CARDIOLOGIA
TEORIA E PRÁTICA
Ed. XVII

Capítulo 12

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE: DO DIAGNÓSTICO À CARDIOPROTEÇÃO

MARCOS MORAIS DE MEIS[1]
YASMIN VITÓRIA VICTORINO[1]
RODRIGO OTÁVIO BRAZ BEZERRA DE MIRANDA[1]
ANA CLARA FARIAS DE NEGRI[1]
RACHEL SILVA PINHEIRO[1]
SEBASTIANA BESSA PORTO[2]
FERNANDA BATISTA[3]
ANA PAULA CASSETTA DOS SANTOS NUCERA[4]

1. Discente - Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.
2. Discente – Mestranda de Enfermagem em Cardiologia na Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.
3. Docente – Coordenadora do projeto Hunter Móvel.
4. Docente - Cardiologia na Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.

Palavras-chave
Cardiologia; Coração; Distrofia Muscular de Duchenne.

INTRODUÇÃO

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é a mais comum das distrofias musculares, acometendo um em cada 3.500 a 5.000 nascidos vivos do sexo masculino. A DMD apresenta padrão de herança recessiva ligada ao cromossomo X, tendo, portanto, as mulheres como portadoras assintomáticas da mutação genética. Sua origem

DOI 10.59290/978-65-6029-170-6.12

EDITORA PASTEUR

advém de mutações no gene da distrofina, levando à formação de um códon de parada e, com isso, a interrupção da sua expressão. Esse é o maior gene conhecido no corpo humano, abrangendo 2,5 MB de DNA, com 79 exons e 78 íntrons, estando localizado na posição Xp21.1 do cromossomo X e, devido ao seu grande tamanho, apresentando uma taxa de mutação bastante elevada. A transcrição do RNA mensageiro gera uma proteína de 427 kDA com cerca de 3.685 aminoácidos (BEZ *et al*., 2023; SCHULTZ *et al*., 2022).

Cerca de 60% das mutações em pacientes portadores de DMD são dadas por deleções, 11% por duplicações e as demais correspondem a mutações pequenas que afetam a sequência de codificação. As deleções e duplicações ocorrem principalmente em dois pontos críticos do gene DMD, localizados nos exons 3-9 e 45-55. Essas mutações no gene do DMD, que impedem a produção de distrofina, ocasionam defeitos na proteção contra o estresse da membrana muscular. Desse modo, a identificação do gene da distrofina como central para a patogênese da DMD levou à compreensão da membrana muscular e das proteínas envolvidas na estabilidade da membrana como o ponto focal da doença (BEZ *et al*., 2023).

O acometimento sobre as proteínas da musculatura estriada tende a provocar seu hipofuncionamento e, futuramente, sua destruição. Esse quadro se inicia com musculaturas de órgãos não vitais, como os membros inferiores, abrindo quadros de dependência por próteses, órteses e cadeiras de rodas. Em estágios seguintes, ocorria uma disfunção da musculatura diafragmática, provocando o óbito de pacientes por insuficiência respiratória ainda muito jovens, levando a expectativa de vida para em torno de 15 anos. No entanto, a partir da década de 1980, devido à mudança no manejo dos pacientes, a sua expectativa de vida se elevou, chegando a extrapolar a terceira década de vida, e as causas cardiovasculares começaram a ganhar destaque como principais causas de mortalidade entre os portadores de DMD (SCHULTZ *et al*., 2022; ARAUJO *et al*., 2017; CASSETTA & BATISTA, 2023).

Apesar de se tratar da distrofia muscular mais prevalente, e que pode ser identificada precocemente, a literatura ainda carece de materiais e estudos (ARAUJO *et al*., 2017). Isso porque, apesar da presença de consensos e diretrizes preconizadas no manejo clínico do paciente portador, a divulgação da informação acerca do manejo cardiovascular de pacientes portadores de DMD ainda é um desafio. Dessa forma, o presente estudo objetiva reunir as informações mais importantes para o entendimento clínico e farmacológico, permitindo a divulgação de material de qualidade para médicos clínicos e cardiologistas manejarem corretamente seus pacientes, elevando a longevidade e a qualidade de vida.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de maio a setembro de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e SciELO. Foi utilizado o descritor “Duchenne Muscular Dystrophy” combinado com pelo menos um dos seguintes descritores: “Drug Therapy”,“Glucocorticoids”, “Cardiomyopathies”, “Heart Failure”, "Electrocardiography" e "Magnetic resonance". Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, inglês ou espanhol, publicados no período de 2004 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, sendo estudos do tipo revisão, meta-análise, relatos de casos, consensos e diretrizes. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Além disso, foi incluído o livro *Des-*

vendando o Coração de Duchenne, da cardiologista Ana Paula Cassetta, como fonte de informação fundamental acerca da cardioproteção em pacientes portadores de DMD.

Os resultados foram apresentados de forma descritiva, abordando fisiopatologia e princípios bioquímicos, evolução natural da DMD, diagnóstico da distrofia, quando e como investigar o paciente portador de DMD, medidas terapêuticas para cardioproteção e benefícios da cardioproteção em pacientes portadores de DMD.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia/princípios bioquímicos

A patogênese da DMD está centrada nas alterações que ocorrem na distrofina, proteína essencial para a estabilidade da membrana celular muscular. A distrofina está associada a um complexo de glicoproteínas conhecidas como proteínas associadas à distrofina. No músculo esquelético normal, forma uma ligação mecânica entre a actina do citoesqueleto e a matriz extracelular (MEC), protegendo o sarcolema contra as forças associadas ao estiramento e à contração muscular. A ausência de distrofina desencadeia um processo de instabilidade celular que inicia uma cascata de sinalização intracelular e inflamatória. A membrana celular comprometida torna-se suscetível ao estresse oxidativo e ao aumento da rotatividade de íons de cálcio (Ca^{2+}) no citosol. Este cenário leva à ativação de proteases e à morte celular, contribuindo para necrose muscular, fibrose e perda progressiva de força (BUDZINSKA *et al*., 2021; OWENS & JESSUP, 2021).

