

Epidemiologia da Distrofia Muscular de Duchenne no Ceará**Epidemiology of Duchenne Muscular Dystrophy in Ceará**

DOI:10.34117/bjdv6n9-416

Recebimento dos originais: 14/08/2020

Aceitação para publicação: 17/09/2020

Mariana de Souza Rocha TeixeiraAcadêmica, Medicina, Unichristus
E-mail: mariansrteixeira@hotmail.com**Gabriella Maria Abreu Martins**Acadêmica, Medicina, UNICHRISTUS
E-mail: gabi_jf@live.com**Joyce Maria Malheiro Rodrigues**Acadêmica, Medicina, UNICHRISTUS
E-mail: joycemalheiro0@gmail.com**Andre Luiz Santos Pessoa**MD, neuropediatra HIAS, professor UECE
E-mail: andrepeessoa10@yahoo.com.br**Augusto César Cardoso dos Santos**Biomédico, Mestre, Doutorando no Instituto de Biotecnologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
E-mail: santosaccd@gmail.com**Erlane Ribeiro Marques**PhD, médica, geneticista HIAS e professora UNICHRISTUS
E-mail: erlaneribeiro@yahoo.com.br**RESUMO**

Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma doença neuromuscular que acomete 1:3.000 nascidos vivos do sexo masculino cuja herança é recessiva ligada ao cromossomo X e causada por mutação no gene que codifica a proteína distrofina. Essas alterações genéticas causam manifestações clínicas que comprometem o desenvolvimento neurológico do paciente. Os sintomas iniciam-se na primeira infância e o principal é a fraqueza muscular progressiva, cujas complicações são capazes de provocar morte prematura.

Desta forma, torna-se relevante informar a situação epidemiológica da população que sofre de DMD, podendo ser base para realização de políticas públicas para essa população.

Na metodologia foram coletados os dados referentes ao diagnóstico de DMD nos prontuários de um hospital de referência e de pacientes vinculados à Associação Cearense de Distrofia Muscular (ACDM). Este estudo foi devidamente autorizado e aprovado pelo comitê de ética de Pesquisa do Hospital que atende os pacientes.

Nos resultados, para o município de Fortaleza, foi encontrada uma prevalência de 0,9/100.000 (IC95%: 0,53 –1,31), e o estado do Ceará apresentou prevalência de 0,44/100.000 (IC95%: 0,31 –

0,60). Apesar da DMD ser considerada uma doença genética rara, seu tratamento envolve a expertise de uma equipe multidisciplinar e medicações de alto custo para alguns casos, fazendo com que essa terapia não seja acessível à população mais carente do país, usuária do Sistema Único de Saúde. Recentemente o governo brasileiro tem se preocupado com a acessibilidade desses pacientes a um tratamento de qualidade. Esse fato impulsionou nosso grupo a determinar a epidemiologia da doença no estado do Ceará, onde a prevalência calculada da DMD foi abaixo da mundial (1–9/100.000). Calculamos a prevalência mínima da doença, porém é importante determinar se há outros casos a serem incluídos no estudo, que venham de outros grupos que fazem a terapia. Supomos que essa doença seja sub-diagnosticada, principalmente no interior. Para corroborar com os dados encontrados nesse estudo, sugerimos a elaboração de pesquisas que utilizem a dosagem de CPK neonatal como indicador para avaliar a presença de DMD precoce. Apoiamos a inclusão desta análise no protocolo de triagem neonatal como lei municipal. Tal fato levaria a uma maior celeridade nos diagnósticos dessa enfermidade e proporcionaria uma série de benefícios para a qualidade de vida dessas crianças. A partir desse estudo pretendemos iniciar uma campanha conjunta com o Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS) e a ACDM no estado do Ceará para identificarmos o maior número de casos de DMD e poder realizar o diagnóstico precoce, a fim de evitar o tratamento tardio e dar a essa população os recursos terapêuticos adequados.

