

Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA
Curso de Medicina

Enzo Gabriel Oliveira Silva;
Gustavo Henrique Santos Mouro;
Wellington Taylor Giovanuci Filho;
Ruan Jeferson Fontenele Rodrigues;
Luis Felipe Pinheiro De Souza.

**Perfil Epidemiológico dos Casos de Distrofia Muscular de Duchenne no Período de 2000
a 2020 na APAE Anápolis**

Anápolis, Goiás
2026

Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA
Curso de Medicina

**Perfil Epidemiológico dos Casos de Distrofia Muscular de Duchenne no Período de 2000
a 2020 na APAE Anápolis**

Trabalho de curso apresentado à Iniciação Científica do curso de medicina da Universidade Evangélica de Goiás UniEVANGÉLICA, sob a coorientação Prof^a. Jeania Christielis Damasceno de Souza e orientação da Prof^a. Esp. Angélica Lima Brandão Simões.

Anápolis, Goiás

2026

**PROJETO DE TRABALHO DE CURSO
PARECER FAVORÁVEL DO ORIENTADOR**

À


Coordenação de Iniciação Científica Faculdade da Medicina – UniEvangélica

Eu, Prof^(a) Orientadora Angélica Lima Brandão Simões venho, respeitosamente, informar a essa Coordenação, que os acadêmicos: Enzo Gabriel Oliveira Silva, Gustavo Henrique Santos Mouro, Wellington Taylor Giovanuci Filho, Ruan Jeferson Fontenele Rodrigues e Luis Felipe Pinheiro De Souza, estarão sob minha supervisão para desenvolver o trabalho de curso intitulado: **Perfil Epidemiológico dos Casos de Distrofia Muscular de Duchenne no Período de 2000 a 2020 na APAE Anápolis**. O relatório parcial em anexo foi revisado e aprovado e retrata o desenvolvimento do TC sob minha orientação.

Observações:

Anápolis, 24 de abril de 2026

Assinatura do Orientador:

Documento assinado digitalmente
 ANGELICA LIMA BRANDAO SIMOES
Data: 17/11/2025 14:09:48-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

RESUMO

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma doença genética progressiva ligada ao cromossomo X que leva à degeneração dos músculos esqueléticos, resultando em fraqueza muscular, perda de mobilidade e complicações cardiorrespiratórias. Estima-se que a prevalência global da DMD seja de 1 caso para cada 3.500 a 5.000 nascimentos masculinos. Embora o tratamento com corticosteróides retarde a progressão da doença, suas complicações sistêmicas limitam a qualidade e a expectativa de vida. Este trabalho tem como objetivo descrever as características clínicas e epidemiológicas dos casos diagnosticados com DMD na APAE Anápolis no período de 2000 a 2020, avaliando mudanças em sua apresentação e manejo ao longo do tempo. Trata-se de um estudo transversal e retrospectivo com abordagem quantitativa, utilizando dados de prontuários da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de Anápolis. A análise estatística envolveu estatística descritiva e testes inferenciais (teste t de Welch, Mann-Whitney e correlação de Spearman), com nível de significância de 5%. A amostra final consistiu em 14 pacientes (100% masculinos), com média de idade atual de 9,53 anos (DP = 5,50). Identificou-se um atraso diagnóstico significativo, com a idade média ao diagnóstico de 7,54 anos (DP = 4,25) e um tempo médio até a confirmação formal de 2,69 anos (DP = 2,10). Observou-se uma correlação forte e positiva entre o início dos sintomas e a idade ao diagnóstico ($\rho = 0,885$; $p = 0,0001$). Na análise comparativa de coortes, os pacientes nascidos entre 2010 e 2020 (N=9) apresentaram uma idade de diagnóstico significativamente menor (5,56 anos) em relação à coorte de 2000-2010 (N=4; 12,00 anos; $p=0,0424$). Constatou-se alta prevalência de complicações multissistêmicas: 75,0% com comprometimento cardíaco, 50,0% com perda de deambulação e 22,2% com necessidade de suporte ventilatório. Clinicamente, notou-se que pacientes que perderam a deambulação tiveram o diagnóstico, em média, 3,40 anos mais tardio ($p = 0,1412$). Embora a adesão ao uso de corticosteróides (100%) e à fisioterapia (77,8%) seja elevada, relatou-se percepção negativa unânime (100%) quanto à existência de políticas públicas para fornecimento de medicamentos, além de 64,3% reportarem falta de acesso ao diagnóstico precoce. O atraso no diagnóstico na APAE Anápolis resulta na perda de uma janela terapêutica crítica, contribuindo para a alta prevalência de morbidades graves, como o acometimento cardíaco precoce. Apesar da melhora na idade de diagnóstico na última década, o ônus financeiro recai sobre as famílias devido à ineficiência das políticas públicas. Além disso, a ausência de padronização nos prontuários médicos e o volume de dados faltantes dificultam a geração de evidências de mundo real, reiterando a necessidade de implantação de protocolos de cuidado padronizados.

Palavras-chaves: Distrofia Muscular de Duchenne; Epidemiologia; Neurologia.

ABSTRACT

Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) is a progressive X-linked genetic disease that leads to the degeneration of skeletal muscles, resulting in muscle weakness, loss of mobility, and cardiorespiratory complications. The global prevalence of DMD is estimated to be 1 case in every 3,500 to 5,000 male births. Although corticosteroid treatment slows disease progression, systemic complications limit quality of life and life expectancy. The objective of this paper is to describe the clinical and epidemiological characteristics of DMD cases diagnosed in APAE Anapolis, Brazil, between 2000 and 2020, assessing changes in presentation and management over time. This is a cross-sectional, retrospective study with a quantitative approach, utilizing medical records from the Association of Parents and Friends of Exceptional Children (APAE) in Anápolis. Statistical analysis included descriptive statistics and inferential tests (Welch's t-test, Mann-Whitney U test, and Spearman's correlation) with a 5% significance level. The final sample consisted of 14 patients (100% male), with a mean current age of 9.53 years (SD = 5.50). A significant diagnostic delay was identified, with a mean age at diagnosis of 7.54 years (SD = 4.25) and a mean time to formal confirmation of 2.69 years (SD = 2.10). A strong positive correlation was observed between the onset of symptoms and age at diagnosis ($\rho = 0.885$; $p = 0.0001$). In the comparative cohort analysis, patients born between 2010 and 2020 (N=9) showed a significantly lower age at diagnosis (5.56 years) compared to the 2000-2010 cohort (N=4; 12.00 years; $p = 0.0424$). A high prevalence of multisystemic complications was found: 75.0% with cardiac involvement, 50.0% with loss of ambulation, and 22.2% requiring ventilatory support. Clinically, patients who lost ambulation were diagnosed, on average, 3.40 years later ($p = 0.1412$). While adherence to corticosteroids (100%) and physiotherapy (77.8%) is high, there was a unanimous negative perception (100%) regarding the existence of public policies for medication provision, and 64.3% reported a lack of access to early diagnosis. Diagnostic delay in APAE Anapolis leads to the loss of a critical therapeutic window, contributing to a high prevalence of severe morbidities, such as early cardiac involvement. Despite improvements in the age of diagnosis in the last decade, the financial burden falls on families due to the inefficiency of public policies. Furthermore, the lack of standardization in medical records and the high volume of missing data hinder the generation of real-world evidence, reiterating the urgent need for standardized care protocols.

Keywords: Muscular Dystrophy; Duchenne; Epidemiology; Neurology.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	6
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	8
2.1 Contextualização Fisiopatológica e Genética da DMD:.....	8
2.2 Epidemiologia e Impacto Socioeconômico:.....	9
2.3 Evolução Clínica, Progressão e Comorbidades Multissistêmicas:.....	9
2.4 Manejo Clínico Multidisciplinar e Intervenções Farmacológicas Padrão:.....	10
2.5 Terapias Modificadoras da Doença e Perspectivas de Medicina de Precisão:.....	11
3. OBJETIVOS.....	13
3.1 Objetivo geral.....	13
3.2 Objetivos específicos.....	13
4. MÉTODOS.....	14
4.1 Tipo de estudo.....	14
4.2 População de estudo e Amostra.....	15
4.3 Critérios de Inclusão.....	15
4.4 Critérios de Exclusão.....	15
4.5 Descrição do Processo de Coleta de Dados.....	15
4.6 Aspectos éticos.....	16
4.7 Metodologia de Análise de Dados.....	17
5. RESULTADOS.....	18
6. DISCUSSÃO.....	23
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	27
REFERÊNCIAS.....	29
APÊNDICES:.....	34

1. INTRODUÇÃO

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é a distrofia muscular mais frequente e grave da infância, possuindo padrão de herança recessiva ligada ao cromossomo X, sendo causada por variantes patogênicas no gene *DMD*¹. Estima-se que a prevalência global ao nascimento seja de aproximadamente 19,8 casos para cada 100.000 nascidos vivos do sexo masculino². A base genética da DMD frequentemente envolve grandes deleções (60-70%), duplicações (5-15%) ou mutações pontuais que quebram o quadro de leitura do gene (a chamada "regra do quadro de leitura"), resultando na ausência de produção da proteína distrofina funcional^{1, 3}. Embora primariamente reconhecida como uma miopatia, a DMD é hoje classificada como uma condição multissistêmica complexa e fatal⁴.

