



Fatores genéticos associados à Distrofia Muscular de Duchenne: uma revisão de literatura

Laura Vinhal dos Santos¹, Clara Luiza Gomes Lopes¹, Laura Sayuri Takemoto¹, Isabella Ferrarezi Mota¹, Manuela Gambardello de Souza Oliveira¹, Ana Beatriz dos Santos Medeiros¹, Ana Helena Cardoso Reis¹, Eduarda Alves de Abreu¹, Paulo Ricardo Sousa Ramalho¹, Guilherme Gomes Siqueira¹, Rayane Pereira Nascimento¹, Elyka Fernanda Pereira de Melo¹.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n11p1521-1532>

Artigo recebido em 10 de Outubro e publicado em 20 de Novembro de 2025

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

Introdução: Caracterizada pela degeneração muscular irreversível, a Distrofia de Duchenne (DMD) constitui um transtorno hereditário, sendo a distrofia muscular mais comum na infância, apesar do padrão de herança recessiva ligada ao cromossomo X, justificando a doença ser quase exclusivamente masculina. Por se tratar de uma mutação complexa no gene DMD, comprometendo a produção de distrofina e da dificuldade no descobrimento de uma cura, os avanços em pesquisa e a busca por novos meios de tratamento carecem de novos incentivos e corroboram para o prognóstico ruim. **Objetivos:** Analisar cientificamente a genética molecular e fisiopatológica da DMD. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de caráter descritivo e analítico. Foram incluídas nesse artigo, pesquisas feitas nas bases de dados PubMed, ScienceDirect, Scielo, Cochrane Library e BVS no período de 2017 a 2025 em português, inglês e espanhol. **Conclusão:** O avanço no conhecimento genético permitiu compreender a correlação genótipo-fenótipo e impulsionou o desenvolvimento de terapias inovadoras, como o exon skipping, a leitura de códons de parada (readthrough), a terapia gênica com micro-distrofina e a edição genômica com CRISPR/Cas9. Embora ainda não exista cura, essas abordagens, associadas ao uso de corticosteroides e à reabilitação precoce, têm prolongado a sobrevida e melhorado a qualidade de vida dos pacientes, representando um marco na medicina de precisão aplicada às doenças neuromusculares.

Palavras-chave: Distrofia, Duchenne, DMD, Fisiopatologia, Genética, Distrofina.

Genetic factors associated with Duchenne muscular dystrophy: a literature review

ABSTRACT

Introduction: Characterized by irreversible muscle degeneration, Duchenne's Dystrophy (DMD) is a hereditary disorder, being the most common muscular dystrophy in childhood, despite the recessive inheritance pattern linked to the justifying the disease to be almost exclusively male. Because it is a complex mutation in the DMD gene, compromising the production of dystrophin and the difficulty in finding a cure, advances in research and the search for new means of treatment lack new incentives and corroborate the poor prognosis. **Objectives:** To scientifically analyze the molecular and pathophysiological genetics of DMD. **Methodology:** A narrative review of the literature, descriptive and analytical. This article included research on the databases PubMed, ScienceDirect, Scielo, Cochrane Library and BVS from 2017 to 2025 in Portuguese, English and Spanish. **Conclusion:** The advancement in genetic knowledge allowed to understand the genotype-phenotype correlation and boosted the development of innovative therapies, such as exon skipping, stop codon reading (readthrough), gene therapy with micro-dystrophin and genomic editing with CRISPR/Cas9. Although there is still no cure, these approaches, associated with the use of corticosteroids and early rehabilitation, have prolonged survival and improved patients' quality of life, representing a milestone in precision medicine applied to neuromuscular diseases.

Keywords: Dystrophy, Duchenne, DMD, Pathophysiology, Genetics, Dystrophin.

Instituição afiliada – Universidade de Gurupi – UnirG

Autor correspondente: Laura Vinhal dos Santos lauravinhal83santos@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)



INTRODUÇÃO

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é reconhecida como a distrofia muscular mais comum, progressiva e severa da infância, sendo um transtorno hereditário com caráter desafiador clínico preocupante, provando-se um problema não apenas familiar, mas social de grandes proporções. Caracterizada pela degeneração muscular rápida e irreversível, a DMD é uma doença fatal que está acometida por sua recessividade ligada ao cromossomo X (Atilano-Miguel *et al.*, 2022; Costa *et al.*, 2023). Sua relevância epidemiológica é marcada por uma incidência global estimada entre 1 em 3.500 e 1 em 5.000 nascidos vivos do sexo masculino. Clinicamente, a condição manifesta-se tipicamente com fraqueza muscular proximal entre 2 e 5 anos de idade, levando à perda da capacidade de locomoção geralmente por volta dos 10 a 12 anos e provocando em morbimortalidade prematura, principalmente em razão de uma insuficiência respiratória e cardiomiopatia resultantes da Distrofia de Duchenne nesses pacientes (Elangkovan e Dickson, 2021; D'Ambrosio e Mendell, 2023).