Palavras-chave: Duchenne, CPK neonatal, genética, epidemiologia, neuromusculares.

ABSTRACT

Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) is a neuromuscular disease that affects 1:3.000 male live births whose inheritance is recessive linked to the X chromosome and caused by a mutation in the gene encoding the dystrophin protein. These genetic changes cause clinical manifestations that compromise the patient's neurological development. Symptoms start in early childhood and the main one is progressive muscle weakness, the complications of which are capable of causing premature death.

Thus, it becomes relevant to inform the epidemiological situation of the population suffering from DMD, which can be the basis for carrying out public policies for this population.

In the methodology, data related to the diagnosis of DMD were collected from the medical records of a reference hospital and from patients linked to the Associação Cearense de Muscular Dystrophy (ACDM). This study was duly authorized and approved by the Research Ethics Committee of the Hospital that serves the patients.

In the results, for the municipality of Fortaleza, a prevalence of 0,9/100.000 (95% CI: 0,53 -1,31) was found, and the state of Ceará showed a prevalence of 0,44/100.000 (95% CI: 0,31-0,60). Although DMD is considered a rare genetic disease, its treatment involves the expertise of a multidisciplinary team and high-cost medications for some cases, making this therapy not accessible to the country's most needy population, users of the Unified Health System. Recently, the Brazilian government has been concerned with the accessibility of these patients to quality treatment. This fact prompted our group to determine the epidemiology of the disease in the state of Ceará, where the calculated prevalence of DMD was below the worldwide (1–9 /100.000). We calculated the minimum prevalence of the disease, but it is important to determine if there are other cases to be included in the study, which come from other groups that are undergoing therapy. We assume that this disease is under-diagnosed, mainly in the countryside. To corroborate with the data found in this study, we suggest the development of research that uses neonatal CPK measurement as an indicator to assess the presence of early DMD. We support the inclusion of this analysis in the neonatal screening protocol as a municipal law. This fact would lead to a faster diagnosis of this disease and would provide a series of benefits for the quality of life of these children. Based on this study, we intend to start a joint campaign with the Albert Sabin Children's Hospital (HIAS) and the ACDM in the state of Ceará to identify the largest number of cases of

DMD and to be able to perform an early diagnosis in order to avoid late treatment and give this population with adequate therapeutic resources.

Keywords: Duchenne, neonatal CPK, genetics, epidemiology, neuromuscular.

1 INTRODUÇÃO

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) está no grupo das doenças neurológicas, especificamente, neuromuscular, sendo uma doença genética de herança recessiva ligada ao cromossomo X, devido à mutação no gene responsável por codificar a proteína distrofina na região Xp21. Ela acomete 1:3.000 nascidos vivos do sexo masculino e, mundialmente, sua prevalência aproxima-se de 0,5:10.000 em nascidos homens. (OSORIO et al., 2019)

Esses dados restringem-se ao sexo masculino porque a chance de ocorrer em homens é muito maior que em mulheres, por se tratar de uma doença recessiva ligada ao X. Os homens apresentam apenas uma expressão do cromossomo X, ou seja, basta apenas um alelo para expressar a doença. Em crianças, corresponde a distrofia muscular mais comum. Sabe-se que dois terços dos novos casos de DMD são herdados de mãe portadora, ou seja, aquela que apenas carrega a informação genética, apresentando sintomas leves da doença e o outro terço é consequente de mutações novas.

A mutação que ocorre na DMD produz uma distrofina deficiente ou ausente na superfície da membrana plásmatica das células musculares, denominada de sarcolema. Com a ajuda da microscopia eletrônica, também é possível encontrar lesão focal e ruptura do sarcolema (gaps), considerando esta última, a lesão inicial que afeta as fibras musculares na DMD, conferindo uma característica distrófica.

