

Prevalência da Distrofia Muscular de Duchenne no mundo: uma revisão sistemática e metanálise

Prevalence of Duchenne Muscular Dystrophy in the world: a systematic review and meta-analysis

Prevalencia de la Distrofia Muscular de Duchenne en el mundo: una revisión sistemática y metanálisis

Recebido: 08/10/2024 | Revisado: 17/10/2024 | Aceitado: 18/10/2024 | Publicado: 23/10/2024

João Gabriel Santana Trindade

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4983-464X>

Universidade Federal de Sergipe, Brasil

E-mail: jogabrisantana@gmail.com

Airton Lima Batalha Filho

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0610-0078>

Universidade Federal de Sergipe, Brasil

E-mail: airtonlbfilho@gmail.com

Pedro Salgueiro Pereira de Castro

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8099-7026>

Universidade Federal de Sergipe, Brasil

E-mail: pedrosalgueiro7@gmail.com

Bruno Souza Santana Araujo

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7952-5445>

Universidade Federal de Sergipe, Brasil

E-mail: kewwy1234@academico.ufs.br

Bruno Lassmar Bueno Valadares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1409-4744>

Universidade Federal de Sergipe, Brasil

E-mail: brunovaladares@academico.ufs.br

Resumo

Introdução: A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma doença genética recessiva ligada ao cromossomo X e causada por mutações no gene DMD, o qual codifica a proteína distrofina. Por consequência, ocorrem lesões repetitivas da musculatura, gerando desafios na locomoção, além de complicações cardiorrespiratórias. **Objetivo:** Investigar a prevalência da DMD na população global. **Metodologia:** A busca dos estudos foi realizada com os descritores: “Duchenne Muscular Dystrophy” AND “Prevalence”, na MEDLINE-PubMed, Embase, Lilacs, SCIELO e Web of Science. Elegibilidade, triagem e extração de dados foram conduzidas por três revisores. Para a meta-análise foi utilizado o software R. **Resultados:** 2.155 estudos foram identificados no total. Destes, 2.146 artigos foram excluídos após a leitura de título, resumo e textos completos. Nove estudos (n = 21.447.765 pacientes) relataram dados sobre a prevalência de DMD em pacientes. No geral, a prevalência da distrofia foi de 1,04 a cada 10.000 indivíduos (IC 95 % 0,00 a 2,41, $I^2 = 99\%$, $p < 0,01$). Todos os pacientes com DMD eram do sexo masculino. Foi observada diferença estatística significativa na análise por subgrupo por continente, com prevalência maior na América do Norte 1,28% (IC 95 % 0,71–1,85), assim como o tipo de mutação genética do gene DMD mais comum foi deleção 78% (IC 95% 42–85). **Conclusão:** a DMD é uma doença distrófica prevalente, que está mais presente em indivíduos do sexo masculino e do continente norte-americano, sendo principalmente causada por mutação genética do tipo deleção.

Palavras-chave: Distrofia Muscular de Duchenne; Doença distrófica; Genética; Prevalência.

Abstract

Introduction: Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) is an X-linked recessive genetic disease caused by mutations in the DMD gene, which encodes the protein dystrophin. As a result, repeated muscle injuries occur, leading to challenges in mobility, as well as cardiorespiratory complications. **Objective:** To investigate the prevalence of DMD in the global population. **Methodology:** The study search was conducted using the descriptors: "Duchenne Muscular Dystrophy" AND "Prevalence", in MEDLINE-PubMed, Embase, Lilacs, SCIELO, and Web of Science. Eligibility, screening, and data extraction were conducted by three reviewers. The software R was used for the meta-analysis. **Results:** A total of 2,155 studies were identified. Of these, 2,146 articles were excluded after reading the titles, abstracts, and full texts. Nine studies (n = 21,447,765 patients) reported data on the prevalence of DMD in patients. Overall, the prevalence of dystrophy was 1.04 per 10,000 individuals (95% CI 0.00 to 2.41, $I^2 = 99\%$, $p < 0.01$). All DMD patients were male. A statistically significant difference was observed in the subgroup analysis by continent,

with a higher prevalence in North America 1.28% (95% CI 0.71–1.85), and the most common genetic mutation type in the DMD gene was deletion 78% (95% CI 42–85). Conclusion: DMD is a prevalent dystrophic disease, mainly affecting male individuals and those from the North American continent, and is primarily caused by deletion-type genetic mutations.

Keywords: Duchenne Muscular Dystrophy; Dystrophic disease; Genetics; Prevalence.