A origem molecular da doença está diretamente ligada a mutações no gene DMD, localizado na banda Xp21 do cromossomo X, no qual é reconhecido como o maior gene humano descrito até o momento, abrangendo mais de 2,4 de pares de bases e composto por 79 éxons, o que o torna altamente suscetível a rearranjos, o que está na base da doença (Bianco *et al.*, 2017). Nesse contexto, o produto codificado pelo gene é a distrofina, uma proteína citoesquelética fundamental que se localiza na face intracelular do sarcolema, sendo sua principal função atuar como um conector estrutural, ligando o citoesqueleto de actina à matriz extracelular por meio do Complexo de Glicoproteínas Associadas à Distrofina (CPAD), o que garante a estabilidade e a função contrátil da fibra muscular durante o estresse mecânico (Costa *et al.*, 2023; Ng e Ljubicic, 2020).

Por ser uma condição de herança recessiva ligada ao X, a DMD acomete quase exclusivamente indivíduos do sexo masculino. Posto que, embora a maioria das mulheres portadoras (heterozigotas) seja assintomática, o conhecimento sobre o estado de portadora é fundamental para o aconselhamento genético, dado o alto risco de recorrência na prole: 50% dos filhos do sexo masculino podem ser afetados e 50% das filhas podem ser portadoras do alelo mutado. Além do comprometimento muscular

esquelético e cardíaco, a ausência ou deficiência da distrofina pode também repercutir no sistema nervoso central, levando a alterações cognitivas e comportamentais observadas em alguns pacientes (Costa et al., 2023).

Diante da complexidade genética da DMD e da falta de cura, os avanços na genética molecular têm se tornado o foco central da pesquisa e da prática clínica. O diagnóstico confirmatório por testes genéticos, como MLPA (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification) e NGS (Next-Generation Sequencing), é essencial para o aconselhamento genético e para o manejo adequado. Além disso, o conhecimento detalhado da mutação familiar específica é indispensável para o desenvolvimento e aplicação de terapias moleculares genótipo-direcionadas, como o salto de éxon (exon skipping) e a supressão de códon de parada (nonsense readthrough), e a promissora terapia gênica com micro-distrofina AAV (D'Ambrosio e Mendell, 2023; Elangkovan e Dickson, 2021).

Este contexto mostra a importância de revisões contínuas sobre os fatores genéticos da DMD para otimizar as estratégias diagnósticas e terapêuticas futuras, de tal modo, o presente artigo tem como objetivo a análise científica, com enfoque genético, molecular e fisiopatológico da DMD em um contexto atual.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, com caráter descritivo e analítico, cujo objetivo foi reunir e discutir as principais evidências científicas sobre fatores genéticos da distrofia muscular de Duchenne. O estudo buscou integrar achados de pesquisas clínicas, diretrizes e documentos de consenso emitidos por sociedades médicas de autoridade na área de Medicina, Genética e Biologia Molecular.

Este estudo se reconhece como pesquisa de revisão bibliográfica, realizada online em bases de dados renomadas, incluindo PubMed, ScienceDirect, Scielo, Cochrane Library e BVS para a construção do estudo. O período da coleta de dados iniciou no 1º semestre de 2017, e foi realizada uma pesquisa que iniciou-se por meio da inserção dos descritores, consultados e selecionados no DeCS/MeSH (Descritores em Ciências da Saúde), sendo, escolhidos na língua inglesa, “Muscular Dystrophy, Duchenne”, “Genetic Phenomena”, “Gene Expression” e “Dystrophin”, além

de suas correspondentes em português: “Distrofia Muscular de Duchenne”, “Fenômenos Genéticos”, “Expressão Gênica” e “Distrofina”. Foram combinados operadores booleanos (AND, OR) para ampliar e refinar os resultados. Destrinchados para seleção de artigos publicados no período de 2017 a 2025 nos idiomas português, inglês e espanhol.

