

Distrofia Muscular de Duchenne: Complicações e tratamentos

(Duchenne Muscular Dystrophy: Complications and treatments)

Igor Emanuel Ribeiro de Souza¹; Ketuny Francieli do Valle¹; Marcos Henrique Centurione Ramos²; Wellington Marcelo Queixas Moreira¹

¹Centro Universitário UNIFAFIBE – Bebedouro, SP, Brasil

igor29@hotmail.com.br; ketuny_fran@hotmail.com; marcos112112@gmail.com; moreira_wellington@yahoo.com.br

Abstract: *The Muscular Dystrophy (DMD) is a progressive and irreversible syndrome that cause widespread degeneration of the muscular system, with rapidly involving, which inevitably leads the bearer to death around the 2nd or 3rd decade of life. This myopathy results from deletions or mutations in the DMD gene located on the short arm of the X chromosome, thus characterizing the predominance in males, progressive weakness in lower limbs and delayed psychomotor development.*

Keywords: *Dystrophin; genetic, hydrotherapy, Xp21.*

Resumo. *A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), é uma síndrome de caráter progressivo e irreversível que causa degeneração generalizada do sistema muscular, de rápida evolução, que fatalmente leva o portador a óbito em torno da 2º ou 3º década de vida. Essa miopatia resulta de deleções ou mutações no gene DMD, localizado no braço curto do cromossomo X, caracterizando assim a predominância em indivíduos do sexo masculino, o quadro clínico inicial apresenta déficit de equilíbrio, demora em caminhar, dificuldade em subir escadas, fraqueza progressiva em membros inferiores e retardo no desenvolvimento psicomotor.*

Palavras-chave: *Distrofina; genética, hidroterapia, Xp21.*

1. Introdução

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é a mais comum e a mais grave entre as distrofias, numa incidência de cerca de um caso para cada três mil e quinhentos nativos e de ocorrência quase que exclusiva em indivíduos do sexo masculino, pois trata-se de uma síndrome recessiva ligada ao cromossomo X. As mulheres por apresentarem duplo X (XX) em

sua constituição genética, o cromossomo normal tende a compensar o cromossomo que apresenta o gene defeituoso, sendo apenas portadoras enquanto os homens por apresentam apenas um X em seu genótipo (XY), acabam por manifestar a doença (ZATS, 2002).

É uma síndrome de natureza progressiva e irreversível que resulta em degeneração generalizada do sistema muscular, na qual os meninos portadores apresentam estado saudável nos três primeiros anos de vida. Do 3º ao 5º ano de idade alguns problemas passam a serem notados, em razão do enfraquecimento muscular que ocorre de forma progressiva, simétrica e bilateral, iniciando-se na cintura pélvica e extensores de quadril e do joelho, músculos glúteos e extensores do tronco, com progressão para os membros superiores, músculos abdominais, pescoço e músculos do sistema respiratório e em estágio mais avançado, passam a serem afetados os músculos peitoral maior, grande dorsal, bíceps, tríceps e braquiorradial (CAROMANO, 1998).

A criança portadora da DMD, passa a apresentar frequentes quedas, ocasionadas pela perda da estabilidade, do equilíbrio e das forças das pernas, observa-se dificuldades ao subir escadas, dificuldades para se levantarem quando se encontram na posição de decúbito dorsal por consequência da fraqueza dos músculos extensores de quadril e do joelho, tornando necessário a realização da *manobra de Gowers*, que consiste no ato do paciente rolar quando se encontra na posição decúbito dorsal até a posição de decúbito ventral, após essa manobra, a criança empurra o solo de modo a conseguir elevar seu corpo, e então passa a escalar o próprio corpo para conseguir se levantar (UNICAMP, 2014).

Os portadores apresentam diversas deformidades osteoarticulares, geralmente progressivas, como a acentuação da lordose lombar. Desenvolvem-se anormalidades locomotoras, passando a desenvolver a marcha anserina, ou “andar de pato”.

O portador da DMD caminha cambaleando para os lados devido à insuficiência do quadríceps, gerando uma sobrecarga dos músculos da panturrilha (gastrocnêmico e sóleo) para compensar a tendência de flexão dos joelhos na fase de apoio, resultando em pseudo-hipertrofia das panturrilhas (DONEGÁ e RUZZON, 2014).

A pseudo-hipertrofia muscular da panturrilha é observada nos estágios iniciais da doença, como resultado da infiltração e aumento anormal de tecido intersticial adiposo em fibras musculares. Em torno dos 5 (cinco) anos de idade, evidencia-se dificuldades na execução de atividades como pular, saltar e correr, em consequência de deformidades

ortopédicas que progridem principalmente nas articulações do tornozelo e cotovelo (CAROMANO, 1998).