A patofisiologia da doença decorre da disfunção no complexo distrofina-glicoproteína (DGC), que em condições fisiológicas ancora o citoesqueleto intracelular à matriz extracelular, conferindo estabilidade ao sarcolema⁵. A ausência da distrofina torna a membrana muscular extremamente frágil ao estresse mecânico gerado durante a contração muscular, desencadeando microrrupturas, influxo excessivo de cálcio intracelular, estresse oxidativo e um ciclo crônico de necrose e regeneração celular^{1, 6}. Clinicamente, os primeiros sinais — como atraso no desenvolvimento motor, quedas frequentes, marcha anserina e o uso da manobra de Gowers para levantar-se — surgem tipicamente entre os 3 e 5 anos de idade^{7, 8}. Com o esgotamento da capacidade regenerativa das células satélites, o tecido muscular viável é gradualmente substituído por tecido fibroadiposo, resultando em fraqueza severa, perda da deambulação no início da adolescência e, invariavelmente, complicações cardiorrespiratórias que levam ao óbito prematuro^{6, 9}.

Nas últimas décadas, a história natural da DMD foi profundamente transformada pela implementação de protocolos de cuidado multidisciplinar e pelo manejo farmacológico¹⁰. O uso crônico de corticosteróides, como a prednisona e o deflazacorte, tornou-se o padrão-ouro no tratamento, com evidências robustas demonstrando sua eficácia em melhorar a força, a função pulmonar e retardar a perda da deambulação¹¹. Entretanto, os amplos efeitos adversos sistêmicos associados a essas medicações — que incluem ganho de peso expressivo, osteoporose, atraso puberal, alterações comportamentais e supressão adrenal crônica — comprometem a qualidade de vida e limitam a terapia em longo prazo¹². Frente a isso, terapias não esteroidais inovadoras, como o esteroide dissociativo vamorolone, vêm sendo avaliadas,

demonstrando eficácia na preservação motora semelhante à prednisona, mas com um perfil de segurança óssea e endócrina consideravelmente superior^{13, 14}.

Além do profundo acometimento musculoesquelético e cardíaco, a DMD também afeta o sistema nervoso central (SNC). O gene *DMD* possui promotores internos que codificam múltiplas isoformas mais curtas da distrofina, como a Dp140 e a Dp71, as quais são amplamente expressas no cérebro durante o neurodesenvolvimento e na vida adulta¹⁵. A deficiência dessas isoformas cerebrais — que varia conforme a localização da mutação no gene do paciente — afeta diretamente a regulação sináptica¹⁶. Consequentemente, indivíduos com DMD apresentam uma prevalência significativamente maior de comorbidades neuropsiquiátricas, incluindo deficiência intelectual (observada em cerca de 22% dos casos), transtorno do espectro autista (~6%) e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH, ~18%)¹⁷. Manifestações adicionais, como uma maior predisposição à epilepsia, também têm sido documentadas, ressaltando a severidade do impacto cognitivo e neurocomportamental na doença¹⁸.

Apesar do conhecimento clínico consolidado, o atraso diagnóstico persiste como um obstáculo severo e global, frequentemente descrito como uma verdadeira "odisseia diagnóstica" para as famílias¹⁹. A demora na confirmação formal resulta na perda de uma janela terapêutica crítica, essencial não apenas para a introdução antecipatória de profilaxias sistêmicas, mas também para a elegibilidade em terapias emergentes de medicina de precisão²⁰. O arsenal terapêutico atual está em rápida expansão, com medicamentos aprovados que promovem o salto de éxon (*exon skipping*) e terapias gênicas de transferência de microdistrofina mediadas por vetores adeno-associados (AAV)²¹. No entanto, o custo oneroso dessas biotecnologias e a ineficiência de políticas públicas adequadas exacerbam o fardo econômico e psicossocial sobre o sistema de saúde e os cuidadores²².

Diante da complexidade da doença e das barreiras estruturais existentes, a investigação contínua por meio de evidências do mundo real (*Real-World Data*) torna-se mandatória²³. Portanto, este estudo tem como objetivo descrever as características clínicas e epidemiológicas dos casos diagnosticados com DMD no estado de Goiás no período de 2000 a 2020. A análise retrospectiva e rigorosa desses dados permitirá traçar o perfil sociodemográfico da região, avaliar o tempo até o diagnóstico e monitorar a progressão das morbidades, subsidiando a elaboração de protocolos de cuidado padronizados e promovendo melhorias concretas na assistência aos pacientes.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Contextualização Fisiopatológica e Genética da DMD:

A (DMD) figura como a distrofia muscular infantil mais frequente e letal, possuindo um padrão de herança recessiva ligada ao cromossomo X. A base genética da condição reside em variantes patogênicas no gene *DMD*, o maior gene do genoma humano, com aproximadamente 2,4 megabases e 79 éxons. As mutações causadoras incluem deleções exônicas de grandes proporções (60% a 70%), duplicações (5% a 15%) e mutações pontuais que alteram o quadro de leitura do RNA mensageiro (*frameshift*), resultando em transcritos instáveis e na consequente ausência da proteína distrofina funcional no tecido muscular^{1,3}. Em contrapartida, as mutações que preservam o quadro de leitura geram uma distrofina truncada, mas parcialmente funcional, resultando no fenótipo mais brando conhecido como Distrofia Muscular de Becker (DMB)¹.

A distrofina atua ancorando o citoesqueleto intracelular (actina-F) à matriz extracelular por meio do complexo distrofina-glicoproteína (DGC)⁵. A ausência desse complexo desestabiliza a integridade do sarcolema, tornando as miofibras extremamente suscetíveis ao estresse mecânico induzido pela contração muscular⁶. Essa instabilidade gera microlesões na membrana plasmática, promovendo o influxo excessivo de cálcio extracelular, que, por sua vez, hiperativa proteases dependentes de cálcio, como as calpains, desencadeando vias de necrose mitocondrial¹. Concomitantemente, a ausência de distrofina afeta a localização da sintase do óxido nítrico neuronal (nNOS), levando à sua translocação para o sarcoplasma, o que reduz a vasodilatação compensatória (causando isquemia funcional) e aumenta drasticamente o estresse oxidativo e nitrosativo nas fibras musculares¹.

Estudos contemporâneos também expandiram a compreensão da DMD além do compartimento miofibrilar, caracterizando-a como uma doença de células-tronco²⁴. A deficiência da distrofina nas células satélites musculares prejudica a sinalização de polaridade celular (como a via Mark2) e o mecanismo de divisão celular assimétrica²⁴. Isso leva a um esgotamento precoce do reservatório regenerativo miogênico e induz essas células a adotarem uma via de diferenciação fibrogênica e adipogênica, o que explica a rápida substituição do tecido muscular viável por fibrose e gordura⁶.

2.2 Epidemiologia e Impacto Socioeconômico:

Do ponto de vista epidemiológico, metanálises recentes estimam uma prevalência global de DMD de 7,1 casos para cada 100.000 indivíduos do sexo masculino e uma prevalência ao nascimento de 19,8 casos para cada 100.000 nascidos vivos do sexo masculino². Apesar dos critérios diagnósticos bem estabelecidos, o atraso diagnóstico — frequentemente rotulado como uma "odisseia diagnóstica" — persiste globalmente¹⁹. Evidências apontam que, embora as manifestações motoras iniciais surjam entre os 2 e 3 anos de idade, a idade média para a confirmação formal por testes genéticos varia entre 4 a 5 anos²⁰. Este atraso priva os pacientes do acesso oportuno a intervenções profiláticas precoces que poderiam mitigar o rápido declínio funcional²⁰.

Além do profundo desgaste físico e emocional, a DMD impõe um fardo socioeconômico avassalador aos sistemas de saúde e aos cuidadores (geralmente as mães). Pesquisas econômicas de coortes na Itália demonstraram que o custo anual direto e indireto do manejo de um paciente com DMD chega a € 70.000 per capita, valor aproximadamente dez vezes superior ao gasto médio em saúde pública per capita de diversos países desenvolvidos²². As limitações na qualidade de vida atingem todos os membros do círculo familiar, evidenciando escores de saúde mental e vitalidade significativamente inferiores quando comparados à população geral²².

2.3 Evolução Clínica, Progressão e Comorbidades Multissistêmicas:

O declínio motor na DMD é implacável e estereotipado. Nos primeiros anos, sinais fenotípicos como marcha anserina, hipertrofia de panturrilhas, quedas frequentes e o clássico uso da manobra de Gowers marcam a apresentação inicial⁷. Sem terapia modificadora, o exaurimento da musculatura apendicular e axial dita a perda da marcha independente geralmente entre a primeira e o início da segunda década de vida⁹. A transição para o estado não deambulante acelera deformidades ortopédicas severas, com a escoliose limitando ainda mais a complacência da parede torácica¹⁰.

Nessa etapa, a morbidade afeta diretamente a função cardiorrespiratória. A restrição respiratória resultante da progressiva fraqueza diafragmática predispõe ao acúmulo de secreções, microatelectasias, apneia do sono e falência ventilatória crônica²⁵. Simultaneamente, o miocárdio, sendo o músculo que mais sofre estresse contrátil no corpo, entra em falência. A cardiomiopatia dilatada em pacientes com DMD resulta em fibrose

miocárdica, arritmias graves e insuficiência cardíaca refratária²⁶. Novos estudos identificaram que a upregulação de proteínas da matriz extracelular, como a Tenascina C (TN-C), induz a perda de correntes de sódio (INa) nos cardiomiócitos deficientes de distrofina, constituindo um forte mecanismo arritmogênico que pode ser revertido pela inibição da expressão dessa proteína fibrótica²⁷. Adicionalmente, a disfunção sistólica do ventrículo direito tem se demonstrado frequente (presente em mais de 50% dos casos de adultos) e age como um forte preditor de eventos cardiovasculares severos, como choque cardiogênico, exigindo ecocardiogramas seriados²⁸.