Em consequência do desequilíbrio funcional e estrutural na membrana celular dos músculos, observa-se um aumento sérico de enzimas musculares, como a creatinofosfoquinase (CPK). Na análise do músculo afetado, através da imunohistoquímica, detecta-se um padrão difuso, sendo característico da degeneração das fibras musculares. Além disso, é visto uma diminuição na quantidade de fibras, juntamente, com a sua substituição por tecido adiposo e conjuntivo. E, ainda, há uma variação de tamanho dessas fibras, porém não existe evidências de lesões no tecido nervoso, nos vasos intramusculares ou em outras áreas da célula que não seja fibra muscular.

Sabe-se que existem dois tipos de fibras musculares presentes no corpo humano: tipo I e II. Sendo assim, com relação às anormalidades no seu tamanho, nos casos de DMD, ocorre uma hipertrofia nas fibras do tipo II e uma atrofia nas fibras do tipo I. Alguns estudos mostram o

comprometimento da musculatura lisa, a medida que ocorre a degeneração da musculatura esquelética. (FONSECA et al., 2017)

As manifestações clínicas da DMD iniciam na primeira infância e tem como principal sintoma a fraqueza muscular progressiva que evolui para complicações graves capazes de causar deficiências e morte prematura. Grande parte dos pacientes só são diagnosticados entre três e cinco anos de idade, o que corresponde a um mau prognóstico, pois a eficácia do tratamento está diretamente associada ao tempo transcorrido da doença.

De início, observa-se um comprometimento simétrico da musculatura esquelética, associado ao déficit motor da cintura pélvica. Posteriormente de forma gradual, outros músculos, como a cintura escapular são afetados. O enfraquecimento dos músculos confere efeito negativo, que resulta na inclinação da pelve quando a criança se mantém em pé. O músculo glúteo máximo fadigado também leva à inclinação anterior da pelve, sendo compensada pelo aumento da lordose lombar. A criança realiza um contrapeso, alargando sua base de sustentação que produz uma marcha bamboleante, devido ao encurtamento de músculos responsáveis pela flexão dorsal dos pés que gera uma marcha do tipo anserina, um achado clínico da doença.

Essas crianças apresentam grandes dificuldades de movimentos, sendo visível e peculiar a maneira como elas levantam-se do chão. Elas utilizam-se das mãos apoiadas nos joelhos, usando os membros inferiores como alavancas e, vagarosamente, levantam o tronco, dando uma impressão de escalada por toda a extensão dos membros inferiores. Esse movimento ocorre como uma compensação, a qual denomina-se sinal de Gowers, devido a musculatura extensora do joelho e do quadril não possuírem um desempenho satisfatório para realizar a extensão voluntária do tronco.

A fraqueza muscular debilita o paciente e avança para o uso de cadeira de rodas, que costuma ser inevitável antes da adolescência, aparecendo junto a isso ou, posteriormente, com complicações do sistema osteoarticular, respiratório e cardiovascular. Esses pacientes também sofrem com disfunção neurocognitiva, o que gera contratempos na qualidade de vida e na capacidade de aprendizagem. Ultimamente, a sobrevida prolonga-se até a terceira ou quarta década de vida em casos de acompanhamento das complicações e do uso de corticosteroides.

Segundo Fonseca et al., 2017 a idade da morte não está relacionada com a idade de início da manifestação da doença, mas sim, correlacionada com a idade em que a criança fica limitada à cadeira de rodas, ou seja, quanto mais cedo a criança para de andar, pior é o prognóstico e a causa da morte é frequentemente relacionada às complicações cardiomiopáticas ou complicações respiratórias.

As causas mais frequentes de óbito, ocorrendo em 75% dos casos, são insuficiência respiratória e/ou infecção pulmonar. A morte por insuficiência respiratória afeta aproximadamente 55-90% dos pacientes com DMD na faixa etária de 16 a 19 anos, e é rara após os 25 anos idade. Entre a segunda e a terceira décadas de vida costuma acontecer o óbito, geralmente aos 21 anos de idade.

