacidade de caminhada, função pulmonar, níveis de distrofina e aumento do número de óbitos.

4 METODOLOGIA

A revisão sistemática para avaliar a eficácia da terapêutica em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne, foi conduzida de acordo com as recomendações da *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (McInnes et al., 2018).

Critério de elegibilidade

Tabela 1 - Estratégia PICO

População	A população do estudo foi composta por adultos e crianças de ambos gêneros com Distrofia Muscular de Duchenne.
Intervenção	Eteplirsén
Comparação	Corticosteroides
Outcome	Capacidade de caminhada, função pulmonar; níveis de distrofina e óbito.

Elaboração pelos autores 2020

Pergunta da Pesquisa

O eteplirsén promove o retardo da Distrofia Muscular de Duchenne melhorando a capacidade de caminhada, função pulmonar e níveis de distrofina e evitando a morte, fraturas e cardiomiopatias provocadas pelos corticosteroides entre em adultos e crianças de ambos gêneros?

Tipos de estudos

Foram incluídas revisões sistemáticas e estudos referente a Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs), cujo delineamento da avaliação abrange pacientes com diagnóstico positivo para Distrofia Muscular de Duchenne e que foram tratados com Eteplirsén versus a terapêutica com corticosteroide. Foram considerados estudos realizados nos idiomas inglês, espanhol e português. Nenhuma restrição em relação ao país ou data de publicação foi imposta.

Tipo de participantes

A população do estudo foi composta por adultos e crianças de ambos os gêneros e com qualquer idade com diagnóstico clínico positivo para Distrofia Muscular de Duchenne

Tipos de intervenções

As intervenções que foram avaliadas incluem o fornecimento de Eteplirsen (grupo intervenção) e administração de corticosteróides (grupo controle).

Tipos de desfechos

Os desfechos primários foram relacionados sobre a avaliação da efetividade do tratamento. Os desfechos secundários serão: (1) regressão da distrofia muscular; (2) fraturas; (3) cardiomiopatias; e, (4) óbito.

Método de busca para seleção dos estudos

A busca na literatura por estudos que comparam a efetividade do Eteplirsen vs. corticosteróides em pacientes com DMD foi realizada usando uma estratégia de busca predefinida em várias bases de dados: MEDLINE (via PubMed), Centre for Reviews and Dissemination (CRD), TRIP database, The Cochrane Library, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Google Scholar. A estratégia de busca combinou termos e sinônimos MESH como cuidados farmacêuticos, serviços farmacêuticos, farmácia clínica, DMD, Duchenne Muscular Dystrophy e outros. Além disso, filtros de pesquisa específicos para ECRs também foram aplicados. Todos os estudos foram cuidadosamente comparados por meio de dupla checagem independente para evitar a inclusão de amostras duplicadas ou sobrepostas. Em casos de sobreposição, o estudo com maior número de casos foi incluído.

Seleção dos estudos

Dois revisores independentes avaliaram os títulos e resumos recuperados para identificar os potenciais artigos para inclusão na revisão sistemática. Após a seleção prévia por título e resumo, ambos os revisores analisaram os artigos remanescentes através da leitura completa. Todo o desacordo foi resolvido

através de discussões até chegar ao consenso. Quando o consenso não foi alcançado entre os dois revisores, a opinião de um terceiro revisor foi solicitada.

Coleta e extração dos dados

Finalmente, com os artigos considerados relevantes selecionados, as informações sobre as características desses estudos (delineamento do estudo, métodos de randomização, população, intervenções e resultados) foram extraídas utilizando o formulário padronizado de coleta de dados.

Risco de viés em estudos individuais

O risco de viés nos estudos individuais selecionados foi avaliado utilizando a ferramenta da Cochrane para avaliação do risco de viés de ECR 2.0 (RoB 2.0). Foram avaliados os seguintes itens de risco de viés: geração da sequência randomizada, sigilo de alocação, cegamento dos pacientes, avaliadores de desfechos e responsável pela análise dos dados, desfechos incompletos, relato seletivo de desfechos e outras fontes de viés.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma doença degenerativa, causada por mutações no gene da distrofina, que retarda a produção da proteína distrofina (KAYE et al, 2015; PUTTEN et al, 2012; JUNG et al, 2012; SANABRIA et al, 2015; ROCHA et al, 2014). Todas as consequências das mutações geram prejuízos ao desenvolver manifestações clínicas muito importantes no crescimento da criança portadora desta doença, caracterizadas como essenciais a perda da marcha e os problemas respiratórios que surgirão devido aos danos às células musculares e tratamento farmacológico com corticosteroides a que esses pacientes são submetidos para atenuar os sintomas que apresentam ao longo da doença. Atualmente existe o Eteplirsen, um novo medicamento que atingiu a fase experimental, tendo resultados muito favoráveis sobre eficácia e segurança em estudos com pacientes com diagnóstico de DMD, o que levou à sua aprovação como medicamento pelos órgãos reguladores nos Estados Unidos.