Disfunção mitocondrial e bioenergética

As mitocôndrias desempenham um papel crucial na bioenergética do músculo esquelético, sintetizando ATP através da fosforilação oxidativa. Esta síntese depende da função normal da cadeia respiratória mitocondrial. Os microtúbulos, que regulam a bioenergética mitocondrial por meio da ligação ao canal iônico dependente de voltagem da membrana mitocondrial externa, afetam a permeabilidade da membrana e o turnover de ADP/ATP. Na DMD, a deficiência de distrofina afeta a função mitocondrial. Essa disfunção é resultante da sobrecarga de Ca^{2+}, que leva à abertura do poro de transição de permeabilidade mitocondrial e à inibição da síntese de ATP, provocando morte celular. O estresse oxidativo e a sobrecarga de cálcio exacerbam a condição ao comprometer a capacidade mitocondrial de acumular cálcio na matriz e afetar a função miogênica e a eficiência das organelas (BUDZINSKA *et al*., 2021).

Papel do retículo sarco/endoplasmático

O retículo sarco/endoplasmático (SR/ER) está intimamente envolvido na homeostase de cálcio e interage com as mitocôndrias. Na DMD, a desestabilização do SR/ER afeta negativamente essa interação, promovendo estresse do ER e comprometendo a função muscular. A abertura do poro IP3R-GRP75-VDAC é crucial para a troca de cálcio entre o ER e as mitocôndrias; sua disfunção está associada à DMD e contribui para a patogênese da doença (BUDZINSKA *et al*., 2021; OWENS & JESSUP, 2021).

Impactos no músculo cardíaco

No músculo cardíaco, a instabilidade da membrana leva à morte gradual dos miócitos, resultando em fibrose e infiltração gordurosa secundária. Este processo reduz as funções diastólica e sistólica, que desempenha um papel na atrofia e na remodelação da musculatura cardíaca. Este processo dá origem às alterações patológicas heterogêneas no miocárdio. As consequências da deficiência de distrofina no músculo cardíaco incluem cardiomiopatia dilatada, arritmias e insuficiência cardíaca congestiva (ICC)

(SCHULTZ *et al*., 2022; ARAUJO *et al*., 2017; CASSETTA & BATISTA, 2023; BIRNKRANT *et al*., 2018; WEBER *et al*., 2022).

Evolução natural da DMD

Inicialmente, os pacientes apresentam um estágio pré-clínico/assintomático (fase 1 da doença), que dura até aproximadamente o 3° ano de vida, sendo marcado por atraso na aquisição dos marcos do desenvolvimento motor devido à fraqueza da musculatura proximal que evolui para acometimento da musculatura distal. Do 3° ao 7° ano, o indivíduo começa a apresentar sintomas e estabilidade na progressão da doença, encontrando-se como deambulador precoce (fase 2 ou fase de platô), quando é possível identificar episódios frequentes de quedas e o aparecimento da pseudo-hipertrofia de panturrilhas, levando a seu aumento (CASSETTA & BATISTA, 2023). Nesses estágios iniciais, ainda não é possível identificar disfunção respiratória no paciente, porém, ainda é necessária a atuação de um fisioterapeuta e um acompanhamento periódico com um pneumologista para mensuração de parâmetros ventilatórios (CHENG *et al.*, 2020; OSORIO *et al*., 2018).

A próxima etapa na progressão não apresenta números bem definidos, mas consiste dos 7 até os 11 anos, ou até a idade que o paciente perca a capacidade de marcha sem apoio. Nesse estágio de deambulador tardio (fase 3 ou fase de transição), o paciente precisa utilizar órteses longas para seguir deambulando, porém, a fraqueza da musculatura evolui até que o mesmo torna-se dependente do uso de cadeira de rodas para deslocamento e realização de atividades diárias. Até esse momento, a fraqueza da musculatura ainda não levou a acometimento respiratório, porém, quando torna-se dependente totalmente da cadeira de rodas, na fase não deambulador precoce (fase 4), podemos identificar o comprometimento da mecânica ventilatória, pois paciente começa a apresentar fraqueza da musculatura respiratória, com destaque para o diafragma, distúrbios posturais e estruturais que afetam a caixa torácica, como a escoliose acentuada (CASSETTA & BATISTA, 2023; OSORIO *et al*., 2018).

Por fim, pacientes acima dos 15 anos que estão dependentes de cadeiras de rodas, classificados como não deambuladores tardios (fase 5), torna-se evidente o acometimento da musculatura de membros superiores. Nessa etapa, o paciente torna-se ainda mais dependente para a realização das atividades diárias e começa, ainda, a apresentar distúrbios respiratórios acentuados, que demandam intervenções com mecanismos de ventilação não invasivas (VNI) noturnas, fisioterapia respiratória e AMBU, para permitir melhor oxigenação e impedir fenômenos de atelectasia que venham a comprometer ainda mais a estrutura pulmonar (CASSETTA & BATISTA, 2023; OSORIO *et al*., 2018).

