

Recomendações nutricionais na Distrofia Muscular de Duchenne

Nutritional recommendations in Duchenne Muscular Dystrophy

Flávia Rodrigues Leite¹, Evelyn Alves Araújo¹, Camila Cury Ribeiro¹

RESUMO

OBJETIVO: Pesquisar as recomendações nutricionais para pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne (DMD). **MÉTODO:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, através de levantamento bibliográfico nas bases científicas PubMed e Scielo, foram utilizadas as palavras chaves: Distrofia Muscular de Duchenne em combinação com os termos Nutrição, Nutrientes, Nutracêuticos, Vitaminas e Antioxidantes. Foi realizada a busca dos artigos publicados nos últimos 10 anos. **RESULTADOS:** Foram selecionados 102 artigos, dos quais após análise dos critérios de exclusão e inclusão, resultaram em 31 artigos referentes a 31,62% da amostra inicial que foram utilizados para a produção dessa revisão. **CONCLUSÃO:** O acompanhamento nutricional do paciente com DMD é fundamental, de forma a garantir a manutenção do estado nutricional, além de contribuir de forma significativa para a desaceleração dos sintomas da doença e melhora da qualidade de vida.

Palavras chave: Distrofia Muscular de Duchenne, Nutrição, Nutracêuticos, Nutrientes, Vitaminas, Antioxidantes

ABSTRACT

OBJECTIVE: To search for nutritional recommendations for patients with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD). **METHOD:** It is an integrative review of the literature, through a bibliographic survey on the scientific bases PubMed and Scielo, the keywords used were Duchenne Muscular Dystrophy in combination with the terms Nutrition, Nutrients, Nutraceuticals, Vitamins and Antioxidants. The search was based on articles published in the last 10 years. **RESULTS:** A total of 102 articles were selected, of which, after analyzing the exclusion and inclusion criteria, resulted in 32 articles referring to 32.64% of the initial sample that were used to produce this review. **CONCLUSION:** Nutritional monitoring of patients with DMD is essential, in order to guarantee the maintenance of nutritional status, in addition to contributing significantly to the deceleration of the symptoms of the disease and improving the quality of life.

Keywords: Duchenne Muscular Dystrophy, Nutrition, Nutrients, Vitamins, Antioxidants

1. Faculdade de Ciências da Saúde/Curso de Nutrição, UNIVAP (Universidade do Vale do Paraíba), São José dos Campos- SP- Brasil.

Autor Correspondente: Flávia Rodrigues Leite, Rua José Augusto dos Santos 36 apto 1102- Floradas de São José – São José dos Campos -SP, flavia.leite@outlook.com.

Declaração de conflito de interesses: Os autores declaram não existir conflito de interesses.

Financiamento: Não houve financiamento desde estudo.

INTRODUÇÃO

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma desordem neuromuscular recessiva ligada ao cromossomo X, causada pela mutação no gene da distrofina, que leva a ausência ou insuficiência da proteína de adesão celular distrofina. De acordo com o tipo de mutação que ocorre no DNA os pacientes podem apresentar cardiopatia, aceleração do curso da doença e maior intensidade dos sintomas, entretanto todas as mutações causam degeneração do tecido muscular de forma progressiva¹.

No Brasil, de acordo com o Consenso Brasileiro sobre DMD (2017), 1 a cada 3.500 até 5.000 nascidos são portadores da DMD a mais comum das distrofias musculares da infância, e afeta majoritariamente meninos, tem curso bastante severo, com perda da função motora devido a degeneração do músculo esquelético, do músculo cardíaco e de problemas respiratórios que podem levar a morte prematura².

Meninas portadoras de mutações no gene DMD raramente apresentam sintomas na infância, na fase adulta um número pequeno pode apresentar sintomas de leve a moderado, com progressão mais lenta, porém com presença de cardiopatia em 33% das mulheres, conclui-se que o envolvimento cardíaco nas mulheres é prevalente, progride com o avanço da idade, durante o período gestacional e deve ser investigado³.

As alterações do tecido muscular podem culminar em dificuldades de mastigação causadas por macroglossia, alterações ortodônticas ou disfagia, elevam o risco de deficiências nutricionais e desnutrição.

Pacientes que fazem uso crônico de corticoides podem desenvolver sobrepeso e obesidade devido a intensificação da fome, resistência à insulina, e culminar nas doenças crônicas não transmissíveis (DCNT's)¹. Atualmente não existe cura para a doença e os tratamentos disponíveis são utilizados como medidas para desacelerar o curso da doença. Ensaio clínico que associam uso de medicamentos com alguns compostos ou este de forma isolada, demonstraram melhora de alguns parâmetros da doença.

Os compostos bioativos, vitaminas, antioxidantes, suplementos a base de aminoácidos e proteínas, como whey protein, arginina, taurina, coenzima Q10, chá verde, cúrcuma, resveratrol, ômega 3, entre outros, tem sido utilizados para minimizar os danos no tecido muscular e diminuição de citocinas inflamatórias^{4,5}. A terapia nutricional pode apresentar relevante papel na manutenção/recuperação do estado nutricional e no retardo da progressão da doença⁶. No Brasil, não há guias ou protocolos que auxiliem e orientem profissionais a respeito da terapia nutricional. Portanto, o presente trabalho tem como objetivo revisar as recomendações nutricionais internacionais para portadores da DMD.

MÉTODO

Revisão integrativa através de levantamento bibliográfico no qual foram avaliados periódicos nacionais e internacionais indexados nas bases científicas Scielo

e PubMed. Artigos referenciados em outros artigos também foram consultados, com os descritores: Distrofia Muscular de Duchenne, Nutrição, Nutrientes, Vitaminas e Antioxidantes, com seus correspondentes em inglês. Os termos da pesquisa foram construídos com a combinação de duas ou mais palavras chaves ou de forma isolada, dos últimos 10 anos.

Os critérios de inclusão: artigos de estudos experimentais in vivo, in vitro, ensaios clínicos randomizados, revisões, consensos ou protocolos e livros. Critérios de exclusão: artigos contendo substâncias considerada medicamento e não suplemento alimentar de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e, que não podem ser prescritos por Nutricionistas, artigos incompletos, repetidos ou que não relatem uso de suplementação.