Em seu quadro evolutivo, a DMD passa a afetar a musculatura respiratória e a associação da escoliose com deformidades torácicas, acarreta uma intensa diminuição da capacidade respiratória da criança, o que futuramente resultará em falhas respiratórias e/ou infecções pulmonar, que é a principal causa da morte em 75% dos casos (NEWSON-DAVIS, 1980).

Aos 12 anos a maioria das crianças perde a capacidade de andar ficando confinadas à cadeira de roda ou dependem parcialmente da cadeira de rodas. A DMD ocasionalmente afeta também o cérebro, o que pode levar alguns indivíduos a desenvolverem retardos mentais e redução de até 20 pontos do QI (FABRIS, 2014).

Ligada ao cromossomo X, a DMD é de ocorrência predominante em indivíduos do sexo masculino. Indivíduos do sexo feminino são portadoras assintomáticas, entretanto a DMD pode desenvolver-se em meninas, excepcionalmente nos casos em que haja a manifestação da síndrome de Turner (45, X), e onde os dois genes X herdados forem afetados.

A doença ocorre devido à mutação do gene DMD ou deleções na região XP21, localizada no braço curto do cromossomo X, onde o Gene DMD codifica a proteína *distrofina* (FABRIS, 2014). A distrofina é uma proteína intracelular associado ao sarcolema, que se expressa predominantemente em abundância nos músculos lisos, esqueléticos, cardíacos e em alguns neurônios (THOMPSON & THOMPSON, 2002). Em conjunto com outras proteínas forma um complexo que participa na regulação da permeabilidade da membrana celular e na estabilidade do sarcolema. A ausência desta proteína ou sua redução interfere no complexo proteico que atua na regeneração do tecido muscular. (FABRIS, 2014).

Não existe cura disponível para DMD. Entretanto, são utilizadas algumas terapias, como fisioterapia, hidroterapia e terapia medicamentosa com fármaco de corticoides. O objetivo das terapias é diminuir os sintomas apresentados, a progressão da distrofia, evitar e corrigir as contraturas e as escolioses, ajudando a manter a capacidade das funções cardíacas e respiratórias, para prolongar e aumentar a qualidade de vida do portador da DMD (CAROMANO, 1998).

Assim, o presente estudo tem por objetivo, apresentar através de revisão literária, os sintomas e as características dos portadores da DMD, os tratamentos disponíveis até o presente, além de estudos e pesquisas em andamento no Brasil e no exterior.

2. Revisão literária

Descrita em 1858 pelo neurologista francês Guillaume Duchenne, e mais detalhadamente em 1868 (ABDIM, 2014), a Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é um distúrbio de origem genética, resultante de mutações ou deleção do gene DMD cujo locus gênico é a região Xp21, localizado no braço curto do cromossomo X (HARRISON, 1988) local onde é codificada a proteína distrofina (FABRIS,2014).

2.1 Distrofina

A distrofina é uma proteína intracelular associado ao sarcolema, que se expressa predominantemente em abundância nos músculos lisos, esqueléticos, cardíacos e em alguns neurônios (THOMPSON & THOMPSON, 2002). Em conjunto com outras proteínas forma um complexo distrofina-glicoproteínas que atuam na regulação da permeabilidade da membrana celular e estabilidade do sarcolema durante a ação mecânica de contração muscular (PERTILLE, 2008), e sua ausência ou redução, interfere no complexo proteico que atua na regeneração do tecido muscular (FABRIS, 2014).

A ausência ou insuficiência da distrofina causa uma desestabilização estrutural do sarcolema, permitindo uma maior entrada de íons cálcio no interior da célula, resultando em um elevado aumento de enzimas como Creatinoquinase (CK), Piruvato-quinase (PK), desidrogenase láctica (LDH), dentre outras (ANDERSON, 1982). Estudos sugerem que devido à uma maior intrusão de íons cálcio no meio intracelular, ocorre uma maior liberação de enzimas proteolíticas, que degradam as fibras musculares e em razão do sarcolema perder a capacidade de atuar na regeneração do músculo, os locais necrosados passam a serem preenchidos com tecido adiposo e conjuntivo (BELL, 1985), o que resulta em uma perda generalizada da atividade da fibra muscular com redução da extensão da unidade motora dos membros inferiores, e também pseudo-hipertrofia do músculo gastrocnêmico (CAROMANO, 1999).