A DMD também acomete amplamente o Sistema Nervoso Central (SNC). O gene *DMD* codifica isoformas mais curtas da distrofina, como a Dp140 e a Dp71, abundantemente expressas no hipocampo, amígdala e córtex cerebelar, com funções vitais na estruturação de sinapses glutamatérgicas e gabaérgicas e na estabilidade de astrócitos¹⁶. A deficiência dessas isoformas correlaciona-se intimamente com comorbidades neuropsiquiátricas (apelidadas de "Big Ten da Duchenne"), as quais incluem deficiência intelectual (cerca de 22% dos pacientes), Transtorno do Espectro Autista (~6%), Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (~18%), prejuízos severos na memória de trabalho, transtornos de leitura e respostas anormais ao medo (transtornos de ansiedade)^{15, 17}. Apesar de a epilepsia ser historicamente relatada, análises recentes em coortes controladas indicam que a prevalência real de quadros epilépticos em indivíduos com distrofinopatias pode não ser estatisticamente superior à da população pediátrica geral, com controle convulsivo alcançado rapidamente com monoterapia na maior parte dos casos¹⁸.

2.4 Manejo Clínico Multidisciplinar e Intervenções Farmacológicas Padrão:

Tendo em vista a natureza irremediável da atrofia muscular, o estabelecimento de diretrizes de cuidados abrangentes alterou radicalmente a expectativa de vida, estendendo-a da segunda para a quarta década²⁹. O manejo respiratório exige intervenção por meio de técnicas de recrutamento de volume pulmonar e, inevitavelmente, o uso de ventilação não invasiva (VNI) noturna, que pode evoluir para suporte ventilatório contínuo²⁵. Na esfera cardíaca, a proteção farmacológica através do uso profilático e terapêutico de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), betabloqueadores e antagonistas dos receptores mineralocorticoides, como a eplerenona, é fortemente defendida para atenuar o remodelamento fibroso do miocárdio e retardar a falência ventricular³⁰.

O pilar primário do tratamento neurológico recai no uso contínuo de corticosteróides. Ensaios clínicos globais e coortes de história natural evidenciaram que o uso de prednisona ou deflazacorte reduz a necrose muscular e retarda a perda da marcha em até 2 a 3 anos, além de mitigar a necessidade de artrodese da coluna devido à estabilização da escoliose¹¹. Uma metanálise com dados individuais comprovou que regimes diários de corticoterapia possuem eficácia clínica superior sobre o desfecho global quando contrastados com esquemas intermitentes (como o regime de 10 dias on / 10 dias off)¹³. Não obstante, o uso crônico desencadeia efeitos adversos severos como ganho de peso, hiperglicemia, catarata, diminuição do crescimento linear, osteoporose e osteopenia graves. Diante desses efeitos, o estado de supressão adrenal, comum nesses pacientes, requer vigilância intensiva, visto que impõe risco substancial de crises adrenais e morte diante de estresse agudo¹². Como tentativa de otimizar esse balanço terapêutico, compostos esteroides inovadores do tipo dissociativo, a exemplo do vamorolone, têm sido extensamente investigados. O vamorolone age antagonizando citocinas inflamatórias (via inibição da NF-κB), contudo, difere ao preservar aspectos fisiológicos ósseos. Estudos de fase 2b e extensões abertas evidenciaram que o vamorolone, em doses de 2 a 6 mg/kg, retém a eficácia de preservação motora comparável à dos glicocorticoides padrão, com vantagens significativas na manutenção da trajetória de crescimento e ausência de deterioração óssea exacerbada; no entanto, a supressão do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal não é abolida, tornando a dosagem de estresse mandatório^{14,31}.

2.5 Terapias Modificadoras da Doença e Perspectivas de Medicina de Precisão:

A fronteira biotecnológica atual se concentra na correção do defeito molecular basilar do gene *DMD*. A terapia de supressão de mutações sem sentido (read-through) com a molécula ataluren visa forçar o ribossomo a ignorar códons de parada prematuros. O medicamento é aprovado condicionalmente na Europa e mostrou eficácia moderada na prorrogação da marcha em subgrupos específicos de pacientes com mutações nonsense³².

Uma parcela significativamente maior da população com DMD (acima de 50%) é elegível à abordagem de salto de éxon (*exon skipping*) mediada por oligonucleotídeos antisense (ASO). Essa terapia atua mascarando seletivamente as fitas complementares ao éxon que possui a mutação, forçando a maquinaria de *splicing* a excluí-lo e restaurando a matriz de leitura estrutural para que o paciente produza uma proteína truncada, porém mecanicamente viável (similar à da DMB). A classe química de PMOs (oligômeros morfolino fosforodiamidatos) superou ensaios clínicos, culminando na aprovação de diversos compostos

por agências globais (como a FDA). Fármacos injetáveis semanais demonstraram segurança e eficácia em aumentar concentrações parciais de distrofina: o eteplirsen para pacientes amparados pelo salto do éxon 51; golodirsen e viltolarsen para os elegíveis ao salto do éxon 53; e o casimersen para a deleção que requer o salto do éxon 45^{33,34}. Recentemente, compostos PMO de alvo duplo, como o brogirdirsen (para salto do éxon 44), apresentaram níveis excepcionais de restauração de distrofina de forma dose-dependente em células humanas, atestando também a diminuição de biomarcadores plasmáticos associados ao dano (PADI2, miomesina-2 e TTN)³⁵.

A consolidação de um tratamento definitivo repousa hoje na terapia gênica de transferência mediada por vetores adeno-associados recombinantes (rAAV)²¹. Devido às limitações estritas de tamanho de empacotamento viral (aproximadamente 4,7 kb), genomas reduzidos de *microdistrofina* foram projetados, retendo exclusivamente as dobradiças e domínios essenciais para proteger as fibras do estresse excêntrico. Fármacos como o fordadistrogene movaparvovec (rAAV9) e o delandistrogene moxeparvovec (rAAVrh74) atingiram os primeiros resultados no mundo real em ensaios multicêntricos fase 3. Tais intervenções reportaram segurança hepática gerenciável, altos índices de quantificação de expressão proteica robusta e estabilização de métricas radiológicas (via ressonância magnética) em meninos ambulatoriais após 1 a 4 anos de acompanhamento sistemático^{36, 37}. De forma adjunta e a longo prazo, pesquisas pré-clínicas empregam complexos CRISPR/Cas9 buscando promover correções de quebras cromossômicas duradouras (*gene editing*) diretamente nas células-tronco nativas musculares do indivíduo (satélites), pavimentando um caminho que poderá transformar esta síndrome outrora invariavelmente letal em um diagnóstico controlável³⁸.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar as características clínicas e epidemiológicas dos casos diagnosticados com DMD APAE Anapolis durante o período de 2000–2020.

3.2 Objetivos específicos

1. Caracterizar os dados sociodemográficos no período de 2000 a 2020;
2. Identificar as condições clínicas no período de 2000 a 2020;
3. Comparar os dados colhidos dos paciente nascidos na década 2000-2010 e 2010-2020;

4. MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo transversal com abordagem descritiva, desenvolvido com o propósito de analisar e caracterizar um conjunto específico de informações em um determinado recorte temporal. Esse tipo de delineamento permitiu observar e descrever as variáveis envolvidas de forma simultânea, oferecendo uma visão do fenômeno estudado sem estabelecer relações de causa e efeito. Dessa forma, buscou-se identificar padrões, tendências e características relevantes da população investigada, contribuindo para uma melhor compreensão do contexto e fornecendo subsídios para futuras pesquisas e ações na área.

4.2 Local da pesquisa

O presente estudo foi conduzido no município de Anápolis, Goiás. O local específico da pesquisa e da coleta de dados foi a Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de Anápolis, instituição essa que constitui pólo regional no atendimento de pacientes com doenças raras no estado de Goiás. Tendo em vista que, a partir de outubro de 2016, a unidade tornou-se referência no diagnóstico e atendimento de doenças raras nos eixos da deficiência intelectual, erros inatos do metabolismo, doenças de origens genéticas e infecciosas.

Em acréscimo, a instituição é ratificada por sucessivos reconhecimentos; entre 2017 e 2022, a APAE Anápolis foi recorrentemente premiada pelo Instituto Doar como uma das 100 melhores ONGs do Brasil, chegando a ser considerada a melhor organização do gênero na região Centro-Oeste. Estruturalmente, a instituição passou por uma expansão significativa em dezembro de 2019 com a inauguração de sua nova sede, que centralizou todos os serviços de saúde e reabilitação. Mais recentemente, em abril de 2022, foi habilitada como Centro Especializado em Reabilitação (CER IV), passando a oferecer também reabilitação visual. Deste modo, a APAE Anápolis constitui um dos únicos centros especializados no tratamento de tais condições do estado, conjuntamente com o Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo (CRER) e com o Hospital Estadual Geral de Goiânia Dr. Alberto Rassi (HGG).

