

CARACTERÍSTICAS DO PORTADOR DE DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE (DMD) - REVISÃO

Fátima Aparecida Caromano*

CAROMANO, F. A. Características do portador de distrofia muscular de Duchenne (DMD) – Revisão. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 3(3): 211-218, 1999.

RESUMO: A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é um distúrbio genético que se caracteriza por uma degeneração progressiva e irreversível da musculatura esquelética. A atuação da Fisioterapia altera as perspectivas de qualidade e expectativa de vida. Assim, conhecer a doença favorece a elaboração de objetivos e intervenção de forma mais objetiva e eficiente. Nosso objetivo com este artigo foi fornecer conhecimentos básicos sobre a doença.

PALAVRAS-CHAVE: distrofia muscular de Duchenne; fisioterapia.

CHARACTERISTICS OF THE DUCHENNE'S MUSCULAR DYSTROPHY (DMD) PATIENT – A REVIEW

CAROMANO, F. A. Characteristics of the Duchenne's muscular dystrophy (DMD) patient – A review. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 3(3): 211-218, 1999.

ABSTRACT: The Duchenne's Muscular Dystrophy (DMD) is a genetic disease that is characterized by progressive and irreversible degeneration of the skeletal musculature. The physical therapy changes the perspectives of quality and expectancy of life. The knowledge of the DMD favours a more efficient design of purposes and interventions. The aim of this paper was to give some basic concepts about DMD.

KEY WORDS: duchenne's muscular dystrophy; physical therapy.

Introdução

Definição, histórico e casuística

As distrofias musculares progressivas (DMP) compreendem um grupo heterogêneo de doenças de caráter hereditário e caracterizam-se por comprometimento grave, progressivo e irreversível da musculatura esquelética, devido a um defeito bioquímico intrínseco da célula muscular e onde não se encontra evidências clínicas ou laboratoriais de envolvimento do cordão espinal ou sistema nervoso periférico ou ainda miotonia (LEVI & NITRINI, 1991).

O grau de progressão das DMP, a idade de manifestação dos primeiros sintomas e os principais músculos atingidos variam entre os mais vinte tipos de distrofias musculares conhecidas. A classificação mais confiável é baseada nos conhecimentos genéticos, que reconhecem as principais formas de DMP (GARDNER & MEDWIN, 1980; WALTON, 1988).

Alguns exemplos mais conhecidos seriam:

- das distrofias musculares ligadas ao cromossomo X, a distrofia muscular de Duchenne (DMD) que é a forma mais comum e a mais grave da doença é a distrofia muscular de Becker (DMB), que se diferencia da DMD por sua evolução mais lenta e início tardio.
- das distrofias musculares autossômicas recessivas, a distrofia muscular do tipo cinturas (DMC) que envolve ambos os sexos e caracteriza-se por disfunção muscular predominante em cinturas escapular e pélvica e musculatura do tronco.
- das distrofias musculares autossômicas dominantes, por exemplo, a do tipo fâscio-escápulo-umeral, onde a disfunção muscular progride de forma descendente acometendo cintura escapular, tronco e finalmente cintura pélvica e a distrofia muscular do tipo distal, que acomete musculatura distal e é benigna e muito rara.

* Professora Doutora do Curso de Fisioterapia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – SP.

Endereço: Fátima Caromano. Av. Jaguaré, n. 249, apto. 138-E. São Paulo - Jaguaré – SP. 05346-000. e-mail: fcaromano@osite.com.br

Entre os diversos tipos de DMP, a mais freqüente, a mais severa e de evolução mais rápida é a do tipo Duchenne (DMD).

A primeira descrição clínica de distrofia propriamente dita, na língua inglesa, pode ser atribuída a Charles Bell em 1830. Outros relatos de casos seguiram-se como os de Conte e Gioja em 1836, de Partridge em 1847 e Little, também em 1847. A primeira descrição completa da doença é creditada ao Dr. Edward Meryon em 1852. Meryon interessou-se particularmente pela natureza familiar da doença, isto é, relativa a ascendentes e descendentes, e a predileção pelo sexo masculino. Concluiu ser uma doença familiar, que afeta primeiramente o tecido muscular, não sendo um distúrbio do sistema nervoso. Embora a contribuição de Meryon tenha sido altamente significativa, seu trabalho foi ofuscado pelo do neurologista francês, Duchenne, em 1868. Guillaume Benjamin Amand Duchenne, Duchenne de Boulogne, como ele próprio se denominava, descreveu casos da doença em 1861 e, posteriormente em 1868, numa revisão mais detalhada acrescentou mais 12 casos, onde incluía 2 meninas, e referia 15 casos da literatura germânica (HARRISON, 1988; EMERY 1993).

