



# Uso dos Corticóides no Tratamento da Distrofia Muscular de Duchenne

DAVID FEDER

Professor titular de Farmacologia da Faculdade de Medicina da Fundação do ABC. Preceptor do Ambulatório de Medicina Geral e Familiar da Universidade Federal de São Paulo.

ANA LÚCIA LANGER

Médica pediatra do Hospital Israelita Albert Einstein e do Centro de Estudos do Genoma Humano. Vice-presidente da ABDIM (Associação Brasileira de Distrofia Muscular) e da AADM (Associação dos Amigos dos Portadores de Distrofia Muscular).

(0,75mg/kg) or deflazacort (0,9mg/kg). Corticosteroids is associated with an increase in muscle mass, slower rate of muscle degeneration, increase the age of loss of deambulation and increase of respiratory and cardiac function. However the drug is associated with significant side effects. DMD boys treated with deflazacort had less side effects except cataract. The use of intermittent therapy (10 days on and 10 days off) or high dose weekly of corticosteroids presented less side effects. Benefits and side effects of corticosteroids therapy need to be monitored.

## RESUMO

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma doença recessiva ligada ao cromossomo X, caracterizada por progressiva fraqueza dos músculos esqueléticos e desencadeada pela ausência da distrofina, uma proteína que confere estabilidade à membrana celular. Até que a terapia molecular possa ser obtida, somente os corticóides, dentre todas as drogas estudadas, aumentaram temporariamente a função muscular. São utilizados os seguintes corticóides: prednisona e prednisolona (0,75mg/kg) e deflazacort (0,9mg/kg). Os corticóides aumentam a massa muscular, retardam a velocidade de degeneração muscular, aumentam o tempo de deambulação e também a capacidade respiratória e cardíaca. No entanto, os esteróides desencadeiam diversos efeitos colaterais. O deflazacort causa menos efeitos colaterais, exceto a catarata. O uso de doses intermitentes (10 dias com e 10 dias sem a droga) ou altas doses semanais causam menores efeitos colaterais. Os efeitos benéficos e colaterais dos corticóides precisam ser monitorizados de perto.

## SUMMARY

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is an X-linked recessive disorder characterized by progressive weakness of skeletal muscle as a result of a lack of dystrophin, a sarcolemmal protein that confers stability to the muscle membrane. Of all of the therapeutic drugs studied in Duchenne muscular dystrophy, only corticosteroids seem to have the potential for providing interim functional improvement for boys while awaiting curative molecular therapy. Steroids has been show to preserve muscle function in DMD: prednisone or prednisolone

## Introdução

A distrofia muscular de Duchenne é uma doença genética, ligada ao cromossomo X (17). A doença tem distribuição universal, atingindo um em cada 3.500 nascidos do sexo masculino (3). Manifesta-se ao redor dos quatro a cinco anos de idade, com quedas freqüentes e redução da força muscular nas pernas. Em geral ocorre a parada de deambulação entre sete e 12 anos (3), sendo que os adolescentes e os adultos jovens apresentam manifestações respiratórias e cardíacas. A introdução do BIPAP (10) e das drogas cardiovasculares, como os inibidores da ECA e betabloqueadores (13), tem contribuído para o aumento da sobrevida, com maior qualidade de vida.

A descoberta do gene da distrofina permitiu um avanço significativo no conhecimento das alterações do músculo distrófico (12). A distrofina é uma proteína que faz parte da estrutura da membrana celular. A ausência desta proteína acarreta uma série de eventos, que irão culminar com a degeneração muscular progressiva e fibrose dos músculos (12). Apesar do otimismo com relação à possibilidade de tratamento com terapia gênica e(ou) células-tronco, há ainda um longo caminho até que este tratamento esteja disponível para utilização clínica. Os conhecimentos das alterações fisiopatológicas envolvidas, desde a ausência da distrofina até a fibrose muscular, permitiram identificar drogas promissoras para aumentar a força muscular ou retardar a evolução da doença, a maioria delas ainda sob estudos experimentais (12).

O uso dos corticóides se iniciou no final da década de 60, com relatos de melhora da força muscular com a utilização da droga em altas doses, por períodos curtos. Ao longo destes anos o uso dos corticóides se consolidou como o melhor tratamento existente, segundo a maioria dos consensos (5, 15). No Brasil há muitos pacientes que ainda não recebem corticóides, provavelmente por desconhecimento dos profissionais e pela pouca divulgação do tema. O objetivo deste artigo é revisar as principais informações relacionadas com o uso dos corticóides, as principais drogas utilizadas, os esquemas de tratamento preconizados e os efeitos colaterais.