4.2 População de estudo e Amostra

Esse estudo, realizado no estado de Goiás, englobou a população diagnosticada com DMD no período de 2000 a 2020, atendida pela Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE), o que caracteriza uma população total estimada em 57 casos, sendo que para definir o tamanho mínimo da amostra (n) necessário para representar esta população foi realizado um cálculo amostral que utilizou como parâmetros um nível de confiança de 95% e uma margem de erro de 5%. O resultado do cálculo indicou uma necessidade amostral mínima de 47 casos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão (notadamente a exclusão de fichas incompletas ou ilegíveis), a amostra final que efetivamente compõem o estudo foi de N=14 pacientes. Uma vez que, nosso processo de busca contou com um total de 1009 fichas analisadas, visto ainda que apenas aquelas com registro posterior a 2017 estavam inseridas no sistema, enquanto que as de 2000 a 2017 ou não constavam nos registros ou estavam guardadas em uma pasta com todos os prontuários de doenças raras, sobre a forma de prontuário em papel escaneado, constituindo assim diversas dificuldades de busca dos registros, inexistência ou perda dos mesmos por parte da APAE e seguindo os critérios de exclusão.

4.3 Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão foram todos os indivíduos diagnosticados com DMD e atendidos na APAE de Anápolis, entre janeiro de 2000 e dezembro de 2020.

4.4 Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão da pesquisa foram pacientes que estavam em acompanhamento no centro de referência do estudo e fichas incompletas ou ilegíveis.

4.5 Descrição do Processo de Coleta de Dados

Foram utilizados, para a realização dessa pesquisa, os dados presentes nas fichas da APAE Anápolis, referentes ao período de 2000 a 2020. O acesso a esses dados foi providenciado após as assinaturas do Termo de Autorização para Utilização e Manuseio de Dados da APAE (Apêndice 1) e da Declaração da Instituição Coparticipante APAE (Apêndice 2). Após a coleta, os dados foram transcritos em uma planilha que foi posteriormente

adaptada em um gráfico para facilitar a leitura (Apêndice 2, Apêndice 3 e Apêndice 4). As variáveis selecionadas para o estudo foram determinadas pelas variáveis sociodemográficas e clínicas dos pacientes e administrativas do estado no período vigente.

As variáveis sociodemográficas analisadas foram: data de início da distrofia, município, faixa etária, sexo, etnia, escolaridade, município de residência, zona de moradia (urbana, rural, periurbana ou ignorada), ocupação do responsável, município onde se realizou o tratamento, critério óbito e evolução do caso.

As variáveis clínicas analisadas incluíram: idade média ao diagnóstico e tempo até a confirmação da doença, principais sintomas no momento do diagnóstico, progressão da doença ao longo dos anos (necessidade de suporte ventilatório, perda da deambulação, uso de órteses e próteses, comprometimento cardíaco), tratamentos utilizados (uso de corticosteroides, fisioterapia, terapias alternativas), expectativa de vida e taxas de mortalidade no período estudados.

As variáveis administrativas analisadas envolveram a existência de centros de referência para DMD em Goiás, disponibilidade de testes genéticos e acesso ao diagnóstico precoce, políticas de fornecimento de medicamentos (corticoterapia, terapias inovadoras), implementação de programas de suporte multidisciplinar (fisioterapia, fonoaudiologia, psicologia), acesso a tecnologias assistivas (cadeiras de rodas motorizadas, órteses), programas de inclusão escolar e suporte educacional para crianças com DMD.

4.6 Aspectos éticos

Esse estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da UniEvangélica, conforme as Resoluções nº 466/2012 e nº 510/16 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que tratam de pesquisas com seres humanos. Dessa forma, não houve registro de nomes, endereços dos indivíduos ou qualquer informação que permitisse a correlação entre fatos e pessoas. Além disso, a coleta de dados foi iniciada apenas após as autorizações da unidade coparticipante e da aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), cujo número do parecer é 7.965.281 (Apêndice 5).

Além disso, outro ponto a se ter como enfoque é o fato de nossa pesquisa contar com a dispensa de TCLE, visto que, houve apenas o tratamento de dados de pacientes cujo acompanhamento foi cessado através de suas fichas de prontuário.

4.7 Metodologia de Análise de Dados

A análise estatística e a geração de visualizações gráficas foram realizadas utilizando a linguagem de programação Python (versão 3.x), executada em ambiente Google Colaboratory. Foram empregadas as bibliotecas Pandas para manipulação de dados, SciPy para testes inferenciais e Matplotlib/Seaborn para construção dos boxplots. O código fonte utilizado encontra-se disponível sob solicitação aos autores, garantindo a reprodutibilidade dos achados.

5. RESULTADOS

A análise descritiva e inferencial foi conduzida considerando as particularidades de um tamanho amostral reduzido ($N = 14$). Para garantir o rigor metodológico, os testes estatísticos foram escolhidos com base na distribuição dos dados. Na comparação de médias entre grupos, adotou-se o teste t de Welch para variáveis contínuas que apresentaram distribuição aproximadamente normal (como a idade ao diagnóstico), pois este teste é especialmente robusto para corrigir variâncias desiguais em amostras pequenas. Por outro lado, o teste U de Mann-Whitney foi eleito para variáveis contínuas com distribuição assimétrica e não normal (como o tempo até a confirmação e a idade de início dos sintomas). As proporções categóricas foram analisadas pelo teste exato de Fisher, adequado para frequências esperadas inferiores a cinco nas tabelas de contingência, enquanto as associações entre variáveis contínuas foram avaliadas pelo coeficiente de correlação de Spearman (ρ). O nível de significância adotado foi de 5%.

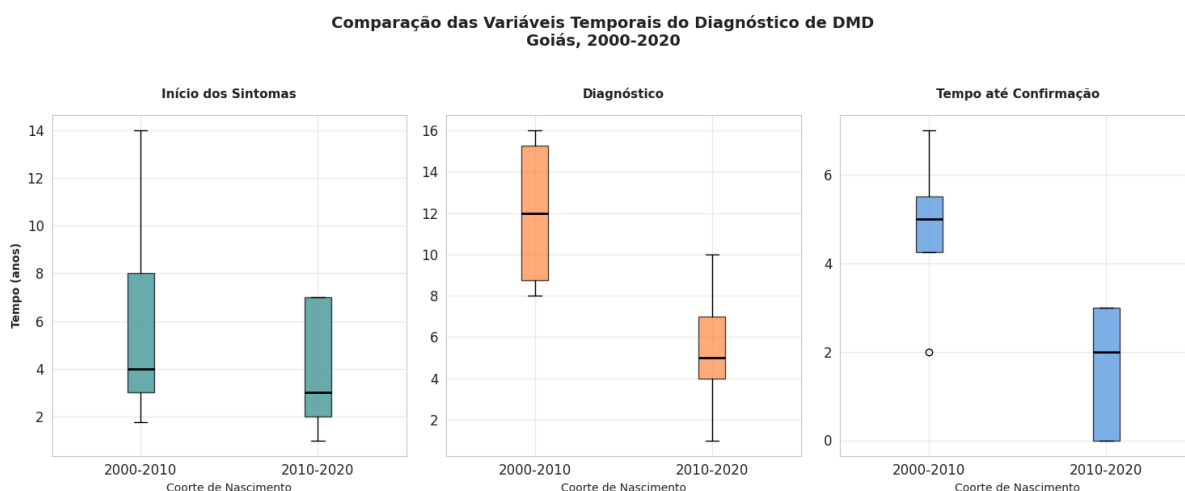
A amostra final consistiu integralmente em pacientes do sexo masculino, com uma média de idade de 9,53 anos ($DP = 5,50$; variando de 1,33 a 19,90 anos em dezembro de 2020). Do ponto de vista sociodemográfico, a maioria declarou-se parda (55,6%), seguida por parcelas iguais de pacientes brancos e negros (22,2% ambos). Observou-se uma predominância de residentes em zonas urbanas (71,4%). Embora todos os atendimentos tenham sido centralizados em Anápolis, a análise evidenciou uma expressiva diversificação geográfica recente: enquanto 80% dos pacientes da primeira década (2000-2010) residiam exclusivamente no município-sede, 77,8% da coorte mais jovem (2010-2020) eram oriundos de outras seis cidades da região (como Abadiânia, Aparecida de Goiânia e Iporá) buscando atendimento no pólo regional.

Em relação ao suporte assistencial, constatou-se uma percepção negativa unânime dos responsáveis quanto à existência de políticas públicas efetivas para o fornecimento de medicamentos, além de 64,3% relatarem falhas no acesso ao diagnóstico precoce.

O perfil clínico revelou que a percepção inicial dos sintomas ocorreu, em média, aos 4,67 anos de idade. Contudo, a confirmação formal da doença consolidou-se apenas aos 7,54 anos, resultando em um longo período de investigação, com um hiato médio de 2,69 anos. As análises confirmaram uma correlação positiva, forte e estatisticamente significativa entre o início das manifestações clínicas e a idade de confirmação (Spearman $\rho = 0,88$; $p = 0,0001$),

demonstrando que o surgimento precoce dos sintomas é o principal balizador do ritmo da investigação diagnóstica, em concordância com o observado no quadro 1.