Nesta época, Duchenne definiu a doença como sendo a perda progressiva dos movimentos, afetando inicialmente os membros inferiores e posteriormente os superiores, com hipertrofia progressiva dos músculos afetados, aumento intersticial do tecido conjuntivo nos mesmos e aumento significativo de tecido adiposo nos músculos em estágio mais avançado; mais prevalente em meninos que meninas, podendo afetar várias crianças da mesma família. Pela primeira vez, graças à Duchenne, obteve-se biópsias de pacientes vivos, podendo assim, estudar materiais do mesmo paciente em diferentes estágios da doença. Suas investigações levaram-no a concluir que a lesão anatômica fundamental era a hiperplasia do tecido conectivo intersticial, levando-o a utilizar o termo paralisia mioesclerótica como uma alternativa ao termo paralisia muscular pseudo-hipertrófica. O uso da técnica desenvolvida por Duchenne para conseguir material de biópsia em vida também permitiu que o diagnóstico pudesse ser feito em vida (EMERY, 1993).

É interessante observar que neste mesmo período já se sabia que nem todos os casos tinham evolução semelhantes e que a doença tinha um

caráter hereditário. Muitos outros pesquisadores seguiram-se na história. Dentre os que mais se evidenciaram, podemos citar William R. Gowers, que descreveu a manobra de passagem da posição deitada para bipedestação, que leva seu nome: “manobra ou sinal de Gower”, além de, em 1879, descrever a doença em uma discussão detalhada do quadro clínico, patologia, prognóstico, e possibilidades de tratamento. Gower estava claramente convencido da natureza hereditária da doença e observou que mulheres poderiam ter filhos afetados de diferentes maridos. Ele concluiu que a limitação ao sexo masculino era herdado somente através da mãe, assim como na hemofilia. Wilhelm Heinrich Erb foi o primeiro a admitir a idéia de tratar-se de mais de uma doença. Discípulo de Duchenne, seus estudos patológicos convenceram-no que a doença era devido a degeneração do tecido muscular, assumindo então, para a doença o termo “*Dystrophia Muscularis Progressiva*”, termo que vem sendo utilizado desde então. Foi também, o primeiro a classificar a doença em grupos (ANDERSON, 1982; EMERY, 1993).

Desta época em diante, uma seqüência de eventos importantes deixaram clara a origem, a alteração e as repercussões fisiopatológicas da DMD. De 1978 a 1983, a DMD é mapeada em Xp21. Em 1983/84 foi demonstrado que os genes da DMD e DMB eram alélicos. A deleção do gene foi detectada, em 1985. Nos dois anos seguintes, o cDNA foi clonado e seqüenciado e sua proteína produto, a distrofina, identificada. Em 1989/90 iniciam-se as experiências com transferência de mioblastos em ratos através e em humanos. No seguinte, é obtida a transferência direta do gene (ZATZ, 1987; EMERY, 1993).

Sabe-se, hoje, que a Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) constitui um distúrbio genético, de caráter recessivo, ligado ao cromossomo X, com alta taxa de mutação em um gene localizado no braço curto do cromossomo X, na região Xp21, sendo por este fato denominada como distrofia Xp21. Ocorre, principalmente, em pessoas do sexo masculino, sendo que as mulheres são portadoras, e nestas, a doença pode desenvolver-se excepcionalmente em duas circunstâncias, em casos de Síndrome de Turner (45X) e nos casos onde os dois genes herdados forem afetados. Caracteriza-se por um distúrbio progressivo e irreversível, principalmente da musculatura esquelética, podendo acometer a musculatura cardíaca e o

sistema nervoso (ZATZ, 1987; HARRINSON, 1988).

Sua incidência é de cerca de um para cada três mil e quinhentos nascidos vivos do sexo masculino. No Brasil, ocorrem por ano, cerca de 700 novos casos de DMD (ZATZ & PESSOA, 1986). A história familiar é negativa em um terço ou mais dos casos, sugerindo que muitos ocorrem por mutações. A incidência de mutações é em torno de 80 a 100 x 10 genes por geração. Os resultados das investigações indicam que a proporção das mutações em células germinativas masculinas e femininas não diferem significativamente e um terço dos casos isolados da doença demonstram novas mutações (LEVI & NITRINI, 1991).

Sabe-se que um terço dos novos casos de DMD são decorrentes de mutações novas e dois terços herdados de mãe portadora, que é assintomática (ZATZ *et al.*, 2000).

Desenvolvimento Fisiopatologia

A DMD caracteriza-se pela deficiência ou ausência da proteína distrofina na superfície da membrana da célula muscular. BONILLA *et al.* (1988) utilizaram anticorpos policlonais anti-distrofina para localizar imunohistoquimicamente esta proteína no músculo humano, demonstrando que a localização da distrofina no sarcolema é outra evidência da anormalidade da superfície de membrana na DMD. MIRANDA *et al.* (1988) também demonstraram evidências de que a distrofina é uma proteína associada ao sarcolema e encontra-se ausente ou grandemente diminuída em culturas de músculos esqueléticos em DMD.

Embora muitas isoformas de distrofinas e distrofinas associadas a outros componentes têm sido identificadas em vários tecidos que não são musculares, suas funções ainda não foram completamente esclarecidas. Com respeito às fibras musculares, a caracterização da nova distrofina-associada a proteínas, como o complexo distrobin, sarcospan e o sintrofins, têm modificado o modelo da configuração espacial do complexo distrofina-glicoproteína (CULLIGAN *et al.*, 1998).