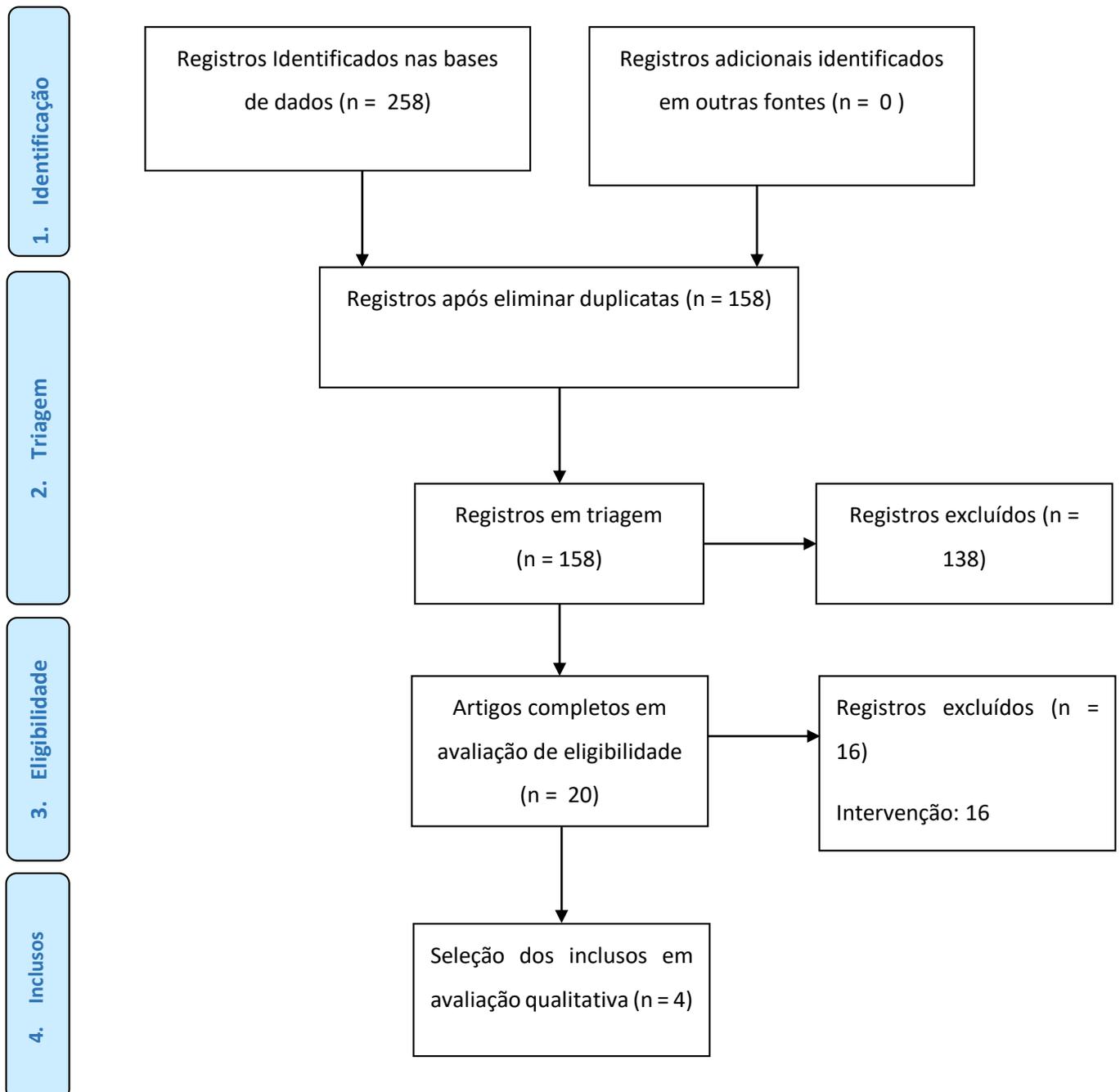
Portanto, com base no exposto, é importante a realização de uma revisão sistemática, para conceder subsídios sobre a atuação do medicamento na regressão da Distrofia Muscular de Duchenne, evitando complicações como perda da marcha, cardiomiopatias, problemas pulmonares até a morte, causada pelo uso constante de corticosteroides em adultos e crianças.

O fluxograma do processo de identificação dos estudos relevantes incluídos na revisão é apresentado na Figura 11. A pesquisa recuperou 258 artigos das bases de dados utilizadas, dos quais 20 foram lidos na íntegra. Após exclusões, quatro estudos foram selecionados (ALFANO et al, 2019; KINANE et al, 2018; MENDELL et al, 2013, MENDELL et al, 2015) que atenderam aos critérios de inclusão.

Os artigos selecionados para esta revisão baseiam-se em dois estudos experimentais com Eteplirsen (NCT02286947 e NCT02420379), em momentos distintos e com enfoque diferente, cuja população tinha entre 7 aos 13 anos, era do sexo masculino e fazia tratamento medicamentoso anterior com corticosteróides. A Tabela 2 apresenta a descrição geral da população em relação aos fármacos eteplirsen e corticosteroides, levando-se em consideração

também a duração do tratamento, o teste do 6MWT, bem como o percentual de pressões pulmonares observáveis (PIM e PEM).

Figura 11 - Diagrama de fluxo da prospecção de estudos comparando a eficácia do Eteplirsen versus Corticosteroides.



Elaboração pelos autores 2020

Tabela 2 - Principais características basais dos pacientes incluídos nos estudos.