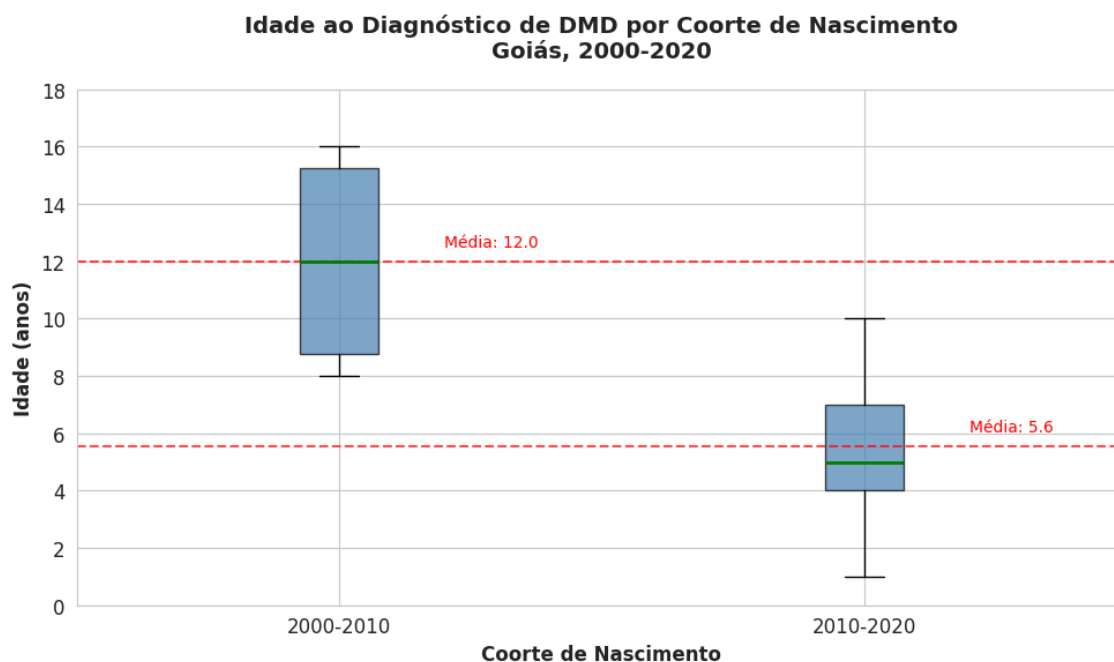
Quadro 1: Comparação das variáveis temporais do diagnóstico (idade do início dos sintomas, idade do diagnóstico e tempo até confirmação diagnóstica) de DMD em Anápolis, 2000-2020 dividida por década (2000-2010, 2010-2020).



Fonte: Autores 2026

Na análise comparativa por coortes de nascimento, observou-se uma melhoria estatisticamente significativa na precocidade do diagnóstico. Os pacientes nascidos na década mais recente (2010-2020) foram diagnosticados significativamente mais cedo, com teste t de Welch com $p = 0,04$, conforme indicado na figura 1. Apesar da diminuição na idade do diagnóstico, o tempo transcorrido até a confirmação (lacuna entre sintomas e diagnóstico) e a idade de início dos sintomas não diferiram significativamente entre as duas décadas (Mann-Whitney U; $p = 1,00$ e $p = 0,78$, respectivamente).

Figura 1: Comparação da idade ao diagnóstico de DMD em Anápolis, 2000-2020 dividida por década (2000-2010, 2010-2020).



Fonte: Autores 2026

A avaliação da progressão da doença revelou uma alta incidência de acometimento multissistêmico. O comprometimento cardíaco esteve presente na maioria dos registros válidos, sinalizando a perda frequente de uma janela terapêutica profilática. A restrição da função motora, marcada pela perda da deambulação, afetou metade do grupo avaliado, e a necessidade de suporte ventilatório foi registrada na minoria dos casos. Entre as décadas, o acometimento cardíaco ocorreu em todos os registros válidos de 2000-2010 contra mais da metade na coorte de 2010-2020, enquanto a proporção de perda de marcha se manteve relativamente estável no período.

Em uma análise inferencial exploratória de gravidade clínica, identificou-se uma forte tendência em relação à morbidade motora: pacientes que perderam a deambulação tiveram o diagnóstico postergado em 3,40 anos e um tempo de confirmação 1,80 ano mais longo quando comparados aos pacientes que ainda caminhavam. Embora essa diferença não tenha alcançado significância estatística (teste U de Mann-Whitney; $p = 0,14$ e $p = 0,22$, respectivamente) em virtude do poder amostral limitado, a magnitude do efeito sugere uma forte implicação clínica do atraso diagnóstico na piora funcional precoce. Por fim, quanto às intervenções, os dados apontaram alta adesão ao manejo padrão disponível: todos os pacientes com dados válidos faziam uso de corticosteroides e a grande maioria mantinha rotina de fisioterapia, em

consonância com a tabela 1

Tabela 1: Distribuição das variáveis clínicas com DMD que foram atendidos na APAE tendo data de início dos atendimento entre 2000-2020 subdividindo os pacientes em grupos por década, excluindo-se pacientes em acompanhamento atual ou cujas fichas não constam no sistema da APAE, escaneamento ou ainda que possuem registro em fichas mas que contém dados ilegíveis.

Variáveis	Resultado	Intervalo de confiança	Observação Clínica
Idade ao diagnóstico	7,54 ± 4,25 anos Mediana = 7	5,23-9,85	Atraso diagnóstico significativo
Tempo até confirmação	2,69 ± 2,10 anos Mediana = 3	1,55 - 3,83	Dificuldade diagnóstica persistente
Comprometimento cardíaco	0,75 (6/8)	40,90 - 92,90	Alta prevalência em pacientes jovens
Perda de deambulação	0,50 (5/10)	23,70 - 76,30	Metade da amostra com limitação motora grave
Suporte ventilatório	0,22 (2/9)	6,30 - 54,70	Necessidade crescente progressiva
Uso de corticosteroides	1,00 (9/9)	70,10 - 100,00	Alta adesão ao tratamento padrão ouro
Fisioterapia	0,77 (7/9)	45,3 - 93,7	Boa adesão ao processo de reabilitação

Fonte: Autores 2026

A análise de superioridade comparando os períodos avaliados confirmou uma melhoria estatisticamente significativa na precocidade diagnóstica da coorte mais recente em relação à coorte mais antiga. A idade ao diagnóstico na coorte 2010-2020 foi de 5,56 anos, com valor estatisticamente inferior à média de 12,00 anos observada na coorte de 2000-2010.

Apesar desta melhora na idade absoluta do diagnóstico, os tempos secundários não refletiram o mesmo grau de avanço metodológico. O tempo transcorrido até a confirmação permaneceu estagnado entre a coorte antiga e a coorte recente sem diferença estatística. A idade do início dos sintomas também não diferiu significativamente entre os grupos.

Com relação à progressão clínica entre as décadas, o comprometimento cardíaco demonstrou Fisher Exact que demonstrou que os dados possuem instabilidade nos registros, tendo tendência ao infinito. Enquanto que a perda de deambulação obteve resultado no mesmo teste estatístico que demonstrou estabilidade dos dados, conforme apresentado na tabela 2.

Tabela 2: Distribuição das variáveis clínicas com DMD que foram atendidos na APAE tendo data de início dos atendimento entre 2000-2020 subdividindo os pacientes em grupos por década, excluindo-se pacientes em acompanhamento atual ou cujas fichas não constam no sistema da APAE, escaneamento ou ainda que possuem registro em fichas mas que contém dados ilegíveis.

Variáveis	2000-2010 (N = 5)	2010-2020 (N = 9)	Teste estatístico	Valor de p	Tamanho do efeito
Idade ao diagnóstico	12 ± 4,74 anos	5,6 ± 4,23 anos	t de Welch	0,04	d = 0,17
Tempo até confirmação	2,80 ± 1,30 anos	2,62 ± 2,56 anos	Mann-Whitney U	1,00	r = 0,00
Idade de início dos sintomas	5,20 ± 4,97 anos	4,38 ± 2,86 anos	Mann-Whitney U	0,78	r = 0,11
Comprometimento cardíaco	1,00 (3/3)	0,60 (3/5)	Fisher Exact	0,46	OR = ∞
Perda de deambulação	0,40 (2/5)	0,50 (3/6)	Fisher Exact	1,00	OR = 0,44

Fonte: Autores 2026

6. DISCUSSÃO

A análise do perfil clínico-epidemiológico da (DMD) no estado da APAE Anapolis, referente ao período de 2000 a 2020, evidencia lacunas estruturais significativas na linha de cuidado neuromotora. O atraso diagnóstico, quantificado em uma média de 2,69 anos entre o início dos sintomas e a confirmação formal (culminando em um diagnóstico médio aos 7,54 anos de idade), corrobora a persistência de falhas críticas no rastreio precoce. Esse hiato é descrito globalmente como a "odisseia diagnóstica" da DMD, momento em que os sinais motores clássicos — como o sinal de Gowers, atraso na marcha e quedas frequentes — são subdiagnosticados na atenção primária¹.

A literatura demonstra que a intervenção precoce (entre 0 e 3 anos) é o principal fator prognóstico para a sobrevivência com qualidade²⁰. Na Itália e em outros centros europeus, a introdução de painéis genéticos e a dosagem sistemática de creatina quinase (CK) reduziram significativamente essa janela, diminuindo o ônus socioeconômico e o estresse familiar associados à doença²². No cenário goiano, sob a perspectiva da neurologia translacional, essa demora resulta na perda irreversível de uma janela terapêutica motora, uma vez que o tecido muscular em contínua necrose celular e inflamação é rapidamente substituído por fibrose e tecido adiposo.