É importante destacar que, apesar de não citada, a evolução de acometimento cardíaco ocorre ao longo de todas as fases supracitadas, porém de forma silenciosa, sendo identificadas, principalmente, a partir de exames complementares. Isso porque, por se tratar de pacientes cadeirantes, o baixo consumo energético diário mascara os sintomas de baixo débito e de insuficiência cardíaca, que não apresentam-se de forma significativa até estágios mais avançados do quadro. Desse modo, é necessário um acompanhamento contínuo com um cardiologista, a partir da segunda fase da doença, visando acompanhar as alterações durante todo o processo. As principais alterações cardiovasculares, que são a miocardiopatia dilatada (MCD) e a fibrose da musculatura cardíaca, passam a gerar repercussões mais significativas ao final da segunda e durante a terceira década de vida, levando a disfunção ventricular esquerda acentuada, distúrbios arritmogênicos e fazendo com que as etiologias

cardiovasculares se configurem como as principais causas de mortalidade nesse grupo de indivíduos na contemporaneidade (CASSETTA & BATISTA, 2023; OSORIO *et al*., 2018).

Diagnóstico da DMD

O diagnóstico em um ciclo familiar pode ocorrer devido à investigação por história familiar, mas também pode ser suspeitado após a aparição dos primeiros sintomas que preocupam os responsáveis, levando-os a procurar por auxílio, geralmente com um médico neurologista, independente de uma história familiar prévia de DMD (PRUFER *et al*., 2023). Isso porque, a mutação que origina a doença pode ser primária, apresentando caráter "de novo" em aproximadamente ⅓ dos casos e, desse modo, só costuma ser suspeitada pela aparição dos primeiros sintomas, geralmente um quadro de fraqueza proximal, ou por meio de achados em exames laboratoriais, principalmente a dosagem de enzimas musculares, como CPK, que apresentam valores extremamente elevados sem uma justificativa ou etiologia aparente. Esse achado, quando avaliado cautelosamente, remete à destruição muscular provocada pelo processo inflamatório e levanta a suspeita para a distrofia, servindo de gatilho para a avaliação genética por meio de testes moleculares, que permitem a identificação do gene acometido (BUSHBY *et al*., 2010).

Por outro lado, por se tratar de um distúrbio genético ligado ao X, é muito frequente que aquele indivíduo já tenha algum parente, geralmente homem, que foi acometido pelo mesmo distúrbio. Desse modo, uma vez que ⅔ dos casos de DMD advém de herança familiar, uma boa anamnese realizada pelo médico pediatra permite identificar a probabilidade de um novo acometimento em novos meninos, levando-os a realizar a investigação precoce, também por meio de exames moleculares. De modo geral, aqueles que são diagnosticados precocemente, ainda em fase assintomática, podem iniciar a terapêutica e retardar a evolução do distúrbio, melhorando a qualidade de vida dos portadores (CASSETTA & BATISTA, 2023).

O diagnóstico definitivo pode ser confirmado pela ausência da expressão de distrofinas, mas o indivíduo sempre precisará ser testado para variantes patogênicas da DMD. Para isso, a amplificação por sonda dependente de ligação multiplex (MLPA), pode ser utilizada para detecção de grandes deleções e duplicações, sendo considerado o teste de primeira linha para confirmação genética desta distrofia (PRUFER *et al*., 2023).

Quando investigar o coração

A investigação, no âmbito da prática médica, tem origem na suspeita diagnóstica em um contexto clínico. De acordo com o Consenso Brasileiro, o diagnóstico de DMD deve ser considerado em um menino, independentemente do histórico familiar, que apresente qualquer uma das seguintes características: fraqueza proximal de membros inferiores entre dois e cinco anos de idade, atraso no desenvolvimento psicomotor, incluindo atraso na marcha ou na aquisição da fala, deficiência intelectual ou transtorno do espectro autista, hipertrofia de panturrilha, aumento acentuado da creatina quinase (> 2.000 U/L) ou achado incidental de níveis aumentados de transaminases séricas (BUSHBY *et al*., 2010).

De forma comparativa, no cenário internacional, também é recomendado considerar DMD em pacientes com aumento de creatina quinase e/ou de transaminases séricas. No entanto, sugere-se que a avaliação diagnóstica seja realizada na presença de qualquer anormalidade funcional muscular em crianças do sexo masculino, independentemente do tipo, da idade e do histórico familiar. Vale ressaltar também que não há considerações específicas sobre atrasos no desenvolvimento psicomotor (CASSETTA & BATISTA, 2023; BUDZINSKA *et al*., 2021).

Além da investigação diagnóstica, o paciente com DMD deve ser avaliado quanto ao acometimento cardiológico ainda durante as primeiras consultas de acompanhamento, pois, com a redução da mortalidade por complicações pulmonares e o correto manejo da doença, a expectativa de vida aumentou, permitindo a observação de repercussões no músculo cardíaco. Essa situação caracteriza a cardiomiopatia associada a doenças neuromusculares. Isto posto, o acompanhamento com o profissional médico cardiologista é recomendado desde a primeira consulta após o diagnóstico.

Todavia, historicamente os indivíduos com DMD são encaminhados ao especialista apenas em fases avançadas da doença, fator contribuinte para piores desfechos clínicos. Outro grande desafio na definição do momento apropriado para investigar o acometimento cardiológico nos pacientes com de DMD é a ausência de ferramentas específicas para a avaliação de insuficiência cardíaca nessa população. A classificação de insuficiência cardíaca da New York Heart Association é baseada na redução de tolerância ao exercício físico, cuja etiologia na DMD está primariamente relacionada ao acometimento neuromuscular, não sendo, por conseguinte, fidedigna nesses casos.