	Jerry R. Mendell et al. (2013)		Jerry R. Mendell et al. (2015)		Bernard Kinane et al. (2018)		Lindsay N. Alfano et al. (2019)	
Características	Eteplirsen	Corticosterói de	Eteplirsen	Corticosterói de	Eteplirsen	Corticosterói de	Eteplirsen	Corticosterói de
N	10	4	12	13	12	34	2	10
Idade média	9.1	8.5	9.4	9.5	10	11.25	9.9	9.2
Masculino (%)	100	100	100	100	100	100	100	100
Peso corporal	31.25	30.6	31.57		33	35	39.7	29.9
Altura	125.26	119.3	123.7		123.9	131.2	-	-
Raça	Asiático: 2 Branco: 8	Asiático: 0 Branco: 4	-	-	-	-	-	-
Duração do tratamento (meses)	12	12	36	36	60	60	45	45
6MWT (m) BL	386.1	394.5	363.2	357.6	-	-	293	-
6MWT (m) Final	393.1	334.5	263.1	98.5	-	-	0	-
MIP % BL	-	-	91.7	91.7	91.7	91,7	-	-
MIP% Final	-	-	89.5	80.2*	87.1	72,15*	-	-
MEP % BL	-	-	79.3	79.3	80.7	80.7	-	--

MEP % Final	-	-	74.3	67.8*	69.2	64,5*	-	-
Expressão de distrofina	+29.8 a +60.3%	-9.3 a +7.4%	-	-	-	-	+1.07	+0.08%

N = número de pacientes. 6MWT: *6-Minute Walk Test*; MEP: *maximum expiratory pressure*; MIP: *maximum inspiratory pressure*; BL:

Linha de base * calculado a partir de estatística

Elaboração pelos autores 2020

Os artigos (Alfano et al., 2019; Kinane et al., 2018; J. R. Mendell et al., 2013, Mendell et al., 2015) avaliaram o teste do 6MWT, ele tem sido amplamente utilizado como medida de desfecho na DMD, por ser uma prova que integra a função muscular global e a resistência pulmonar, fazendo uma comparação em termos da distância que pode ser percorrida pelos pacientes na coorte eteplirsén e pacientes na coorte placebo, com avaliações em certas semanas para registrar o progresso. Em um determinado momento durante o estudo (NCT02286947 e NCT02420379), a coorte de placebo mudou para placebo/retardado (placebo/delayed, em inglês) porque esses pacientes começaram a receber eteplirsén na semana 25 do tratamento e, portanto, as diferenças foram avaliadas durante o estudo todo. A Tabela 3 mostra as características dos artigos selecionados.

Tabela 3 - Principais características dos estudos incluídos.

	Jerry R. Mendell et al. (2013)	Jerry R. Mendell et al. (2015)	T. Bernard Kinane et al. (2018)	Lindsay N. Alfano et al. (2019)
Objetivo	Testar a capacidade de eteplirsen de induzir a produção de distrofina e melhorar a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (6MWT).	Avaliação da eficácia e segurança a longo prazo do eteplirsen.	Descrever a função pulmonar avaliada ao longo dos estudos eteplirsen 201/202.	Descrever os resultados de dois pacientes não ambulatoriais com distrofia muscular de Duchenne (DMD).
Tipo de estudo	Artigo sobre EC e duplo cego.	Pesquisa e ECR	Pesquisa e ECR	Pesquisa e ECR.
População	Meninos portadores de DMD, entre 7 e 13 anos, com deleções ao saltar o exon 51 e capacidade de caminhar 200 a 400 m no teste 6MWT.	Pacientes com DMD ambulatorial com idade de 7 a 13 anos. Capazes de caminhar 180 a 440 m no teste 6MWT, mutações confirmadas.	12 pacientes, com idades entre 7 a 13 anos, mutações de distrofina passíveis de saltar o exon 51, com manutenção da terapia com esteróides durante todo o estudo.	10 pacientes com DMD ambulatorial com idade de 7 a 13 anos. Capazes de caminhar 180 a 440 m no teste 6MWT, mutação confirmada.

Intervenção	Eteplirsen (AVI-4658, EXONDY 51).	Eteplirsen	Eteplirsen	Eteplirsen
Comparador	Corticosteróides.	Placebo em pacientes usando corticosteroides por mais de 24 semanas.	Placebo em pacientes usando corticosteroides por mais de 24 semanas.	Placebo em pacientes usando corticosteroides por mais de 24 semanas.
Tempo de seguimento	1 – 24 semanas. 2 – 48 semanas.	36 meses (3 anos).	5 anos.	240 semanas.
Principais desfechos analisados	Produção de distrofina, estabilidade da deambulação. Aumento na distância percorrida no teste de caminhada.	6MWT.	Teste de caminhada de 6 minutos (6MWT), FVC% P, MIP% p e MEP% p.	6MWT, FVC% P, MIP% p e MEP% p, função cardíaca e dos membros superiores, produção de distrofina.
Principais resultados	Eteplirsen restaurou a distrofina nas coortes. A duração, mais que a dose foi responsável pela produção de distrofina, resultando também em	Aos 36 meses, os pacientes tratados com eteplirsen demonstraram uma vantagem estatisticamente significativa de 151m no 6MWT e experimentaram	Decréscimos de 2.3% e 2.6% anualmente para FVC% p e MEP% p, e um aumento anual de 0.6% para MIP% p na coorte tratada com eteplirsen. A história	A produção de distrofina foi confirmada após o tratamento completo. Apesar da perda de deambulação, progressão da doença permaneceram relativamente estáveis.

	estabilidade da deambulação.	uma menor incidência de perda de deambulação.	natural publicada relata declínios anuais de pelo menos 2.7% e 3.8% para MEP% p e MIP% p.	
Limitações	A duração, mais que a dose, foi responsável pela produção de distrofina, resultando também em distrofina da deambulação.	Grupo pequeno, seguimento curto.	Grupo pequeno	Grupo pequeno.