A fisiopatologia da DMD é caracterizada pela ausência de distrofina funcional, o que predispõe o sarcolema a severas lesões mecânicas durante a contração muscular. As atuais terapias modificadoras da doença estão revolucionando o prognóstico, mas impõem uma premissa fisiológica estrita: a necessidade de tecido muscular viável para atuarem¹. Terapias de transferência gênica mediadas por vetores adeno-associados (AAV), como o *delandistrogene moxeparvovec* e o *fordadistrogene movaparvovec*, baseiam-se na transfecção de microdistrofina para estabilizar as miofibras^{39, 40}. De forma semelhante, o salto de éxon (*exon skipping*) mediado por oligonucleotídeos antisense, a exemplo do viltolarsen e do casimersen, necessita de células funcionais para restaurar a transcrição de uma proteína truncada^{33, 34}.

Dessa forma, o diagnóstico tardio (aos 7,54 anos), idade em que o esgotamento das células satélites regenerativas já é avançado, reduz substancialmente a elegibilidade e o potencial estrutural dessas intervenções genômicas para os pacientes de Goiás.

O subdiagnóstico crônico reflete-se na alta prevalência de acometimento multissistêmico precoce nesta coorte: 75,0% dos indivíduos apresentavam comprometimento cardíaco clínico documentado. A cardiomiopatia dilatada arritmogênica associada à DMD

desponta hoje como a principal causa de letalidade na fase não deambulante. A ausência de distrofina predispõe os cardiomiócitos à lise celular, desencadeando substituição fibrótica miocárdica¹⁰.

As diretrizes internacionais preconizam o início profilático do bloqueio neuro-hormonal com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e betabloqueadores em estágios iniciais, independentemente de sintomas ou queda da fração de ejeção, visando atenuar a remodelação miocárdica³⁰. A falha na detecção precoce impede esse bloqueio preventivo, convertendo o acompanhamento em um manejo puramente reativo. Além disso, a propedêutica cardiológica moderna enfatiza a relevância da disfunção sistólica do ventrículo direito como um forte preditor de eventos cardiovasculares graves na DMD e exige o uso da ressonância magnética cardíaca (RMC) para detecção de fibrose intersticial^{28, 26}. No nível celular, estudos recentes mostram que o aumento de proteínas fibróticas como a Tenascina-C contribui para a disfunção das correntes de sódio em pacientes com DMD, o que aumenta o risco arritmogênico²⁷. Novos fármacos de reposicionamento, como o tamoxifeno, têm demonstrado potencial em preservar a função contrátil miocárdica e atenuar essa degradação⁴¹.

A constatação de que 22,2% da amostra goiana já demanda suporte ventilatório e 50,0% perdeu a capacidade de deambulação impõe uma reflexão crítica sobre os protocolos instituídos. A falência respiratória restritiva na DMD resulta da progressiva fraqueza diafragmática, da redução na complacência da parede torácica secundária à escoliose e do acúmulo de secreções²⁵.

O Consenso Brasileiro e os parâmetros globais de cuidado determinam que a transição para a perda de marcha deve ser o gatilho imediato para o monitoramento seriado da Capacidade Vital Forçada (CVF) e do Pico de Fluxo da Tosse (PCF). A introdução antecipatória do *CoughAssist* (tosse mecanicamente assistida) e da ventilação não invasiva (VNI) noturna é vital para alterar a curva de mortalidade⁹. A dependência ventilatória identificada sem um programa claro de prevenção reflete fragilidades na assistência pneumológica. Ademais, o declínio respiratório é acelerado pelas deformidades espinhais. A escoliose neuromuscular agrava a fisiologia restritiva e exige avaliação precoce para artrodese posterior da coluna (fusão espinhal), antes que a capacidade pulmonar torne o risco anestésico inaceitável.

No eixo farmacológico, os dados demonstraram adesão integral (100%) aos corticosteróides entre os casos válidos. Ensaios clínicos globais atestam que a corticoterapia (prednisona ou deflazacorte) é o padrão-ouro para atrasar a perda de marcha e retardar o

declínio ventilatório e cardíaco. A superioridade do uso diário sobre os regimes intermitentes já está bem fundamentada na literatura¹³. No entanto, o seu uso crônico contínuo induz severas morbidades iatrogênicas: osteoporose com risco de fraturas de ossos longos e vértebras, ganho de peso, atraso puberal, cataratas e supressão crônica do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal¹¹.

Para mitigar a toxicidade clássica, a comunidade científica global tem transitado para novas moléculas. O vamorolone, um esteróide dissociativo recém-aprovado, demonstrou eficácia clínica motora semelhante à prednisona, mas com preservação notável do metabolismo ósseo e da trajetória de crescimento, embora ainda demande atenção para a supressão adrenal em situações de estresse agudo^{12, 14}. Simultaneamente, inibidores de histona desacetilase (HDAC), como o givinostat, têm confirmado potencial terapêutico adjunto na redução da necrose e da infiltração fibroadiposa no tecido muscular⁴². O acesso a essas biotecnologias no estado de Goiás, contudo, esbarra no alto custo e na percepção (relatada por 100% dos entrevistados) de total ineficiência das políticas públicas estaduais para a dispensação de medicamentos avançados.

Na esfera educacional e neurocognitiva, a DMD é frequentemente mal interpretada apenas como uma doença motora. Sabe-se hoje que o impacto do gene *DMD* no sistema nervoso central é profundo, devido à deficiência de isoformas cerebrais menores da distrofina, especificamente a Dp140 e a Dp71, abundantes no hipocampo e na amígdala¹⁶. A ausência destas proteínas desregula a sinalização sináptica e associa-se diretamente a uma ampla gama de transtornos do neurodesenvolvimento: deficiência intelectual, transtorno do espectro autista (TEA), transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e propensão aumentada à epilepsia¹⁸.

Portanto, a simples inserção de pacientes com DMD no sistema de ensino regular — embora constitua um direito e um avanço sociodemográfico — é insuficiente se não for acompanhada de reabilitação psicopedagógica orientada. O não reconhecimento dessas comorbidades neuropsiquiátricas exacerba a dificuldade de adaptação escolar e o isolamento social dos pacientes.

Um achado alarmante de extrema relevância epidemiológica nesta coorte refere-se à altíssima taxa de evasão (92,9% dos pacientes deixaram de fazer o acompanhamento regular na instituição de origem ao longo do tempo). Esse abandono reflete a chamada "lacuna de transição" da assistência pediátrica para a medicina do adulto. O período de transição é amplamente reconhecido na literatura internacional como uma fase de vulnerabilidade severa,

em que a falta de coordenação entre os níveis de atenção e o desamparo multidisciplinar geram piora clínica acelerada¹⁰.

Do ponto de vista institucional, o amplo volume de dados faltantes e a ausência de padronização nas fichas da unidade apontam para um modelo de saúde ainda reativo e desestruturado. A medicina de precisão contemporânea e a aprovação de novas drogas por agências como FDA e EMA são atualmente fundamentadas na coleta de Dados de Mundo Real (*Real-World Data* - RWD) para compor braços de controle externos (*External Control Arms*) e gerar Evidências de Mundo Real (*Real-World Evidence* - RWE)²³.

A ausência crônica de instrumentos clinimétricos consolidados (como a escala *North Star Ambulatory Assessment* - NSAA, avaliação de membros superiores - PUL, ou marcadores de ressonância magnética quantitativa) torna a população DMD do estado invisível à pesquisa clínica internacional³⁷. A implantação imediata de fichas cadastrais eletrônicas unificadas e a capacitação dos profissionais para a adoção métrica global não é apenas uma demanda burocrática, mas o alicerce obrigatório para inserir de maneira justa e definitiva os pacientes goianos na vanguarda das terapias celulares e genéticas.

Do ponto de vista metodológico, o estudo atuou como uma coorte sentinela, gerando hipóteses sobre a realidade prática da infraestrutura de saúde. Embora a pesquisa tenha enfrentado desafios comuns a estudos retrospectivos, como o tamanho amostral reduzido e a proporção de dados faltantes nos registros, essas características não diminuem o mérito da investigação. Pelo contrário, elas serviram para estabelecer um importante diagnóstico institucional: a necessidade imperativa de padronização dos prontuários médicos no estado. Dessa forma, os obstáculos encontrados no desenho da pesquisa foram fundamentais para justificar as propostas de intervenção levantadas.

Nesse sentido, a pesquisa ganha ainda mais relevância ao destacar a importância da geração de Evidências de Mundo Real (*Real-World Evidence* - RWE) de alta fidelidade, que são atualmente exigidas pelas agências regulatórias e essenciais para a elegibilidade de pacientes em ensaios clínicos globais. Ao mapear a atual desestruturação dos dados e a fragmentação do seguimento, o trabalho abre caminho para inovações estruturais, permitindo que, no futuro, o estado possa alinhar seus dados a coortes de história natural internacionais (como CINRG e TREAT-NMD), tornando os pacientes goianos estatística e clinicamente visíveis para a comunidade científica.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A investigação do perfil clínico-epidemiológico da Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) no estado da APAE Anapolis (2000-2020) consolida-se como um dos marcos analíticos pioneiros para a compreensão e aprimoramento da rede de atenção à saúde em doenças raras na região. O estudo obteve êxito em traçar o panorama temporal da doença, evidenciando um intervalo médio de 2,84 anos entre o início dos sintomas e a confirmação diagnóstica formal. A documentação detalhada dessas variáveis e da carga de morbidade associada — com destaque para o comprometimento cardíaco em 77,8% da amostra e a perda da deambulação em 50% — é de extrema valia, pois fornece dados locais concretos e inéditos que evidenciam a importância de se otimizar a janela terapêutica motora e neurodesenvolvimental desses pacientes.