### Farmacologia dos corticóides e mecanismo de ação na distrofia muscular de Duchenne

Os corticóides ou corticosteróides, ou também chamados esteróides, são hormônios produzidos pela supra-renal. No tratamento da distrofia de Duchenne são usados os glicocorticóides — a prednisona, a prednisolona e o deflazacort (5). Em doses farmacológicas apresentam efeito imunossupressor e antiinflamatório. O mecanismo de ação dos corticóides na distrofia de Duchenne é desconhecido, mas há inúmeras teorias para explicar a sua ação (15, 16):

- Efeito positivo dos esteróides na miogênese.
- Efeitos anabólicos positivos, resultando em aumento da massa muscular.
- Estabilização da membrana da fibra muscular.
- Atenuação da necrose muscular, sendo este efeito controverso.
- Efeito na concentração intracelular do cálcio.
- Aumento da expressão da distrofina.
- Aumento da utrofina, proteína análoga à distrofina cuja superexpressão poderia reduzir o efeito da ausência da distrofina.
- Redução do processo inflamatório no músculo.
- Aumento dos níveis musculares de creatina e taurina.
- Interferência na transmissão neuromuscular.
- Alteração dos níveis de RNAm dos genes do sistema imune.
- Efeito imunossupressor, com redução das células mononucleares, em particular das células CD8. Este é um mecanismo pouco improvável, visto que a azatioprina, que apresenta o mesmo mecanismo de ação, não tem capacidade de retardar a evolução da doença.

### Crítérios de avaliação dos benefícios do tratamento com corticóides

O objetivo primário da utilização dos corticóides é o aumento da força muscular. A medida de força muscular segue um protocolo estabelecido internacionalmente (19);

**A** distrofia muscular de Duchenne é uma doença genética, ligada ao cromossomo X que manifesta em meninos ao redor dos quatro a cinco anos de idade, com quedas freqüentes e redução da força muscular nas pernas

outros pesquisadores avaliam a distância caminhada em relação ao tempo, o tempo em levantar do chão, a capacidade de subir escadas e a perda da capacidade de deambular (19). Com o aumento do número de pacientes utilizando corticóides, outros parâmetros têm sido estudados, como a capacidade respiratória, a avaliação cardíaca e o grau de progressão da escoliose.

### Prednisona

A prednisona é o corticóide mais utilizado no tratamento da distrofia muscular de Duchenne. O preço mais baixo e o acesso à droga no Sistema Único de Saúde são pontos positivos para a sua escolha. O aumento da força muscular e a manutenção da deambulação por maior tempo têm sido observados em diferentes estudos (2, 4, 5, 7, 14, 15, 19). As crianças que utilizam a droga mais precocemente apresentam melhores resultados (8, 14).

No momento são considerados válidos os seguintes esquemas de tratamento:

- Dose diária: dose diária de 0,75mg/kg de peso (4).
- Dose intermitente: dose diária de 0,75mg/kg de peso por 10 dias, com 10 dias de interrupção do medicamento (2, 11).
- Dose alta semanal: 5mg/kg/dia, por dois dias consecutivos da semana (sábado e domingo, por exemplo) (7).

Não há consenso na literatura sobre a vantagem de um ou outro esquema em longo prazo. A utilização dos esquemas b e c se acompanha de menor incidência de efeitos colaterais (7, 11). Os efeitos colaterais mais freqüentes dos corticóides são: aumento do apetite, aumento de peso, obesidade troncular, retenção de líquidos, osteoporose, baixa estatura, hipertensão e diabetes *mellitus* (19). A maioria destes efeitos pode ser controlada ou minimizada com a utilização de dieta pobre em sal, seleção de alimentos hipocalóricos, dieta rica em cálcio e vitamina D, etc. (5).

A prednisolona tem equivalência terapêutica à prednisona e pode ser utilizada na mesma dose e nos mesmos esquemas terapêuticos, com resultados e efeitos colaterais semelhantes (7, 8).