Elaboração pelos autores 2020

No artigo de Jerry R. Mendell et al. (2013) o tratamento com eteplirsen no estudo 201-202 (NCT02286947 e NCT02420379) foi avaliado por 48 semanas, onde no teste de 6 MWT resultou em uma vantagem para os pacientes tratados com eteplirsen com de 67,3 m em relação aos pacientes com tratamento placebo/retardado (placebo/delayed). A produção de distrofina no músculo com DMD também foi avaliada, onde o Eteplirsen resultou em aumento da produção de distrofina em todos os pacientes após pelo menos 24 semanas de tratamento, posteriormente a aqueles pacientes com placebo/retardado (placebo/delayed) que começaram a tomar eteplirsen na semana 25 (12 semanas após a exposição ao eteplirsen) na semana 36 se estabilizaram na produção de distrofina. O benefício clínico do eteplirsen refletiu o tempo necessário para produzir aumentos constantes na distrofina.

O artigo de Jerry R. Mendell et al. (2015) tem uma continuação pelo mesmo autor Jerry R. Mendell et al. (2013) onde a avaliação a longo prazo da eficácia e segurança de Eteplirsen em pacientes tratados com esta droga continua em comparação com controles de idade históricos suscetíveis ao salto do exon 51 que foram tratados com corticosteroides, onde no teste de 6MWT mostrou uma diferença clinicamente relevante de 75 m aos 24 meses e uma diferença significativa e relevante de 151 m aos 36 meses do tratamento . Durante o período de tratamento de 3 anos, 2 dos 12 pacientes tratados com eteplirsen perderam a deambulação no primeiro ano e nenhum depois disso, por outro lado, 6 dos 13 pacientes com controle histórico perderam a deambulação.

Bernard Kinane et al. (2018) avaliariam a parte respiratória no estudo 201-202 (NCT02286947 e NCT02420379), onde se utilizaram três medidas espirométricas FVC (Capacidade Vital Forçada), MIP (Pressão Inspiratória Máxima), MEP (Pressão Expiratória Máxima), para caracterizar as alterações da função pulmonar nos pacientes com DMD que foram tratados com eteplirsen por até 5 anos. MIP e MEP são indicadores de força muscular respiratória, mas estão sujeitos à variabilidade, pois os pacientes com fraqueza muscular, especialmente pacientes muito jovens, podem ter um tempo progressivamente mais difícil para realizar o teste corretamente à medida que a fraqueza muscular progride. A significância das anormalidades é bem compreendida em estágios posteriores com uma diminuição média anual no MIP %p e MEP %p de aproximadamente 4% e CFV %p de aproximadamente 5%. O MEP é o primeiro parâmetro pulmonar a diminuir em pacientes com DMD, portanto, a

estabilidade relativa observada da função muscular respiratória por mais de 3 anos observada neste estudo é uma evidência de apoio importante para a eficácia clínica do eteplirsen além da resistência, deambulação e função muscular medida pelo 6MWT. Quase metade da redução esperada na FVC %p ao ano foi observada em pacientes tratados com eteplirsen (-2,3%) em comparação com os pacientes no estudo de TANGSRUD et al, 2001 onde os pacientes estudados sem qualquer terapia de salto exônico mostraram uma diminuição na FVC %p em 4,2% ao ano; sugerindo a diferença entre os pacientes tratados com eteplirsen e aqueles que não foram submetidos a qualquer tratamento deste tipo. Para pacientes tratados com eteplirsen o aumento anual em MIP %p é de 0,6% e o aumento anual em MEP% p é de 2,6%, em comparação com a pesquisa de FINDER et al, 2017, sobre dados respiratórios anuais na MIP %p é de 2,8% ao ano e na MEP %p é de 2,6% ao ano, sem referência de pacientes tratados com terapia exônica. Pode-se observar que comparado aos resultados do MIP %p entre Kinane (2018) e Finder (2017) tem uma diferença importante, mas o mesmo não pode ser dito do MEP %p, Kinane (2018) descreve que a diminuição MPE% p anual para pacientes tratados com eteplirsen de 2,6% é ligeiramente menor do que a redução de 2,7% (Hahn 1997), 3,1% (Henricson 2017) e 3,6% (Khirani 2014), observada em relatórios publicados de pacientes com DMD mencionado no artigo de Bernard Kinane et al. (2018).

A perda da função pulmonar é secundária à diminuição da força muscular respiratória, por isso é uma das principais causas de morte em pacientes com DMD, mas levando em consideração todos esses dados eles sugerem um impacto positivo do eteplirsen na preservação de função muscular respiratória.

