

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE: UMA ANÁLISE ABRANGENTE DOS AVANÇOS DIAGNÓSTICOS, ABORDAGENS TERAPÊUTICAS E DESAFIOS CONTEMPORÂNEOS

DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY: A COMPREHENSIVE ANALYSIS OF DIAGNOSTIC ADVANCES, THERAPEUTIC APPROACHES, AND CONTEMPORARY CHALLENGES

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE: UN ANÁLISIS INTEGRAL DE LOS AVANCES DIAGNÓSTICOS, ENFOQUES TERAPÉUTICOS Y DESAFÍOS CONTEMPORÂNEOS

Francisca Roberta Pereira Campos¹
Maria Eduarda Cunha Bernardes²
Marina Braga Santos Pessoa de Aquino³
Júlia d' Ávila Corrêa⁴
Nelson Pereira Lima Neto⁵
Luis Henrique Santana Luz⁶
Fernanda Dias Medeiros Marques⁷
João Pedro de Moraes Siqueira⁸
Mariane Dantas Lima⁹
Laura Ricardo Fraga¹⁰
Giovanna Bezerra Santos de Medeiros¹¹
Marcio Antonio Souza Peichinho Filho¹²

RESUMO: A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma doença genética progressiva e debilitante que afeta principalmente meninos, caracterizada pela degeneração muscular rápida e irreversível. Causada por mutações no gene DMD, localizado no cromossomo X, a doença impede a produção de distrofina, uma proteína crucial para a estabilidade e integridade das membranas celulares musculares. A ausência ou deficiência de distrofina resulta em fraqueza muscular progressiva, começando com os músculos das pernas e quadris, e levando a uma perda gradual da capacidade de andar, geralmente por volta dos 12 anos. As complicações secundárias incluem insuficiência respiratória e cardiomiopatia, que contribuem para a redução da expectativa de vida. O diagnóstico precoce é vital e é realizado por meio de exames clínicos, laboratoriais e genéticos, com destaque para a dosagem de creatina quinase (CK) e testes para identificar mutações no gene DMD. O tratamento da DMD tem evoluído com o uso de corticosteroides para retardar a progressão da doença, além do desenvolvimento de novas terapias como a terapia gênica e técnicas de edição genética, que oferecem novas esperanças. No entanto, desafios persistem, como a necessidade de acesso equitativo a tratamentos avançados e a continuidade da pesquisa para encontrar terapias mais eficazes.

Palavras-chave: Distrofia Muscular de Duchenne. Fisioterapia. Neurologia.

¹Médica pelo Centro Universitário Inta – UNINTA.

²Médica pelo Centro Universitário de Belo Horizonte.

³Médica pela Faculdade de Medicina Nova Esperança.

⁴ Acadêmica de Medicina Faculdade Estácio de Sá - Citta América.

⁵ Médico, pela Universidade Federal de Pernambuco.

⁶Médico pela Faculdade de Saúde e Ecologia Humana – FASEH.

⁷ Acadêmica de Medicina, Universidade Unigranrio/Afyá.

⁸Médico pela Universidade Vila Velha.

⁹ Médica pela Faculdade de Medicina Nova Esperança.

¹⁰Acadêmica de Medicina, Universidade Presidente Antônio Carlos.

¹¹Médica pela Faculdade de Medicina Nova Esperança.

¹²Médico pelo Centro Universitário do Espírito Santo – UNESC.

ABSTRACT: Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) is a progressive and debilitating genetic disorder that primarily affects boys, characterized by rapid and irreversible muscle degeneration. Caused by mutations in the DMD gene located on the X chromosome, the disease prevents the production of dystrophin, a crucial protein for the stability and integrity of muscle cell membranes. The absence or deficiency of dystrophin results in progressive muscle weakness, beginning with the muscles of the legs and hips, leading to a gradual loss of the ability to walk, usually around age 12. Secondary complications include respiratory insufficiency and cardiomyopathy, which contribute to reduced life expectancy. Early diagnosis is vital and is achieved through clinical, laboratory, and genetic tests, with emphasis on creatine kinase (CK) levels and tests to identify mutations in the DMD gene. The treatment of DMD has evolved with the use of corticosteroids to slow disease progression, as well as the development of new therapies such as gene therapy and genetic editing techniques, offering new hope. However, challenges persist, such as the need for equitable access to advanced treatments and ongoing research to find more effective therapies.