RESULTADOS

Foram encontrados na base de dados PubMed: 11 artigos em associação das palavras DMD and nutrients, 90 com a palavra antioxidants e 22 associando as palavras Distrofia Muscular de Duchenne, vitaminas e nutrição. Na base de dados Scielo foram encontrados 46 artigos com o descritor Distrofia Muscular de Duchenne publicados nos últimos 10 anos. Após leitura dos títulos e resumos dos artigos, à luz dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 102 artigos. Após análise foram excluídos 71 artigos onde o tema abordando não estava dentro dos critérios de inclusão (34), duplicados (21) ou incompletos (16). Dessa forma foram eleitos 31 artigos utilizados como base para a elaboração dessa revisão e um livro.

Após análise do conteúdo obtido da amostra, foi possível identificar que há o predomínio de alterações nutricionais na população acometida pela DMD, emergindo questões como: qual seria o papel do nutricionista no cuidado desses pacientes? e quais são as medidas necessárias para recuperação e manutenção do estado nutricional e auxílio na diminuição da progressão da doença?

DISCUSSÃO

Na DMD ocorre uma produção exacerbada de espécies reativas de oxigênio (EROs), que são subprodutos do processo inflamatório sistêmico. Estas moléculas são geradas durante o processo de estresse oxidativo, gera danos nos tecidos e alterações em organelas e no DNA, além de exacerbada peroxidação lipídica e oxidação proteica⁵. A necessidade de micronutrientes como o cálcio e vitamina D podem estar aumentados nos pacientes, devido ao aumento de inflamação sistêmica, alimentos e suplementos com ação antioxidante também podem ser utilizados como coadjuvantes^{2,7}.

Em torno 47% dos pacientes DMD relataram queixa de constipação, apresentam os sintomas típicos como fezes endurecidas, de grosso calibre, defecação não frequente e presença de dor. A diminuição da mobilidade, desidratação devido à disfunção da deglutição, falta de fibra alimentar e hipomotilidade digestória são fatores de risco que podem

levar a ocorrência de constipação principalmente na adolescência, apresentando evacuação incompeteta^{7,8}. O uso de alimentos laxativos, consumo adequado de fibras e água podem minimizar essa condição.

Pacientes com DMD apresentam alterações na composição corporal, aumento de gordura corporal e perda de massa magra, em decorrência da diminuição da deambulação e do gasto energético basal (GEB).

Comumente crianças apresentam peso normal de acordo com o índice de massa corporal (IMC), porém na avaliação antropométrica ou de pregas cutâneas apresentam percentual de gordura corporal elevado, não sendo IMC melhor forma de avaliação, onde avaliação da massa muscular e percentual de gordura é a melhor estratégia⁹. Além disso apresentam estatura menor do que a média da população de mesma faixa etária, a avaliação do crescimento, pode ser mensurado a cada 6 meses⁹ e as que não deambulam a avaliação do crescimento pode realizada pela altura do braço e peso para idade que devem se manter entre os percentis 10 e 85.

Cerca de 54% dos pacientes com DMD estão em sobrepeso e obesidade, devido a diminuição da deambulação, aumento da fome e ingestão alimentar e uso de corticoides que pode levar a uma piora na mobilidade, alterações metabólicas, complicações ortopédicas e respiratória¹¹ e piora na qualidade de vida desses pacientes e cuidadores. Além das complicações da obesidade estão o risco para desenvolver resistência à insulina, diabetes tipo II, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, apneia obstrutiva do sono, aceleração da progressão da doença, comprometimento respiratório e cardíaco, deterioração dos músculos esqueléticos, e aumento do risco de cirurgias ortopédicas^(12,8,11,10)

Os pacientes em uso de corticoides têm risco elevado de ganho de peso pelo aumento do apetite, que pode levar a hiper estimulação do pâncreas, aumento do metabolismo dos adipócitos, resistência à insulina, níveis de glicemia elevada, depósito de gordura visceral e retenção de sódio que leva ao aumento da excreção de cálcio urêmico. O metabolismo da glicose deve ser acompanhado e medido pelos exames de teste oral de intolerância à glicose, glicemia de jejum e hemoglobina glicada^{10,12}.

A disfagia é comum devido a perda da força dos músculos faciais, falta de coordenação entre salivação e deglutição que pode provocar engasgos constantes e dificuldades respiratórias. Portanto é indicada a avaliação fonoaudiológica para determinar se o paciente tem condições de continuar a ingestão oral ou não, para que não ocorram episódios de engasgos e/ou bronco aspiração, além da observação do correto posicionamento do paciente para auxiliar na ingestão, de forma a evitar a retirada da alimentação prematuramente¹⁰. Os primeiros sinais de disfagia são a dificuldade de ingestão de líquidos e alimentos sólidos e, com a evolução do quadro, ocorre a total incapacidade de deglutição. Preparações mais amolecidas, em pedaços menores e fracionadas são recomendados para melhorar a ingestão de proteína, fibras e micronutrientes, em pacientes com perda de peso não intencional, é indicada uma dieta com maior densidade energética e proteica

espassadas ou com uso de suplementos em pó¹⁰.

A diminuição da ingestão calórica, de proteínas, vitaminas, minerais e líquidos pode ser observada nos pacientes que apresentam perda gradual da força dos músculos respiratórios, que podem apresentar dificuldades na ingestão alimentar devido a fadiga, distúrbios de mastigação e deglutição devida à perda de função dos músculos respiratórios, uso de ventilação (BIPAP), dificuldade em coordenar respiração e deglutição contribuem para desnutrição energética proteica (DEP). Nos primeiros sinais de diminuição de ingestão é fundamental a avaliação do consumo alimentar⁹.