Lindsay N. Alfano et al. (2019), estacaram dois pacientes (gêmeos) dos 12 pacientes nos estudos 201-202 (NCT02286947 e NCT02420379) que pertenciam à coorte eteplirsen, que perderam a deambulação no primeiro ano de tratamento, mas mantiveram relativa estabilidade em medidas não ambulatoriais de progressão da doença. Como esses pacientes (gêmeos) apresentavam DMD progressivamente no início do tratamento, é por isso que experimentaram uma rápida diminuição da deambulação antes da confirmação da produção de distrofina até perderem a deambulação repentinamente. Durante 240 semanas de tratamento com eteplirsen nos estudos agrupados 201 e 202, ambos os pacientes (gêmeos) demonstraram função cardíaca e dos membros superiores e produção de distrofina semelhante à de

10 pacientes ambulatoriais avaliados. Nos estudos 201-202 (NCT02286947 e NCT02420379) relataram expressão de distrofina com um aumento no PDPF (Porcentagem de Fibras Positivas para Distrofina) na semana 24, mas não na semana 12. Esses achados sugerem que um período de tratamento com eteplirsen é necessário antes que um aumento na distrofina possa ser detectado. Portanto, dado que os pacientes (gêmeos) apresentavam a doença mais avançada no início do estudo, não é surpreendente que eles tenham perdido a deambulação no início do estudo. No entanto, sua estabilidade em resultados não ambulatoriais sugere um benefício terapêutico potencial do eteplirsen. Isso é corroborado pela observação de que ambos os pacientes (gêmeos) não deambuladores demonstraram um nível semelhante de novo aumento de distrofina em comparação com pacientes ambulatoriais após 180 semanas de tratamento. As avaliações da função pulmonar mostraram que a FVC %p diminuiu inicialmente e novamente entre as semanas 96 e 120, depois permaneceu estável durante o estudo 201-202 (NCT02286947 e NCT02420379). Os valores de % p da FVC na semana 240 foram 80% e 72% para os pacientes (gêmeo A e gêmeo B), respectivamente, e 92% para a média do estudo ambulatorial.

Foi possível observar uma conclusão a que chegaram os autores dos respectivos artigos (Alfano et al., 2019; Kinane et al., 2018; J. R. Mendell et al., 2013, 2015) sobre as principais variáveis que interferem na progressão da doença em pacientes ambulatoriais com DMD, tornando um aumento mais rápido para a perda da deambulação, as variáveis são: idade, genótipo, distancia no teste 6MWT no início do estudo e uso de corticosteroides, sendo este último amplamente utilizado no tratamento de sintomas, em curto prazo traz benefícios na função motora de pacientes com DMD, mas em longo prazo com aumento de sua dose é muito prejudicial.

Os artigos de Alfano et al., (2019); Kinane et al., (2018); J. R. Mendell et al., (2013, 2015), fornecem evidências dos efeitos das intervenções para pacientes com DMD. Por esse motivo, a preferência por julgar o risco de viés, entendendo qualidade como o grau em que o design, a condução, a análise e a apresentação são adequados para enfrentar os desafios de interpretação dos artigos. Ferramenta utilizada nesta revisão sistemática para avaliação de risco de viés em ECRs baseada no Rob2, onde cada um dos artigos selecionados foi analisado (Fig. 12).

Figura 12. Avaliação do risco de viés nos ECR baseado no RoB 2.

	Jerry R. Mendell et al. (2013)	Jerry R. Mendell et al. (2015)	T. Bernard Kinane et al. (2018)	Lindsay N. Alfano et al. (2019)	
Geração da sequência randomizada	+	+	+	+	
Sigilo de alocação	?	?	?	?	
Cegamento dos pacientes	?	-	-	-	Alto risco
Avaliadores de desfechos e responsável pela análise dos dados	-	-	-	-	Algumas preocupações
Desfechos incompletos	+	+	+	+	Baixo risco
Relato seletivo de desfechos	+	+	+	+	
Outras fontes de viés	?	?	?	?	

Elaboração pelos autores 2020

Observou-se que todos os artigos são estudos randomizados, não detalhando o método utilizado para ocultar a sequência de alocação na intervenção. O artigo de MENDELL et al, (2013), é um estudo CE duplo-cego, mas não foram encontrados detalhes específicos sobre como as informações foram tratadas em relação ao conhecimento pela equipe ou pacientes do cegamento do estudo na parte inicial, os outros artigos (ALFANO et al, 2019; KINANE et al, 2018; MENDELL et al, 2015), não divulgam quaisquer detalhes sobre o cegamento de pacientes ou pessoal responsável pela investigação correspondente. Detalhes sobre o cegamento dos avaliadores não estão descritos nos artigos (ALFANO et al, 2019; KINANE et al, 2018; MENDELL et al, 2013), nenhuma evidência de resultados incompletos foi encontrada nos artigos revisados, eles descreveram apenas dois pacientes (gêmeos) que perderam a deambulação no início do estudo, mas que continuaram o tratamento de forma não ambulatorial.

Essa análise pode contribuir para o desenvolvimento de resultados que correspondam à progressão da doença ou fornecer dados complementares sobre a DMD para poder considerar o Eteplirsén como fármaco de primeira escolha no tratamento da DMD.

6. CONCLUSÃO

A eficácia do tratamento com eteplirsen foi avaliada em uma população cuja história natural tinha como principal exigência o diagnóstico de DMD e a utilização de medicação prévia com corticosteroides, dividida em pacientes que receberam eteplirsen e aqueles que receberam placebo. Os resultados da avaliação foram dados pelos testes de 6MWT, FVC, MIP e MEP, e a alteração na expressão da proteína distrofina. Com todos os resultados lidos nos respectivos artigos, conclui-se que após exposição de pacientes com DMD ao medicamento Eteplirsen, eles apresentaram que a degeneração crônica é evidentemente mais lenta, há aumento da produção de distrofina e melhora significativa no teste do 6MWT, por esse motivo o eteplirsen promove a regressão da distrofia muscular de Duchenne ao melhorar a capacidade de locomoção, a função pulmonar e os níveis de distrofina.