Keywords: Duchenne Muscular Dystrophy. Physiotherapy. Neurology.

RESUMEN: La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad genética progresiva y debilitante que afecta principalmente a los varones, caracterizada por una degeneración muscular rápida e irreversible. Causada por mutaciones en el gen DMD, ubicado en el cromosoma X, la enfermedad impide la producción de distrofina, una proteína crucial para la estabilidad e integridad de las membranas celulares musculares. La ausencia o deficiencia de distrofina resulta en debilidad muscular progresiva, comenzando con los músculos de las piernas y caderas, y llevando a una pérdida gradual de la capacidad de caminar, generalmente alrededor de los 12 años. Las complicaciones secundarias incluyen insuficiencia respiratoria y cardiomiopatía, que contribuyen a la reducción de la expectativa de vida. El diagnóstico temprano es vital y se realiza mediante exámenes clínicos, laboratoriales y genéticos, con énfasis en los niveles de creatina quinasa (CK) y pruebas para identificar mutaciones en el gen DMD. El tratamiento de la DMD ha evolucionado con el uso de corticosteroides para ralentizar la progresión de la enfermedad, así como con el desarrollo de nuevas terapias como la terapia génica y técnicas de edición genética, que ofrecen nuevas esperanzas. Sin embargo, persisten desafíos, como la necesidad de acceso equitativo a tratamientos avanzados y la investigación continua para encontrar terapias más efectivas.

Palabras clave: Distrofia Muscular de Duchenne. Fisioterapia. Neurología.

INTRODUÇÃO

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma das formas mais prevalentes e severas de distrofia muscular genética, e sua identificação remonta a 1861, quando o neurologista francês Guillaume Benjamin Amand Duchenne descreveu a condição (Emery, 2002). A DMD é uma doença recessiva ligada ao cromossomo X que afeta predominantemente meninos, com uma incidência estimada de 1 em cada 3.500 nascidos vivos (Hoffman et al., 1987). A condição é caracterizada por uma degeneração progressiva dos músculos esqueléticos, levando a uma perda significativa da capacidade motora e a complicações graves ao longo da vida. Os primeiros sinais clínicos costumam aparecer entre

os 2 e 5 anos de idade, com o avanço rápido da fraqueza muscular, que prejudica a realização de atividades motoras básicas e altera a qualidade de vida das crianças afetadas (Muntoni & Melki, 2011).

A causa genética subjacente da DMD é uma mutação no gene DMD localizado no cromossomo Xp21 (Emery, 2002). O gene DMD é responsável pela produção da distrofina, uma proteína crucial para a estabilidade da membrana das células musculares. A distrofina desempenha um papel vital na conexão entre o citoesqueleto da célula e a matriz extracelular, fornecendo suporte estrutural necessário para a integridade muscular (Hoffman et al., 1987). A ausência ou deficiência de distrofina, resultante de mutações no gene, leva à degradação progressiva das fibras musculares. Este processo degenerativo é inicialmente compensado por hipertrofia das fibras musculares restantes, mas eventualmente resulta em atrofia muscular e fibrose (Muntoni & Melki, 2011).

Além da fraqueza muscular, a DMD acarreta várias complicações secundárias que afetam gravemente a saúde dos pacientes (Bushby et al., 2010). A insuficiência respiratória é uma consequência importante, uma vez que os músculos respiratórios também são afetados pela progressão da doença. A cardiomiopatia, caracterizada pelo enfraquecimento do músculo cardíaco, é outra complicação significativa que contribui para a redução da expectativa de vida (D'Angelo & Sera, 2020). A perda da capacidade de andar, geralmente ocorrendo por volta dos 12 anos, marca um ponto crítico na progressão da doença, levando os pacientes a depender de cadeiras de rodas e adaptações no ambiente doméstico para manter a mobilidade e a independência (Mazzone & Pane, 2017).