Desnutrição associada à diminuição da ingestão alimentar, pode culminar em deficiências nutricionais, e a mais prevalente nessa população é a deficiência de cálcio e vitamina D. A insuficiência desses micronutrientes acelera o processo de perda óssea comum, devido a mobilidade reduzida e aumento do cálcio intracelular, que leva a maior demanda de vitamina D¹⁰, sendo recomendado suplementação de cálcio e vitamina D no intuito de diminuir as repercussões sistêmicas¹². Outras deficiências de macro e micronutrientes devem ser avaliadas, principalmente na presença de perda de peso severa e devem ser suplementadas de forma individualizada de acordo com as Dietary Reference Intakes (DRI's) para cada faixa etária, deve-se observar principalmente a adequação de proteína, ferro, fibra e calorias e quando adequado a suplementação.

Para determinar o gasto energético basal (GEB) a calorimetria indireta é o mais recomendado, sendo o que mais se aproxima do valor exato, porém devido à dificuldade de acesso, o GEB pode ser estimado através da fórmula de Schofield. Nos estudos selecionados, a fórmula foi utilizada apenas para pacientes de 3-18 anos de idade do sexo masculino, não foi relatado o uso da fórmula de Schofield para o cálculo do GEB em adultos de ambos sexos⁹.

$$\text{GEB} = \{[(17,7 \times \text{peso em Kg}) + 657] \times 4182\} / 1000$$

O gasto energético total (GET) é calculado de acordo com o nível de atividade física do paciente

$$\text{GET} = \text{GEB} \times \text{Fator de atividade de acordo com a tabela 1}$$

Tabela 1: Fator atividade de acordo com o nível de atividade

Idade	Nível de atividade	Fator de atividade
3-18 anos	Sedentário	1,00
	Pouco ativo	1,13
	Ativo	1,26
	Muito ativo	1,42

Fonte: 9

Com o declínio da deambulação o GET pode reduzir significativamente e deve ser adaptado de acordo com o nível de atividade do paciente¹⁴.

De acordo com Langer, pode se fazer uso da fórmula de bolso para cálculo do GET conforme abaixo, porém, é utilizada para pacientes até 18 anos³⁴.

$$2000 \text{ kcal} - (\text{idade do paciente} \times 50\text{kcal})$$

Não existem evidências científicas que reforcem a necessidade do aumento da ingestão dos pacientes com DMD, o cálculo deve seguir as recomendações de proteína de acordo com a tabela 2¹⁰.

Tabela 2: Recomendação g PTN/kg/dia de acordo com a idade

Idade	g PTN/dia
4-13 anos	0.95
14-18 anos	0.85
>=19 anos	0.80

Fonte: 10

Entretanto, aqueles que não consigam ingerir a quantidade adequada pode-se utilizar o Whey protein (WP) que é um suplemento a base de proteína isolada do soro do leite bovino que por ser hidrolisado aumenta a disponibilidade de aminoácidos essenciais (aa), e facilita a absorção, adentra diretamente no intestino delgado e disponibiliza os aa e peptídeos. Esse processo aumenta a concentração e síntese proteica, melhora o sistema imunológico e antioxidante pela ação da cisteína e atua na regulação da proteína no músculo esquelético devido a ação da leucina¹⁵.

Estudos em modelo animal demonstraram que a suplementação de WP durante 6 semanas na concentração de 16% na forma isolada, ou combinada com creatina monohidratada 1%, aumentou a quantidade de proteína nos músculos gastrocnêmio e diafragma, o tamanho da fibra, a quantidade de proteínas contráteis e a força, conclui-se que a utilização de WP pode preservar a musculatura esquelética em pacientes com DMD¹⁵. Ainda não existem muitos estudos sobre a utilização de WP na DMD que confirmem seus resultados, entretanto recomenda-se o uso quando o consumo alimentar do paciente não atinja a ingestão proteica de acordo com as necessidades preconizadas, ou haja perda de proteína urêmica.

Poucos estudos abordam qual seria a quantidade de carboidratos necessárias para um paciente com DMD. Adota-se, portanto, o padrão para a população saudável, dentro da faixa de 45-65% do GET. O consumo de carboidratos de baixo índice glicêmico como alimentos integrais, feijões, legumes, vegetais e frutas, e redução na ingestão de grãos e cereais refinados, podem apresentar bons resultados no controle do metabolismo de glicose¹⁰.

Não há estudos que definam a quantidade de lipídeos necessária para os pacientes com DMD, não existem evidências de maior necessidade nessa população, portanto a recomendação é de 20 -35% do GET¹⁰.

Pacientes DMD costumam apresentar quadros de constipação devido a diminuição da mobilidade, apresenta retenção de sódio e reflete no aumento da excreção de cálcio, portanto é essencial o monitoramento da ingestão hídrica associado a dietahipossódica¹⁰. Os valores de recomendação da ingestão hídrica podem ser baseados no método de Hollidar-Segar conforme tabelas 3 e 4.

É recomendada a suplementação de vitamina D (quando o seu nível sérico estiver menor que 30 ng/ml) e o cálcio quando a sua ingestão estiver diminuída na dieta². Em

pacientes que fazem uso de corticoides as doses de cálcio e vitamina D devem ser ajustadas conforme tabela 5.

Tabela 3: Recomendação da ingestão hídrica de acordo com o peso

Peso em kg	Necessidades de fluidos/dia
1- 10	100mL/kg/dia
11-20	1000mL + 50mL para cada kg>10kg
>20	1500mL + 20mL para cada kg>20kg

Fonte: 9,10

Tabela 4: Recomendação da ingestão hídrica de acordo com a idade

Idade	Necessidades de fluidos/dia
4- 8 anos	1,2L
9-13 anos	1,8L
14-18 anos	2,6L
>=19 anos	3,0L