Resumen

Introducción: La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad genética recesiva ligada al cromosoma X, causada por mutaciones en el gen DMD, que codifica la proteína distrofina. Como consecuencia, se producen lesiones repetitivas en los músculos, lo que genera dificultades en la locomoción, además de complicaciones cardiorrespiratorias. **Objetivo:** Investigar la prevalencia de la DMD en la población global. **Metodología:** La búsqueda de los estudios se realizó con los descriptores: "Duchenne Muscular Dystrophy" AND "Prevalence", en MEDLINE-PubMed, Embase, Lilacs, SCIELO y Web of Science. La elegibilidad, selección y extracción de datos fueron realizadas por tres revisores. Para el metanálisis se utilizó el software R. **Resultados:** Se identificaron un total de 2.155 estudios. De estos, 2.146 artículos fueron excluidos tras la lectura de títulos, resúmenes y textos completos. Nueve estudios (n = 21.447.765 pacientes) reportaron datos sobre la prevalencia de DMD en pacientes. En general, la prevalencia de la distrofia fue de 1,04 por cada 10.000 individuos (IC 95% 0,00 a 2,41, $P = 99\%$, $p < 0,01$). Todos los pacientes con DMD eran de sexo masculino. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en el análisis por subgrupo según continente, con una prevalencia mayor en América del Norte 1,28% (IC 95% 0,71–1,85), y el tipo de mutación genética más común del gen DMD fue la delección 78% (IC 95% 42–85). **Conclusión:** La DMD es una enfermedad distrófica prevalente, que se presenta principalmente en individuos de sexo masculino y del continente norteamericano, siendo causada mayormente por una mutación genética del tipo delección.

Palabras clave: Distrofia Muscular de Duchenne; Enfermedad distrófica; Genética; Prevalencia.

1. Introdução

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma doença genética recessiva ligada ao cromossomo X e causada por mutações no gene DMD, o qual codifica a proteína distrofina. Esse gene possui uma alta taxa de mutação, sendo mais de 50% causado por herança materna portadora ou por mosaïcismo da linhagem germinativa (Bez Batti Angulski et al., 2023; Zhou et al., 2024). A patologia é caracterizada por degeneração progressiva dos músculos esqueléticos, cardíacos e respiratórios e a sua substituição por tecido fibrótico leva à perda gradual da força muscular e da capacidade motora (Angelini, 2024; Chang et al., 2023).

A ausência ou deficiência da distrofina resulta em instabilidade da membrana muscular, aumento da suscetibilidade ao dano muscular, com subsequente perda de tecido e de função muscular (Duan et al., 2021). Os primeiros sinais e sintomas da DMD são os danos músculo-esqueléticos, resultando em dificuldade de locomoção, gíngados e quedas que surgem normalmente na infância, por volta dos 2 a 5 anos de idade. Esse atraso no desenvolvimento motor impacta significativamente a vida desses indivíduos, levando progressivamente à perda da deambulação e a necessidade de uso de cadeiras de rodas (Mercuri et al., 2019; Salari et al., 2022).

Durante o desenvolvimento da doença, os danos musculares atingem o sistema respiratório, principalmente o músculo diafragmático, gerando complicações na respiração, o que pode ocasionar necessidade de ventilação externa aos pacientes (Garção et al., 2022). Ademais, o comprometimento cardíaco, caracterizado pelo aparecimento de sintomas como insuficiência e arritmias, possui progressão gradual, resultando na redução da força de contração e na cardiomiopatia dilatada. Em estágios mais desenvolvidos, as intensificações dessas complicações aumentam o risco de morte do paciente (Gandhi et al., 2024).

Apesar dos avanços no diagnóstico e no manejo clínico da DMD, ela não possui cura e, portanto, está restrita ao tratamento dos sintomas apresentados, com o uso de corticosteroides e ventilação não invasiva, a expectativa de vida desses pacientes permanece limitada (Angelini, 2024; Gandhi et al., 2024). A DMD é considerada a forma mais comum e grave das distrofias musculares, com uma prevalência global entre recém-nascidos do sexo masculino de 19,8/100.000 (Crisafulli et al., 2020). A prevalência e a variabilidade fenotípica dessa patologia em diferentes populações ainda são áreas de pesquisa de grande importância. Assim, o presente estudo tem como objetivo investigar a prevalência da DMD na população global,

analisando as diferenças entre os sexos, as regiões e tipos de mutação genética.

2. Metodologia

Protocolo de Revisão

Este estudo foi conduzido de acordo com a declaração Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Moher et al., 2009), complementada pelas diretrizes do Cochrane Collaboration Handbook, versão 6.4 (Higgins et al., 2023).

Estratégia de busca

Cinco bases de dados online foram utilizadas para busca de material de acordo com os critérios do estudo: MEDLINE-PubMed, Embase, Lilacs, SciELO e Web of Science. A busca dos estudos foi realizada na língua inglesa, com os seguintes descritores: “Duchenne Muscular Dystrophy” AND “Prevalence”.

Seleção de estudos

A busca online de títulos, resumos e textos completos dos artigos foi revisada de forma independente por um mínimo de dois revisores. Foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: estudos que avaliassem a ocorrência de DMD na população global, sem limitação de metodologia. Foram utilizados os seguintes critérios de exclusão para a seleção dos artigos: estudos fora do escopo desta revisão, artigos de revisão, metanálises, resumos, resumos de congressos, editoriais/cartas e relatos de casos.