Nessa perspectiva, na história natural da doença e no tratamento efetivo dos pacientes, se faz necessário o diagnóstico adequado e precoce de DMD para que tenha uma intervenção célere, um aconselhamento genético e um tratamento capaz de ser aplicado para cada caso, dependendo da mutação específica da doença. Contudo, ao longo das décadas, os relatórios apontam que ainda há atrasos significativos no diagnóstico dessa doença, visto que obstáculos são enfrentados por muitos profissionais.

Podemos citar como exemplo, os pacientes que chegam para primeira consulta com ausência de uma história de DMD na família. Nesse caso específico, há um atraso aproximado de 12 meses desde o início do surgimento dos sintomas até a primeira consulta por um profissional da área da saúde, e em seguida demora-se mais um ano, a partir desta primeira avaliação, para esse paciente ser encaminhado a um neuropediatra.

Quando a idade média no diagnóstico é $\pm 4,9$ anos, estima-se um prejuízo no diagnóstico de $\pm 1,7$ anos. Resultados de Vry et al., 2013 relatam que isso poderia ser mais breve, com uma supressão média de pouco mais de um ano desde os primeiros sintomas ao diagnóstico (atraso médio $\pm: 1,3 \pm 1,8$ anos). No geral, essas descobertas sugerem que, em média, houve pouca ou nenhuma redução na idade ao diagnóstico para pacientes nos últimos 30 anos. Na suspeita de DMD, o teste genético é necessário para obter um diagnóstico etiológico de certeza.

Historicamente, o primeiro passo para o diagnóstico de DMD foi a análise de proteínas através de uma biópsia muscular por imunohistoquímica ou análise de *western blot*. Essas técnicas podem revelar o tamanho, localização e quantidade de distrofina. (AARTSAMA-RUS et al., 2016)

De acordo com a literatura o diagnóstico genético ainda é necessário mesmo quando a ausência de distrofina é mostrada em uma biópsia muscular. Esse exame está em desuso por se tratar de um procedimento invasivo e para a maioria dos pacientes ainda são necessários os testes moleculares para definir a terapia adequada. Em casos excepcionais, a análise de tal proteína pode revelar sua ausência em pacientes com um fenótipo de DMD típico, mas sem mutação no gene DMD. Nesse caso, o RNA pode ser isolado do tecido biopsiado e a análise pode revelar um

transcrito de mRNA da distrofina (por exemplo, a inclusão de um exon críptico devido a uma mutação intrônica profunda).

As biópsias musculares também podem ser úteis em pacientes que apresentam um fenótipo discordante; por exemplo, se um paciente tiver uma mutação *in-frame* (mutação caracterizada pela inclusão de uma base nitrogenada na sequência do DNA), mas apresenta DMD, o exame poderia revelar a ausência de distrofina ou vice-versa. Os baixos níveis dessa proteína detectados na biópsia muscular de um paciente com uma mutação *out-of-frame*, apresentando um fenótipo mais brando podem explicar essa discrepância.

Nesse contexto, sendo a epidemiologia a ciência que é descritiva e estuda o comportamento das doenças em uma comunidade, em função de variáveis ligadas ao tempo (quando), ao espaço físico ou lugar (onde) e à pessoa (quem), o estudo tem como objetivo geral informar a situação epidemiológica da população que sofre de DMD, pois as doenças genéticas podem apresentar padrões em um grupo populacional restrito, servindo de base para análises em outras regiões. Como também é base para implementar medidas terapêuticas custeadas por ações governamentais, visto que o tratamento de doenças genéticas, no caso a DMD, apresenta alto custo e algumas famílias não possuem renda suficiente. Além disso, nota-se exiguidade de estudos epidemiológicos sobre doenças neurogenéticas no Nordeste e principalmente no Ceará, por isso torna-se necessário investigar essa problemática e conseqüentemente, fornecer informações necessárias para tornar possível o planejamento de ações e políticas públicas para a população descrita.