Em suma, o valor intrínseco deste trabalho reside na sua capacidade de transformar desafios do cenário atual em propostas concretas para o futuro. O estudo demonstra a viabilidade e a urgência de superar um modelo assistencial reativo, propondo a implementação de uma ficha cadastral eletrônica unificada e de protocolos embasados em métricas clinimétricas validadas. Somente através dessa reestruturação — fortemente impulsionada pelas evidências levantadas por esta pesquisa — será possível resgatar a qualidade dos Dados de Mundo Real, mitigar o subdiagnóstico e inserir, de forma justa e definitiva, os pacientes com DMD de Goiás na vanguarda do tratamento e da pesquisa clínica internacional.

REFERÊNCIAS

- ¹DUAN, Dongsheng et al. Duchenne muscular dystrophy. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 7, n. 1, p. 13, 2021.
- ²CRISAFULLI, Salvatore *et al.* Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 15, n. 1, p. 141, 2020.
- ³LING, Chao et al. Exonic rearrangements in DMD in Chinese Han individuals affected with Duchenne and Becker muscular dystrophies. **Human Mutation**, v. 41, n. 3, p. 668-677, 2020.
- ⁴ARORA, Harneet. Duchenne muscular dystrophy: still an incurable disease. **Neurology India**, v. 67, n. 3, p. 717-723, 2022.
- ⁵GAO, Q. Q.; MCNALLY, E. M. The dystrophin complex: structure, function, and implications for therapy. **Comprehensive Physiology**, v. 5, n. 3, p. 1223-1239, 2015.
- ⁶SUN, Chengmei et al. Therapeutic strategies for Duchenne muscular dystrophy: an update. **Genes**, v. 11, n. 8, p. 837, 2020.
- ⁷BIRNKRANT, David J. *et al.* Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. **The Lancet Neurology**, v. 9, n. 1, p. 77-93, 2010.
- ⁸NASCIMENTO OSORIO, A. *et al.* Consenso para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con distrofia muscular de Duchenne. **Neurología**, v. 34, n. 7, p. 469-481, 2019.
- ⁹ARAUJO, Alexandra P. Q. C. *et al.* Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 2: rehabilitation and systemic care. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 76, n. 7, p. 481-489, 2018.
- ¹⁰BIRNKRANT, David 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, n. 3, p. 251-267, 2018.

¹¹MCDONALD, Craig M. *et al.* Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: a prospective cohort study. **The Lancet**, v. 391, n. 10119, p. 451-461, 2018.

¹²AHMET, A. *et al.* Adrenal Suppression From Vamorolone and Prednisone in Duchenne Muscular Dystrophy: Results From the Phase 2b Clinical Trial. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 110, n. 2, p. 334-344, 2025.

¹³GUGLIERI, Michela *et al.* Effect of Different Corticosteroid Dosing Regimens on Clinical Outcomes in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 327, n. 15, p. 1456-1468, 2022.

¹⁴MAH, Jean K. *et al.* Efficacy and Safety of Vamorolone in Duchenne Muscular Dystrophy: A 30-Month Nonrandomized Controlled Open-Label Extension Trial. **JAMA Network Open**, v. 5, n. 1, p. e2144178, 2022.

¹⁵DOORENWEERD, N. *et al.* Timing and localization of human dystrophin isoform expression provide insights into the cognitive phenotype of Duchenne muscular dystrophy. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 12575, 2017.

¹⁶VAILLEND, Cyrille *et al.* Duchenne muscular dystrophy: recent insights in brain related comorbidities. **Nature Communications**, v. 16, n. 1, p. 1298, 2025.

¹⁷PASCUAL-MORENA, Carlos *et al.* Prevalence of Neuropsychiatric Disorders in Duchenne and Becker Muscular Dystrophies: A Systematic Review and Meta-analysis. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 103, n. 12, p. 2444-2453, 2022.

¹⁸ARMIJO GÓMEZ, Jesus Alfonso *et al.* Epilepsy in Duchenne and Becker muscular dystrophies. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, v. 11, n. 6, p. 1456-1464, 2024.

¹⁹CIAFALONI, E. *et al.* Delayed diagnosis in duchenne muscular dystrophy: Data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). **The Journal of Pediatrics**, v. 155, n. 3, p. 380-385, 2009..

²⁰ARMSTRONG, Niki *et al.* The Early Care (0–3 Years) In Duchenne Muscular Dystrophy Meeting Report. **Journal of Neuromuscular Diseases**, v. 11, n. 2, p. 525-533, 2024.

- ²¹VERHAART, I. E. C.; AARTSMA-RUS, A. Therapeutic developments for Duchenne muscular dystrophy. **Nature Reviews Neurology**, v. 15, n. 7, p. 373-386, 2019.
- ²²ORSO, Massimiliano *et al.* Duchenne muscular dystrophy in Italy: A systematic review of epidemiology, quality of life, treatment adherence, and economic impact. **PLoS One**, v. 18, n. 6, p. e0287774, 2023.
- ²³DUKE-MARGOLIS CENTER FOR HEALTH POLICY. Applying Real-World Data and Real-World Evidence for Accelerated Approvals and Coverage Decisions. **Duke University**, Durham, NC, 2024.
- ²⁴DUMONT, N. A. *et al.* Dystrophin expression in muscle stem cells regulates their polarity and asymmetric division. **Nature Medicine**, v. 21, n. 12, p. 1455-1463, 2015.
- ²⁵MACKINTOSH, E. W. *et al.* Lifetime Care of Duchenne Muscular Dystrophy. **Sleep Medicine Clinics**, v. 15, n. 4, p. 485-495, 2020.
- ²⁶LANDFELDT, E. *et al.* Predictors of cardiac disease in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and evidence grading. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 19, n. 1, p. 359, 2024.
- ²⁷MARKSTEINER, *et al.* Inhibition of tenascin C rescues abnormally reduced Na currents in dystrophin-deficient ventricular cardiomyocytes. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 329, n. 2, 2025.
- ²⁸FAYSSOIL, A. *et al.* Prognosis of Right Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy. **Journal of the American Heart Association**, v. 12, n. 15, p. e027231, 2023.
- ²⁹BROOMFIELD, J. *et al.* Life Expectancy in Duchenne Muscular Dystrophy: Reproduced Individual Patient Data Meta-analysis. **Neurology**, v. 97, n. 23, p. e2304-e2314, 2021.
- ³⁰BOURKE, J. P. *et al.* Preventing Cardiomyopathy in Duchenne Muscular Dystrophy: Long-Term Follow-Up of Patients in the Randomised, Placebo-Controlled Drug-Trial of Perindopril and Bisoprolol. **European Journal of Neurology**, v. 32, n. 5, p. e70097, 2025.

- ³¹DANG, U. J. et al. Efficacy and safety of vamorolone over 48 weeks in boys with Duchenne muscular dystrophy: a randomized controlled trial. **Neurology**, v. 99, n. 13, p. e1312-e1323, 2022.
- ³²PASCUAL-MORENA, C. et al. Restorative treatments of dystrophin expression in Duchenne muscular dystrophy: A systematic review. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, v. 7, n. 9, p. 1738-1752, 2020.
- ³³CLEMENS, P. R. et al. Efficacy and Safety of Viltolarsen in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: Results From the Phase 2, Open-Label, 4-Year Extension Study. **Journal of Neuromuscular Diseases**, v. 10, n. 3, p. 439-447, 2023.
- ³⁴WAGNER, K. R. et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of casimersen in patients with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 45 skipping: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration trial. **Muscle & Nerve**, v. 64, n. 3, p. 285-292, 2021.
- ³⁵KOMAKI, H. et al. Phase 1/2 trial of brogidirsen: Dual-targeting antisense oligonucleotides for exon 44 skipping in Duchenne muscular dystrophy. **Cell Reports Medicine**, v. 5, n. 10, p. 101768, 2024.
- ³⁶MENDELL, Jerry R. et al. Assessment of systemic delivery of rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophin in children with Duchenne muscular dystrophy: a nonrandomized controlled trial. **JAMA Neurology**, v. 77, n. 9, p. 1122-1131, 2020.
- ³⁷VANDENBORNE, K. et al. Quantitative Magnetic Resonance Outcomes in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy: An Exploratory Analysis From the EMBARK Randomized Clinical Trial. **JAMA Neurology**, v. 81, n. 7, p. 734-743, 2024.
- ³⁸HAPPI MBAKAM, C. et al. CRISPR-Cas9 Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy. **Neurotherapeutics**, v. 19, n. 3, p. 931-941, 2022.
- ³⁹MENDELL, Jerry R. et al. AAV gene therapy for Duchenne muscular dystrophy: the EMBARK phase 3 randomized trial. **Nature Medicine**, v. 31, n. 1, p. 332-341, 2025.
- ⁴⁰BUTTERFIELD, Russell J. et al. AAV mini-dystrophin gene therapy for Duchenne muscular dystrophy: a phase 1b trial. **Nature Medicine**, v. 31, n. 8, p. 2712-2721, 2025.

⁴¹HENZI, Bettina C. et al. Tamoxifen may contribute to preserve cardiac function in Duchenne muscular dystrophy. **European Journal of Pediatrics**, v. 183, n. 8, p. 4057-4062, 2024.