Para realizar esta revisão da literatura sobre os fatores genéticos da mudança genética da distrofina no organismo humano, foram estabelecidos critérios específicos de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão consideraram estudos publicados em inglês, português e espanhol entre 2017 e 2025, que abordassem as perspectivas genéticas de origem e causalidade da mutação cromossômica que ocasionasse a distrofia muscular de Duchenne, bem como fatores de diagnóstico, manejo e tratamento. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, revisões sistemáticas, revisões integrativas e de literatura. Estudos que não abordassem diretamente sobre a distrofia de Duchenne ou que estivessem além do desenho da pesquisa foram excluídos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mecanismos de Mutação no Gene DMD e Consequências Estruturais

As deleções de um ou mais éxons representam o defeito molecular mais comum, ocorrendo em 60% a 70% dos casos de DMD (Otero e Licourt, 2024). Por conseguinte, as duplicações respondem por 5% a 15% das ocorrências. Já o restante dos casos (cerca de 25%) é composto por mutações de pequena escala, incluindo mutações pontuais (nonsense ou missense) e alterações nos sítios de splicing (Costa *et al.*, 2023; Bianco *et al.*, 2017).

Essas alterações genéticas interferem na produção protéica de maneira que, mutações pontuais, pequenas deleções ou inserções podem gerar erros ou deslocar o quadro de leitura aberta (ORF) do RNA mensageiro, ou ainda introduzir um códon de parada prematura (nonsense) (Costa *et al.*, 2023). A ausência ou a deficiência funcional da distrofina, quando ocasionada por tais alterações, como as que deslocam o ORF (out-of-frame), resulta na ruptura do Complexo de Glicoproteínas Associadas à Distrofina (CPAD), levando à instabilidade da membrana celular muscular (sarcolema) (D’Ambrosio

e Mendell, 2023).

Genótipo-Fenótipo e Consequências Funcionais na Fibra Muscular

A correlação genótipo-fenótipo na DMD é classicamente explicada pelo princípio do quadro de leitura. No fenótipo grave da DMD, as mutações que deslocam o ORF (ou as mutações nonsense que introduzem um códon de parada prematura) resultam em uma proteína distrofina não funcional ou ausente. Por outro lado, mutações que mantêm o quadro de leitura (in-frame) permitem a produção de uma distrofina mais curta, mas parcialmente funcional, levando ao fenótipo mais brando da Distrofia Muscular de Becker (DMB). Essa correlação sugere que mesmo níveis reduzidos ou formas truncadas de distrofina podem atenuar a doença (Elangkovan e Dickson, 2021).

A ausência de distrofina funcional tem consequências devastadoras nas células musculares, uma vez que vai provocar uma instabilidade do sarcolema, favorecendo o influxo excessivo e desregulado de íons cálcio para o interior da fibra, local onde, com o aumento excessivo desse íon, serão ativadas as proteases, levando à necrose da fibra muscular e a ciclos repetidos de degeneração e regeneração. Com o tempo, a capacidade regenerativa do músculo diminui, resultando na substituição progressiva do tecido funcional por tecido adiposo e fibroso (fibrose) (D'Ambrosio e Mendell, 2023). Esse dano crônico pode ser detectado pelo aumento expressivo da creatina quinase (CK) sérica, que pode estar elevada em até 200 vezes o valor normal no paciente (Atilano-Miguel *et al.*, 2022).

Recentemente, há a aparição de modelos pré-clínicos que demonstraram que a DMD está associada a alterações morfológicas e funcionais da Junção Neuromuscular (JNM), incluindo fragmentação, denervação e dobras pós-sinápticas denudadas, já que a ausência de distrofina acaba impactando nessa estrutura, a qual é crítica para a transmissão do impulso nervoso. Nesse contexto, a neurofisiologia também é comprometida, com redução da amplitude do potencial de placa terminal (EPP) e uma diminuição do “fator de segurança” para a neurotransmissão, contribuindo para a fraqueza e disfunção muscular (Ng e Ljubacic, 2020).

Um mecanismo compensatório observado é a up-regulação consistente da utrofina (homóloga da distrofina) nos músculos distróficos. A utrofina, que é

concentrada nas cristas das invaginações pós-sinápticas da JNM, é estimulada por vias de sinalização como AMPK/PGC-1 α e GABP α/β , corroborando, por sua indução, para uma estratégia terapêutica promissora, pois a utrofina aumentada pode compensar funcionalmente a falta de distrofina na JNM e ao longo do sarcolema, atenuando a patologia distrófica (Ng e Ljubicic, 2020).

Impacto do Conhecimento Genético no Desenvolvimento Terapêutico

O princípio de restauração do ORF (passando de um fenótipo grave DMD para um fenótipo mais brando Becker-like) guiou o desenvolvimento do salto de éxon (exon skipping). Esta estratégia utiliza oligonucleotídeos antissenso (ASOs) para mascarar éxons mutantes, permitindo que a célula sintetize uma distrofina truncada, mas funcional. Coletivamente, essa abordagem pode ser aplicada a cerca de 60% a 83% das mutações de DMD (D'Ambrosio e Mendell, 2023; Elangkovan e Dickson, 2021).