Extração de dados

Dois revisores extraíram dados sobre o sobrenome do primeiro autor, origem geográfica dos sujeitos, tipo de mutação genética, idade do diagnóstico, taxa de mortalidade, tamanho da amostra e número de pacientes com DMD. Dados sobre o sexo e idade dos indivíduos também foram extraídos. Os dados foram resumidos pelos revisores em tabelas padronizadas. Desacordos foram resolvidos por consulta a um terceiro autor da revisão.

Avaliação de qualidade

Os estudos incluídos foram criticamente avaliados usando a lista de verificação do Instituto Joanna Briggs (JBI) para estudos de prevalência (Munn et al., 2015). A ferramenta consiste em nove perguntas projetadas para facilitar a classificação do risco de viés do estudo. Cada pergunta recebeu uma classificação de risco de viés de "sim" ou "não". Um total de quatro autores de revisão participaram da avaliação do risco de viés.

Análise estatística

Foi realizada uma meta-análise de proporções neste estudo. Utilizou-se um modelo de efeitos aleatórios para os cálculos (devido à heterogeneidade da amostra). Foi adotado um intervalo de confiança de 95% (IC 95%). A análise dos dados desta meta-análise foi realizada usando o pacote R meta (Balduzzi et al., 2019).

Para analisar a heterogeneidade entre os estudos incluídos, foi utilizado o teste Q de Cochran e a estatística I^2 de Higgins. Para o teste Q de Cochran, valores de p inferiores a 0,10 foram considerados estatisticamente significativos. Para a estatística I^2 , valores até 50% indicam heterogeneidade não significativa.

Além de analisar a prevalência de DMD na população global, foram realizadas análises de subgrupos usando a localização geográfica onde os estudos foram conduzidos como variável separadora para testar diferenças significativas entre

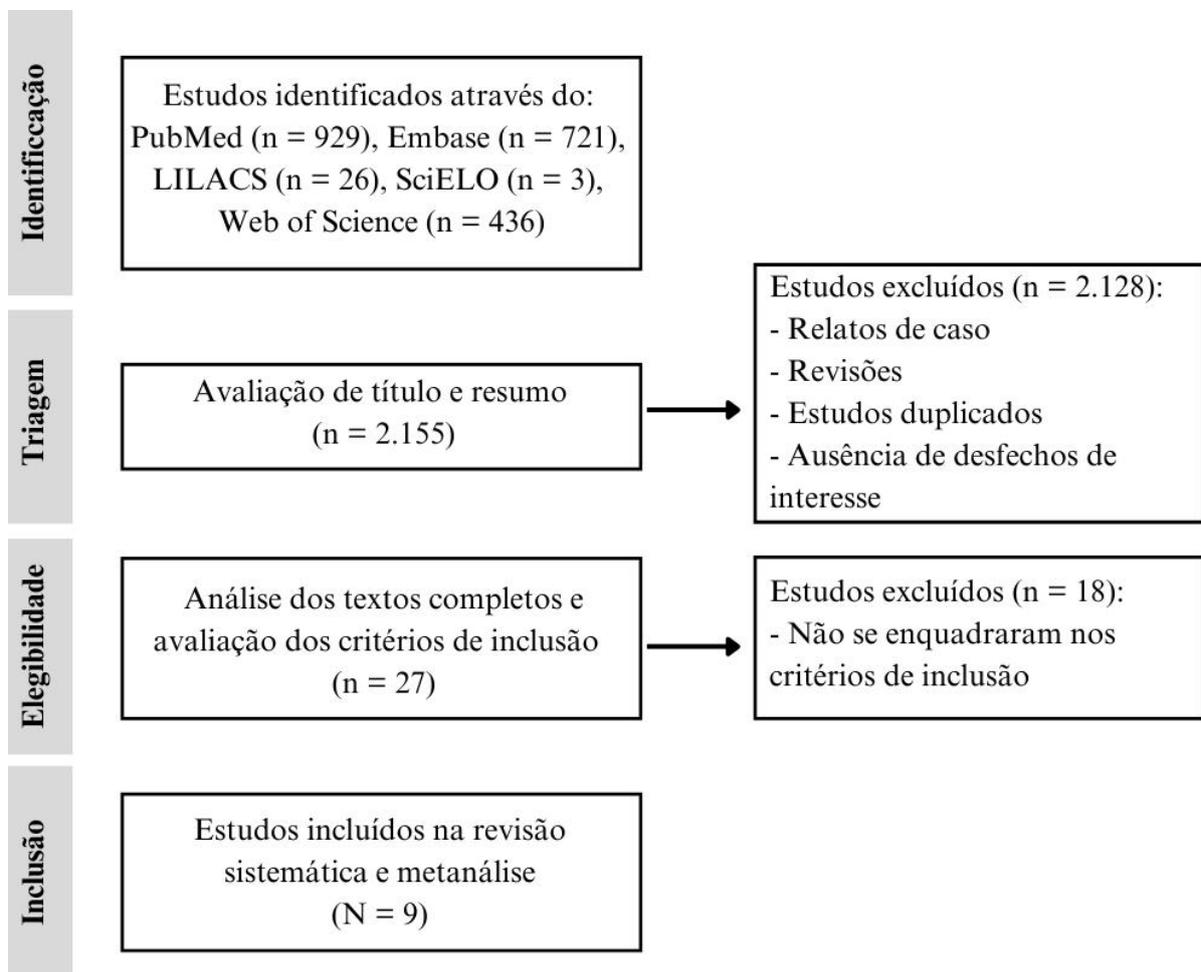
os grupos geográficos analisados nos estudos primários, como também a prevalência do tipo de mutação genética entre os pacientes com DMD.