2 METODOLOGIA

O presente estudo é de natureza quantitativa, transversal e descritiva. A coleta de dados, foi realizada no período de setembro a novembro de 2019, no ambulatório de neuropediatria do Hospital Albert Sabin e de pacientes vinculados à Associação Cearense de Distrofia Muscular (ACDM). Com base nos locais de origem da DMD realizamos um georreferenciamento, na tentativa de encontrar possíveis aglomerados geográficos da doença no Ceará.

A ACDM é uma associação não governamental formada por pais e amigos de pacientes diagnosticados com a doença que fornece apoio médico-social às famílias. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HIAS e cadastrado na Plataforma Brasil.

2.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

Foram avaliados 39 casos com o diagnóstico de DMD e as variáveis foram a idade dos pacientes e localidade de nascimento.

2.2 COLETA DOS DADOS

A coleta foi realizada no período de setembro a dezembro de 2019 através dos seguintes passos:

- Visitas ao hospital de referência;
- Leitura e análise dos prontuários dos pacientes que estivessem em acompanhamento ambulatorial independente da data de diagnóstico de DMD;
- Inclusão dos pacientes vinculados à ACDM.

2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes vivos em acompanhamento médico ou não;
- Diagnóstico de DMD através de exame molecular especificado;
- Ambos os sexos;
- Todas as faixas etárias.

2.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Paciente nascido em um estado diferente do Ceará.

2.5 ANÁLISES DOS DADOS

Índices de prevalência, intervalo de confiança de 95% (IC95%), média e desvio-padrão (DP) foram obtidas no software WinPepi v.3.18. Para os cálculos de prevalência foram utilizados dados demográficos disponíveis no último censo nacional (2010).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao final da pesquisa foram avaliados 39 casos diagnosticados com DMD, todos do sexo masculino, com média de idade de 12,6 anos (DP: 4,7). 21 casos (53,9%) originaram-se na capital do estado Ceará, enquanto 16 (41,0%) vieram de cidades do interior do estado. Apenas em Caucaia, município da região metropolitana da capital, apresentou mais de um caso de DMD, sem nenhuma aglomeração geográfica aparente.

No presente estudo, foi encontrada para Fortaleza uma prevalência de 0,9/100.000 (IC 95%: 0,53-1,31), e o estado do Ceará apresentou prevalência de 0,44/100.000 (IC 95%: 0,31-0,60). Não foi encontrado na literatura a prevalência/incidência de DMD no Brasil, a qual seria necessária para realizarmos um comparativo, mas comparamos com variáveis de diversos países apresentadas no estudo de San Mart, 2015. O quadro abaixo apresenta esses dados.

Quadro 1 - Prevalência de DMD em diferentes localidades do mundo.

Local	Período	Incidência	Prevalência
Estônia	1977-1990	1:8.395 nascidos vivos homens	-
Canadá	1969-2008	1:4.700 meninos nascidos vivos	-
Dinamarca	1977-2002	-	3,1 a 5,5 x 10 ⁵ homens
Inglaterra	1977-2008	-	8,29 x 10 ⁵ homens

Fonte: Adaptado de SAN MART P, 2015

Os dados sobre a prevalência de DMD variam muito, fazendo parecer mais estimativas de prevalência, de acordo com Crisafulli et al., 2020 as estimativas de nascimento são variáveis capazes de haver mudanças em toda a literatura, variando de 0,9 a 16,8 por 100,000 homens de 1,5 a 28,2 por 100.000 nascidos vivos do sexo masculino, respectivamente.

A prevalência combinada e prevalência de nascimento foram 5,3 (IC de 95%: 5,1-5,5) casos por 100.000 homens e 21,4 (IC de 95%: 20,4-22,5) casos por 100.000 nascidos vivos do sexo masculino respectivamente. Gerando evidências epidemiológicas tendenciosas sobre DMD, e mostrando ser fundamental apoiar trabalhos epidemiológicos já que a qualidade geral desse tipo de estudo sobre DMD se mostrou relativamente baixo, destacando a necessidade melhoria de estudos nesta área. Estudos genéticos dos pais são necessários para compreender melhor a epidemiologia da DMD e realizar possível acompanhamento.