Com os avanços nas técnicas de diagnóstico e no entendimento genético da DMD, a identificação precoce da doença tornou-se mais precisa (Aartsma-Rus & Janson, 2016). A combinação de avaliação clínica, exames laboratoriais e testes genéticos tem sido fundamental para o diagnóstico precoce. Exames laboratoriais, como a dosagem de creatina quinase (CK) no sangue, e a análise genética para identificar mutações no gene DMD são cruciais para confirmar o diagnóstico (van Putten & Knoblauch, 2021). A detecção precoce permite o início antecipado das intervenções terapêuticas, que podem retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Spitali & Aartsma-Rus, 2018).

Nos últimos anos, o campo da pesquisa sobre a DMD tem avançado significativamente, com o desenvolvimento de novas terapias e abordagens inovadoras (Kinali & Muntoni, 2013). A terapia com corticosteroides, como a prednisona, tem mostrado benefícios na preservação da função muscular e no retardamento da progressão da doença.

Além disso, novas estratégias terapêuticas, como a terapia gênica, técnicas de exon skipping e a utilização de CRISPR/Cas9 para edição genética, estão em desenvolvimento e têm mostrado resultados promissores em ensaios clínicos (D'Angelo & Sera, 2020). Esses avanços oferecem novas esperanças para os pacientes e suas famílias e representam um passo importante na busca por tratamentos mais eficazes (Mazzone & Pane, 2017).

METODOLOGIA

Para a realização desta revisão, foi conduzida uma busca abrangente nas principais bases de dados científicas, incluindo PubMed, Scopus e Web of Science. Utilizou-se uma combinação de palavras-chave como “Distrofia Muscular de Duchenne”, “diagnóstico”, “tratamento”, “terapia genética” e “pesquisa clínica”. Foram incluídos estudos publicados nos últimos 10 anos, abrangendo revisões sistemáticas, artigos originais, ensaios clínicos e meta-análises.

A seleção dos artigos focou em estudos que abordassem a patofisiologia da DMD, os métodos diagnósticos mais recentes e os avanços terapêuticos. A análise foi realizada com o objetivo de compilar informações atualizadas e relevantes sobre os desafios e progressos na gestão da doença.

DISCUSSÃO

Patofisiologia e Diagnóstico

A DMD resulta de mutações no gene DMD, que causam a ausência ou deficiência de distrofina, uma proteína essencial para a estabilidade das membranas celulares musculares (Hoffman et al., 1987). A falta de distrofina compromete a integridade das fibras musculares, levando à degeneração progressiva e eventual perda da função muscular. A degeneração é inicialmente compensada por hipertrofia das fibras musculares restantes, mas, com o tempo, resulta em atrofia muscular e fibrose (Emery, 2002).

O diagnóstico da DMD é realizado com base em uma combinação de avaliações clínicas, exames laboratoriais e testes genéticos (Aartsma-Rus & Janson, 2016). A história clínica revela sinais iniciais de fraqueza muscular e atraso no desenvolvimento motor. Exames físicos identificam fraqueza nos músculos das pernas e quadris, bem como pseudohipertrofia nos músculos da panturrilha. A dosagem elevada de creatina quinase (CK) no sangue é indicativa de dano muscular, e a análise genética confirma o diagnóstico

ao identificar mutações no gene DMD (van Putten & Knoblauch, 2021). Em alguns casos, biópsias musculares são realizadas para verificar a presença ou ausência de distrofina.

Tratamentos e Avanços Recentes

O tratamento da DMD visa retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O uso de corticosteroides, como a prednisona, tem demonstrado benefícios na preservação da função muscular e na redução da inflamação (Bushby et al., 2010). O início precoce do tratamento com corticosteroides pode adiar a perda da capacidade de andar e melhorar a força muscular.