Portanto, a investigação e o acompanhamento cardiológicos devem ser iniciados tão logo seja realizado o diagnóstico da distrofia em questão. Para isso, foi desenvolvido o material de base, que está descrito abaixo, que visa facilitar a busca de informações acerca das necessidades de cuidado do paciente portador de DMD.

Como investigar o coração

Ao passo que se julgue necessária uma investigação, existem alguns exames e marcadores que possuem maior eficácia no diagnóstico precoce do acometimento cardíaco em pacientes com DMD, tendo em vista que, como foi mencionado, o diagnóstico e o tratamento precoces são essenciais na contenção da progressão da doença.

O primeiro exame a ser solicitado, que evidencia alterações precoces, presentes no período assintomático, é o eletrocardiograma (ECG), no qual temos como principais alterações a presença de hipertrofia de ventrículo direito (VD), segmento PR curto e ondas Q proeminentes em derivações DI, aVL, V5 e V6 e, com menos frequência, em parede lateral. Ademais, podem ser vistos distúrbios de condução do ramo direito e QRS fragmentados, representando um marcador de ativação ventricular heterogênea presente ao redor de áreas de cicatrização do miocárdio, indicando maior probabilidade de ocorrência de eventos adversos em portadores de DMD, além de uma razão R/S aumentada com ondas R proeminentes em V1 em uma porcentagem considerável dos pacientes. Estas alterações eletrocardiográficas são mais utilizadas para diagnóstico precoce e não tanto para acompanhamento da progressão da doença cardíaca devido à sua independência em relação à instalação de cardiomiopatia dilatada. No entanto, observou-se que o aumento da carga de fragmentação do QRS está significativamente associado à disfunção diastólica/sistólica do ventrículo esquerdo (VE) e ao aumento da carga arritmogênica em pacientes com DMD, podendo indicar uma evolução desfavorável da doença (THRUSH *et al*., 2009; SANTOS *et al*., 2010; SILVA *et al*., 2024).

Em seguida, outro exame que ganha destaque no *screening* na avaliação de cardiomiopatia e função ventricular é o ecocardiograma transtorácico (ECOTT), que além de seu baixo custo e alta acessibilidade, permite uma boa detecção de cardiomiopatia dilatada e de insuficiência cardíaca. Entretanto, possui limitações com relação à presença precoce da doença, sendo mais sensível após um certo grau de evolução. Já o ecocardio-

grama com strain ventricular, permite uma avaliação mais aprofundada de deformidades no miocárdio e de função sistólica/diastólica em crianças através do *speckle-tracking*, com grau de evidência IIa. Os achados já podem ser evidenciados no período subclínico, sendo a fração de ejeção (FE) reduzida associada a insuficiência cardíaca achados tardios (demonstrando uma evolução mais proeminente da doença no músculo cardíaco). A principal disfunção encontrada é uma redução significativa do strain longitudinal e radial das paredes inferolateral e anterolateral do VE e do *strain* circunferencial de endocárdio e miocárdio em janela paraesternal curta (MORHY *et al*., 2020; JO *et al*., 2016; CHO *et al*., 2017; ABDUCH *et al*., 2014).

Além disso, temos a ressonância magnética cardíaca (RMC) com técnica de realce tardío miocárdico (RTM), que é o exame padrão-ouro para diagnóstico de acometimento cardiológico na DMD. Através de uma melhor visualização do músculo cardíaco, o exame pode identificar e quantificar áreas de fibrose e microinfartos, além de avaliar alterações de contratilidade segmentar cardíacas. Em pacientes com lesão miocárdica já instalada e com áreas de necrose, ocorre um aumento acentuado no volume de distribuição do gadolínio, resultando em sua eliminação mais lenta na imagem, caracterizando o fenômeno de *delayed washout*. Todavia, além do alto custo do exame e da toxicidade do contraste, torna-se difícil a realização do mesmo em pacientes menores de 10 anos, devido a sua movimentação durante a realização do exame, sendo necessário, por vezes, sedar o paciente para tornar viável o procedimento diagnóstico (CASSETTA & BATISTA, 2023; CHO *et al*., 2017).

Entretanto, não existe um consenso na literatura em relação à periodicidade exata da repetição dos exames no *screening* de acometimento cardíaco na DMD já diagnosticada, apesar de estar definido o qualitativo de exames a serem solicitados durante esta avaliação.

Medidas terapêuticas para cardioproteção

Com o avanço das técnicas e testes genéticos e moleculares, os diagnósticos estão ocorrendo de forma cada vez mais precoce, proporcionando tempo e possibilidade de intervenção ainda em pacientes em estágios subclínicos. Após a investigação, o médico cardiologista responsável deve realizar exames específicos e instituir a terapia para o indivíduo segundo sua faixa etária e perfil clínico, visando a cardioproteção do paciente.

Inicialmente, o cardiologista deve avaliar toda a história médica cardíaca, a história familiar e o exame físico do paciente, visando antecipar possíveis complicações e acompanhar o perfil de evolução da doença. Além disso, exames não invasivos devem ser realizados para avaliar os valores basais de função cardíaca e demonstrar a eletrofisiologia. A ressonância magnética cardíaca com contraste Gadolínio é o método considerado padrão-ouro para avaliação das estruturas e funcionamento cardíaco, porém, a depender da faixa etária a época do diagnóstico, é possível que o paciente não seja colaborativo com o exame e, devido aos riscos de realização de uma sedação em pacientes portadores de DMD, o ECOTT, se possível com Strain, torna-se a o exame de escolha até que o paciente alcance a faixa dos 6-7 anos e consiga cooperar com a realização do exame de ressonância magnética (BIRNKRANT *et al*., 2018; BUSHBY *et al*., 2010).