⁴²MCDONALD, Craig M et al. “Long-Term Evaluation of Givinostat in Duchenne Muscular Dystrophy, and Natural History Comparisons.” **Annals of clinical and translational neurology**, vol. 12,11 (2025): 2335-2348.

APÊNDICES:

Apêndice 1: Termo de Autorização para Utilização e Manuseio de Dados APAE

Termo de Autorização para Utilização e Manuseio de Dados

Solicitamos autorização para manusear os prontuários com exceção daqueles em que os pacientes atualmente estão em acompanhamento da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Anápolis (APAE), para realização do projeto **“Perfil epidemiológico dos casos de distrofia muscular de Duchenne (DMD) no período de 2000 A 2020 APAE Anapolis”** realizada por Enzo Gabriel Oliveira Silva, Wellington Taylor Giovanuci Filho, Luis Felipe Pinheiro de Souza, Ruan Jeferson Fontenele Rodrigues, Gustavo Henrique Santos Mouro sob a orientação da Prof^ª. Esp. Angelica Lima Brandão Simões e a coorientadora Prof^ª. Jéania Christielis Damasceno de Souza.

Serão analisadas as fichas da APAE. Esses dados serão coletados através da transcrição dos mesmos para uma planilha própria, a fim de que sejam preenchidas as informações relacionadas a data de início da distrofia, município, faixa etária, sexo, etnia, escolaridade, município de residência, zona de moradia (urbana, rural, periurbana ou ignorado), ocupação do responsável, município onde se realiza o tratamento, critério óbito e evolução do caso, idade média ao diagnóstico e tempo até a confirmação da doença, principais sintomas no momento do diagnóstico, progressão da doença ao longo dos anos (necessidade de suporte ventilatório, perda da deambulação, Uso de órteses e próteses., comprometimento cardíaco), tratamentos utilizados (uso de corticosteroides, fisioterapia, terapias alternativas), expectativa de vida e taxas de mortalidade no período estudado. Os dados somente serão coletados mediante a autorização do responsável da instituição em questão.

Os riscos envolvidos na pesquisa é a quebra do sigilo da identidade dos prontuários, que serão minimizados com a transcrição dos dados para uma planilha própria, sem que haja a transcrição dos nomes através do uso de um identificador baseado na ordem de transcrição das fichas. Exemplo: P1, P2, P3. O benefício da pesquisa é estimular a discussão acerca do manejo clínico e dos descritores de saúde que afetam essa população específica, promovendo ações futuras no âmbito médico e de planejamento estatal. Portanto, pretende-se que informações obtidas possam auxiliar no desenvolvimento de estratégias que melhorem efetivamente a saúde e

a qualidade de vida dos pacientes, bem como fomentar novos estudos e posteriormente a criação de uma ficha cadastral padrão, e um protocolo e/ou manual de atendimento que possa orientar no seguimento clínico da DMD no estado de Goiás.

Em hipótese alguma serão retirados dos registros nome e endereço dos indivíduos, nem de dados que permitam a correlação entre fatos e pessoas.

Os dados serão coletados para desenvolver um projeto de Iniciação Científica importante critério para conclusão do curso de bacharel em medicina. Os dados serão, posteriormente, publicados em revistas científicas da área ou periódicos.

Asseguramos, ainda, que os dados coletados ficarão guardados por cinco anos, sob responsabilidade dos pesquisadores e após esse período serão destruídos, conforme Resolução 466/12.

Anápolis, ___ de _____ de _____.

Assinatura e Carimbo do Responsável pelos prontuários da Unidade.

Apêndice 2: Declaração da Instituição Coparticipante APAE

Declaração da Instituição Coparticipante

Declaramos ciência quanto à realização da pesquisa intitulada **“Perfil epidemiológico dos casos de distrofia muscular de duchenne no período de 2000 A 2020 da APAE Anapolis”** realizada por realizada por Enzo Gabriel Oliveira Silva, Wellington Taylor Giovanuci Filho, Luis Felipe Pinheiro de Souza, Ruan Jeferson Fontenele Rodrigues, Gustavo Henrique Santos Mouro matriculados no curso de medicina da Universidade Evangélica de Goiás- UniEVANGÉLICA, sob a orientação da Prof^ª. Esp. Angelica Lima Brandão Simões e a coorientadora Prof^ª. Jeania Christielis Damasceno de Souza, telefone para contato 62 99201 4117, a fim de desenvolver um trabalho de iniciação científica. No entanto, os pesquisadores garantem que as informações e os dados coletados serão guardados, exclusivamente, para fins previstos no protocolo desta pesquisa.

A ciência da instituição possibilita a realização desta pesquisa, que tem como objetivo: compreender a situação epidemiológica da DMD em Goiás de 2000 a 2020, permitindo uma análise comparativa ao longo desse período. Para a coleta de dados pretende-se analisar as fichas de ocorrência próprias da instituição.

O nome do participante da pesquisa será ocultado, garantindo o sigilo nominal da pessoa. Esses dados serão coletados através da transcrição dos mesmos para uma planilha própria, a fim de que sejam preenchidas as informações relacionadas a data de início da distrofia, município, faixa etária, sexo, etnia, escolaridade, município de residência, zona de moradia (urbana, rural, periurbana ou ignorado), ocupação do responsável, município onde se realiza o tratamento, critério óbito e evolução do caso, idade média ao diagnóstico e tempo até a confirmação da doença, principais sintomas no momento do diagnóstico, progressão da doença ao longo dos anos (necessidade de suporte ventilatório, perda da deambulação, Uso de órteses e próteses., comprometimento cardíaco), tratamentos utilizados (uso de corticosteroides, fisioterapia, terapias alternativas), expectativa de vida e taxas de mortalidade no período estudado. Os dados somente serão coletados mediante a autorização do responsável da instituição em questão.

Os riscos envolvidos na pesquisa é a quebra do sigilo da identidade das fichas de ocorrência, que serão minimizados com a transcrição dos dados para uma planilha própria, sem que haja a transcrição dos nomes através do uso de um identificador baseado na ordem de transcrição das fichas. Exemplo: P1, P2, P3. O benefício da pesquisa é estimular a discussão acerca do manejo clínico e dos descritores de saúde que afetam essa população específica, promovendo ações futuras no âmbito médico e de planejamento estatal. Portanto, pretende-se que informações obtidas possam auxiliar no desenvolvimento de estratégias que melhorem efetivamente a saúde e a qualidade de vida dos pacientes, bem como fomentar novos estudos e posteriormente a criação de uma ficha cadastral padrão, e um protocolo e/ou manual de atendimento que possa orientar no seguimento clínico da DMD no estado de Goiás.

Declaramos que a autorização para realização da pesquisa acima descrita será mediante a apresentação de parecer ético aprovado e emitido pelo CEP da Instituição Proponente, nos termos da Resolução CNS nº. 466/12.

Esta instituição está ciente de suas corresponsabilidades como instituição coparticipante do presente projeto de pesquisa e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos de pesquisa nela recrutados, dispondo de infraestrutura necessária para a garantia de segurança e bem-estar.

Anápolis, _____ de _____ de _____.

Assinatura e carimbo do responsável institucional

Apêndice 3 - Tabela de variáveis sociodemográficas

Variáveis Sociodemográficas	Dados 1	Dados 2
Data de início da distrofia		
Município		
Faixa etária		
Sexo		
Etnia		
Escolaridade		
Município de residência		
Zona de moradia (urbana, rural, periurbana ou ignorado)		
Ocupação do responsável		
Município onde se realiza o tratamento		
Critério óbito		
Evolução do caso		

Apêndice 4 - Tabela de variáveis clínicas

Variáveis Clínicas	Dados 1	Dados 2
Idade média ao diagnóstico		
Tempo até a confirmação da doença		
Principais sintomas no momento do diagnóstico		
Necessidade de suporte ventilatório		
Perda da deambulação		
Uso de órteses e próteses		
Comprometimento cardíaco		
Uso de corticosteroides		
Fisioterapia		
Terapias alternativas		
Expectativa de vida		
Taxas de mortalidade no período estudado		

Apêndice 5 - Comprovante de aprovação do projeto

UNIVERSIDADE EVANGÉLICA
DE GOIÁS - UNIEVANGÉLICA



Continuação do Parecer: 7.965.281

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DispensaTCLE.pdf	23/05/2025 11:24:21	ENZO GABRIEL OLIVEIRA SILVA	Aceito
Brochura Pesquisa	TCSCRER.docx	23/05/2025 11:18:28	ENZO GABRIEL OLIVEIRA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TCSCRER.pdf	23/05/2025 11:17:48	ENZO GABRIEL OLIVEIRA SILVA	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto.pdf	23/05/2025 11:15:12	ENZO GABRIEL OLIVEIRA SILVA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	parecer.pdf	02/05/2025 09:55:31	ENZO GABRIEL OLIVEIRA SILVA	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	02/05/2025 09:54:52	ENZO GABRIEL OLIVEIRA SILVA	Aceito
Outros	APAEMANU.pdf	02/05/2025 09:54:05	ENZO GABRIEL OLIVEIRA SILVA	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	02/05/2025 09:53:16	ENZO GABRIEL OLIVEIRA SILVA	Aceito
Declaração de concordância	APAECOO.pdf	02/05/2025 09:50:59	ENZO GABRIEL OLIVEIRA SILVA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não