2.2 Complicações Respiratórias

Essa distrofia neuromuscular, ao longo da evolução causa perda gradual da função muscular esquelética, perda do alongamento e da força muscular respiratória, ocasionando

alterações respiratórias, sendo que nos estágios iniciais da patologia o paciente apresenta uma hipoxemia leve, porém não de forma invariável (BADKE, 2003).

Com o comprometimento e fraqueza dos músculos respiratórios, inclusive o diafragma e os músculos da parede da caixa torácica (FONSECA, 2007), fica comprometida a capacidade expansiva dos pulmões limitando a insuflação, causando uma insuficiência respiratória por promoverem uma redução de ventilação minuto (hipoventilação). A hipoventilação exige um maior trabalho da respiração para manter a demanda de oxigênio necessário no sangue para suprir as células do tecido para a atividade metabólica (BADKE, 2003).

A incapacidade de atender esse maior trabalho muscular, observa-se na respiração superficial (hipoventilação), onde as bases pulmonares são insuficientemente arejadas, resultando numa diminuição da concentração de oxigênio (hipóxia) e o aumento da concentração de dióxido de carbono no sangue (BADKE, 2003).

Com a evolução da DMD, são previsíveis as insuficiências pulmonares. É necessário que os pacientes realizem prevenções como: avaliações respiratórias de rotina, histórico atual da doença, exame físico pulmonar (inspiração e expiração máxima), avaliação da função vital dos pulmões e a força da musculatura respiratória (capacidade forçada), monitoramento da força da tosse (pressão de fluxo de tosse), medidas das trocas gasosas (gasometria) e a avaliação do sono e possíveis sintomas de hipoventilação pulmonar noturno (FONSECA, 2007).

Quando ocorre a suspeita de insuficiência pulmonar, recomenda-se realização de radiografia do tórax e a oximetria noturna, para medição da saturação de oxigênio no sangue. Essas observações são feitas geralmente durante a noite, pois os primeiros sintomas de hipoventilação ocorrem durante o sono e, com a fraqueza progressiva, resulta respectivamente em hipercapnia e a hipoxemia. Com seriedade da doença, também pode se desenvolver durante o dia (FONSECA, 2007).

Os principais sintomas de hipoventilação, são fadiga, má qualidade de sono, irritabilidade, cefaleia matinal, sonolência, dificuldade de concentração nas atividades mentais e dificuldades no desempenho escolar. O declínio da função pulmonar quase sempre inicia com o confinamento á cadeira de rodas e pode estar associado a insuficiência respiratória e a ineficiência da tosse, tornando os pacientes propensos a obstrução de passagem de ar nos alvéolos e infecção pulmonares (FONSECA, 2007).

O paciente que apresenta ineficiência da tosse possui um histórico aumentado de congestão pulmonar e/ ou infecções pulmonares, devido ao acúmulo de retenção de secreções no trato respiratório e a dificuldade de higienização pela tosse eficiente, bloqueando as vias aéreas (hipoventilação) e uma falência respiratória, resultando em pneumonia, hospitalização, intubação e necessidade de suporte de ventilação. A hipoventilação e secreções não ocorrem repentinamente e podem ser prevenidas (BADKE, 2003). Alguns estudos apontam que o comprometimento dos músculos respiratórios leva a falência cardíaca, e outros estudos mostram que essa relação estão inversamente relacionados.

As causas de morbidade e mortalidade em pacientes são frequentemente relacionadas as complicações respiratórias e infecções pulmonares. Atualmente, tem se obtido uma queda nos óbitos por falência respiratória, devido ao uso de suporte de ventilação mecânica, que pode ser invasiva e não invasiva. Na ventilação invasiva são utilizadas próteses traqueal em caso de falência respiratória aguda (tubo oro traqueal, nasotraqueal ou cânula de traqueostomia). A ventilação mecânica não invasiva, que é através de máscaras faciais ou nasais que aumentam a ventilação alveolar e diminuem o trabalho respiratório, melhorando a oxigenação do paciente (BADKE, 2003).

2.3 Tratamento

O tratamento para síndrome de Duchenne é extremamente limitado, ainda não existe uma medida curativa, mas o portador dispõe de várias terapias para ajudar com todos os efeitos dessa síndrome. É importante que tenha um acompanhamento constante com uma equipe multidisciplinar juntamente com a família. O tratamento com fisioterapia é de vital importância, utilizando a cinesioterapia motora e hidroterapia.

Há polêmicas sobre o efeito de exercícios físicos em portadores de DMD, argumenta-se que atividades que requerem força muscular máxima contra a ação da gravidade, pode prejudicar o quadro evolutivo, assim como a inatividade física (CAROMANO et al.1998).