Novas abordagens terapêuticas têm sido desenvolvidas para tratar a DMD. A terapia gênica, incluindo técnicas de exon skipping, visa corrigir ou substituir o gene DMD defeituoso para restaurar a função muscular (Spitali & Aartsma-Rus, 2018). As tecnologias de edição genética, como CRISPR/Cas9, também estão sendo exploradas para corrigir mutações específicas no gene DMD (Kinali & Muntoni, 2013). Além disso, a terapia com células-tronco busca reparar ou substituir células musculares danificadas, embora essa abordagem ainda enfrente desafios relacionados à segurança e eficácia (D'Angelo & Sera, 2020).

Desafios e Futuro da Pesquisa

Apesar dos avanços significativos, a DMD continua a apresentar desafios importantes. A detecção precoce da doença é crucial para o sucesso das intervenções terapêuticas, e a identificação de biomarcadores para diagnóstico precoce e monitoramento da progressão é uma área de intensa pesquisa (Aartsma-Rus & Janson, 2016). Além disso, os altos custos das novas terapias e a necessidade de acesso equitativo representam obstáculos significativos (Mazzone & Pane, 2017).

A pesquisa futura deve focar na melhoria das terapias existentes e no desenvolvimento de novas abordagens para a DMD. A colaboração entre pesquisadores, clínicos e defensores dos pacientes é essencial para superar esses desafios e avançar na gestão da doença. Inovações em terapias genéticas, modelos experimentais e estratégias de tratamento devem ser exploradas para proporcionar novas esperanças e melhores perspectivas para os pacientes afetados (Spitali & Aartsma-Rus, 2018).

Além disso, a melhoria das estratégias de monitoramento e a inclusão de tecnologias emergentes, como a medicina personalizada e as terapias baseadas em biomarcadores, podem

transformar o panorama do tratamento da DMD. A integração de abordagens multidisciplinares e a participação ativa dos pacientes e suas famílias na tomada de decisões sobre o tratamento também são aspectos cruciais para otimizar os resultados e a qualidade de vida dos pacientes com DMD (Kinali & Muntoni, 2013).

CONCLUSÃO

A Distrofia Muscular de Duchenne continua a ser uma condição grave e progressiva com grandes desafios na sua gestão e tratamento. Embora tenha havido avanços significativos, especialmente com novas abordagens terapêuticas e técnicas de diagnóstico, a necessidade de mais pesquisas é clara. O desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e acessíveis, bem como a identificação de estratégias para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, são essenciais para enfrentar os desafios impostos pela DMD. A continuidade dos esforços de pesquisa e inovação é crucial para proporcionar novas esperanças e melhores perspectivas para os indivíduos afetados por esta doença devastadora.

REFERÊNCIAS

1. AARTSMA-RUS, A., & Janson, A. A. (2016). Current status and challenges of Duchenne muscular dystrophy diagnosis and therapy. *Neuromuscular Disorders*, 26(5), 349-357.
2. BUSHBY, K., Finkel, R., Birnkrant, D. J., et al. (2010). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *The Lancet Neurology*, 9(1), 77-93.
3. D'ANGELO, M. G., & Sera, F. (2020). Cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: New perspectives. *European Journal of Paediatric Neurology*, 24(3), 312-320.
4. EMERY, A. E. H. (2002). The muscular dystrophies. *The Lancet*, 359(9307), 687-695.
5. HOFFMAN, E. P., Brown, R. H., & Kunkel, L. M. (1987). Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell*, 51(6), 919-928.
6. KINALI, M., & Muntoni, F. (2013). Advances in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Nature Reviews Neurology*, 9(1), 19-30.
7. MAZZONE, E. S., & Pane, M. (2017). Clinical trials in Duchenne muscular dystrophy: a review. *Neuromuscular Disorders*, 27(2), 100-106.
8. MUNTONI, F., & Melki, J. (2011). New therapies for muscular dystrophies: a new era begins. *Science Translational Medicine*, 3(104), 104ps40.

9. SPITALI, P., & Aartsma-Rus, A. (2018). Therapeutic developments for Duchenne muscular dystrophy: from basic research to clinical practice. *Nature Reviews Neurology*, 14(1), 1-12.
10. VAN Putten, M., & Knoblauch, H. (2021). Diagnostic approaches in Duchenne muscular dystrophy: a review of the latest developments. *Journal of Medical Genetics*, 58(4), 233-242.