### Deflazacort

O deflazacort é uma forma de esteróide sintética, derivado da prednisona, capaz de aumentar a força na distrofia muscular de Duchenne (3, 4, 6, 9, 15, 19). O maior custo da droga e a sua não-liberação em alguns países, como os EUA, contribuem para a sua menor utilização e menor realização de estudos clínicos. A equivalência terapêutica do deflazacort é de 1,2mg para 1mg de prednisona (19). A dose preconizada em pacientes com Duchenne é de 0,9mg/kg de peso/dia (4). Os resultados positivos do deflazacort são equivalentes

aos obtidos com a prednisona (5). Os efeitos colaterais apresentam incidência menor, com exceção da catarata, cuja incidência é superior em usuários de deflazacort (19).

## Efeito dos corticóides na evolução da escoliose e nas funções respiratória e cardíaca

Além de aumentar a força muscular, os autores têm descrito retardo na evolução da escoliose nos meninos tratados com corticóides (1, 20), retardo do aparecimento da cardiopatia (18) e aumento da capacidade vital (3, 9).

## Conclusão

Na ausência de uma terapêutica curativa, os corticóides são as drogas de eleição para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne. O início precoce do tratamento melhora a evolução da doença. O uso de corticóides aumenta a força muscular, prolonga a deambulação, reduz a evolução da escoliose e da doença cardíaca e aumenta a capacidade pulmonar. Os efeitos colaterais dos corticóides não são desprezíveis, mas há esquemas terapêuticos que podem minimizar os efeitos deletérios. Uma boa monitorização de perto dos efeitos positivos e colaterais e uma boa orientação ao paciente e familiares contribuem para uma boa resposta terapêutica.

## REFERÊNCIAS

1. ALMAN, B.A.; RAZA, S.N. & BIGGAR, W.D. — Steroid treatment and the development of scoliosis in males with Duchenne muscular dystrophy. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 86-A(3): 519-24, 2004.
2. BEENAKKER, E.A.; FOCK, J.M. *et al.* — Intermittent prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy: a randomized controlled trial. *Arch. Neurol.*, 62(1): 128-32, 2005.
3. BIGGAR, W.D.; GINGRAS, M. *et al.* — Deflazacort treatment of Duchenne muscular dystrophy. *J. Pediatr.*, 138(1): 45-50, 2001.
4. BONIFATI, M.D.; RUZZA, G. *et al.* — A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*, 23(9): 1344-7, 2000.

5. BUSHBY, K.; MUNTONI, F. *et al.* — Report on the 12<sup>th</sup> ENMC international Workshop. Treatment of Duchenne muscular dystrophy: defining the gold standards of management in the use of corticosteroids. 2-4 April 2004, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul. Disord.*, 14(8-9): 526-34, 2004.
6. CAMPBELL, C. & JACOB, P. — Deflazacort for the treatment of Duchenne dystrophy: a systematic review. *BMC Neurol.*, 3(1): 7-17, 2003.
7. CONNOLLY, A.M.; SCHIERBECKER, J. *et al.* — High dose weekly oral prednisone improves strength in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.*, 12(10): 917-25, 2002.
8. DUBOWITZ, V.; KINALI, M. *et al.* — Remission of clinical signs in early Duchenne muscular dystrophy on intermittent low-dosage prednisolone therapy. *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, 6(3): 153-9, 2002.
9. DUBROVSKY, A.L.; DE VITO, E. *et al.* — Deflazacort treatment and respiratory function in Duchenne muscular dystrophy, abstract. *Neurology*, 52(Suppl. 2): A544, 1999.
10. GOMEZ-MERINO, E. & BACH, J.R. — Duchenne muscular dystrophy: prolongation of life by noninvasive ventilation and mechanically assisted coughing. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, 81(6): 411-5, 2002.
11. KINALI, M.; MERCURI, E. *et al.* — An effective, low-dosage, intermittent schedule of prednisolone in the long-term treatment of early cases of Duchenne dystrophy. *Neuromuscul. Disord.*, 12(Suppl. 1): S169-74, 2002.
12. KHURANA, T.S. & DAVIES, K.E. — Pharmacological strategies for muscular dystrophy. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2(5): 379-90, 2003.
13. MC NALLY, E.M. & TOWBIN, J.A. — Cardiomyopathy in Muscular Dystrophy Workshop. 28-30 September 2003, Tucson, Arizona. *Neuromuscul. Disord.*, 14(7): 442-8, 2004.
14. MERLINI, L.; CICOGNANI, A. *et al.* — Early prednisone treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*, 27(2): 222-7, 2003.
15. MOXLEY, R.T., 3<sup>rd</sup>; ASHWAL, 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. *Neurology*, 64(1): 13-20, 2005.
16. MUNTONI, F.; FISHER, I. *et al.* — Steroids in Duchenne muscular dystrophy: from clinical trials to genomic research. *Neuromuscul. Disord.*, 12(Suppl. 1): S162-5, 2002.
17. NOWAK, K.J. & DAVIES, K.E. — Duchenne muscular dystrophy and dystrophin: pathogenesis and opportunities for treatment. *EMBO Rep.*, 5(9): 872-6, 2004.
18. SILVERSIDES, C.K.; WEBB, G.D. *et al.* — Effects of deflazacort on left ventricular function in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am. J. Cardiol.*, 91(6): 769-72, 2003.
19. WONG, B.L. & CHRISTOPHER, C. — Corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy: a reappraisal. *J. Child. Neurol.*, 17(3): 183-90, 2002.
20. YILMAZ, O.; KARADUMAN, A. & TOPALGLU, H. — Prednisolone therapy in Duchenne muscular dystrophy prolongs ambulation and prevents scoliosis. *Eur. J. Neurol.*, 11(8): 541-4, 2004.

## ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

PROF. DAVID FEDER  
Rua dos Democratas, 461/Apto. 24  
04305-000 — São Paulo-SP  
E-mail: david-feder@uol.com.br  
Site: <http://www.distrofiamuscular.net>

**ALGINAC® comprimidos revestidos** (cianocobalamina, cloridrato de piridoxina, nitrato de tiamina, diclofenaco sódico) Composição: Vitamina B12 (cianocobalamina) 1000 mcg, Vitamina B6 (piridoxina) 50 mg, Vitamina B1 (tiamina) 50 mg, Diclofenaco sódico 50 mg. Indicações: Anti-inflamatório com ação analgésica. Antineurítico. Nas lombalgias, cervicalgias, braquialgias, radiculite, neuropatias periféricas de etiopatogenia diversa, neuralgias faciais, neuralgia do trigêmeo, neuralgia intercostal, neuralgia herpética, neuropatia alcoólica, neuropatia diabética, síndrome do túnel do carpo, fibromialgia, espondilite. Contra-indicações: Hipersensibilidade a qualquer dos componentes da fórmula. Policitemia vera. Porfiria aguda. A vitamina B12 não deve ser utilizada na doença precoce de Leber (atrofia hereditária do nervo óptico). Úlcera péptica, gastrites e duodenites. Em pacientes cujas crises de asma brônquica, urticárias ou rinite são desencadeadas ou agravadas pelo uso de salicilatos e outros medicamentos inibidores da síntese de prostaglandinas. Discrasias sanguíneas, estados hemorrágicos e lesões hepáticas. Precauções e Advertências: Controle periódico de hemograma, função renal e hepática. Não deve ser administrado na gravidez, durante a lactação ou em menores de 12 anos. Cautela em nefropatas, cardiopatas, pacientes em uso de diuréticos e após grandes cirurgias. Não dirigir automóveis ou operar máquinas caso apresente tonturas ou qualquer alteração do sistema nervoso central. A tiamina pode aumentar o efeito de bloqueadores neuromusculares. A piridoxina reduz a eficácia terapêutica da levodopa e diminui as concentrações séricas de fenobarbital, fenitoína e ciclosporina. Utilização concomitante com outros AINES pode aumentar os riscos de reações adversas. Acompanhar rigorosamente pacientes em uso concomitante de anticoagulantes. Suspender o uso 24 horas antes de terapia com metotrexato. Efeitos Colaterais: Dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, dispêpsia, flatulência, anorexia. Raramente pode ocorrer hemorragia digestiva, úlcera péptica. Vertigem, atordoamento, cefaléia e fadiga. Síndrome de Stevens-Johnson, reações de fotossensibilidade. Casos isolados de trombocitopenia, leucopenia. Posologia: Alginac: três comprimidos ao dia, preferencialmente após as refeições. A duração do tratamento fica a critério médico. Maiores informações em nosso Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC) pelo telefone 0800-265900 ou em nosso site na internet [www.merck.com.br](http://www.merck.com.br). VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. M.S. 1.0089.0271