3. Resultados

Processo de seleção dos estudos

As buscas recuperaram um total de 2.155 registros, dos quais 2.128 foram excluídos na triagem por serem relatos de casos, revisões, estudos duplicados ou porque não abordavam o desfecho de interesse. Após a revisão do texto completo, mais dezoito estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Assim, nove artigos foram incluídos na revisão sistemática e meta-análise (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção de artigos.



Fonte: Autores (2024).

Características dos estudos

No total, nove estudos foram selecionados para compor a presente revisão sistemática (El-Tallawy et al., 2005; Hughes et al., 1996; Jeppesen et al., 2003; Khedr et al., 2016; Müller et al., 2021; Norwood et al., 2009; Ramos et al., 2016; Whitehead et al., 2023; Zhang et al., 2021). A Tabela 1 mostra as características dos estudos incluídos.

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos.

| Estudo | Amostra (no. de pacientes) | Evento (no. de pacientes com DMD) | Prevalência (a cada 10.000 indivíduos) | País |
|--------------------|----------------------------|-----------------------------------|--|------------------|
| Hughes MI 1996 | 1.573.282 | 67 | 0.42 | Irlanda do Norte |
| Jeppersen J 2003 | 2.636.363 | 145 | 0.55 | Dinamarca |
| El-Tallawy HN 2005 | 52.219 | 4 | 0.76 | Egito |
| Norwood FL 2009 | 1.495.778 | 124 | 0.82 | Inglaterra |
| Khedr EM 2016 | 9.303 | 2 | 2.14 | Egito |
| Ramos E 2016 | 1.757.189 | 91 | 0.51 | EUA |
| Müller KI 2021 | 246.561 | 18 | 0.73 | Noruega |
| Zhang Y 2021 | 5.639.535 | 1.164 | 2.06 | EUA |
| Whitehead N 2023 | 8.037.535 | 720 | 0.89 | EUA |

Fonte: Autores (2024).

Avaliação do risco de viés

A Tabela 2 mostra os resultados da análise do risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão sistemática. A maioria dos estudos apresentou baixo risco de viés domínios da checklist JBI.

Tabela 2 - Resultados da avaliação da qualidade metodológica utilizando a checklist do Instituto Joanna Briggs.

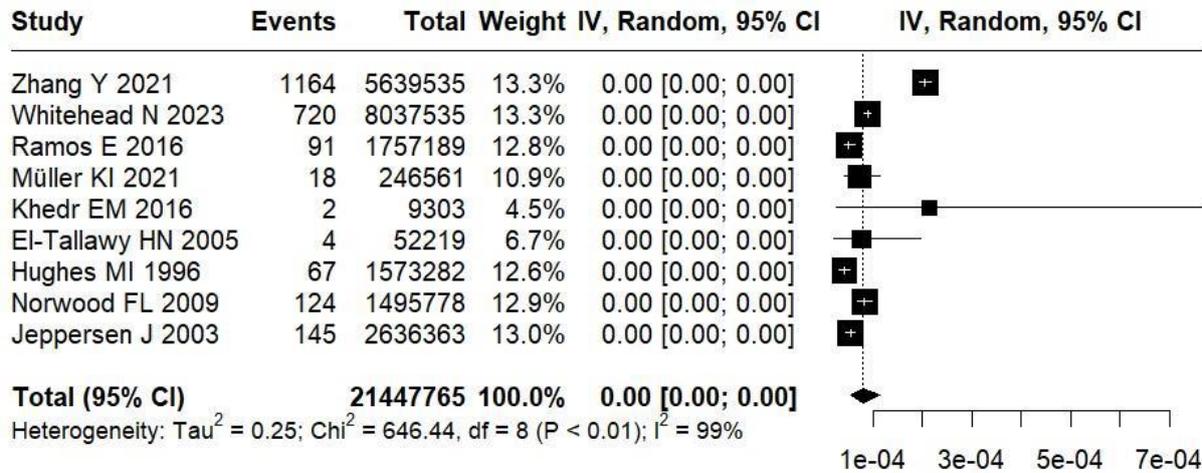
| Estudo | Domínios da ferramenta | | | | | | | | | Tipo de Estudo |
|--------------------|------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----------------|
| | 1° | 2° | 3° | 4° | 5° | 6° | 7° | 8° | 9° | |
| Hughes MI 1996 | + | + | + | + | + | - | - | - | + | Prospectivo |
| Jeppersen J 2003 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | Retrospectivo |
| El-Tallawy HN 2005 | + | - | - | + | + | + | + | + | + | Transversal |
| Norwood FL 2009 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | Prospectivo |
| Khedr EM 2016 | + | - | - | + | + | + | + | + | + | Transversal |
| Ramos E 2016 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | Retrospectivo |
| Müller KI 2021 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | Retrospectivo |
| Zhang Y 2021 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | Retrospectivo |
| Whitehead N 2023 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | Retrospectivo |

Fonte: Autores (2024).