Através da microscopia eletrônica, MOKRI & ENGEL (1975) encontraram lesão focal em forma de cunha e ruptura na membrana do sarcolema (*gaps*), sugerindo que estes *gaps* são desintegrações locais do sarcolema, sendo esta a

lesão inicial em fibras distróficas.

Segundo ANDERSON (1982) & WALTON (1988), em decorrência das anormalidades estruturais e funcionais da membrana celular, ocorre um aumento de enzimas séricas em pacientes portadores de distrofias, tais como a CK (creatinoquinase) CPK (creatinina fosfoquinase sérica), piruvato-quinase (PK), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALY), desidrogenase-lática (LDH), enolase e anidrase carbônica III, entre outras. De início, especialmente a creatina quinase sérica, encontra-se até 2000 vezes mais elevadas que o normal antes do aparecimento de sintomas clínicos, mas seu nível cai rapidamente após o desenvolvimento do processo, chegando a níveis normais na fase avançada da doença. Existe ainda, a possibilidade de diagnosticar a DMD após o nascimento, através de uma análise de sangue colhida do cordão umbilical, onde o nível de CK está consideravelmente aumentado. A análise histoquímica do músculo revela um padrão difuso da patologia caracterizado pela degeneração, perda de fibras com a substituição por tecido adiposo e conjuntivo, variação no tamanho da fibra e características das células, sem evidências de lesões em células e fibras nervosas ou vasos intramusculares (WALTON, 1988).

No músculo, encontramos fibras do tipo I (vermelhas), abundantes em enzimas oxidativas e fibras do tipo II (pálidas), ricas em fosforilase. Nos casos de DMD, observa-se anormalidades no tamanho das fibras com hipertrofia e outras com atrofia (DUBOWITZ, 1985).

Segundo estudos de DUBOWITZ & PEARSE (1961), em casos avançados a anormalidade do aumento de fibras ocorre no tipo II e as atrofia no tipo I. Existem milhares de núcleos em uma célula muscular, que controlam somente uma pequena região da fibra, sendo que o grande comprimento em proporção à largura, colabora para que algumas doenças musculares destruam somente um segmento da fibra, deixando o restante da mesma intacta, possibilitando a ocorrência do processo de degeneração.

Segundo MONCKTON & MARUSYK (1979), o músculo com distrofia é capaz de ajustar o número de sarcômeros em resposta à alteração de comprimento, sugerindo que o mecanismo de regulação normal da síntese de proteína miofibrilar é operante na doença. O músculo distrófico não é somente um músculo em degeneração, havendo

evidências de atividade de regeneração.

HIRASE & ARAKI (1984) encontraram um aumento de pré-albumina e um decréscimo de gamaglobulina nas frações de proteínas do fluido cerebrospinal na DMD e na distrofia muscular congênita e descobriram uma correlação positiva entre estes achados e o quociente de inteligência dos afetados.

Diagnóstico

O diagnóstico de DMD pode ser estabelecido, na maioria dos casos, através da história familiar, de achados clínicos, laboratoriais e genéticos (análise de DNA), podendo ser utilizados eventualmente, exames eletrofisiológicos e histológicos. Os níveis enzimáticos, principalmente de CPK, biópsia muscular e análise de DNA são amplamente explorados na caracterização da doença (DUBOWITZ, 1990; PARTRIGE, 1993).

A eletromiografia (EMG) estuda a atividade elétrica da contração de fibras musculares e fornece informações sobre a estrutura e funcionamento da unidade motora e dados referentes ao grau de comprometimento e distribuição da musculatura envolvida. Nos casos de DMD, a EMG apresenta potenciais de ação menores quanto à duração e amplitude e o potencial polifásico mais freqüente que o normal. A alteração observada é uma perda generalizada da atividade da fibra muscular com redução da extensão da unidade motora, tendo como resultado um potencial de ação menor (EMERY, 1987).

Na avaliação muscular através de biópsia, a coleta de material é feita normalmente nos músculos quadríceps, gastrocnêmio ou deltóide. Nestes, em caso de DMD, observa-se alteração no comprimento da fibra muscular, fibras necrosadas com presença de fagocitose e eventualmente a substituição das fibras por gordura e tecido conjuntivo. A observação de cortes musculares, devidamente preparados, ao microscópio ótico, mostra a presença de fibras necróticas, sendo que sua presença pode variar de 0,5 a 3,5 %, independente do estágio da doença ou da idade do paciente (BELL & CONEN, 1985).

Outras investigações, como a histoquímica muscular, estudos de inervação muscular, microscopia eletrônica, eletrocardiografia e tomografia computadorizada podem fornecer informações adicionais no auxílio para o diagnóstico

diferencial e maior compreensão sobre a evolução da doença (VAINZOF *et al.*, 1993).