O ECG também deve ser realizado ainda na primeira consulta, e nas subsequentes, pois servirá de base para avaliação de possíveis evoluções e disfunções eletrofisiológicas que venham a ser identificadas com o decorrer da doença (BIRNKRANT *et al*., 2018; BUSHBY *et al*.,

2010). A evolução para o processo de miocardiopatia dilatada (MCD) e ocorrência do processo de substituição miocárdica por tecido fibrogorduroso provoca alterações no sistema de condução cardíaco e produz fenômenos como desvio do eixo, ondas Q profundas e estreitas nas derivações inferolaterais, ondas Q anormais em V6, defeitos de condução, taquicardia sinusal, intervalos PR curtos, intervalo QT prolongado, onda R alta nas derivações precordiais direitas, bloqueio de ramo direito, ondas T planas e invertidas e até bloqueio do ramo esquerdo (SANTOS *et al*., 2010; SILVA *et al*. 2024).

Após a primeira consulta, deve-se manter uma periodicidade de consultas de rotina para acompanhamento cardiológico ambulatorial para esses pacientes, cujo intervalo varia de acordo com o estágio da doença, mas, em geral, o período interconsultas não deve ser superior a 6 meses. Com relação aos exames de acompanhamento, indica-se a realização de um exame de imagem e um holter 24h anualmente após o estágio 3 da doença, a fim de acompanhar o desenvolvimento e auxiliar no manejo da medicação. Esse intervalo pode ser reduzido nos casos em que o acometimento da musculatura miocárdica está mais acentuado ou em casos de fenômenos arrítmicos, logo, deve ser individualizado e indicado pelo médico cardiologista (BUDZINSKA *et al*., 2021).

Objetivando retardar o acometimento da musculatura miocárdica e a consequente evolução para um quadro de disfunção ventricular esquerda, a terapia farmacológica cardioprotetora deve ser instituída precocemente. Sendo assim, esse início deve ocorrer ainda na primeira consulta e deve ser baseado na idade, no quadro clínico do paciente em questão e independe se o paciente já realizou, ou ainda irá realizar, os exames de imagem para elucidação do quadro clínico inicial (BIRNKRANT *et al*., 2018).

Devido a característica inflamatória do acometimento muscular, pela ausência da distrofina que leva a instabilidade muscular, os glicocorticoides estão indicados para todos os pacientes portadores de DMD com idade superior a 2 anos (nível de evidência: 1A, classe de recomendação: A). Isso porque os glicocorticoides, além de atrasarem a degeneração da função motora, também são responsáveis por preservar as funções pulmonar e cardíaca, retardando o processo de cardiomiopatia dilatada (ARAUJO *et al*., 2017; CASSETTA & BATISTA, 2023; BIGGAR *et al*., 2006; BEYTÍA *et al.*, 2012; CONWAY *et al*., 2023). Seu início deve ser, preferencialmente, na fase de platô da doença (fase 2), quando o paciente apresenta idade aproximada de 2 a 5 anos, mas deve ser avaliado com cautela entre os 2 e 3 anos de idade devido à possibilidade de comprometimento funcional, com prejuízos na aquisição de habilidades motoras do paciente (ARAUJO *et al*., 2017; PRUFER *et al*., 2023). Além disso, o corticoide também pode ser inserido na fase de declínio da função motora (fase 3) ou em todos os pacientes acima de 5 anos, independentemente de seu status funcional (nível de evidência 4C, classe de recomendação: C) (ARAUJO *et al*., 2017).

Podem ser utilizadas diferentes estratégias terapêuticas e posologias de corticosteroides, sendo os principais a prednisona, a prednisolona e o deflazacort. Estudos mostram que, quando utilizados em posologias específicas (**Quadro 12.1**), apresentam equivalência terapêutica e podem ser utilizados sem prejuízo para o paciente (ARAUJO *et al*., 2017; PRUFER *et al*., 2023). O tratamento de primeira linha consiste na administração de prednisona ou prednisolona 0,75 mg/kg/dia em uso contínuo, seguido de substituição para uso intermitente (10 dias com e 10 dias sem), porém, deve-se sempre ficar atento aos possíveis efeitos colaterais desses medicamentos que são o risco de descalcificação óssea e ganho

excessivo de peso. Uma alternativa ao esquema anterior é o deflazacort 0,9 mg/kg diariamente e de uso contínuo, mas que pode apresentar catarata como efeito colateral, é mais caro e não disponível no sistema de saúde brasileiro (PRUFER *et al*., 2023). Visando a redução dos efeitos colaterais da utilização de tais fármacos, o regime de prednisona 0,3 mg/kg/dia, sem interrupção, também foi criado, no entanto, estudos evidenciaram que os pacientes submetidos apresentam um comprometimento um pouco maior da função motora, enquanto a utilização de prednisona 5 mg/kg em cada final de semana (nível de evidência: 2B, classe de recomendação: B) apresenta resultados semelhantes ao uso intermitente (ARAUJO *et al*., 2017).

No que tange aos cuidados para retardar a progressão da cardiomiopatia dilatada (CMD), devido à ausência de terapias cardíacas específicas direcionadas para a distrofina, as estratégias tradicionais de tratamento convencionais de IC devem ser utilizadas. Isso porque existem medicamentos que levam à produção de minidistrofinas por via de *exon skipping*, porém, ainda carecem de estudos e novas técnicas, uma vez que todas atuam apenas em mutações específicas e, portanto, apresentam um segmento específico de pacientes beneficiados (PRUFER *et al*., 2023).