Medicamentos como Eteplirsen (Salto do Éxon 51), Golodirsen e Viltolarsen (Salto do Éxon 53), e Casimersen (Salto do Éxon 45) foram aprovados pelo FDA para investigação terapêutica para pacientes com a Distrofia Muscular de Duchenne. O Eteplirsen, por exemplo, demonstrou um aumento modesto na expressão de distrofina (cerca de 1% do normal) e um retardo na progressão da doença, além do Viltolarsen, um PMO (phosphorodiamidate morpholino oligomer) que salta o éxon 53, mostrou-se mais potente, aumentando a distrofina em cerca de 6% e resultando em melhorias funcionais (D'Ambrosio e Mendell, 2023).

Foi-se analisado que, para pacientes com mutações nonsense (cerca de 13% dos casos), o medicamento oral Ataluren (Translarna[®]) passa a agir induzindo a leitura do códon de parada prematura, permitindo a produção de proteína distrofina de comprimento completo. Embora inicialmente tenha mostrado resultados moderados em ensaios, análises subseqüentes confirmaram que o Ataluren, quando associado ao padrão de cuidado, atrasou a perda da capacidade de deambulação em até quatro anos (D'Ambrosio e Mendell, 2023).

Outra opção que veio a surgir foi a possibilidade de introduzir uma micro-distrofina no genoma humano, servindo de terapia gênica para pacientes que sofrem com o quadro. Devido à limitação de capacidade de empacotamento do vetor Adeno-

Associado (AAV) (cerca de 4,7 kb), o conhecimento genético permitiu a criação de versões miniaturizadas e funcionais do gene DMD, as micro-distrofinas, em que serve de estratégia de reposição gênica aplicável à maioria dos pacientes com DMD, independentemente da mutação específica (Elangkovan e Dickson, 2021).

O vetor AAVrh74, com tropismo conhecido para o músculo esquelético e cardíaco, tem sido utilizado para a transferência do gene, sendo introduzido ao organismo a partir do SRP-9001 (Delandistrogene Moxeparvovec®), o qual obteve aprovação acelerada do FDA em 2023. Estudos clínicos iniciais demonstraram que, com uma conduta terapêutica baseada no vetor AAVrh74, houve uma entrega bem-sucedida do gene e alta expressão de micro-distrofina (média superior a 80% das fibras positivas), em que passa a atuar na JNM, restaurando a complexidade das dobras pós-sinápticas e atenuando a patologia (Ng e Ljubicic, 2020; D'Ambrosio e Mendell, 2023).

Ao nível de DNA genômico, tecnologias de ponta vieram à tona como uma nova possível alternativa para atenuação de sintomas da Distrofia Muscular de Duchenne, sendo, como exemplo, a tecnologia CRISPR/Cas9, que representa um potencial de correção definitiva da doença ao nível do DNA genômico, ainda em caráter de investigação e pesquisa. Isto posto que, embora ensaios pré-clínicos em modelos animais tenham mostrado sucesso na restauração da expressão de distrofina, a primeira tentativa clínica em um paciente resultou em morte, levantando preocupações sobre a resposta inflamatória mediada por citocinas e a segurança da entrega sistêmica, tornando-se (D'Ambrosio e Mendell, 2023).

Prognóstico e Qualidade de Vida

O conhecimento genético tem um impacto transformador no prognóstico e na qualidade de vida dos pacientes com DMD, especialmente ao permitir o diagnóstico precoce e terapias modificadoras.

A intervenção precoce com corticosteroides (CSs) é o padrão de cuidado, pois prolongam a deambulação, aumentam a força muscular e melhoram a função pulmonar e cardíaca. Esse manejo estendeu a expectativa de vida, embora a morte ainda ocorra devido a complicações cardiorrespiratórias, frequentemente entre 20 e 30 anos (Campos *et al.*, 2023; Atilano-Miguel *et al.*, 2022).

No entanto, a DMD e a terapia com CSs estão intimamente ligadas à fragilidade óssea e osteoporose, isso explicado pelos principais fatores de risco, como fraqueza muscular progressiva com perda da capacidade de sustentação de peso e toxicidade óssea induzida pelos glucocorticoides. Os glucocorticoides causam uma diminuição na Densidade Mineral Óssea (DMO), afetando o sistema RANK/RANKL/OPG (receptor ativador do fator nuclear kappaB/ligante de RANK/osteoprotegerina), sendo o sistema que regula o equilíbrio entre a reabsorção óssea (osteoclastos) e a formação óssea (osteoblastos). Nesse viés, também são eles que estimulam a osteoclastogênese, aumentando o RANKL e diminuindo o OPG, promovendo a perda óssea, uma vez que o sistema citado passou a ser afetado por tal cadeia fisiopatológica oriunda da DMD (Atilano-Miguel *et al.*, 2022).