A opção razoável é a realização da fisioterapia através da cinesioterapia iniciada na fase inicial da progressão, com base do conhecimento da fisiopatologia do paciente, são recomendados exercícios específicos de alongamentos, respiratórios e caminhada leve, com o objetivo de retardar a evolução da incapacidade de andar através do fortalecimento da

musculatura da cintura escapular e pélvica, adequar a postura evitando deformidades e complicações respiratórias e permitir que a criança mantenha o domínio dos movimentos, coordenação e equilíbrio (CAROMANO et al. 1998). É importante que essas atividades incluam combinações entre solo e piscina, porém deve ser observado se depois de 24 horas os pacientes apresentam dores muscular, isso pode indicar contração induzida por lesão, assim a atividade deve ser suspensa e modificada (MONTEIRO e LANZILLOTTA, 2013).

A hidroterapia é a mais utilizada principalmente se a doença estiver em estágio avançado, devido à possibilidade de realizar atividades físicas que muitas vezes é impossível em solo. A propriedade da água aquecida facilita a movimentação voluntária, e os exercícios de alongamento muscular, que auxiliam no alívio da dor e melhoram sua funcionalidade, além de facilitar os exercícios respiratórios.

A terapia na água torna-se uma atividade agradável e motivadora, principalmente para as crianças, contribuindo para que os resultados adquiridos sejam tanto físicos quanto psicológicos. Estudos afirmam que tanto a cinesioterapia e a hidroterapia trazem benefícios, não promovendo a evolução da doença, desde que não haja resistência para o treino de força muscular (MONTEIRO e LANZILLOTTA, 2013).

É importante que os pais sempre estejam envolvidos com as atividades e recebam orientações para contribuir com a interação e qualidade de vida dos pacientes.

A avaliação nutricional é recomendada, pois a síndrome de Duchenne manifesta quando os portadores estão em fase de crescimento, o tratamento nutricional é adequado para a idade e a necessidade de cada paciente portador da DMD (MIRANDA e STANICH, 2007).

A literatura demonstra que a obesidade e a desnutrição são comuns nos pré-adolescentes e geralmente ocorre na mesma época da perda da ambulação. A obesidade pode ser desencadeada pelo desequilíbrio entre o consumo e o gasto de energia, devido ao sedentarismo ou à superproteção da família, que permite excessos alimentares. E a desnutrição causa perda excessiva de peso, diminuindo a força dos músculos respiratórios, podendo levar a complicações respiratórias (FISIONEURO, 2014).

Na terapia medicamentosa são utilizados corticoides, que tem efeito anti-inflamatório que auxiliam no alívio da dor. A utilização dessa droga iniciou-se no final da década de 60 com alguns relatos de melhora da função muscular; com aumento da massa muscular, redução da velocidade de degeneração muscular, retardo da evolução da escoliose, aumento do tempo de ambulação e também a melhora da capacidade respiratória. São utilizados os seguintes

corticoides: prednisona, prednisolona e deflazacort. O deflazacort causa menos efeito colateral, no entanto, o mais utilizado para o tratamento é o *prednisona* que segundo estudos, consiste no melhor tratamento existente (*FEDER e LANGER, 2005*).

Segundo Zats (2012), existem algumas pesquisas em andamento, envolvendo tratamento genético e celular, os testes em humanos iniciariam em 2012, onde seriam usadas as células-troncos extraídas de gorduras de procedimento de lipoaspiração de uma terceira pessoa. As células doadas seriam tratadas e implantadas nos músculos dos jovens doentes, estas se transformariam em tecido muscular e regenerariam os músculos comprometidos pela doença. Os testes foram realizados em animais, ratos e cães, e não apresentaram nenhum efeito colateral. O efeito colateral mais preocupante dos pesquisadores é o aparecimento de tumores, na Alemanha uma criança que foi submetida a esse tratamento apresentou esse efeito colateral (SAUDE DA VIDA, 2014).

Segundo a cientista Mayana Zats e seus colaboradores, foram efetuados testes com células tronco retiradas de vários tecidos na região abdominal de mulheres que passaram por cirurgias ginecológicas e também foram coletados materiais de quatro tecidos diferentes do mesmo paciente: da gordura, do musculo, da trompa e do endométrio. Somente as células-tronco adiposas transplantadas em camundongos com distrofia muscular grave, surtiram efeito aumentando o tempo de vida desses animais em média de 30%. Segundo os pesquisadores, esse tratamento poderá estar disponível para humanos em 10 anos.