Nesse contexto, os fármacos definidos como primeira linha para pacientes acima de 10 anos portadores de DMD são os antagonistas da aldosterona como a espironolactona, os inibidores da enzima conversora de angiotensina II (IECA) e, quando seu uso não for tolerado, os bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA). Porém, não existe um consenso sobre o tratamento cardíaco profilático para pacientes com idade inferior a 10 anos de idade, o que torna possível iniciar a profilaxia com IECA/BRA antes dos 10 anos, desde que em comum acordo com a família do paciente. A dose utilizada desses fármacos pode ser encontrada no **Quadro 12.2**. No que diz respeito aos efeitos colaterais, deve-se atentar para a possibilidade de indução de tosse pelos IECA. Os principais fármacos utilizados são enalapril 0.1 a 0.5 mg/kg/dia e o captopril, cuja posologia de jovens 12.5 mg duas vezes ao dia, para jovens, e 25 mg, 2 ou 3 vezes ao dia para adultos (ARAUJO *et al*., 2017; CASSETTA & BATISTA, 2023; PRUFER *et al*., 2023).

Como citado anteriormente, outro fármaco que deve ser instituído na prescrição tão logo o paciente apresente qualquer alteração evidente em exames cardiológicos é o antagonista da aldosterona, cujos principais são a eplerenona e a espironolactona. Eles atuam na prevenção da formação de fibrose da musculatura miocárdica, além de demonstrar redução na progressão da ICC. Uma vez que ambos os fármacos são igualmente eficazes, devido à indisponibilidade de eplerenone no Brasil, utilizamos a espironolactona como fármaco de escolha, na dose preconizada de 1 a 3 mg/kg/dia em dose única, porém sem extrapolar a dose máxima de 25 mg ao dia. Dentre os efeitos adversos, o mais comum é a ginecomastia, que pode levar à suspensão do fármaco, se sintomática ou incomodativa (ARAUJO *et al*., 2017; CASSETTA & BATISTA, 2023; PRUFER *et al*., 2023).

Betabloqueadores (BB), geralmente, são utilizados quando o paciente está em estágio 3 da doença e já apresenta comprometimento da musculatura miocárdica. Esse comprometimento é evidenciado pela redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) inferior a 50%. Esse medicamento atua na redução da frequência cardíaca e do consumo de oxigênio pelo miocárdio, aumentando o limiar para as arritmias e reduzindo suas incidências. O BB de escolha é o carvedilol, cuja dose recomendada é de 0,1 a 0,4 mg/kg/dia, enquanto a dose máxima permitida é de 1 mg/kg/dia, sendo divididas em duas tomadas ao longo do dia. O uso de BB em indivíduos assintomáticos é controverso, uma vez que existem

estudos que justifiquem seu uso, porém, ainda são necessários mais estudos para garantir sua eficiência (ARAUJO *et al*., 2017; CASSETTA & BATISTA, 2023; PRUFER *et al*., 2023).

Diferentemente das demais etiologias de cardiomiopatias, quando utilizado em pacientes portadores de DMD, o BB não aparenta reduzir a mortalidade. Além disso, deve-se ponderar que, quando em altas doses, não é possível realizar sua suspensão imediata, devendo ser realizada de forma gradual para evitar episódios de taquicardia reflexa, agravando possíveis distúrbios naturais provenientes da própria distrofia. Por fim, esses fármacos não podem ser administrados em pacientes asmáticos, devido ao risco de broncoespasmo e obstrução brônquica e de diminuir o efeito de beta-agonistas inalatórios, como o salbutamol.

Com a evolução da cardiomiopatia e instauração de uma ICC, o paciente pode necessitar de medicamentos sintomáticos para controle em momentos de descompensação. Desse modo, podem ser utilizados diuréticos de alça, como a furosemida, e os tiazídicos, como a hidroclorotiazida, em caso de refratariedade ao diurético de alça, mas que devem ser administrados com cautela pois podem acentuar o quadro de fraqueza muscular pelo aumento da excreção urinária de potássio. Outro fármaco preconizado é a digoxina, um digitálico que atua como inotrópico positivo e antiarrítmico, promovendo redução da velocidade de impulso do nodo AV, e se mostrando fundamental para controle e manutenção do quadro clínico do paciente. Por fim, devemos destacar que, em casos de ICC com FEVE muito reduzida e de arritmia, pode ser necessária a instituição de uma terapia antitrombótica, que deve ser individualizada para cada perfil de paciente. As doses preconizadas constam no **Quadro 12.3**.

Para os pacientes com evolução crônica de insuficiência cardíaca, outras drogas que vem ganhando espaço no manejo de pacientes com DMD são os antagonistas de canais de sódio, como a ivabradina. Tais fármacos atuam na redução da frequência cardíaca, com consequente redução do metabolismo miocárdico e do consumo de oxigênio, elevando o tempo diastólico e a tolerância aos esforços. Cabe ressaltar que a terapia, apesar de promissora, se encontra em fase de testes desde 2016 e seu uso ainda é limitado para pesquisa para aqueles pacientes que não toleram o uso de betabloqueadores. Além disso, outro fármaco que ganhou destaque no meio médico e é utilizado no manejo de pacientes com ICC é a sacubitril valsartana sódica, que está em fase de estudo. Os resultados preliminares evidenciam segurança e melhora na função do VE quando utilizada por pacientes com ICFER portadores de DMD.