Estudos em estágios iniciais indicaram que, apesar da diminuição da força muscular, os participantes ainda podem empregar estratégias motoras para manter o controle postural. No entanto, a reabilitação é crucial, uma vez que o controle postural piora significativamente com a variação das condições sensoriais (olhos fechados, base instável), mostrando a importância de intervenções precoces que abordam tanto o sistema motor quanto o sensorial. É crucial evitar movimentos que envolvam contrações excêntricas (como descer escadas ou pular em trampolim) e promover exercícios de resistência isométrica leves a moderados (Huster *et al.*, 2025).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por fim, a Distrofia Muscular de Duchenne representa um desafio tanto por sua complexidade genética quanto pelos impactos físicos e emocionais que impõe ao paciente e à família. A compreensão detalhada das mutações no gene DMD e de seus desdobramentos na estrutura e função muscular tem sido essencial para ampliar o conhecimento sobre a doença e direcionar novas abordagens terapêuticas. O avanço das técnicas de diagnóstico molecular, como MLPA e NGS, possibilitou uma identificação mais precisa das mutações, permitindo um aconselhamento genético mais eficaz e um manejo clínico mais individualizado. A incorporação de terapias genéticas e moleculares, como o exon skipping, o nonsense readthrough e a introdução da micro-distrofina por vetores AAV, reflete uma mudança de paradigma, trazendo novas perspectivas de



tratamento e esperança para os portadores da doença.

Contudo, a complexidade da doença exige esforços contínuos de pesquisa, integração multidisciplinar e políticas públicas que garantam acesso às novas terapias e suporte adequado aos pacientes. A ampliação do conhecimento sobre os mecanismos genéticos e fisiopatológicos da DMD não apenas fortalece o campo da genética médica, mas também reforça a importância da ciência como instrumento de transformação da qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. ATILANO-MIGUEL, S.; BARBOSA-CORTÉS, L.; ORTIZ-MUÑOZ, R. Duchenne muscular dystrophy: RANK/RANKL/OPG (receptor activator of nuclear factor- κ B/RANK ligand/osteoprotegerin) system and glucocorticoids. **Boletín Médico del Hospital Infantil de México**, v. 79, n. 5, p. 275–283, 2022.
2. BIANCO, B. et al. Preimplantation genetic diagnosis associated to Duchenne muscular dystrophy. **Einstein (São Paulo)**, v. 15, n. 4, p. 489–491, 1 dez. 2017.
3. COSTA, C. C. P. DA et al. Gene DMD e a distrofia muscular de Duchenne. **Genética na Escola**, v. 15, n. 2, p. 218–225, 24 maio 2020.
4. D’AMBROSIO, E. S.; MENDELL, J. R. Evolving Therapeutic Options for the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy. **Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics**, v. 20, n. 6, p. 1669–1681, 1 out. 2023.
5. ELANGKOVAN, N.; DICKSON, G. Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy. **Journal of Neuromuscular Diseases**, v. 8, n. s2, p. S303–S316, 1 jan. 2021.
6. HUSTER, B. et al. Postural control in early stages of Duchenne muscular dystrophy. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 43, 1 jan. 2025.
7. NG, S. Y.; LJUBICIC, V. Recent insights into neuromuscular junction biology in Duchenne muscular dystrophy: Impacts, challenges, and opportunities. **EBioMedicine**, v. 61, p. 103032, 1 nov. 2020.
8. OTERO, D. L.; LICOURT, M. T. Clinical and genetic characterization of Duchenne Muscular Dystrophy. **SCT Proceedings in Interdisciplinary Insights and Innovations**, v. 2, p. 221–221, 3 abr. 2024.
9. PRUFER, A. et al. Update of the Brazilian consensus recommendations on Duchenne muscular dystrophy. v. 81, n. 01, p. 081–094, 1 jan. 2023.



10. ROBERTA, F. et al. DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE: UMA ANÁLISE ABRANGENTE DOS AVANÇOS DIAGNÓSTICOS, ABORDAGENS TERAPÊUTICAS E DESAFIOS CONTEMPORÂNEOS. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 10, n. 8, p. 1931–1937, 16 ago. 2024.