De uma revisão sistemática de 58 estudos publicada em 2010 foi visto que DMD em termos de epidemiologia, custo, qualidade de vida e diretrizes, existem lacunas de evidências importantes, em particular nos cálculos da prevalência e mortalidade, ainda que as pessoas pareçam estar vivendo mais com esse distúrbio, o que pode ser relativamente por conta da prescrição de corticosteroides e de uma maior acessibilidade à ventilação mecânica, isso não está sendo publicado e nem registrado. Existe grave falha no armazenamento de dados sobre DMD. (RYDER et al., 2017)

Um fato que dificulta bastante o cruzamento de dados de trabalhos em epidemiologia de DMD no mundo é a falta de um código médico específico. O CID-9 código refere-se à distrofia muscular em geral. O código CID-10 mais próximo da DMD inclui DMD, mas não é específico para ele, pois se refere a Duchenne ou distrofia muscular de Becker. Como resultado, a especificidade do diagnóstico em sistemas de dados é falha (CRISAFULLI, 2020).

Uma solução para este problema pode ser vincular bancos de dados de prontuários eletrônicos para cadastros de doenças raras da mesma área de captação, sempre que disponível, para validar diagnósticos de DMD registrados em bancos de dados comparando-os com o diagnóstico padrão ouro, ou seja, o diagnóstico em registros de pacientes.

Esta abordagem foi seguida no estudo conduzido por König et al., 2019, onde os pacientes com DMD foram identificados através do *link*-idade dos registros clínicos e nos registros dos pacientes. Contudo, mesmo esta abordagem tem suas limitações: o DMD foi medido no estudo conduzido por König et al., 2019 e caiu significativamente (de 11,7:100.000 em 2014 para 1,5:100.000 em 2017) nos últimos anos do estudo devido à falta de dados como resultado de questões de privacidade.

Embora até o momento não exista estudos específicos sobre a prevalência de doenças genéticas no Ceará, é uma observação clínica comum que essas doenças são reiteradas em nosso meio e a maior frequência de casamentos consanguíneos justifica o aparecimento de doenças com padrão de herança autossômico recessiva.

Segundo Pimentel et. al, 2008 houve um inquérito populacional realizado na zona rural de Quixeramobim, cidade do interior do estado do Ceará, de caráter apenas epidemiológico, que demonstrou alta predominância de consanguinidade naquela população, inclusive entre casais mais jovens. Levanta-se o questionamento se existe alta prevalência de matrimônios consanguíneos nos demais interiores do estado cearense, aumentando a probabilidade de doenças autossômicas recessivas.

Ryder e colaboradores, 2017 sugeriram que, assim como os estudos de história natural da doença, os registros de pacientes devem ser considerados como uma fonte futura de dados para estimar a prevalência e os padrões de tratamento para explorar a variação na gravidade, progressão e mortalidade.

Os registros oferecem uma série de vantagens sobre outras formas de pesquisa primária em que eles usam amplamente um conjunto consistente de critérios que tem potencial, principalmente em nível internacional que podem estar constantemente atualizados e oferecer dados para cruzamento de pacientes com características e outros indicadores clínicos.

Em DMD recomenda-se que todas as faixas etárias sejam registradas em gravidade e estágios da doença. Existem poucos estudos de prevalência e nenhum com comparabilidade entre eles porque se relacionam com populações de denominadores diferentes normalmente definidas por diferentes grupos de idade. Em particular, é necessário focar na prevalência em relação de

todos da população masculina, refletindo assim a mudança no perfil de idade daqueles com a condição.