Quadro clínico-funcional

A despeito de todo interesse científico em torno da DMD, a causa permaneceu desconhecida até 1987, em parte devido ao fato de que o tecido predominantemente afetado, os músculos esqueléticos são tão complexos quanto os aspectos genéticos responsáveis pelo seu desenvolvimento e funcionamento normais. Existem 434 músculos diferentes no corpo humano, que nos adultos contribuem com mais de 40% do peso corporal total (EMERY, 1993).

LEVY (1978) afirmou que as manifestações clínicas normalmente começam na infância, geralmente nos três primeiros anos de vida. Cerca de metade das crianças adquirem marcha independente até os dezoito meses de idade (WALTON, 1988). Embora exista variações na evolução do quadro clínico, normalmente os afetados por DMD não são capazes de andar após os dezesseis anos de idade.

Um dos achados no estágio inicial da doença é o aumento da musculatura da panturrilha, que freqüentemente acompanha o envolvimento inicial da pelve. O aumento do volume muscular é causado pela proliferação anormal do tecido intersticial em fibras do músculo gastrocnêmio produzindo, à palpação da massa muscular, firmeza e resistência, denominada pseudo-hipertrofia muscular, que pode envolver outros grupos musculares como os músculos masseteres, deltóides, serrátil anterior, quadríceps e ocasionalmente, ainda, outros músculos (EMERY, 1993). Segundo LEVY (1978), inicialmente há um comprometimento simétrico da musculatura, acompanhado de déficit motor da cintura pélvica. Posteriormente, outros músculos, como os da cintura escapular, são afetados de maneira progressiva. A fraqueza muscular torna-se evidente em torno dos cinco anos de idade, quando as crianças apresentam sintomas iniciais, tais como dificuldade de pular, saltar e correr. Este padrão de envolvimento muscular, resulta em diversas disfunções físicas associadas à doença. A fraqueza dos músculos glúteo médio e mínimo resultam na inclinação da pelve quando a criança se mantém em bipedestação. Para suportar melhor esta posição da pelve, a criança realiza uma compensação alargando sua base de sustentação, que por sua vez induz a uma marcha do tipo anserino.

A fraqueza do músculo glúteo máximo (o mais potente extensor do quadril) também induz a inclinação anterior da pelve, que é compensada com o aumento da lordose lombar. Com o encurtamento dos músculos responsáveis pela flexão dorsal dos pés ocorre a adoção de marcha na ponta dos pés, com deslocamentos laterais do tronco. A maneira como estas crianças levantam do chão é característica. A força da musculatura tanto extensora do joelho quanto do quadril não são suficientes para permitir a extensão voluntária do tronco. Desta forma, eles realizam uma compensação utilizando suas mãos apoiadas nos joelhos, usando os membros inferiores como alavancas e gradualmente estendem o tronco, dando a impressão de uma escalada ao longo dos membros inferiores. Esta manobra compensatória é denominada manobra de Gowers (EMERY, 1993).

A hiperlordose lombar é a deformidade mais precoce resultante da fraqueza do músculo glúteo máximo e abdominais. A pelve fica em anteversão. A fim de compensar este desequilíbrio e se manter em pé, o indivíduo projeta o tronco para trás, aumentando ainda mais a curvatura lombar. Esta postura é mais pronunciada quando o envolvimento muscular se torna mais severo. Com a progressão da doença, ocorre aumento da lordose lombar com exagero da marcha anserina. As deformidades ortopédicas são devidas a posições viciosas em nível de várias articulações. Tais posições viciosas levam frequentemente a retrações músculo-tendinosas, envolvendo vários grupos musculares agindo numa mesma articulação. As deformidades são progressivas, surgindo contraturas e retrações fibrotendíneas, sobretudo nas articulações do tornozelo e cotovelo, tornando-se evidentes em torno do sétimo e oitavo anos de vida. Nesta fase, a criança torna-se incapaz de esticar o braço por completo e, ao deambular, apóia-se na ponta dos pés. Nos membros superiores, em estágios intermediários, observa-se o envolvimento dos músculos peitoral maior, grande dorsal, bíceps, tríceps e braquiorradial. Tardamente, a força se mantém mais preservada nos músculos flexores do punho, inversores do pé e extensores de pescoço, mas, suas ações estarão limitadas pelas extensas lesões articulares. As deformidades ortopédicas são devido a posições viciosas em várias articulações e as alterações ósseas não são decorrentes da falha genética, mas decorrentes exclusivamente do desuso, incluindo a rarefação encontrada nas extremidades dos ossos longos e formação de ossos chatos. Em estágios

tardios, ocorre descalcificação e distorções grosseiras com desorganização do sistema esquelético. Essas alterações tornam os ossos desses pacientes bastante susceptíveis a fraturas por pequenos traumas (EMERY, 1993; BAYLEY, 1935; BOBATH & BOBATH, 1972; CORNÉLIO *et al.*, 1982).

Após a restrição no leito, o paciente apresenta uma progressão rápida da perda de força muscular devido à imobilidade, o que vem acarretar complicações respiratórias (COHEN *et al.*, 1982).