Prevalência de DMD no mundo

Nove estudos (n = 21.447.765 pacientes) relataram dados sobre a prevalência de DMD em pacientes. No geral, a prevalência da distrofia foi de 1,04 a cada 10.000 indivíduos (IC 95 % 0,00 a 2,41, I² = 99 %, p < 0,01) (Figura 2).

Figura 2 - Gráfico em floresta para a prevalência de DMD no mundo. * Em virtude da medida de efeito possuir valores muito pequenos, o software não conseguiu apresentar os valores numéricos no gráfico em floresta.



Fonte: Autores (2024).

Prevalência de DMD em pacientes por continente

Na análise de subgrupos por região geográfica, foram observadas diferenças estatisticamente significativas (valor p para diferenças entre subgrupos < 0,01) (Tabela 3). A prevalência de DMD foi de 0,97% (IC 95 % 0,72–1,22) na África, 0,59% (IC 95 % 0,58–0,61) na Europa, 1,28% (IC 95 % 0,71–1,85) na América do Norte (Tabela 3).

Tabela 3 - Análise de subgrupos da prevalência de DMD em pacientes por continente.

| Continente | Prevalência de DMD (95 % CI) |
|---------------------------------|------------------------------|
| África | 0,97 [0,72; 1,22] |
| América do Norte | 1,28 [0,71; 1,85] |
| Europa | 0,59 [0,58; 0,61] |
| Teste da diferença de subgrupos | p < 0.01 |

Fonte: Autores (2024).

Prevalência do tipo de mutação genética em pacientes com DMD

Em relação ao tipo de mutação genética, a deleção do gene DMD foi a mais frequentemente detectada, seguida de duplicações e mutações pontuais. A prevalência de deleção foi de 78% (IC 95% 42–85) e a de duplicações foi de 12% (IC 95% 1–58). Por meio da análise de razão de chances, observou-se que os indivíduos com DMD apresentaram-se mais propensos a desenvolver essa condição por deleção (OR = 63,37 [IC 95% 0,56–716], p<0,01).

Desfechos secundários

Foi observada uma taxa de mortalidade significativa, com prevalências variando entre 0,43 e 2,15 por 10.000 indivíduos, dependendo da amostra analisada. A faixa etária média no momento do diagnóstico variou de 3 a 9 anos, com uma maior concentração de casos identificados até os 6 anos de idade. Em relação ao sexo, todos os estudos apresentaram pacientes com DMD do sexo masculino.

4. Discussão

A presente revisão sistemática e meta-análise investigou a prevalência mundial da DMD. Este estudo analisou dados de 21.447.765 pacientes em nove estudos para fornecer uma visão abrangente da prevalência, distribuição geográfica, tipos de mutação genética, relação com o sexo masculino, taxa de mortalidade e idade do diagnóstico. Foi encontrada uma prevalência de 1,04 a cada 10.000 indivíduos (IC 95 % 0,00 a 2,41, $P = 99\%$, $p < 0,01$). Observou-se diferenças significativas na prevalência de DMD entre os continentes, sendo maior na América do Norte, como também em relação ao tipo de mutação genética, sendo a deleção o tipo mais comum.

A DMD é uma doença genética grave caracterizada pela degeneração progressiva dos músculos esqueléticos e cardíacos, resultante de mutações no gene DMD, que codifica a proteína distrofina. Essa proteína é um componente importante do citoesqueleto celular e compõe o complexo distrofina-glicoproteína, responsável por ligar o citoesqueleto de actina à matriz extracelular, permitindo o estiramento mecânico, a transmissão correta da força e a contração muscular (Salari et al., 2022). Por consequência, em sua ausência ou disfunção, ao realizar alongamento da musculatura, ocorrem lesões repetitivas das fibras, levando à destruição da integridade muscular, fibrose, subsequente fraqueza progressiva e um padrão previsível de perda de padrões funcionais relacionados à tal destruição muscular (Brognia et al., 2021; Maciel et al., 2021; Zhou et al., 2024).

Dentre as consequências da DMD, a progressiva fraqueza dos músculos respiratórios, em particular o diafragma, leva a complicações respiratórias, a qual é importante causa de morte de pacientes com DMD. O estudo Garção DC et al. 2022 avaliou a correlação entre a função motora e respiratória de indivíduos com DMD, comparando indivíduos portadores dessa condição em relação a um grupo controle e evidenciou que, nos indivíduos com DMD, as funções motoras e respiratórias são reduzidas de acordo com o avanço da idade e que o desempenho funcional e as condições respiratórias estão diretamente associados. Desse modo, é evidente o quanto essa distrofia muscular impacta na vida desses indivíduos, podendo levar à morte (Garção et al., 2022).