3. Considerações finais

Atualmente não existe cura disponível para DMD, apenas algumas terapias paliativas, com o intuito de tentar aliviar as dores, oferecer o máximo de qualidade de vida e bem estar ao paciente e tentar retardar sua progressão. Existe um grande otimismo em relação à terapia gênica e de células tronco, no entanto, há um longo caminho para que o tratamento esteja disponível para humanos, que até o presente momento não tem uma resposta efetiva de cura para esta patologia.

4. Referências

ABDIM, Disponível em <http://www.abdim.org.br/doenca-genetica/distrofia-muscular/>, acesso em 01/06/14.

ANDERSON, WA e Kissane, JM. *Patologia*. 7ª ed. São Paulo: Guanabara Koogan. v.2, p.1691-1992.

BADKE, Tatiana: **A atuação da fisioterapia na insuficiência respiratória de pacientes portadores de distrofia muscular progressiva do tipo Duchenne: revisão bibliográfica**, 2003.

BELL Cd, Conen PE. *Change in fibersize in Duchenne muscular dystrophy*. *Neurology*, 1985.

CAROMANO, F.A. Et al. Efeitos fisiológicos de sessão de hidroterapia em crianças portadoras de Distrofia Muscular de Duchenne, **Rev. Univ. São Paulo**, v5, n.1, p. 49-55, jan./jun., 1998.

CAROMANO, FA. Características do portador de distrofia muscular de Duchenne (*DMD*): revisão. **Arq. Ciências Saúde UNIPAR** 1999; 3(3): 211-8.

DONEGÁ, Renata Angelotti; Ruzzon, Daniela Vincci Lopes. Distrofia Muscular de Duchenne, Disponível em: http://www.fisioneuro.com.br/ver_pesquisa.php?id=132. Acesso em 21/04/2014.

FABRIS, Sandra Érika. Disponível em: <http://www.wgate.com.br/conteudo/medicinaesaude/fisioterapia/neuro/duchenne.htm>, acesso em 21/04/2014.

FEDER, David; LANGER, Ana Lúcia; *Uso dos corticoides no tratamento da Distrofia Muscular de Duchenne*, Julho 2005, vol. 89. Nº1.

FISIONEURO, Disponível em http://www.fisioneuro.com.br/ver_pesquisa.php?id=132 acesso em 18/06/2014.

FONSECA, J.G.; MACHADO, M.J.F.; FERRAZ, C.L.M.S., **Distrofia Muscular de Duchenne: complicações respiratórias e seu tratamento**, 2007.

HARRISON. F. *Medicina interna*. 11ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1988. V.2, p.87-8.

LANGER, Ana Lúcia, Disponível em: http://www.abdim.org.br/wp-content/uploads/2012/10/DRA.-ANA-L%C3%9ACIA_ESTUDOS-EM-DM.pdf, acesso em 21/04/2014.

MIRANDA, Mara Cristina de Sousa; STANICH, Patrícia, *Estado nutricional de portadores de Distrofia Muscular de Duchenne: diagnóstico e intervenção*. Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento, São Paulo, v.1, n.3, p.1-10, Mai./Jun. 2007. ISSN 1981-9919.

MONTEIRO, Michelli Rodrighero; LANZILLOTTA, Priscila. *Análise entre a cinesioterapia e hidroterapia na Distrofia Muscular de Duchenne: revisão de literatura*. Revista UNILUS

Ensino e Pesquisa, v. 10, n. 20, jul./set. 2013, ISSN (impresso):1807-8850, ISSN (eletrônico): 2318-2083.

NEWSON-Davis, J. 1980 apud Caromano, et al., v. 36, n.2, p135-8, 1980.

PERTILLE, Adriana. Papel das proteínas ligadas ao cálcio no mecanismo de proteção à mionecrose no modelo experimental da distrofia muscular de Duchenne – Campinas, SP, p.21, 2008.

SAUDE DAVIDA. Acesso disponível em: <http://www.saudedavida.com.br/termos/celulas-tronco>; acesso em 05/10/2014.

THOMPSON & THOMPSON: Genética médica, Nussbaum, Robert L.; McInnes, Roderick R.; Willard, Huntington F. v. 6, p160, 2002.

UNICAMP. Acesso disponível: <http://anatpat.unicamp.br/musduchenne.html>, acesso em 18/04/2014.

ZATZ, Mayana; A biologia molecular contribuindo para a compreensão e a prevenção das doenças hereditárias. **Ciência & Saúde Coletiva**. 2002;7:85-99.

Recebido em 07/04/2015

Aprovado em 03/08/2015