A deformidade em tronco que gera conseqüências mais severas é o desvio lateral da coluna (escoliose) que, geralmente, aparece associada à uma rotação de tronco. Acreditava-se que a escoliose aparecesse após a perda da marcha, relacionada com a postura inadequada em cadeiras de rodas. Contudo, ROBIN e BRIEF (1971) relataram o aparecimento de escoliose em crianças que ainda não haviam perdido a capacidade de deambular.

Estudos realizados revelaram que a redução da capacidade vital é maior quanto mais severa for a escoliose, mostrando que o aumento de dez graus da curvatura implica em diminuição de 4% da capacidade vital (SMITH *et al.* 1989 e 1990; INKLEY *et al.*, 1974; KURZ *et al.* 1983)

A maior causa de morte é a falha respiratória ou infecção pulmonar, que segundo NEWSON-DAVIS (1980), ocorre em cerca de setenta e cinco por cento dos casos. Os músculos respiratórios são sempre afetados e, juntamente com as escolioses e deformidades torácicas, diminuem marcadamente a função respiratória.

A capacidade vital começa a decair logo aos sete anos de idade, sendo que, aos catorze anos chega a atingir a metade dos valores esperados e, aos vinte e um anos aproximadamente, atinge valores próximos aos vinte por cento do esperado. Nestes pacientes, o diafragma parece ser o último músculo a ser acometido, o que pode ser considerado uma vantagem, visto ser este o principal músculo responsável pela respiração. O padrão respiratório destes pacientes com fraqueza muscular é de respiração rápida e superficial, com volume corrente menor que em pacientes saudáveis, e está associada com a presença de alterações nas pressões parciais dos gases sanguíneos. Estes pacientes apresentam complacência diminuída, provavelmente, resultante de pequenas microatelectasias. Os músculos intercostais internos e abdominais, que auxiliam a expiração, também

são acometidos, reduzindo a efetividade da tosse e dificultando a eliminação de secreções (NEWSON-DAVIS, 1980; KURZ *et al.*, 1983).

Durante o sono, o déficit muscular se agrava, principalmente em posição de decúbito dorsal ou ventral, onde a musculatura respiratória se encontra em desvantagem biomecânica, levando a uma diminuição da capacidade residual durante a fase REM (fase de movimentos rápidos dos olhos) do sono. Durante a fase não REM, a redução da atividade do abductor faríngeo e grupos dilatadores, juntamente com a geração de pressão intratorácica negativa, gera colapso parcial da parede orofaríngeo durante a inspiração. Isto pode gerar hipopnéias e apnéias com fragmentação do sono e conseqüente sonolência diurna, às vezes acompanhadas de cefaléia pela manhã (por retenção de dióxido de carbono), hipersonolência diurna, fadiga, baixa concentração e alterações psicológicas, incluindo confusão e depressão (NEWSON-DAVIS, 1980).

Na fase pré-terminal da doença, encontra-se uma redução na pressão parcial de oxigênio arterial, associada com a retenção de gás carbônico, podendo observar-se em alguns pacientes um quadro de cianose, papiloedema e falhas respiratórias (WALTON, 1988).

Segundo HUNTER (1980), o envolvimento cardíaco ocorre em cerca de 50% a 85% dos casos. O autor afirma ainda que a DMD acomete tanto a musculatura esquelética quanto a lida e cardíaca, sendo que os achados patológicos em músculo cardíaco de DMD apresentam fibrose de características únicas, mais freqüentes nesta doença, com boa diferenciação histológica da fibrose difusa que ocorre em doença isquêmica do coração. Freqüentemente, o envolvimento cardíaco, não é detectado nos estágios iniciais da doença.

Ocorre uma distribuição peculiar de fibrose miocárdica, característica da distrofia muscular que inicialmente ocorre em pequenas áreas da parede do ventrículo esquerdo, tornando-se eventualmente, mais difusa. Este achado patológico, segundo os autores, representava uma alteração no metabolismo celular. Os pacientes portadores destas disfunções apresentavam um quadro associado de taquicardia, embora os estudos ecocardiográficos demonstrem a função miocárdica relativamente preservada (DANILOWICZ *et al.*, 1980; GOLDBERG *et al.*, 1983).

JAFFE *et al.* (1990) e NOVAK (1982)

afirmaram que há um acometimento da musculatura lisa, paralelamente à degeneração da musculatura esquelética. Os principais sintomas encontrados nas crianças portadoras de DMD são os vômitos, diarréias, taquicardia e falha cardíaca congestiva. Este quadro é conhecido na literatura como dilatação gástrica aguda, que pode ser fatal. Muitos pacientes apresentam distensão gástrica e de cólon, sugerindo hipomobilidade intestinal.

NOVAK (1982) demonstrou que a presença de alterações observadas na musculatura lisa visceral, como edema e variações no tamanho das fibras, atrofia da musculatura e presença de pequenas áreas de fibroses, muitos vezes estão presentes antes dos sintomas.