Fonte: 9,10

Tabela 5: Relação Dose-Nutriente/Fonte Alimentar

Nutraceuticos	Dose	Fonte alimentar	Efeitos
Ácido ascórbico	DRI's	Acerola, laranja, limão, kiwi, morango, pimentão, brócolis, goiaba e caju	Antioxidante Fortalecimento do Sistema imunológico
	DRI'S ou Em uso de corticoides		
	Idade		
	0-6 meses		
	6-12 meses		
	1-3 anos		
	4-8 anos		
	9-13 anos		
	14-18 anos		
	19-30 anos		
	31-50 anos		
	> 70 anos		
Cálcio		Leite e derivados, vegetais verde escuros (couve, rúcula, agrião, espinafre), feijões, brócolis gergelim	Saúde óssea, contração muscular e fadiga
Catequinas e epicatequinas	180 mg/dia*	Chá verde (<i>Camélia sinensis</i>)	Antioxidante Diminuição nos níveis de CPK, degeneração, fibrose em músculos de contração rápida, EROS, inflamação, aumento da força e resistência a fadiga
Creatina	3-5g/dia*	Carnes e peixes	Aumento e manutenção da força, aumento da massa muscular, estoque de ATP intramuscular, diminui fadiga
Coenzima Q10 / Ubiquinona	300 > 400mg/dia*	Carne, aves e peixes	Antioxidante Diminuição dos níveis de creatinoquinase, melhora da função respiratória. Em conjunto com corticoide terapia melhora força muscular
Curcumina	250mg 2x/dia**	Cúrcuma longa	Diminuição de citocinas inflamatórias

Glutamina	0.5–0.8 g/kg*		Melhora síntese de proteína muscular
L- Citrulina	15g/dia*	Melancia, melão, abóbora, pepino, grão de bico, amendoim, nozes, amêndoas, salmão, carnes vermelhas	Melhora da concentração de L-arginina Aumento do óxido nítrico
L- Arginina	2,5g/3x dia*	leite, iogurte, bacon, presunto, gelatina, frango, lagosta, atum, camarão, salmão, amendoim, noz, avelã, castanha, aveia, granola, gérmen de trigo, semente de girassol	Aumento do óxido nítrico
Nitrato de Sódio	140ml suco*	Suco da beterraba, cenoura e romã. Espinafre	Aumento do óxido nítrico
Ômega 3	2,9g/dia*	Peixes de água fria como salmão, atum, sardinha	Anti-inflamatório
Resveratrol	100-500mg/dia*	Uvas roxas, amendoim, frutas vermelhas (morango, amora, mirtilo, jabuticaba)	Anti-inflamatório Aumento da Utrofina Ação antioxidante
Taurina	1-2 g/dia*	Peixes, frutos do mar como mariscos e ostras, aves como carne escura de frango e peru, carne bovina	Antioxidante
Vitamina D (25 OH)	Diária de 6000 UI por período de 3 meses, depois desse período 1000- 1500 UI dia* Ou Para pacientes em uso de corticoide		
	Idade	UI/dia	Gema de ovo, fígado, manteiga, leite, Óleos de fígado de peixes como atum e linguado, bacalhau, salmão, sardinha, enguia, arenque e atum
	0-6 meses	800-1000	
	6-12 meses	800-1000	
	1-3 anos	800-1000	
	4-8 anos	1000-4000	
	9-13 anos	1000-4000	
	14-18 anos	1000-4000	
	19-30 anos	1000-4000	
	31-50 anos	1000-4000	
	> 70 anos	1000-4000	
Vitamina E (tocoferol)	DRI's	Óleos de girassol, gérmen de trigo, cartamo, gema de ovo, fígado, leite, gérmen de trigo	Antioxidante Melhora da Integridade da membrana

*doses descritas nos estudos, **Ministério da Saúde ^{32,34}

Na DMD há exacerbada produção de estresse oxidativo, causado pela oxidação de proteínas e peroxidação de lipídios, os estudos apontam que alguns micronutrientes e nutracêuticos tem potencial na diminuição da oxidação celular, conhecido como EROS⁴ e serão listados abaixo:

A vitamina C (ácido ascórbico), é uma vitamina hidrossolúvel, com função antioxidante, atividade antiescorbútica, recomendada para tratamento de gripes, resfriados, viroses e está envolvida na biossíntese de carnitina, é um potente inibidor da peroxidação lipídica. O ácido ascórbico está presente nos tecidos, nas células sanguíneas (neutrófilos, monócitos, linfócitos e plaquetas), na urina e no sêmen³³. Estudo em modelo animal com 60

camundongos, alimentados diariamente com 200mg/kg de ácido ascórbico, do 31º ao 60º dia de vida verificou efeito neuro protetor, diminui a perda neuronal e espessura muscular, já que as lesões influenciam na densidade dos neurônios. A suplementação de ácido ascórbico minimizou os efeitos degenerativos no modelo animal¹⁶. Como não há estudos em pacientes com DMD que comprovem o uso da suplementação, recomenda-se utilização das DRI's de acordo com a faixa etária do paciente. Deve-se garantir a oferta por meio da alimentação e, se houver necessidade, indicar suplementação para atingir a Recommended Dietary Allowance (RDA).

O chá verde (*Camélia sinensis*) possui polifenóis como a catequina, epicatequinas, epilocatequina e galocatequina, que são compostos que tem excelente ação antioxidante e anti-inflamatória e por sua capacidade de reduzir o fator nuclear de inflamação Kappa Beta (NF-kB)⁴. Estudos em modelo animal, o uso do chá verde resultou na diminuição em até 85% dos níveis de creatinoquinase (CPK), aumentou a área de morfologia normal no tecido muscular em aproximadamente 32%, o chá verde foi capaz de diminuir NF-kB e ativou a recuperação das fibras musculares. O autor sugere que a utilização do chá verde, previamente a exercícios leves, poderia melhorar a função aeróbia e capacidade cardiorrespiratória dos pacientes com DMD^{18,4}. Além disso, pacientes com cardiopatias podem se beneficiar dos efeitos cardioprotetores, sugere-se que, tratar previamente os pacientes pode prevenir estágios de necrose cardíaca prematura na DMD¹⁸.