Por fim, o médico cardiologista deve se preocupar com os aspectos cardiovasculares, porém, não deve deixar de observar possíveis repercussões musculoesqueléticas e pulmonares, que também são frequentes e impactam na qualidade de vida do paciente. Assim, é necessária a avaliação por uma equipe multidisciplinar, composta por fisioterapeuta, pneumologista, cardiologistas, ortopedistas e enfermeiros, visando o cuidado integral do paciente (BUSHBY *et al*., 2010; PRUFER *et al*., 2023). Desse modo, a preocupação com a caderneta vacinal apresenta grande importância para prevenção de doenças, principalmente as relacionadas com o sistema respiratório **(Quadro 12.4**). Além disso, a suplementação de cálcio e vitamina D pode ser necessária ao longo da vida, a fim de auxiliar na manutenção da integridade do sistema musculoesquelético e objetivando evitar fraturas, caso não seja acompanhado com médico generalista (PRUFER *et al*., 2023).

Quadro 12.1 Posologias de corticoides na DMD

Nome do fármaco	Posologia	Nível de evidência
Prednisona	0,75 mg/kg/dia	1A
Prednisolona	0,75 mg/kg/dia	1A
Deflazacort	0,9 mg/kg/dia	1A

Nota: Prednisona e prednisolona devem ter uso contínuo seguido de uso intermitente, enquanto deflazacort deve ser apenas uso contínuo.

Quadro 12.2 Manejo com IECAs

Nome do fármaco	Posologia	Dose máxima
Enalapril	0,1 mg/kg/dia	0,5 mg/kg/dia
Captopril	0,3-0,5 mg/kg/dia	Jovens: 12,5-25 mg/dia Adultos: 75-150 mg/dia

Quadro 12.3 Outros fármacos

Nome do fármaco	Posologia	Indicação
Furosemida	1 a 6 mg/kg/dia (doses fracionadas)	ICC/Congestão pulmonar
Hidroclorotiazida*	25-50 mg/kg/dia (em 1 tomada)	ICC/Congestão pulmonar
Digoxina	Variável	ICC
Ivabradina	5-15 mg/dia	ICC
Sacubitril-Valsartana**	Uso de IECA prévio: 100 mg/dia Sem uso de IECA prévio: 200 mg/dia	Insuficiência cardíaca
Antitrombóticos	Variável	Arritmias

Nota: * Deve ser realizado ajuste semanal com aumento da dosagem conforme a tolerabilidade do paciente e sua resposta terapêutica sobre a pressão sanguínea. Dose de manutenção: 25-200 mg/dia. **** A dose deve ser dobrada a cada 2-4 semanas, conforme a tolerabilidade do paciente. A dose-alvo é 400 mg/dia dividida em 2 tomadas diárias. Dose de manutenção: 25-200 mg/dia.

Quadro 12.4 Vacinação indispensável na DMD

Vacina	Intervalo
Vacina pneumocócica conjugada (Pn10 or Pn13)	2, 4 e 12 meses de vida
Vacina pneumocócica polissacarídica (Pn23)	2 anos
Influenza	Anualmente a partir dos 6 meses
Febre amarela*	Esquema municipal

Nota: * Contraindicação: uso de prednisona 2 mg/kg/dia ou equivalente

Benefícios da investigação e cardioproteção

Como dito anteriormente, além do comprometimento muscular, a DMD afeta o coração, resultando em cardiomiopatia dilatada, insuficiência cardíaca e distúrbios arritmogênicos. Nesse contexto, a investigação cardiológica é um componente crítico no manejo de pacientes com DMD, proporcionando benefícios significativos em termos de detecção precoce, monitoramento contínuo, tratamento adequado, intervenções terapêuticas avançadas e planejamento de cuidados personalizados, resultando em melhor qualidade de vida e prognóstico mais favorável para esses pacientes, que podem sobreviver até idades mais avançadas.

O monitoramento cardiológico também permite a identificação de pacientes que podem se beneficiar da implantação de dispositivos cardíacos e mecanismos de intervenção mais invasivos. Em casos de IC avançada, dispositivos como um marca-passo de terapia de ressincronização cardíaca (TRC-P) ou um desfibrilador de terapia de ressincronização cardíaca (TRC-D) podem ser considerados para melhorar a função cardíaca e prevenir arritmias fatais. Além disso, a investigação detalhada e contínua do estado cardíaco dos pacientes com DMD permite um planejamento de cuidados personalizado e multidisciplinar, o que inclui ajustes na terapia física, modificações

no estilo de vida e tratamentos específicos para o coração, melhorando a gestão global da doença.

Desse modo, percebe-se que a investigação cardiológica é crucial para a detecção precoce e manejo das complicações cardíacas pertinentes. Isto porque a identificação de precursores e marcadores de IC pode auxiliar no manejo e no tratamento desses pacientes, elevando a qualidade e a expectativa de vida dos portadores de DMD.

CONCLUSÃO

O atraso na suspeição diagnóstica de distrofias genéticas ainda é um desafio na prática médica, mesmo se tratando das mais incidentes em pacientes na faixa etária pediátrica, como a DMD. Desse modo, fatores como epidemiologia, conhecimento sobre o curso clínico e impacto do atraso de sua identificação na qualidade de vida do portador, devem ser amplamente difundidos no meio acadêmico. Além disso, a evidente mudança no perfil de mortalidade em pacientes portadores de DMD, antes por falência respiratória na vida adolescente e agora por etiologia cardíaca no jovem adulto, elevou a expectativa de vida e impôs novos desafios para o manejo de pacientes portadores de tal distrofia.