Com o surgimento da terapia para DMD, um diagnóstico genético específico tornou-se de suma importância para avaliar e solucionar as opções terapêuticas de cada paciente. É o caso do medicamento Translarna (ataluren) para o tratamento da DMD causada por mutações sem sentido.

A identificação da mutação genética também é importante para terapias de salto de éxon mediadas por antisense (*exon skipping*), que estão sendo testadas em ensaios clínicos e para as quais os pedidos de autorização de comercialização estão em andamento. Ter a confirmação genética da mutação é importante para os pacientes porque tem implicações para o prognóstico da doença, aconselhamento genético e avaliação da elegibilidade de cada paciente para terapias emergentes.

Dado que a perda muscular progressiva é irreversível, é importante que os pacientes sejam identificados o mais cedo possível para considerar todos os tratamentos potencialmente eficazes no início do curso da doença. Em média, os pacientes são diagnosticados aos 4,1 anos de idade em um centro especializado em comparação com os médicos de família e outros profissionais de saúde que atendem crianças e não são especialistas como neuropediatras por exemplo.

Os padrões de tratamento para DMD foram publicados em 2010 e o diagnóstico genético oportuno faz parte disso. O diagnóstico precoce para DMD é importante porque ter a confirmação genética da mutação causadora da doença tem implicações importantes para a família. Uma vez que uma mutação é identificada, a análise da portadora pode ser realizada para a mãe.

Os portadores são principalmente assintomáticos, embora haja um risco de envolvimento cardíaco, que requer monitoramento e intervenção se anomalias forem detectadas. A confirmação do status de portadora na mãe (ou seja, heterozigiosidade para uma mutação causadora da doença) afeta o planejamento familiar e significa que suas filhas, irmãs, primas e tias estão potencialmente em risco de serem portadores. É importante perceber que mesmo quando a mãe não é portadora, ainda é possível que ela tenha mosaicismos germinativos para a mutação e, como tal, ainda corre o risco de ter um segundo filho com DMD saber disso é importante também para um possível planejamento familiar.

Apesar da DMD ser considerada uma doença genética rara, seu tratamento envolve a destreza de uma equipe multidisciplinar e medicações de alto custo para alguns casos, fazendo com que essa terapia não seja acessível à população mais desprovida do país, usuário do Sistema Único de Saúde. Recentemente o governo brasileiro tem se preocupado com a acessibilidade desses pacientes a uma terapia de qualidade. Esse fato impulsionou nosso grupo a determinar a

epidemiologia da DMD no estado do Ceará, onde a prevalência calculada foi abaixo da mundial que é 1–9:100.000. Calculamos a prevalência mínima da doença, porém é importante determinar se há outros casos a serem incluídos no estudo.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A principal limitação do presente estudo e também confrontada na literatura foi o absentismo dos trabalhos científicos em epidemiologia sobre as doenças raras, como é o caso da DMD, o que repercute desde dados de incidência e prevalência coerentes até ao diagnóstico e tratamento da doença.

A geração de evidências epidemiológicas sobre DMD é fundamental para subsidiar a tomada de decisão em saúde pública, principalmente, quando acometida por doenças neurogenéticas, as quais costumam incapacitar, visto que, em sua maioria, o tratamento para tal apresenta um alto custo.

A alta heterogeneidade e a falta de estudos de alta qualidade destacam a necessidade de realizar estudos de melhor qualidade sobre doenças raras. Portanto, a partir desse estudo pretendemos também iniciar uma campanha conjunta com o HIAS e a ACDM para identificarmos o maior número de casos de DMD e poder realizar o diagnóstico precoce, a fim de evitar o tratamento tardio e dar a essa população os recursos terapêuticos adequados.