No estudo de Crisafulli et al., 2020, foi realizada uma revisão com estudos de diversas nacionalidades, obtendo uma prevalência de 2,8 casos de DMD (IC de 95%: 1,6–4,6) por 100.000 na população geral, números que diferem expressivamente dos encontrados em nossa revisão (Crisafulli et al., 2020). No entanto, a presente metanálise encontrou uma prevalência global da DMD de 1,04 por 10.000 indivíduos (IC 95% 0,00 a 2,41). Essa diferença pode ser atribuída às diferenças metodológicas entre os estudos, assim como a quantidade de pacientes analisados. Contudo, é válido destacar a DMD como distrofia importante na população mundial e o conhecimento acerca de sua epidemiologia é fundamental.

O estudo Zhang et al., 2021 foi realizado utilizando a base de dados de vigilância epidemiológica de distrofias MD STARnet, a qual possui informações da população norte americana, incluindo brancos, negros, hispânicos e índios, e evidenciou uma prevalência de 1,92-2,48 por 10.000 homens (Zhang et al., 2021). Esse estudo apresenta uma faixa comparável com o resultado encontrado na metanálise, uma vez que os valores de prevalência foram semelhantes, entretanto, a pequena diferença encontrada pode ser explicada pela presente análise ter avaliado estudos de diversos países, com amostras bem maiores e evidenciar um panorama multinacional mais próximo da realidade.

Em análise mais detalhada, a comparação entre os continentes revelou diferenças significativas. A prevalência foi maior na América do Norte e menor na Europa. Segundo os estudos Orso et al. 2023, a prevalência da distrofia muscular na população italiana foi de 1,7–3,4 casos por 100.000 (Orso et al., 2023). Contudo, esse resultado foi menor do encontrado pelo estudo da distrofina na população norte-americana de Zhang et al. 2021 (Zhang et al., 2021). Essas diferenças entre os resultados encontrados entre a população europeia e norte-americana foram observadas de modo semelhante nesta revisão, refletindo diferenças nos parâmetros de diagnóstico e no registro de dados e, possivelmente, fatores genéticos populacionais que influenciam a manifestação e detecção da doença.

O gene DMD é um dos maiores genes humanos, sendo altamente suscetível a mutações que levam a essa doença (Aartsma-Rus et al., 2016). O estudo Zhao et al., 2024 utilizou dados de 2.097 pacientes chineses com distrofinopatia, sendo 1.703 casos de DMD evidenciou que as deleções e duplicações são as principais mutações encontradas, com 66,6% para deleções e 10,7% para duplicações. Esse estudo ainda destaca a importância do diagnóstico genético preciso para o manejo clínico da DMD e para o desenvolvimento de terapias direcionadas pois, na população estudada, cerca de 23% dos afetados possuíam histórico familiar (Zhao et al., 2021). Esses dados corroboram com o que foi encontrado na metanálise, em que a prevalência de mutação por deleção de 78% (IC 95% 42–85), e a de mutação por duplicações foi 12% (IC 95% 1–58), evidenciando que as deleções constituem a principal causa de ausência ou insuficiência da proteína distrofina, resultando na disfunção muscular.

Dentre os pacientes incluídos nos estudos analisados, todos que apresentaram DMD eram do sexo masculino, o que reflete a natureza genética da DMD, uma doença ligada ao cromossomo X. Devido à herança recessiva ligada ao X, os homens são muito mais vulneráveis à manifestação da doença, enquanto mulheres portadoras são afetadas apenas em cerca de 20% dos casos, exibindo sintomas mais leves em relação aos masculinos devido à inativação do cromossomo X (Eisen et al., 2019). Contudo, há relatos na literatura de casos de mulheres que desenvolveram DMD, embora seja uma condição muito rara, como no estudo de Werneck LC et al. 1988, que relatou o caso de menina que apresentava distrofia muscular progressiva pseudo-hipertrófica de Duchenne, cuja investigação genética revelou causa genética por translocação cromossômica (Werneck et al., 1988).

A DMD é uma doença progressiva e fatal. No estudo de Rall S et al. 2012, foi realizado uma coorte com 94 pacientes, buscando determinar a sobrevivência em uma população de pacientes alemães com DMD. Foi encontrada sobrevivência mediana de 24,0 anos em pacientes confirmados por testes moleculares e de 27 anos em pacientes ventilados, refletindo a natureza debilitante e as complicações associadas à doença, como insuficiência respiratória e cardiomiopatia (Rall & Grimm, 2012). Pacientes com DMD frequentemente desenvolvem complicações cardiovasculares e pulmonares que acabam por levar ao óbito (Mercuri et al., 2019). Esses dados destacam a mortalidade precoce, geralmente entre o final da adolescência e a terceira década de vida, mesmo com os avanços no tratamento.