Assim, uma vez diagnosticado, o paciente portador de DMD deve ter o acompanhamento cardiológico implementado e as medicações iniciadas em momentos apropriados, sempre em acompanhamento com um especialista e uma equipe multidisciplinar. Desse modo, as alterações estruturais e funcionais, decorrentes do comprometimento cardiovascular, podem ser evidenciadas e acompanhadas ainda em estágios precoces, permitindo uma otimização terapêutica que vise a melhoria na qualidade de vida em pacientes portadores da doença.

Por fim, é importante ressaltar que a DMD não tem cura e as medidas instituídas atualmente objetivam retardar o acometimento da musculatura global, com destaque para a miocárdica. Assim, torna-se evidente a necessidade da realização de mais estudos acerca dos fármacos utilizados atualmente e da validação do uso de novas medicações, com destaque para as de *exon skipping*, e para terapia gênica, visando correção ou preservação da musculatura do paciente portador dessa distrofia,

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDUCH, M.C.D. *et al*. Cardiac mechanics evaluated by speckle tacking echocardiography. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 102, p. 403, 2014. doi: 10.5935/abc.20140041.

ARAUJO, A.P.Q.C. *et al.* Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 1: diagnosis, steroid therapy and perspectives. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 75, p. 104, 2017. doi: 10.1590/0004-282X20170112.

BEYTÍA, M.A. *et al*. Drug treatment of Duchenne muscular dystrophy: available evidence and perspectives. Acta Myologica: Myopathies and Cardiomyopathies: Official Journal of the Mediterranean Society of Myology, v. 31, p. 4, 2012.

BEZ, A. *et al*. Duchenne muscular dystrophy: disease mechanism and therapeutic strategies. Duchenne muscular dystrophy: disease mechanism and therapeutic strategies. Frontiers in Physiology, v. 14, 2023. doi: 10.3389/fphys.2023.1183101.

BIGGAR, W.D. *et al.* Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. Neuromuscular Disorders, v. 16, p. 249, 2006. doi: 10.1016/j.nmd.2006.01.010.

BIRNKRANT, D.J. *et al.* Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. The Lancet Neurology, v. 17, p. 251, 2018. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3.

BIRNKRANT, D.J. *et al.* Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. The Lancet Neurology, v. 17, p. 347, 2018. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30025-5.

BUDZINSKA, M. *et al*. The role of mitochondria in Duchenne muscular dystrophy. Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society, v. 72, 2021. doi: 10.26402/jpp.2021.2.01.

CASSETTA, A.P. & BATISTA, F. Desvendando o coração de Duchenne. Florianópolis: Construtores de Memória, 2023.

CONWAY, K.M. *et al*. Prophylactic use of cardiac medications for delay of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. Birth Defects Research, v. 116, e2260, 2023. doi: 10.1002/bdr2.2260.

CHENG, P.C. *et al*. Transition of patients with neuromuscular disease and chronic ventilator-dependent respiratory failure from pediatric to adult pulmonary care. Paediatric Respiratory Reviews, v. 33, 2020. doi: 10.1016/j.prrv.2019.03.005.

CHO, M.-J. *et al.* Relationship between fragmented QRS complexes and cardiac status in Duchenne muscular dystrophy: multimodal validation using echocardiography, magnetic resonance imaging, and holter monitoring. Pediatric Cardiology, v. 38, p. 1042, 2017. doi: 10.1007/s00246-017-1616-7.

JO, W.H. *et al*. Early marker of myocardial deformation in children with Duchenne muscular dystrophy assessed using echocardiographic myocardial strain analysis. Yonsei Medical Journal, v. 57, p. 900, 2016.

MORHY, S.S. *et al.* Posicionamento sobre indicações da ecocardiografia em cardiologia fetal, pediátrica e cardiopatias congênitas do adulto 2020. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 115, p. 987, 2020. doi: 10.36660/abc.20201122.

OSORIO, A.N. *et al*. Consenso para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con distrofia muscular de Duchenne. Neurología, v. 34, p. 469, 2018. doi: 10.1016/j.nrl.2018.01.001.

OWENS, A.T. & JESSUP, M. Cardioprotection in Duchenne muscular dystrophy. European Heart Journal, v. 42, p. 1985, 2021. doi: 10.1093/eurheartj/ehab152.

PRUFER, A. *et al.* Update of the Brazilian consensus recommendations on Duchenne muscular dystrophy. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 81, p. 81, 2023. doi: 10.1055/s-0043-1761466.

SANTOS, M.A.B. *et al.* Distrofia muscular de Duchenne: análise eletrocardiográfica de 131 pacientes. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 94, p. 620, 2010. doi: 10.1590/S0066-782X2010005000024.

SCHULTZ, T.I. *et al*. Cardiovascular disease in Duchenne muscular dystrophy. JACC Basic to Translational Science, v. 7, p. 608, 2022. doi: 10.1016/j.jacbts.2021.11.004.

SILVA, R.M.F.L. *et al.* Alterações eletrocardiográficas e do sistema nervoso autônomo com a mudança de postura em crianças e adolescentes com distrofia muscular de Duchenne. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 121, e20230483, 2024. doi: 10.36660/abc.20230483.

THRUSH, P.T. *et al.* Re-examination of the electrocardiogram in boys with Duchenne muscular dystrophy and correlation with its dilated cardiomyopathy. American Journal of Cardiology, v. 103, p. 262, 2009. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.08.064.

WEBER, F.J. *et al.* Prognostic factors, disease course, and treatment efficacy in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. Muscle & Nerve, v. 66, p. 462, 2022. doi: 10.1002/mus.27682.