YOSHIOKA *et al.* (1980) ao estudarem o sistema nervoso central (SNC) em portadores de DMD, utilizando tomografia computadorizada, eletroencefalogramas, psicometria e métodos oftalmológicos e observaram uma discreta atrofia cerebral em 65% dos casos, sendo que quanto maior a idade dos sujeitos, mais severos são os achados da tomografia computadorizada, comprovando que a distrofia muscular de Duchenne afeta também o SNC.

A atividade intelectual e psicológica em portadores de DMD foi estudada por vários autores, sendo que WALTON (1988) encontrou que, cerca de 75% dos casos, revelaram um quociente de inteligência (QI) abaixo de 75, mas a questão referente ao fato desta defasagem estar relacionada diretamente à doença ou ser uma seqüela da mesma, ou ainda uma somatória de ambos ainda não está respondida de forma definitiva.

SMITH *et al.* (1989a, 1989b, 1990) provaram, em seus estudos, que o retardo no desenvolvimento se pronunciava principalmente em função da perda no sistema locomotor e da linguagem. OGASAWARA (1989) & ANDERSON *et al.* (1988) observaram dificuldades em reter informações, concluindo sobre a existência de alterações no desenvolvimento cognitivo em expressão verbal e nos níveis de atenção.

FITZPATRICK *et al.* (1986) comprovaram que desordens de causa depressiva eram marcantes em pacientes com DMD, sendo mais evidentes em sujeitos mais velhos. RIDEAU (1978) mostra através de vários estudos que o retardo intelectual pode ser encontrado na mesma proporção que na população em geral. Descreve também, que é compreensível o fato das crianças distróficas

apresentarem problemas psicológicos, pois muitos têm dificuldades de acesso à escola, além de serem obrigados a conviver com uma doença de prognóstico ruim. É difícil porém, diferenciar o acometimento orgânico intelectual das reações adquiridas em função do meio ambiente.

O retardo mental moderado ou grave tem sido descrito em afetados pela DMD numa proporção de 30 a 50% dos casos estudados embora a causa específica deste achado não seja conhecida (EMERY, 1993).

Sabe-se que não existe diferença entre o tamanho da deleção e a severidade do quadro clínico. Na DMD, o quadro de leitura do RNAm não é mantido, levando à produção de uma proteína altamente truncada, que é rapidamente destruída pela célula. Os diferentes sítios de deleção afetam de forma diferente a evolução do quadro clínico da doença. Deleções na região de ligação da distrofina a outras proteínas implicam em um caso grave de DMD (VAINZOF *et al.*, 1993). Também foi demonstrada uma correlação entre a quantidade de proteína (distrofina) e a severidade do quadro clínico (VAINZOF *et al.*, 1993).

Segundo ZATZ (2000),

“dentre as formas recessivas, distingue-se um subgrupo, as sarcoglicanopatias, geralmente associadas a um quadro clínico mais severo, semelhante a forma DMD, e portanto classificadas como Duchenne-like. Existem quatro formas de sarcoglicanopatias, causadas por mutações nos genes que codificam as quatro proteínas associadas à distrofina.”

Considerações Finais Possibilidades terapêuticas

Não existe até o momento uma terapia efetiva em bloquear ou reverter o processo da distrofia muscular. Como um terço dos novos casos são de herança genética, o levantamento do heredograma e o aconselhamento genético são fundamentais.

Quanto ao tratamento de manutenção, principalmente de fisioterapia, estudos realizados por GARDNER & MEDWIN (1982) concluíram que os portadores de DMD possivelmente apresentam maior taxa de sobrevivência, muito provavelmente pelo incremento no tratamento, mesmo este sendo de manutenção, indicando um aumento na idade de óbito ao longo dos anos.

A idade do óbito não está relacionada com a idade de início da manifestação da doença, e sim correlacionado com a idade em que a criança fica confinada à cadeira de rodas, ou seja, quanto mais cedo a criança parar de andar, pior o prognóstico. Mesmo assim, existe uma variação muito grande nesta idade que pode variar, segundo a literatura, entre a primeira e terceira década de vida.

Revisões sobre os efeitos dos exercícios físicos em portadores de DMD encontram controvérsias entre poucos autores que publicaram sobre o assunto (VIGNOS, 1983; DUBOWITZ, 1990) Estes autores chegam a alertar sobre um possível efeito deletério associado à concepção de que atividades que requerem muita força contra a ação da gravidade, de forma repetitiva, podem ser prejudiciais à evolução de portadores de DMD.

Por outro lado, a ausência de atividade física normal acarreta uma perda funcional de vários órgãos e sistemas, como por exemplo, o cardiorespiratório. Hoje, sabe-se que a programação de atividades físicas para portadores de DMD, quando realizada com base em uma avaliação funcional minuciosa, é fundamental para manutenção da qualidade de vida destas crianças, assim como deve ser utilizados outros recursos associados quando necessário, como a indicação de órteses ou o uso da hidroterapia.