A coenzima Q10 (Coq10) está localizada nas membranas das mitocôndrias e tem importante papel na cadeia respiratória, contribui para o transporte de íons utilizados na geração de Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo (NADH) e Succinato Desidrogenase (SDH). A Coq10 é um potente antioxidante que diminui o acúmulo de EROS nos músculos e previne o depósito de cálcio nas mitocôndrias^{4,19}. Em estudo in vitro, foi administrado 5µM de Coq10 por um período de 24h. Nas análises houve redução dos marcadores de estresse oxidativo e diminuição do influxo anormal de cálcio intracelular nas células distróficas, que é importante na regulação da função cardíaca¹⁹ e estudo piloto que avaliou 16 crianças com DMD de idade média de 8 anos, que receberam doses de 90 mg de Coq10, com a possibilidade de aumento de 30mg por dia de modo que a dose sérica de todos os pacientes fosse de 2.5 µg/ml, adicionalmente ao tratamento com prednisona por um período de 6 meses. Esse estudo verificou uma melhora de 8,5% na força muscular, o que sugere uma possível utilização da Coq10 como auxiliar no tratamento da DMD¹⁹.

Em um teste clínico ambulatorial com 12 pacientes DMD com idades entre 5 a 10 anos, ainda deambulantes, foi administrada uma dose inicial de 400mg Coq10 e, posteriormente, 100mg por 6 meses. Após esse período, 9 dos 12 pacientes obtiveram uma melhora no teste quantitativo muscular através das medidas de flexão e extensão muscular. No entanto, pacientes com 7,5 até 8,4 anos não apresentaram alterações nas suas medidas¹⁹. Na função cardíaca não foram observados mudanças

significativas, o que pode ser justificado pelo número pequeno de participantes do estudo; Entretanto, a Coq10 pode ser utilizada para aqueles pacientes que apresentem efeitos adversos ao uso de corticosteroides, com objetivo de auxiliar no retardo dos danos cardíacos¹⁹.

A Curcumina é um dos curcuminoides presentes no rizoma *Curcuma longa*, conhecido como açafrão da terra, com ação anti-inflamatória e antioxidante, capaz de diminuir a expressão de NF-K β . Em estudo no modelo animal DMD com duração de 10 dias, iniciado no 1º dia de vida do animal, foi administrado via peritoneal 0.1, 0.5 e 1mg/kg/dia de Curcumina. Foi possível verificar redução de necrose, marcadores inflamatórios, tamanho da fibra muscular e menores núcleos centrais. Com o uso da dose máxima de 1g/kg/dia, a força muscular aumentou 10% e habilidade de manutenção da força em aproximadamente 50%⁴.

O Ministério da Saúde recomendada para a população adulta dose de 250mg, administrada 2 vezes ao dia³². Além disso, existe a possibilidade de uso por meio da adição desse composto na preparação de alimentos. Devido a suas propriedades anti-inflamatórias, a Curcumina pode ser utilizada em pacientes com DMD, entretanto nenhum estudo clínico foi realizado para validar sua eficácia e grau de toxicidade.

A creatina é um composto presente em carnes e peixes, produzido de forma endógena pelo fígado e rins, transportadas diretamente para os músculos e cérebro, e possui um papel na geração de energia, Adenosil Trifosfato (ATP) e na síntese do metabolismo de proteínas musculares⁹. A creatina monohidratada está associada ao aumento da força em indivíduos saudáveis, aumento de massa livre de gordura em kg, aumento de energia, diminuição de EROS e na degeneração neuronal. Em estudo em modelo animal, foi verificado um aumento da concentração do cálcio intracelular o qual resultou melhora na função muscular²⁰. Em estudo randomizado duplo cego (ERDC), durante 3 meses os pacientes receberam 3g de creatina por dia, e 75% obteve um aumento em 2 vezes do tempo de fadiga em contração máxima voluntária e diminuição na rigidez articular. Em estudo similar, 30 crianças e adolescentes do sexo masculino com DMD, cuja metade manteve a terapia com corticoide e utilizou a dose de 0.1g/kg/dia durante 4 meses (6 meses de creatina e 4 meses placebo), houve melhora na força dos membros dominantes, manutenção da força ao longo do tempo e aumento significativo da massa livre de gordura²⁰.

Na DMD, ocorre a degradação muscular induzida pela deficiência de distrofina, que dificulta a renovação da glutamina, causa baixa concentração intramuscular, e resulta em desequilíbrio de leucina no organismo. A necessidade de glutamina extra para suporte ao metabolismo de proteínas pode ser aumentada em pacientes com DMD, principalmente naqueles que apresentam perda de peso não intencional²¹.

A glutamina é um aminoácido não essencial, sintetizado pelos tecidos, mais abundante nos músculos sendo o esquelético o maior reservatório e no plasma. Participa de diversas funções fisiológicas, provê nitrogênio para síntese de proteínas, é precursor de ácidos nucleicos, arginina,

óxido nítrico e função antioxidante^{21,22}. Em ERDC com 26 meninos entre 7 e 15 anos, o qual foi utilizada uma dose de 0,5g/kg/dia de glutamina por 10 dias, foi possível observar que houve uma diminuição na degradação de proteínas em alguns pacientes²¹. Em outro ERDC com meninos de 8 a 13 anos, utilizou a dose de 0,6g/kg/dia de glutamina diluída por 2 dias consecutivos foi possível observar que durante a administração houve uma diminuição da quebra de proteína em 8% e de estresse oxidativo em 35%. Esses achados podem sugerir uma diminuição na degradação da proteína muscular e que a glutamina possa prevenir a perda muscular e auxiliar na diminuição das EROS²¹.

A L-arginina é um produto da conversão do óxido nítrico sintase (nNOS) e que tem como função principal estimular o funcionamento da mitocôndria por meio do aumento da concentração da Enzima Sirtuina (SIRT1) e Co ativador do receptor de peroxissoma (PGC1 α). Nos pacientes com DMD, a perda ou diminuição da distrofina altera essa cadeia de conversão, impede ou reduz a produção da L-arginina muscular^{22,23}.

Estudo realizado na Suíça com 5 crianças de idade de 7 a 17 anos, o uso de 3 doses diárias de 2,5g de L-arginina em um período de 16 semanas associado ao medicamento de rotina metformina. Durante as primeiras semanas, os pacientes apresentaram diarreia que cessou de forma espontânea. No exame de calorimetria indireta houve uma diminuição da energia gasta por kg de músculo em 24h, reduziu o uso de carboidrato como combustível energético. Porém, houve o aumento do uso de ácidos graxos no metabolismo oxidativo e, 4 dos 5 pacientes que apresentaram uma melhora na função motora e na distância percorrida, diminuindo em 2 minutos em relação ao início dos testes. Em virtude dos resultados, conclui-se que a L-arginina melhora a performance com aumento de energia gerada pelo metabolismo lipídico²³.