REFERÊNCIAS

- AARTSMA-RUS, A., HEGDE, M., et al., Evidence-Based Consensus and Systematic Review on Reducing the Time to Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy. *The Journal of Pediatrics*, v. 204, p. 305 - 314, jan, 2018.
- AARTSMA-RUS, A., KRIEG, A., FDA Approves Eteplirsen for Duchenne Muscular Dystrophy: The Next Chapter in the Eteplirsen Saga. The Netherlands Published by Mary Ann Liebert, Inc, p. 1 – 3, 2016.
- AGENJO, Jessika. *Fisioterapia Respiratoria en la enfermedad neuromuscular. Distrofia de Duchenne: revisión bibliográfica*. Universidad de Almería Facultad de Ciencias de la Salud. 2017.
- AGUILAR, C., Ramos, L., El estudio de la distrofia muscular de Duchenne: más allá del ángulo médico. *Revista Española de Discapacidad*, v. 8, n. 1, p. 181 – 200, may, 2020.
- ALFANO, L., et al., Long-term treatment with eteplirsen in no ambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy. *United States, Medicine*, v. 98, n. 2, p 1 – 9, 2019.
- ALMEIDA, Patrícia. *Avaliação de tecnologias em saúde como instrumento para a garantia dos direitos humanos*. Faculdade de Direito da Universidade de São Paulo. 2012.
- ARRATIBEL, Lide. *Terapia Acuática y Método Halliwick en Niños con Distrofia Muscular de Duchenne*. Universidad de Valladolid Facultad de Fisioterapia de Soria. 2018.
- BUSHBY, K., FINKEL, R., et al., Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *United Kingdom, The DMD Care Considerations Working Group*, v. 9, p. 77 – 93, jan, 2010.
- CALHES, R., BAUER, C., MONTEIRO, A., *Orientações fisioterapêuticas motoras para pacientes portadores de Distrofia Muscular de Duchenne*. *Fisioterapia Brasil*, Rio de Janeiro v. 3, n. 1, fev, 2002.

COLOMER, J., Utilidad de los corticoides en la distrofia muscular de Duchenne. *Unitat de Patologia Neuromuscular Hospital Sant Joan de Déu. España: Barcelona*, v. 5, n. 2, p. 96 – 99, 2007.

CONNOLLY, A., FLORENCE, J., ZAIDMAN, C., GOLUMBEK, P., et al., *Clinical Trial Readiness in Non-Ambulatory Boys and Men with Duchenne Muscular Dystrophy: Mda – Dmd Network Follow-Up*. United States, Wiley Periodicals, p. 8 – 14, feb, 2016.

COURA, Eduardo. *O Papel da Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) na Retirada de Dispositivos Médicos Obsoletos no Sistema Único De Saúde (SUS)*. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca ENSP. Rio de Janeiro, 2013.

CHARLESTON, J., et al., Eteplirsen treatment for Duchenne muscular dystrophy: Exon skipping and dystrophin production. *American Academy of Neurology*, v. 90, n. 24, p. 2146 – 2154, 2018.

CHAUSTRE, D., CHONA, W., *Distrofia Muscular de Duchenne: Perspectivas desde la rehabilitación*. Colombia, *Revista Med.*, v. 19, n. 1, p. 45 – 55, jun, 2011.

EMERY, A., EMERY, M., *Edward Meryon (1809-1880) and muscular dystrophy*. United Kingdom, *Portraits in Medical Genetics*, v. 30, p. 506 – 511, 1993.

ERICKSON, D., CHARLESTON, J., et al., *Induction and Inhibition of Human Cytochromes P450 by Eteplirsen, a Phosphorodiamidate Morpholino Oligomer (PMO)*. Serepta Therapeutics, Inc., Cambridge, 2015.

ESCOBAR, R., LUCERO, N., *Escala de evaluación funcional de extremidades superiores en niños con Distrofia Muscular de Duchenne y Atrofia músculo espinal*. *Revista Chilena de Pediatría, Sociedad Chilena de Pediatría*, p. 1 – 7, jul, 2016.

FERNANDES, L., et al., *Elaboração e confiabilidade da escala funcional do subir e do descer escada para Distrofia Muscular de Duchenne*. *Revista Brasileira de Fisioterapia, São Carlos*, v. 14, n. 6, p. 518 – 526, nov/dez, 2010.

FERREIRA, Bruno. *Efeito da Ausência da Distrofina Muscular na Atuação do Sistema Estomatognático - Análise Eletromiográfica, Eficiência Mastigatória, Espessura Muscular e Força de Mordida Molar Máxima*. Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2014.

FINDER, J., et al., Pulmonary Endpoints in Duchenne Muscular Dystrophy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 196, n. 4, 2017.

GUERRA, M., SUÁREZ, F., GARCÍA, R., AYALA, P., Distrofia Muscular de Duchenne/Becker. Bogotá, *Sociedad Colombiana de Pediatría*, v. 52, n. 1, p. 8 – 14, 2019.

HERNÁNDEZ, E., et al., Medidas de presión inspiratoria y espiratoria máxima en sujetos activos y sedentarios. Colombia, *Revista Facultad de Medicina*, v. 64, p. 47 – 52, 2016.

JUNG, I., CHAE, J., et al., The Correlation Analysis of Functional Factors and Age with Duchenne Muscular Dystrophy. *Seoul National University College of Medicine, Korea: Seoul*, v. 36, p. 22-32, 2012.