Nessa premissa, com o presente estudo sabemos a elegibilidade do diagnóstico para os pacientes de DMD e para tornar esse estudo epidemiológico mais fidedigno, pretendemos em um próximo estudo usar a dosagem de CPK neonatal, que tem surgido em Fortaleza como marcador para avaliar a presença de DMD precoce.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos, primeiramente, a Deus, pois sem ele nada é possível, a nossa querida, PhD. Dra. Erlane, a quem nos inspiramos como ser humano e médica, ao HIAS, por ser um hospital aberto às pesquisas e aos acadêmicos e, principalmente, a Associação Cearense de Distrofia Muscular, que mesmo com as adversidades enfrentadas pelas famílias de pacientes acometidos por essa doença, pôde partilhar conosco os dados para ser objeto de pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. AARTSMA-RUS, Annemieke. et al. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Medical Genetics*, ZA, The Netherlands. v. 53, p. 145–151, 2016.
2. CRISAFULLI, Salvatore et. al. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 15, p. 141, jun 2020.
3. DOORENWEERD, Nathalie. Combining genetics, neuropsychology and neuroimaging to improve understanding of brain involvement in Duchenne muscular dystrophy - a narrative review. **Neuromuscular Disorders**, Elsevier, v. 30, n. 6, p. 437-442, jun. 2020.
4. FONSECA, J. G. et al. Distrofia muscular de Duchenne: complicações respiratórias e seu tratamento. **Revista Ciências Médicas**, Campinas, v. 16, n. 2, p. 109-120, mar/abr 2017.
5. KOCZOK, Katalin. et al. A novel point mutation affecting Asn76 of dystrophin protein leads to dystrophinopathy. **Neuromuscular Disorders**, Elsevier, v. 28, p. 437-442, dec. 2017.
6. König K, Pechmann A, Thiele S, Walter MC, Schorling D, Tassoni A, et al. Deduplicating patient records from three independent data sources reveals the incidence of rare neuromuscular disorders in Germany. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 14, n. 1, p.152, 2019.
7. LIANG, Wen-Chen. et al. The natural history of the patients with Duchenne muscular dystrophy in Taiwan: A medical center experience. **Pediatrics and Neonatology**, Elsevier Taiwan LLC, v. 59, p. 176-183. aug 2017.
8. LONG, Chengzu. et al. Genome Editing of Monogenic Neuromuscular Diseases: A Systematic Review. **JAMA Neurology**, v. 73, n. 11, p. 1349-1355, nov. 2016.
9. MIN, Yi-Li. et al. CRISPR Correction of Duchenne Muscular Dystrophy. **Annual Review of Medicine**, v. 70, p. 239-255, jan. 2019.
10. NASCIMENTO OSORIO, A. et al. Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy. **Neurology**, Elsevier España, S.L.U. v. 34, n. 7, p. 469-481, set. 2019.
11. PIMENTEL, L. H. C. Distrofias musculares progressivas de cinturas tipo 2: perfil epidemiológico no estado do Ceará. 2008. 106 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Programa de Pós-graduação em farmacologia, Universidade Federal do Ceará. Fortaleza-Ce, 2008.
12. RYDER, S. et. al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 12, p. 79, 2017.
13. SAN MART P, Pamela; SOLÍS F, Fresia. Distrofia muscular de Duchenne: Incidencia, prevalencia, características sociodemográficas y clínicas de pacientes ingresados a Teletón Chile desde 1993 a 2013. **Rehabilitación integral**, v. 10, n. 2, p. 83-90, 2015.

14. SANTOS, Nubia Mendes. et al. Perfil clínico e funcional dos pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne assistidos na Associação Brasileira de Distrofia Muscular (ABDIM). **Revista Neurociências**, São Paulo. v. 14, n.1, mar. 2006.
15. VIEITEZ, I. et al. Mutational spectrum of Duchenne muscular dystrophy in Spain: study of 284 cases. **Neurology**, Elsevier España, S.L.U. v. 32, p. 377-385, may 2017.
16. WONG, T. w. y.; COHN, R. D. Therapeutic Applications of CRISPR/Cas for Duchenne Muscular Dystrophy. **Current Gene Therapy**, v. 17, p. 301-308, 2017.