Uma das atividades prescritas com frequência quando a criança se encontra na fase de deambulação é a caminhada simples, diária, associada a alguns exercícios específicos de alongamentos e exercícios respiratórios. Esta atividade embora simples pode estar sendo dificultada pela presença de obesidade associada ao quadro de DMD. Não é difícil de entender a preocupação dos profissionais que trabalham diretamente com a manutenção do quadro clínico destes pacientes.

Para EMERY (1993) novas propostas de terapias começam a surgir, baseadas em vários achados racionais (na área das ciências biológicas). As perspectivas agora são mais esperançosas que nunca, e em um futuro não muito distante, uma terapia efetiva vai ser encontrada para esta trágica doença.

Enquanto manutenção do quadro clínico visando retardar as seqüelas da doença a fisioterapia pode atuar de maneira decisiva, tanto no que diz respeito aos aspectos cárdio-respiratórios quanto nos músculo-esqueléticos.

Referências Bibliográficas

- ANDERSON, S.W.; ROUTH, D.K.; IONASESCU, V.V. Serial Position Memory of Boys with DMD. *Dev. Med. Child Neurol.* v.30, p. 328-333, 1988.
- ANDERSON, W.A.; KISSANE, J.M. *Patologia*. 7a edição. São Paulo. Editora Guanabara Koogan. v.2, p.1691-1992, 1982.
- BAYLEY, N. The development of motor abilities during the first three years. *Monogr. Soc. Res. Child. Dev.*, v.1, p.1-26, 1935.
- BELL, C. D.; CONEN, P.E. Change in Fiber Size in Duchenne Muscular Dystrophy. *Neurology*, v.17, p.658, 1985.
- BOBATH, B.; BOBATH, K. Cerebral palsy. In Pearson P.H.; Williams C.E. (eds). *Physical Therapy Services in the Developmental Disabilities*. Springfield, p.31-177, 1972
- BONILLA E., Lamitt C.E., Miranda A.F. et al.: Duchenne Muscular Distrophy: deficiency of dystrophin at the muscle cell surface. *Cell*, 54/4 (447-452), 1988.
- COHEN, C.A.; ZAGELBAUN, G.; GROSS, D. Clinical manifestation of respiratory muscle fatigue. *Am. J. Medic.* 73:308-316, 1982.
- CORNÉLIO, F.; DWORZAK, F.; MORANDIH, F. E.; BALESTRINI, M.R. Functional evaluation of Duchenne Muscular Dystrophy: proposal for protocol. *Ital. J. Neurol. Sci.* v.4, p.323-330, 1982.
- CULLIGAN K.G., MACKAY A.J., FIINN D.M., MAGUIRE P.B.; OHLENDIECK K. Role of dystrophin isoforms and associated proteins in muscular dystrophy (review). *Int. J. Mol. Med.*, 2:6, 639-48, 1998.
- DANILOWICZ, D.; RUTROWSKI, M.; MYUNG, D.; SHIVELY, D. Echocardiography in Duchenne Muscular Distrophy. *Muscle and Nerve*. v.36, n.2, p.135, 1980.
- DUBOWITZ V.; PEARSE, A.G.E. Enzymic Activity of Normal and Disease in Human Muscle: a histochemical study. *Journal of Pathology and Bacteriology*. v.81, p.365-378, 1961.
- DUBOWITZ, V. *Muscle Biopsy: A Modern Approach*. Oxford Monographs on Medical Genetics, London, 1985.
- DUBOWITZ, V. *Physical Therapy in Neuromuscular Disorders*, DMD Association, 1990.
- EMERY, A.E.H. *Duchenne Muscular Dystrophy*. Oxford Monographs on Medical Genetics n. 24, London, 1993.
- EMERY, A.E.H. *Duchenne Muscular Dystrophy*. Oxford Monograph on Medical Genetics. n.15, p.25-42; Clinical features; Confirmation of diagnosis; p. 149-165, 1987.
- FITZPATRICK, C.; BARRY, C.; GARVEY, C. Psychiatry disorder among Boys with DMD. *Dev. Med. Child Neurol.*, v.2, p.589- 595, 1986.
- GARDNER, D.; MEDWIN M. Clinical Features and Classification of Muscular Dystrophies. *British Medical Bulletin*. v.36, n.2, p.109-115, 1980.
- GOLDBERG, S. J.; FELDMAN, L.; REINECKE, C.; STERN, L.Z.; GRIGS, R. C.; FORBES, G.; MOXLEY, R.T.; HERR, B.E. The Assessment of Muscle Mass in Progressive Neuromuscular Disease. *Neurology*, v.35, p.758, 1983.
- HARRISON, J. *Medicina Interna*. Rio de Janeiro, Editora Guanabara, 11 ed, v.2, p.87-88, 1988.