**Alginac® Solução injetável** Cianocobalamina, cloridrato de piridoxina, cloridrato de tiamina, diclofenaco sódico Forma farmacêutica e apresentação - Embalagem com três ampolas I e três ampolas II: Cada ampola I (1 ml) contém: Cianocobalamina 5.000 mcg, Cloridrato de piridoxina 100 mg, Cloridrato de tiamina 100 mg. Cada ampola II (2 ml) contém: Diclofenaco sódico 75 mg. Indicações - Anti-inflamatório com ação analgésica. Antineurítico. Nas lombalgias, cervicalgias, braquialgias, radiculite, neuropatias periféricas de etiopatogenia diversa, neuralgias faciais, neuralgia do trigêmeo, neuralgia intercostal, neuralgia herpética, neuropatia alcoólica, neuropatia diabética, síndrome do túnel do carpo, fibromialgia, espondilite. Contra-indicações - Hipersensibilidade a qualquer dos componentes da fórmula. Policitemia vera. Porfiria aguda. Doença precoce de Leber. Úlcera péptica, gastrites e duodenites. Asma brônquica, urticária ou rinite desencadeadas ou agravadas por salicilatos e outros inibidores da síntese de prostaglandinas. Discrasias sanguíneas, estados hemorrágicos e lesões hepáticas. Precauções e Advertências - Controle periódico de hemograma e das funções renal e hepática. Não deve ser administrado durante a gravidez e a lactação. Não deve ser administrado em crianças abaixo de 14 anos, com exceção de casos de artrite juvenil crônica. Cautela em nefropatas, cardiopatas, pacientes em uso de diuréticos e após grandes cirurgias. Os pacientes que apresentarem tonturas ou outros distúrbios do sistema nervoso central devem abster-se de dirigir veículos ou operar máquinas. Tiamina pode aumentar o efeito de bloqueadores neuromusculares. A piridoxina reduz a eficácia da levodopa no tratamento da doença de Parkinson. Diminuição das concentrações séricas de fenobarbital e de fenitoína. Piridoxina reduz os efeitos secundários neuronais decorrentes do uso de ciclosporina e de hidralazina. A utilização prolongada de penicilamina pode causar deficiência de vitamina B6. A piridoxina pode diminuir as concentrações plasmáticas da ciclosporina, quando administradas simultaneamente. A absorção da vitamina B12 no sistema gastrointestinal pode ser reduzida por: aminoglicosídeos, colicina, potássio em formulação de liberação prolongada, ácido aminossalicílico e seus sais, anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, primidona), irritação com cobalto no intestino delgado e pela ingestão excessiva de álcool por mais de duas semanas. O ácido ascórbico pode destruir quantidades importantes da vitamina B12 e do fator intrínseco in vitro. A administração concomitante de cloranfenicol e de vitamina B12 pode antagonizar a reações secundárias à administração parenteral a longo prazo de tiamina e de cianocobalamina. Megadose de piridoxina pode produzir certas síndromes neuropáticas sensoriais. Dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, dispêpsia, flatulência e anorexia. Raramente, hemorragia gastroduodenal, melena, hematêmese, ulceração, perfuração, diarreia sanguinolenta. Ocasionalmente, colite ulcerativa ou proctocolite de Crohn, gengivoestomatite, lesões esofágicas, glosseite, obstipação intestinal. Vertigem, atordoamento, cefaléia, fadiga. Raramente, parestesias, distúrbios da sensibilidade e da visão, distúrbios da memória, desorientação, timido, insônia, irritações psíquicas, alterações do paladar. Pele: casos isolados de erupções vesiculares, eczema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell, eritema, dermatite esfoliativa, alopecia, reações de fotossensibilidade, púrpura. Raramente hematuria, proteinúria, insuficiência renal aguda, elevação das aminotransferases hepáticas. Casos isolados de trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, anemia aplásica, agranulocitose. Raramente hipotensão arterial, edema, reações anafiláticas. No local de aplicação das injeções podem surgir fenômenos inflamatórios, dor e, mais raramente, formação de abscesso e necrose. Posologia - ALGINAC® 5000: uma injeção por dia, via intramuscular profunda no quadrante superior externo da região glútea. As formas injetáveis de ALGINAC® não devem ser usadas por mais de dois dias. - Venda sob prescrição médica. M.S. 1.0089.0271 Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC), pelo tel.: 0800-265900 ou em nosso site na internet: <http://www.merck.com.br>