Alguns estudos têm demonstrado que a L-citrulina que é precursora da L-arginina, aumenta a concentração de óxido nítrico e de L-arginina em humanos. A dose de 15g de L-citrulina utilizada em estudo clínico randomizado duplo cego controlado por placebo, com 5 pacientes de idades entre 7 e 10 anos, restaurou a L-arginina muscular, reduziu a perda muscular devido à baixa ingestão de proteínas, demonstrou um excelente efeito no metabolismo proteico mediado pelo óxido nítrico²⁴. Em outro ERDC, realizado por 26 semanas com 38 pacientes com DMD, observou-se que a combinação de L-citrulina com metformina foi mais eficiente que apenas a utilização do placebo na prevenção da perda da função motora e na degeneração muscular na DMD²⁴. Portanto, a utilização da L-citrulina promove maior produção de L-arginina o que colabora para melhora da função mitocondrial²⁴.

Em pacientes com DMD o estresse oxidativo é comparável ao estresse do exercício físico, com aumento da demanda de cálcio no sarcoplasma da célula, tendo o óxido nítrico papel fundamental no seu transporte²⁵. Estudos recentes sugerem que a suplementação de nitrato de sódio (0,1mmol/kg/dia) em 3 doses ao dia melhora o desempenho da mitocôndria, aumenta sua eficiência na produção de ATP, diminui a perda de prótons e reduz

o consumo de oxigênio²⁵. O nitrato é um importante componente na oxigenação tecidual, está presente em vegetais como beterraba, espinafre e alface, além de frutas como a romã.

O suco de beterraba utilizado em estudo observacional, com dose de 140ml, administrado três horas antes do exercício, demonstrou redução no consumo de oxigênio corporal, restauração do fluxo sanguíneo e resistência à fadiga em 9 de 11 pacientes com Distrofia Muscular de Becker, que possuiu patogenia similar a DMD²⁵. Em adultos saudáveis a suplementação de (0,1 mmol/kg/dia) de nitrato de sódio por 3 dias, demonstrou uma importante alteração na produção de energia, reduziu o consumo de oxigênio e diminuiu a perda de prótons. As medidas para o aumento da concentração do óxido nítrico são essenciais para a preservação do músculo esquelético distrófico e desacelera a progressão da doença.

O ômega 3 é um ácido poli-insaturado, presente em peixes composto por ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosaenoico (DHA). Está presente nos alimentos de origem vegetal o alfa-linolênico (ALA), ambos amplamente utilizados em pesquisas relacionadas a saúde cardiovascular, devido a sua ação na diminuição de eventos causados principalmente pelo acúmulo de gordura nas paredes das artérias (aterosclerose), como infartos e isquemias²⁶. Em um estudo em modelo animal verificou-se que o ômega 3 foi capaz de reduzir a necrose muscular, inflamação e fibrose tanto no músculo esquelético quanto cardíaco. Em diversas patologias como miocardites, o ômega 3 tem sido utilizado com sucesso, porém na DMD ainda são necessários estudos clínicos que comprovem sua eficácia²⁷.

Outro estudo modelo animal masculino e feminino, recebeu uma dose diária de ômega 3 de 1000mg de EPA e DHA, foi verificada a diminuição da perda da musculatura, do nível de CPK em cerca de 40%, das áreas de inflamação tecidual, dos níveis da proteína 4-HNE, peroxidação lipídica, ácidos graxos poli-insaturados nas membranas indicou diminuição das EROS. Esse resultado sugere que a combinação de EPA e DHA promove a estabilidade do sarcolema, com a incorporação do DHA na membrana que impede o influxo de cálcio normalmente observado nos pacientes com DMD, além da diminuição da inflamação, EROS e estabilidade da membrana²⁷.

Um ERDC, demonstrou que o ômega 3 reduziu componentes da inflamação crônica em pacientes com DMD, através dos exames de CPK, fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina1b (IL-1b), e interleucina-6 (IL-6) e as citocinas pró inflamatórias como os leucócitos e a expressão do NF- κ B. A utilização de 2,9g de ômega 3 de cadeia longa (PUFA) por dia reduziu marcadores pró-inflamatórios e aumentou os fatores anti-inflamatórios, auxilia na redução da inflamação e melhora da função cardíaca²⁶.

O resveratrol é um polifenol extraído da uva (*Vitis vinifera*), que está envolvido na ativação da proliferação celular, no controle da inflamação, na regulação do ciclo celular e apoptose. Em estudos *in vitro* com mioblastos, o resveratrol foi capaz de aumentar a diferenciação e

regulação da miogênese, o transporte de glicose e reduziu as citocinas inflamatórias^{4,22}. Estudos em modelo animal, comprovaram um aumento na expressão da Utrofina, melhora na histologia do tecido, performance e na autorregulação do metabolismo das mitocôndrias com a utilização de 100mg/kg /dia. Outro estudo em modelo animal, que utilizou a mesma dose revelou o aumento da expressão da Utrofina, porém não modificou os níveis da proteína. Em um terceiro estudo foi possível identificar um discreto aumento no nível da proteína Utrofina²⁸.

Em estudo de pacientes com DMD, o resveratrol foi capaz de alterar o tipo de fibra muscular de rápida para lenta e aumentou a resistência a injúria e fadiga. Além disso, ocorreu a regulação do metabolismo energético e estímulo da expressão da Utrofina, que está presente em fetos e é uma molécula com similaridade de 74% da Distrofina²⁸. Estudo realizado com pacientes saudáveis, utilizou uma dose de 500mg de resveratrol, não demonstrou efeitos adversos, em outro estudo o uso de 100mg por 90 dias também não foram citados efeitos adversos. O resveratrol pode auxiliar no metabolismo energético, reduz inflamação, preserva a função muscular e aumenta a concentração de Utrofina²⁸.