KASPER, Dennis. *Harrison Principios De Medicina Interna*. Edición: 19, Editorial: Mc Graw Hill Castellano, 2015.

KAYE, E., MENDELL., J. et al, Eteplirsén, a Phosphorodiamidate Morpholino Oligomer (PMO) for the treatment of Duchenne muscular dystrophy (DMD): 3.2-year update on six-minute walk test (6MWT), pulmonary function testing (PFT), and safety. Cambridge, *European Journal of Paediatric Neurology* v. 19, p. 1 – 150, 2015.

KIM, J., et al., A New Functional Scale and Ambulatory Functional Classification of Duchenne Muscular Dystrophy: Scale Development and Preliminary Analyses of Reliability and Validity. Department of Rehabilitation Medicine, *Seoul National University College of Medicine, Korea*, v. 42, n. 5, p. 690 – 701, 2018.

KINANE, T., et al., Long-Term Pulmonary Function in Duchenne Muscular Dystrophy: Comparison of Eteplirsén-Treated Patients to Natural History. United States, *Journal of Neuromuscular Diseases*, v. 5, p. 47 – 58, 2018.

KORINTHENBERG, R., A new era in the management of Duchenne muscular dystrophy. *Developmental Medicine & Child Neurology, Germany*, v. 61, n. 3, p. 292 – 297, mar, 2018.

LEVIN, A., Treating Disease at the RNA Level with Oligonucleotides. *The New England Journal of Medicine*, n. 380, p. 57 – 70, jan, 2019.

LIM, K., MARUYAMA, R., YOKOTA, T., Eteplirsen in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Canada, Drug Design, Development and Therapy*, v. 11, p. 533 – 545, 2017.

LISBOA, C., et al., La prueba de caminata en seis minutos en la evaluación de la capacidad de ejercicio en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Revista Médica de Chile*, v. 136, p. 1056 – 1064, 2008.

Lu, Q., Cirak, S., Partridge T., What Can We Learn From Clinical Trials of Exon Skipping for DMD?. *Molecular Therapy—Nucleic Acids, The American Society of Gene & Cell Therapy*, v. 3, p. 152 – 155, 2014.

LUO, G., GAST, M., et al., Assessments of Hepatic Metabolism, Protein Binding and Transporter Interactions for Eteplirsen. *Serepta Therapeutics, Inc., Cambridge*, 2015.

MACAULAY, R., EVANS, J., The FDA Approval of Eteplirsen – Necessary Flexibility or a Worrying Precedent?. *United Kingdom: London, Neurological Disorders – Health Care Use & Policy Studies*, v. 20, p. 399 – 811, 2017.

MACHADO, M., CONCEIÇÃO, G., et al., Qualidade de Vida de Pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne: Revisão Sistemática. *Revista Interdisciplinar de Estudos em Saúde da UNIARP*, v. 9, n. 2, p. 240 – 251, 2019.

MACHADO, M., RIBEIRO, J., CARDOSO, A., COSTA, D., Perfil epidemiológico e funcional de pacientes com distrofia muscular de Duchenne atendidos em clínicas de fisioterapia na cidade de Aracaju. *Interfaces Científicas - Saúde e Ambiente, Aracaju*, v.1, n. 2, p. 21 – 32, fev, 2013.

MARANHÃO-FILHO, P., VINCENT, M., Guillaume-Benjamin Duchenne: a miserable life dedicated to science. *Brasil: Rio de Janeiro, Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 77, n. 6, p. 442 – 444, 2019.

MATTHEWS, E., et al., Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *The Cochrane Collaboration Published by John Wiley & Sons, Ltd.* N. 5, p. 1 – 116, 2016.

McNALLY, E., WYATT, E., Mutation-Based Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy: Antisense Treatment Arrives in the Clinic. *Circulation*, v. 136, n. 11, p. 979 – 981, 2017.

MESSINA, S., LUCA, G., Clinical management of Duchenne muscular dystrophy: the state of the art. *Neurological Sciences*, v. 39, n. 11, p. 1837 – 1845, nov, 2018.

MENDELL, J., et al., Eteplirsen for the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy. *American Neurological Association*, v. 74, p. 637 – 647, 2013.

MENDELL, J., et al., Longitudinal Effect of Eteplirsen versus Historical Control on Ambulation in Duchenne Muscular Dystrophy. *American Neurological Association*, v. 79, p. 257 – 271, 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Avaliação de Tecnologias em Saúde Ferramentas para a Gestão do SUS. Secretaria-Executiva, Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento, Brasília, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Entendendo a incorporação de tecnologias em saúde no SUS. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, Brasília, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Ciência e Tecnologia, Brasília, 2010.

MORA, C., RIVERA, J., La reconstrucción del sentido en madres de niños con una enfermedad degenerativa. *Estudios Sociológicos XXXVII*, México, v. 111, p. 753 – 783, 2019.

MORALES, G., MÉNDEZ, A., RIVERO, R., SÁNCHEZ, M., Distrofia Muscular Progresiva. *Revista del Hospital Juárez de México*, v. 60, n. 1, p. 30 – 37, 2002.

MOXLEY, R., ASHWAL, S., PANDYA, S., et al., Practice Parameter: Corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. United Kingdom, *American Academy of Neurology*, v. 13, n. 20, p. 13 – 20, 2005.