A faixa etária no diagnóstico variou de 3 a 9 anos, com uma maior concentração de casos diagnosticados até os 6 anos de idade (Bushby et al., 2010). Este achado é consistente com a literatura existente, que mostra que os primeiros sinais de fraqueza muscular frequentemente surgem nos primeiros anos de vida, sendo o diagnóstico comumente confirmado antes dos 6 anos. A detecção precoce é crucial para implementar intervenções que possam retardar a progressão da doença (Aartsma-Rus et al., 2016; Takeshima et al., 2010).

Limitações do Estudo

Em virtude da medida de efeito possuir valores muito pequenos, o software não conseguiu apresentar os valores numéricos no gráfico floresta. Além disso, devido à escassez de estudos, não foi possível calcular a prevalência de DMD em todos os continentes e com todos os tipos de mutação genética.

5. Conclusão

Esta revisão sistemática e meta-análise mostrou que DMD é uma complicação comum em pacientes, sendo uma doença devastadora com implicações significativas para a qualidade de vida e expectativa de vida dos pacientes. Os resultados apontaram maior prevalência de DMD no continente norte americano. O tipo de mutação genética mais prevalente foi por deleção. Além disso, a relação com o sexo masculino é consistente com a fisiopatologia da doença. O diagnóstico precoce e o manejo das complicações associadas, como insuficiência respiratória e problemas cardíacos, continuam sendo fundamentais

para melhorar o prognóstico desses pacientes.

Referências

- Aartsma-Rus, A., Ginjaar, I. B., & Bushby, K. (2016). The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Medical Genetics*, 53(3), 145–151.
- Angelini, C. (2024). Duchenne muscular dystrophy: Diagnosis and perspective of treatment. *Journal of Translational Genetics and Genomics*, 8(2), 244–248.
- Balduzzi, S., Rücker, G., & Schwarzer, G. (2019). How to perform a meta-analysis with R: A practical tutorial. *Evidence Based Mental Health*, 22(4), 153–160.
- Bez Batti Angulski, A., Hosny, N., Cohen, H., Martin, A. A., Hahn, D., Bauer, J., & Metzger, J. M. (2023). Duchenne muscular dystrophy: Disease mechanism and therapeutic strategies. *Frontiers in Physiology*, 14, 1183101.
- Brogna, C., Cristiano, L., Verdolotti, T., Norcia, G., Ficociello, L., Ruiz, R., Coratti, G., Fanelli, L., Forcina, N., Petracca, G., Chieppa, F., Tartaglione, T., Colosimo, C., Pane, M., & Mercuri, E. (2021). Longitudinal Motor Functional Outcomes and Magnetic Resonance Imaging Patterns of Muscle Involvement in Upper Limbs in Duchenne Muscular Dystrophy. *Medicina*, 57(11), 1267.
- Bushby, K., Finkel, R., Birnkrant, D. J., Case, L. E., Clemens, P. R., Cripe, L., Kaul, A., Kinnett, K., McDonald, C., Pandya, S., Poysky, J., Shapiro, F., Tomezsko, J., & Constantin, C. (2010). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: Diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *The Lancet Neurology*, 9(1), 77–93.
- Chang, M., Cai, Y., Gao, Z., Chen, X., Liu, B., Zhang, C., Yu, W., Cao, Q., Shen, Y., Yao, X., Chen, X., & Sun, H. (2023). Duchenne muscular dystrophy: Pathogenesis and promising therapies. *Journal of Neurology*, 270(8), 3733–3749.
- Crisafulli, S., Sultana, J., Fontana, A., Salvo, F., Messina, S., & Trifirò, G. (2020). Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: An updated systematic review and meta-analysis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15(1), 141.
- Duan, D., Goemans, N., Takeda, S., Mercuri, E., & Aartsma-Rus, A. (2021). Duchenne muscular dystrophy. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 13.
- Eisen, B., Ben Jehuda, R., Cuttitta, A. J., Mekies, L. N., Shemer, Y., Baskin, P., Reiter, I., Willi, L., Freimark, D., Gherghiceanu, M., Monserrat, L., Scherr, M., Hilfiker-Kleiner, D., Arad, M., Michele, D. E., & Binah, O. (2019). Electrophysiological abnormalities in induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes generated from Duchenne muscular dystrophy patients. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(3), 2125–2135.
- El-Tallawy, H. N., Khedr, E. M., Qayed, M. H., Helliwell, T. R., & Kamel, N. F. (2005). Epidemiological Study of Muscular Disorders in Assiut, Egypt. *Neuroepidemiology*, 25(4), 205–211.
- Gandhi, S., Sweeney, H. L., Hart, C. C., Han, R., & Perry, C. G. R. (2024). Cardiomyopathy in Duchenne Muscular Dystrophy and the Potential for Mitochondrial Therapeutics to Improve Treatment Response. *Cells*, 13(14), 1168.
- Garção, D. C., Andrade, P., Santos, T. D. O., Silva, R. P. D., Santos, V. F. D., Déda, A. V., Nascimento, J., Oliveira, J. S. D., Fraga, B. P., & Moreira, O. S. M. (2022). Correlação da função motora e respiratória de indivíduos com distrofia muscular de Duchenne. *Research, Society and Development*, 11(9), e32411930701.
- Higgins, J. (2023). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023).
- Hughes, M. I., Hicks, E. M., Nevin, N. C., & Patterson, V. H. (1996). The prevalence of inherited neuromuscular disease in Northern Ireland. *Neuromuscular Disorders*, 6(1), 69–73.
- Jeppesen, J., Green, A., Steffensen, B. F., & Rahbek, J. (2003). The Duchenne muscular dystrophy population in Denmark, 1977–2001: Prevalence, incidence and survival in relation to the introduction of ventilator use. *Neuromuscular Disorders*, 13(10), 804–812.
- Khedr, E. M., Fawi, G., Abbas, M. A.-A., Abo El-Fetoh, N., Zaki, A. F., Gamea, A., & Al Attar, G. (2016). Prevalence of neuromuscular disorders in Qena governorate/Egypt: Population-based survey. *Neurological Research*, 38(12), 1056–1063.
- Maciel, F. K. D. L., Santos, A. L. Y. D. S., & Sá, C. D. S. C. D. (2021). Responsiveness of upper limb scales and trunk control for the evolution of patients with duchenne muscular dystrophy. *Revista Paulista de Pediatria*, 39, e2020045.
- Mercuri, E., Bönnemann, C. G., & Muntoni, F. (2019). Muscular dystrophies. *The Lancet*, 394(10213), 2025–2038.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & The PRISMA Group. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097.
- Müller, K. I., Ghelue, M. V., Lund, I., Jonsrud, C., & Arntzen, K. A. (2021). The prevalence of hereditary neuromuscular disorders in Northern Norway. *Brain and Behavior*, 11(1), e01948.
- Munn, Z., Moola, S., Lisy, K., Riitano, D., & Tufanaru, C. (2015). Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, 13(3), 147–153.
- Norwood, F. L. M., Harling, C., Chinnery, P. F., Eagle, M., Bushby, K., & Straub, V. (2009). Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: In-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain*, 132(11), 3175–3186.
- Orso, M., Migliore, A., Polistena, B., Russo, E., Gatto, F., Monterubbianesi, M., d'Angela, D., Spandonaro, F., & Pane, M. (2023). Duchenne muscular dystrophy in Italy: A systematic review of epidemiology, quality of life, treatment adherence, and economic impact. *PLOS ONE*, 18(6), e0287774.