- HIRASE, T.; ARAKI, S. Cerebrospinal Fluid Proteins in Muscular Dystrophy Patients. *Brain Dev.* v.1, p.10, 1984.
- HUNTER, S. The Heart in Muscular Dystrophy. *British Medical Bulletin*. v.36, n.2, p.133-134, 1980.
- INKLEY, S. R.; OLDENBURG, F. C.; VIGNOS, P. J. Pulmonary Function in Duchenne Muscular Distrophy Related to Stage of Disease. *Am. J. Med.*, v. 56, p. 297-306, 1974.
- JAFFE, K. M.; MacDONALD, . M.; INGMAN, E.; HAAS, J. Symptoms of Upper Gastrointestinal Disfunction in DMD: case-control study. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, v.71, p.742-744, 1990.
- KURZ, L.T.; MUBARAK, S.J.; SCHULTZ, P.; PARK, S.M.; LEACH, J. Correlation of Scoliosis and Pulmonary Function in DMD. *Journal of Pediatric Orthopedics*. v.3, p. 347-353, 1983.
- LEVY, J.A. *Miopatias*. 1a edição, São Paulo. Livraria Atheneu p.83-87, 1978.
- LEVY, J.A.; NITRINI, R. *A Neurologia que Todo Médico Deve Saber*. São Paulo. Maltese. p.268. 1991.
- MIRANDA A.F.; Bonilla E.; Martucci G. Duchenne Muscular Dystrophy. *Am. j. Pathol.* 132/3 (410-416), 1988.
- MOKRI, B.; ENGEL A.G. Duchenne Dystrophy: Electron microscopic findings pointing to a basic or early abnormality in the plasma membrane of the muscle fibre. *Neurology*, v.25, p.1110, 1975.
- MONKTON, G.; MARUSYK, H..M. The Incorporation of HGL leucine into Single Muscle Fibers in Duchenne Muscular Dystrophy and Charcot-Marie-Tooth Disease. *Le Journal Canadien Dis Sciences Neurologiques*. v.6, p.53, 1979.
- NEWSON-DAVIS, J. The Respiratoy Sistem in Muscular Distrophy. *Brit. Med. Bull.*, v.36, n.2, p. 135-138, 1980.
- NOVAK, A. Gastrointestinal Manifestations of Muscular Dystrophies. *Gastroenterol.*, v.82, n.4, p.806-808, 1982.
- OGASAWARA, A. Similarity of IQs of Siblings with Duchenne Muscular Dystrophy. *Am. J. Ment. Retard.*, v.93, n.5, p. 548-550, 1989.
- PARTRIDGE, T. Pathophysiology of Muscular Dystrophy. *British Journal of Hospital Medicine*, v. 49, n. 1, 1993.
- RIDEAU, Y. M. *Outlines of Muscular Dystrophy*. França, 1978.
- ROBIN, G.C.; BRIEF, L.P. Scoliosis in Childhood Muscular Dystrophy. *J. Bone and Joint Surg.* v.53A, n.4, p.466-476, 1971.
- SLUCKA, C. The Electrocardiogram in Duchenne Progressive Muscular Distrophy. *Circulation*. v.38, p.933-940, 1968.
- SMITH, A.D.; KORESKA, J.; MOSELEY, C.F. Progression of scoliosis in DMD. *Journal of Bone and Joint Surgery*. v.71, n.7, p.1066-1074, 1989.
- SMITH, R.A.; SIBERT, J.R.; HARPER, P.S. Early Develop of Boys with DMD. *Dev. Med. Child Neurol.*, v.32, p.519-527, 1990.
- SMITH, R.A.; SIBERT, J.R.; WALLACE, S.J.; HARPER, P.S. Early Diagnosis and Secondary Prevention of DMD. *Arch. Dis. Child.* v.64, n.6, p.787-790, 1989b.
- VAINZOF, M, PASSOS-BUENO M.R., TAKATA, R.I., PAVANELLO, R.C.M.M ZATZ, M. Intrafamilial variability in dystrophyn abundance correlated with difference in the severity of the phenotype. *J. Neurol. Sci.*, 119:38, 1993.
- VIGNOS, Jr, P.J. Physical Models of Rehabilitatios in Neuromuscular Disease. *Muscle Nerve*, v.6, n.5. p.323-28, 1983.
- WALTON, S.J. *Disorders of Voluntary Muscle*. 5a ed. New York. 1988
- YOSHIOKA, M.; OKUNO, T.; HONDA, Y.; NIKINI, Y. Central Nervous System Involvement in Progressive Muscular Dystrophy. *Arch. Dis. Child.* v.55, p. 589-594, 1980.
- ZATZ, M. *Relação da Estatura e Peso com o Desempenho Muscular e os Níveis Enzimáticos na Distrofia Muscular de Duchenne*. Tese de Livre Docência apresentada ao Departamento de Biologia do Instituto de Biociências da USP, São Paulo, 1987.
- ZATZ, M. & PESSOA, O.F.: Distrofias Musculares. *Ciência Hoje*, vol.5, n.26, 1986.
- ZATZ, M.; VAIZOF, M.; PASSOS-BUENO, M.R. Serum Creatine Kinase (CK) in Progressive Muscular Dystrophies in Methods in Molecular Medicine (in press), 2000.

 Recebido em: 05/11/99

Aceito em: 21/12/99