MUKHERJEE, S., ROY, M., GUHA, G., PRASAD S., Mutation Location and Cognitive Impairment in Duchenne Muscular Dystrophy. India, *Journal Neurosciences Rural Practice*, v. 9, n. 3, p. 410 – 413, jul-sep, 2018.

NAKAMURA, A., Mutation-Based Therapeutic Strategies for Duchenne Muscular Dystrophy: From Genetic Diagnosis to Therapy. Japan, Journal of Personalized Medicine, v. 9, n. 16, p. 1 – 21, 2019.

NASCIMENTO, A., et al., Consenso para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con distrofia muscular de Duchenne. España, Sociedad Española de Neurología, Neurología, p. 1 – 13, 2018.

NATS UNIFESP-Diadema, Eteplirsena (Exondys®) Indicação: Distrofia Muscular de Duchenne. Conselho Nacional de Justiça, São Paulo, p. 1 – 28, 2020.

ORTEZ, C., NATERA, D., et al., Avances en el Tratamiento de la Distrofia de Duchenne. Universidad de Barcelona, España, v. 79, n. 3, p. 77 – 81, 2019

POGORZELEK, Ludmila. Influencia de la Hidroterapia en Pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne. Revisión sistemática. Universidad de Almería Facultad de Ciencias de la Salud. 2018.

PUTTEN, M., HULSKER, M., et al., The Effects of Low Levels of Dystrophin on Mouse Muscle Function and Pathology, Department of Human Genetics, Leiden University Medical Center, The Netherlands: Leiden, v. 7, n. 2, p. 1 – 13, 2012.

QUESADA, M., ESQUIVEL, N., ROSALES, J., Distrofia muscular de Duchenne: diagnóstico y tratamiento Duchenne muscular. Revista Médica Sinergia, v. 4, n. 12, dic, 2019.

RAFIA, S., PASCUAL, S., MARTÍNEZ, M., PASCUAL, I., Efecto de los corticoides en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne, España: Madrid, Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, v. 57, n. 6, p. 518 – 523, 2002.

ROCHA, M., GARCIA, M., A elaboração da pergunta adequada de pesquisa. Brasil, Sociedade Brasileira de Pediatria, Residência Pediátrica, v. 4, n. 2, p. 53 – 56, 2014.

RODRÍGUEZ, Martín. Calidad de vida en pacientes con distrofia muscular de Duchenne. Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de La Laguna, 2020.

ROSALES, Mariana., Diagnostico de Pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne y Miocardiopatía. Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., 2003.

RYDER, S., et al., The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne Muscular Dystrophy: an evidence review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, United Kingdom, v. 12, n. 79, p. 1 – 21, 2017.

SAN MARTÍN, P., SOLÍS, F., CAVADA, G., Sobrevida de pacientes con distrofia muscular de Duchenne. *Revista Chilena de Pediatría*, v. 89, n. 4, p. 477 – 483, 2018.

SANABRIA, A., et al., Sistema GRADE: metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. España, *Atención Primaria*, v. 47, n. 9, p. 48 – 55, 2015.

SÁNCHEZ, A., MARIÑO, N., et al., Distrofia muscular de Becker con duplicación en el exón 5 del gen DMD. *Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud – FUCS*, v. 28, n. 2, p. 116 – 120, 2019.

SANTOS, N., MORAES M., et al., Perfil clínico e funcional dos pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne assistidos na Associação Brasileira de Distrofia Muscular (ABDIM). *Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, Revista Neurociências*, v. 14, n. 1, p. 15 – 22, 2006.

SCLAUSER I., et al., Reference values for maximal inspiratory pressure: A systematic review. *Can Respiratory*, v. 21, n. 1, p. 43 – 50, 2014.

SHIMIZU-MOTOHASHI, Y., KOMAKI, H., et al., Restoring Dystrophin Expression in Duchenne Muscular Dystrophy: Current Status of Therapeutic Approaches. *Journal of Personalized Medicine*, v. 9, n. 1, p. 1 – 14, 2019.

SILVA, M., Evaluación de Tecnologías Sanitarias: La Experiencia en el Ministerio De Salud De Brasil. *Revista peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, v. 28, n. 3, p. 548 – 551, 2011.

SYED, Y., Eteplirsén: First Global Approval. New Zealand: Auckland, Springer International Publishing Switzerland, p. 699- 704, nov, 2016.

TANGSRUD. S., et al., Lung function in children with Duchenne's muscular dystrophy. *Respiratory Medicine*, v. 95, p. 898 – 903, 2001.

THOMAS, J., ALVIN, D., BERTONI, C., High Throughput Screening in Duchenne Muscular Dystrophy: From Drug Discovery to Functional Genomics. *University of California Los Angeles, Estados Unidos*, v. 3, p. 752 – 780, 2014.

UNITED HEALTHCARE COMMERCIAL MEDICAL BENEFIT DRUG POLICY, Exondys 51 (Eteplirsén). United HealthCare Services, Inc., p. 1 – 4, 2020.

VÁZQUEZ, N., IBARRA, F., et al., Diagnóstico y tratamiento con esteroides de pacientes con distrofia muscular de Duchenne: experiencia y recomendaciones para México. *Revista de Neurología*, v. 57, n. 10, p. 455 – 462, 2013.

VERMA, S., ANZISKA, Y., CRACCO, J., Review of Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) for the Pediatricians in the Community. *Clinical Pediatrics*, New York, United States, v. 49, n. 11, p. 1011 – 1017, 2010.