- Rall, S., & Grimm, T. (2012). Survival in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myologica: Myopathies and Cardiomyopathies: Official Journal of the Mediterranean Society of Myology*, 31(2), 117–120.
- Ramos, E., Conde, J. G., Berrios, R. A., Pardo, S., Gómez, O., & Mas Rodríguez, M. F. (2016). Prevalence and Genetic Profile of Duchene and Becker Muscular Dystrophy in Puerto Rico. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 3(2), 261–266.
- Salari, N., Fatahi, B., Valipour, E., Kazeminia, M., Fatahian, R., Kiaei, A., Shohaimi, S., & Mohammadi, M. (2022). Global prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 17(1), 96.
- Takeshima, Y., Yagi, M., Okizuka, Y., Awano, H., Zhang, Z., Yamauchi, Y., Nishio, H., & Matsuo, M. (2010). Mutation spectrum of the dystrophin gene in 442 Duchenne/Becker muscular dystrophy cases from one Japanese referral center. *Journal of Human Genetics*, 55(6), 379–388.
- Werneck, L. C., Lemos, S. M. L., & Magdalena, N. (1988). Distrofia muscular de Duchenne em menina com translocação cromossômica. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 46(4), 401–405.
- Whitehead, N., Erickson, S. W., Cai, B., McDermott, S., Peay, H., Howard, J. F., Ouyang, L., & the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking and Research Network. (2023). Sources of variation in estimates of Duchenne and Becker muscular dystrophy prevalence in the United States. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 18(1), 65.
- Zhang, Y., Mann, J. R., James, K. A., McDermott, S., Conway, K. M., Paramsothy, P., Smith, T., Cai, B., & the MD STARnet. (2021). Duchenne and Becker Muscular Dystrophies' Prevalence in MD STARnet Surveillance Sites: An Examination of Racial and Ethnic Differences. *Neuroepidemiology*, 55(1), 47–55.
- Zhao, C., Zhang, N., Shrestha, N., Liu, H., Ge, M., & Luo, F. (2021). Dexamethasone as a ropivacaine adjuvant to pre-emptive incision-site infiltration analgesia in pediatric craniotomy patients: A prospective, multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Paediatric Anaesthesia*, 31(6), 665–675.
- Zhou, Y., Zhang, C., Xiao, W., Herzog, R. W., & Han, R. (2024). Systemic delivery of full-length dystrophin in Duchenne muscular dystrophy mice. *Nature Communications*, 15(1), 6141.