A taurina ou ácido 2-aminoetanossulfônico, é um aminoácido presente nos músculos cardíacos e esquelético em altas concentrações, participa das funções de contratilidade muscular mediada pelo transporte e modulação de cálcio na miofibrila, age indiretamente na modulação do estresse oxidativo, na estabilização de membrana, das proteínas quinase (PK) e proteínas fosfatases (PP) nos cardiomiócitos, entre outras funções metabólicas⁴.

Estudo em modelo animal, a taurina foi administrada por 24 dias, na concentração de 2% diluída em água. Foi constatada alteração significativa na força, tempo de manutenção e de relaxamento automático. Em outro estudo em modelo animal, a taurina administrada a animais com 14 dias de vida, por um período de 22 dias na concentração de 4% na ração, reduziu em 5% a necrose na miofibrila, aumentou a concentração de taurina intramuscular e diminuiu em 2,4 vezes a concentração de citocinas pró inflamatórias TNF²⁹. Apesar dos efeitos benéficos, um estudo com 18 pacientes (sendo 8 masculinos e 10 femininos) demonstrou efeitos adversos na suplementação da dose de 200mg pelo período de 50 meses em dois pacientes, um apresentou hipersônica, e o outro apresentou fadiga, sonolência, alterações cognitivas e leve insônia. Apesar dos efeitos promissores, mais estudos em pacientes são necessários para determinar a dose segura de taurina^{29,4}.

Em um estudo de coorte com 197 meninos com DMD, com idades entre 2 e 13 anos, foi verificado que 78% apresentavam deficiência de vitamina D, entretanto os que utilizavam 1000 UI/dia, demonstraram excelentes níveis da vitamina³⁰, além deste fato, o uso de corticoides por longo prazo pode comprometer a saúde óssea, devido à perda de cálcio na urina, que interfere de forma direta com o metabolismo da vitamina D⁴. Portanto, a suplementação está indicada, quando as concentrações séricas estão abaixo de 20ng/dl que são consideradas deficientes, e menor que 30ng/dl insuficientes de acordo com a tabela 5.

A vitamina D é um hormônio obtido através da exposição solar, alimentação ou através de suplementação, uma das suas funções é auxiliar na absorção do cálcio. É importante fator de proteção para o raquitismo e distúrbios ósseos como osteopenia, osteoporose, osteomalácia^{4,33}.

A vitamina E ou tocoferol é lipossolúvel, precursora de diversas funções metabólicas, interfere na cadeia de propagação dos radicais, na fase inicial da peroxidação lipídica, é essencial para manutenção da homeostase muscular, atua como estabilizador de membrana celular, promove a reparação, impede a formação de fosfolípidios oxidados, apresenta papel importante como potente antioxidante. Sua deficiência está associada a fraqueza muscular, elevação da CPK, perda de força muscular e miopatia³¹. Estudo em modelo animal, (tratados com Vitamina E – 40mg/kg) (tratado com Vitamina E e Diacereína). Na análise de medida de força muscular, os camundongos tratados com Diacereína, vitamina E e/ou em associação apresentaram redução da perda da força, do dano muscular, da resposta inflamatória exacerbada e dos danos oxidativos, apresentaram melhora do fenótipo distrófico dos músculos analisados, semelhante ao observado no tratamento com o glicocorticoide³¹.

Outro estudo, animais com 14 dias de vida receberam 40mg/kg/dia de vitamina E por 14 dias, foi verificada redução do dano nas fibras musculares no músculo diafragma, diminuição do estresse oxidativo e do processo de inflamação. Esse estudo sugere que a utilização da vitamina E diminui a perda de integridade da membrana, reduz os níveis de CPK que indicam uma melhora na histologia do tecido muscular e diminui as Imunoglobulinas G (IgG)³¹. Doses de 400 UI/dia pode elevar o risco de câncer de próstata e/ou aumentar o risco de falência cardíaca³¹. Portanto, o uso da vitamina E apresenta potencial efeito terapêutico sobre as fibras musculares distróficas e diminuição dos danos causados por ERO's.

Na tabela 5, encontra-se a relação dos Nutracêuticos, doses e fontes alimentares.

CONCLUSÃO

As intervenções nutricionais são fundamentais para a manutenção do estado nutricional dos pacientes com DMD e podem contribuir de forma significativa, na melhora da qualidade de vida e no controle da progressão da patologia.

REFERÊNCIAS

1. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol* [Internet]. 2018;17(3):251–67. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30024-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30024-3).
2. Araujo APQC, Nardes F, Fortes CPDD, Pereira JA, Rebel MF, Dias CM, et al. Brazilian consensus on duchenne muscular dystrophy. Part 2: Rehabilitation and systemic care. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(7):481–9.
3. Adachi K, Hashiguchi S, Saito M, Kashiwagi S, Miyazaki T, Kawai H, et al. Detection and management of cardiomyopathy

- in female dystrophinopathy carriers. *J Neurol Sci* [Internet]. 2018;386:74–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2017.12.024>.
4. Woodman KG, Coles CA, Lamandé SR, White JD. Nutraceuticals and their potential to treat duchenne muscular dystrophy: Separating the credible from the conjecture. *Nutrients*. MDPI AG; 2016;8(11):713. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6643/8/11/713>.
5. O'Halloran KD, Murphy KH, Burns DP. Antioxidant therapy for muscular dystrophy: caveat lector! *J Physiol*. 2018;596(4):737–8.
6. Salera S, Menni F, Moggio M, Guez S, Sciacco M, Esposito S. Nutritional Challenges in Duchenne Muscular Dystrophy. *Nutrients*. 2017 Jun;9(6):594.
7. Heydemann A. Skeletal muscle metabolism in duchenne and becker muscular dystrophy—implications for therapies. *Nutrients*. 2018;10(6):1–25.
8. Brumbaugh D, Watne L, Gottrand F, Gulyas A, Kaul A, Larson J, et al. Nutritional and gastrointestinal management of the patient with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics*. 2018;142(October):S53–61.
9. Davis J, Samuels E, Mullins L. Nutrition Considerations in Duchenne Muscular Dystrophy. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(4):511–21.
10. Salera S, Menni F, Moggio M, Guez S, Sciacco M, Esposito S. Nutritional challenges in duchenne muscular dystrophy. *Nutrients*. 2017;9(6):1–10.
11. Del Rocío Cruz-Guzmán O, Rodríguez-Cruz M, Cedillo REE. Systemic inflammation in duchenne muscular dystrophy: Association with muscle function and nutritional status. *J Nutr Sci*. 2017;6.
12. Jeronimo G, Nozoe KT, Polesel DN, Moreira GA, Tufik S, Andersen ML. Impact of corticotherapy, nutrition, and sleep disorder on quality of life of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Nutrition* [Internet]. 2016;32(3):391–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2015.09.004>.
13. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* [Internet]. 2010;9(2):177–89. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70272-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70272-8).
14. Verhaar IEC, van den Engel-Hoek L, Fiorotto ML, Franken-Verbeek M, Vroom E. Nutrition in Duchenne muscular dystrophy 16–18 March 2018, Zaandam, the Netherlands. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2018;28(8):680–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.05.004>.
15. Rybalka E, Timpani CA, Stathis CG, Hayes A, Cooke MB. Metabogenic and nutraceutical approaches to address energy dysregulation and skeletal muscle wasting in duchenne muscular dystrophy. *Nutrients*. 2015;7(12):9734–67.
16. Tonon E, Ferretti R, Shiratori JH, Santo Neto H, Marques MJ, Minatel E. Ascorbic acid protects the diaphragm muscle against myonecrosis in mdx mice. *Nutrition* [Internet]. 2012;28(6):686–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2011.09.013>.
17. Evans NP, Call JA, Bassaganya-Riera J, Robertson JL, Grange RW. Green tea extract decreases muscle pathology and NF- κ B immunostaining in regenerating muscle fibers of mdx mice. *Clin Nutr* [Internet]. 2010;29(3):391–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2009.10.001>.
18. D'Amario D, Amodeo A, Adorisio R, Tiziano FD, Leone AM, Perri G, et al. A current approach to heart failure in Duchenne muscular dystrophy. *Heart*. 2017;103(22):1770–9.
19. Mizobuti DS, Fogaça AR, Moraes F dos SR, Moraes LHR, Mâncio RD, Hermes T de A, et al. Coenzyme Q10 supplementation acts as antioxidant on dystrophic muscle cells.

- Cell Stress Chaperones. 2019;24(6):1175–85.
- 20.Kley RA, Tarnopolsky MA, Vorgerd M. Creatine for treating muscle disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(6).
- 21.Mok E, Hankard R. Glutamine supplementation in sick children: Is it beneficial? *J Nutr Metab.* 2011;2011.
- 22.Rybalka E, Timpani CA, Stathis CG, Hayes A, Cooke MB. Metabogenic and nutraceutical approaches to address energy dysregulation and skeletal muscle wasting in duchenne muscular dystrophy. *Nutrients.* 2015;7(12):9734–67.
- 23.Hafner P. Improved Muscle Function in Duchenne Muscular Dystrophy through L-Arginine and Metformin?: An Concept-Study. 2020;1–12.
- 24.Hafner P, Bonati U, Rubino D, Gocheva V, Zumbunn T, Gueven N, et al. Treatment with l-citrulline and metformin in Duchenne muscular dystrophy: Study protocol for a single-centre, randomised, placebo-controlled trial. *Trials.* 2016;17(1):4–13.
- 25.Timpani CA, Hayes A, Rybalka E. Therapeutic strategies to address neuronal nitric oxide synthase deficiency and the loss of nitric oxide bioavailability in Duchenne Muscular Dystrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):1–11.
- 26.Rodríguez-Cruz M, Cruz-Guzmán O del R, Almeida-Becerril T, Solís-Serna AD, Atilano-Miguel S, Sánchez-González JR, et al. Potential therapeutic impact of omega-3 long chain-polyunsaturated fatty acids on inflammation markers in Duchenne muscular dystrophy: A double-blind, controlled randomized trial. *Clin Nutr.* 2018 Dec 1;37(6):1840–51.
- 27.Maurício AF, de Carvalho SC, Santo Neto H, Marques MJ. Effects of dietary omega-3 on dystrophic cardiac and diaphragm muscles as evaluated by 1H magnetic resonance spectroscopy: Metabolic profile and calcium-related proteins. *Clin Nutr ESPEN [Internet].* 2017;20:60–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnesp.2017.03.005>.
- 28.Bastin J, Djouadi F. Resveratrol and myopathy. *Nutrients.* 2016.
- 29.Schaffer SW, Ju Jong C, Kc R, Azuma J. Physiological roles of taurine in heart and muscle. *J Biomed Sci.* 2010;17(SUPPL. 1):1–8.
- 30.Alshaiikh N, Brunklaus A, Davis T, Robb SA, Quinlivan R, Munot P, et al. Vitamin D in corticosteroid-naïve and corticosteroid-treated Duchenne muscular dystrophy?: what dose achieves optimal 25 (OH) vitamin D levels?? 2016;25:957–61.
- 31.Mâncio RD, Hermes T de A, Macedo AB, Mizobuti DS, Valduga AH, Rupcic IF, et al. Vitamin E treatment decreases muscle injury in mdx mice. *Nutrition [Internet].* 2017;43–44:39–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2017.07.003>.
- 32.Ministério da Saúde. MONOGRAFIA DA ESPÉCIE *Cúrcuma longa L. (CURCUMA)*. Ministério da Saúde e Anvisa. 2015; 5:1–150.
- 33.Cozzolino SMF, Cominetti C. Bases bioquímicas e fisiológicas da Nutrição. 1ª ed. Barueri: Editora Manole Ltda; 2013.
- 34.Langer. Ana Lúcia. Guia para diagnóstico e manejo terapêutico da Distrofia Muscular de Duchenne. 1ª ed. São Paulo -SP. Book Express. 2014.