

CUIDADOS COM A PESSOA COM DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE: REVISANDO AS RECOMENDAÇÕES

REVIEWING RECOMMENDATIONS TO DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY MANAGEMENT

Fortes, Clarisse Pereira Dias Drumond¹; Koiller, Luiza Mendez; Araújo², Alexandra Pruber Queiroz Campos³

RESUMO

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é doença genética ligada ao X e afeta 1 a cada 3.600-6.000 nascidos vivos. Trata-se de doença progressiva e incapacitante, causada por mutações no gene da distrofina, levando à necrose das fibras musculares. A história natural da doença é de perda da marcha por volta de 13 anos de idade e, sem tratamento, morte antes dos 20 anos por complicações cardiorrespiratórias. Atualmente não há tratamento curativo disponível. As principais recomendações de manejo e cuidado na DMD, visando melhora da qualidade de vida foram publicadas entre 2009 e 2010. O objetivo deste trabalho é estudar o estado da arte destas recomendações. Realizada revisão de literatura com busca sistemática nas bases Pubmed e a BIREME, entre os anos de 2009 e 2016, com chaves de busca (consensus OR guideline OR recommendation) AND (Duchenne OR muscular dystrophy OR neuromuscular disease) e (Protocolo + Duchenne), (Recomendação + Duchenne) e (Consenso + Duchenne). Dos 1.032 artigos encontrados, 32 preencheram todos os critérios de elegibilidade para a revisão, contendo recomendações sobre diagnóstico⁵, corticoterapia¹, manejos ortopédico², cardíaco⁵, respiratório¹⁴ e cirúrgico¹, além de recomendações gerais³ e sobre qualidade de vida¹. Após a cuidadosa leitura e coleta de informações, concluímos que apesar dos vários trabalhos posteriores ao consenso, as recomendações ali contidas permanecem atuais, mas há potenciais acréscimos que deveriam ser considerados em uma nova reunião de consenso.

Palavras-Chaves (DeCS): Revisão do Estado da Arte, Terapêutica, Assistência Integral à Saúde, Distrofia Muscular de Duchenne

ABSTRACT

Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) is a genetic condition, X-related, affecting 1 in 3.600-6.000 births. Is a progressive and handicapping disease, caused by mutations in dystrophin gene, leading to muscle fibers necrosis. Duchenne's natural history is of walking loss about age of 13 and, if no treatment is offered, death due the second decade of life, caused by cardiac and respiratory complications. At the moment, no curative treatment is available. The most important recommendations about DMD management and care were published between 2009 and 2010, as an international consensus organized by American CDC. The purpose of this article is to highlight the state-of-art of these recommendations. We reviewed, using a systematic searching approach, Pubmed and BIREME resources, within 2009 and 2016, using searching keys (consensus OR guideline OR recommendation) AND (Duchenne OR muscular dystrophy OR neuromuscular disease) in pubmed and (Protocolo + Duchenne), (Recomendação + Duchenne), (Consenso + Duchenne) in BIREME. Within total of 1.032 articles initially found, 32 were fully accepted to be reviewed, with recommendations about diagnosis⁵, steroid therapy¹, orthopedic², cardiac⁵, respiratory¹⁴ and surgical managements¹. In addition,³ contained general recommendations and¹ was about quality of life. After careful reading and information extraction, we concluded that 2010 consensus recommendations remain valid, but there are possible updates that should be considered in a new consensus work.

Key-Words (MeSH): Review Literature as Topic, Therapeutics, Comprehensive Health Care, Muscular Dystrophy, Duchenne

¹Médica neuropediatra, aluna de doutorado no IPPMG/ UFRJ

²Aluna de Graduação em Medicina, Programa de Iniciação Científica FM/ UFRJ

³Médica neuropediatra, Professora associada do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFRJ

INTRODUÇÃO

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é doença genética ligada ao X e estima-se que afeta 1 a cada 3.600-6.000 nascidos vivos¹. É causada por mutações no gene da distrofina, levando à acentuada ou completa ausência da proteína distrofina, que, presente no sarcolema das fibras musculares, é essencial na função contrátil e na proteção da fibra muscular em relação aos danos causados pela contração e consequente necrose¹.

A DMD caracteriza-se clinicamente por sinais de fraqueza da musculatura proximal (presença de sinal de Gowers, marcha gingada e pseudohipertrofia de panturrilhas) e, laboratorialmente, por CPK aumentada, secundária à destruição das fibras musculares².

Apesar de clínica presente desde os primeiros anos de vida, com atraso de aquisição de marcha, quedas frequentes, dificuldade em subir e descer escadas, o diagnóstico é feito predominantemente na idade de 5 anos, quando os sintomas são mais evidentes².

Por tratar-se de doença progressiva, com o passar dos anos, há envolvimento da musculatura cardíaca e respiratória, conferindo alta morbidade por acometimento destes sistemas. A história natural da doença é de perda da marcha por volta de 13 anos de idade. Sem tratamento, morte é desfecho esperado antes dos 20 anos por complicações cardiorrespiratórias².

Atualmente não há tratamento curativo disponível

e o único tratamento efetivo na redução da velocidade da doença é o uso de corticóides, prática que mudou a história natural da doença². Além do uso de corticóide, há na literatura várias recomendações sobre suporte, manejo e cuidados na DMD, visando não a cura, mas, principalmente, melhor qualidade de vida. As principais recomendações de manejo e cuidado na DMD, seguidas atualmente em todo mundo, foram publicadas entre 2009 e 2010 por um grupo de especialistas reunidos pelo CDC (Center of Disease Control) norte-americano^{3,4}. Essas recomendações são divididas em 8 domínios de manejo: (1) ortopédico, (2) psicossocial, (3) cardíaco, (4) respiratório, (5) gastrointestinal/ nutricional e da deglutição/fala, (6) da corticoterapia, (7) de diagnóstico e (8) da reabilitação.

Nesta última década houve crescente avanço das pesquisas relacionadas à Distrofia Muscular de Duchenne, buscando novos caminhos de compreensão da doença e de tratamento. O objetivo desta revisão é entender o estado da arte das recomendações sobre o manejo dos cuidados oferecidos ao paciente com DMD, tendo como referência o consenso publicado pelo grupo de Bushby entre 2009 e 2010 somado a artigos de recomendações/protocolo/consenso publicados a este respeito após 2010.

METODOLOGIA

Para esta revisão, utilizamos a metodologia adaptada dos Pareceres Técnico-Científicos⁵. Trata-se de busca

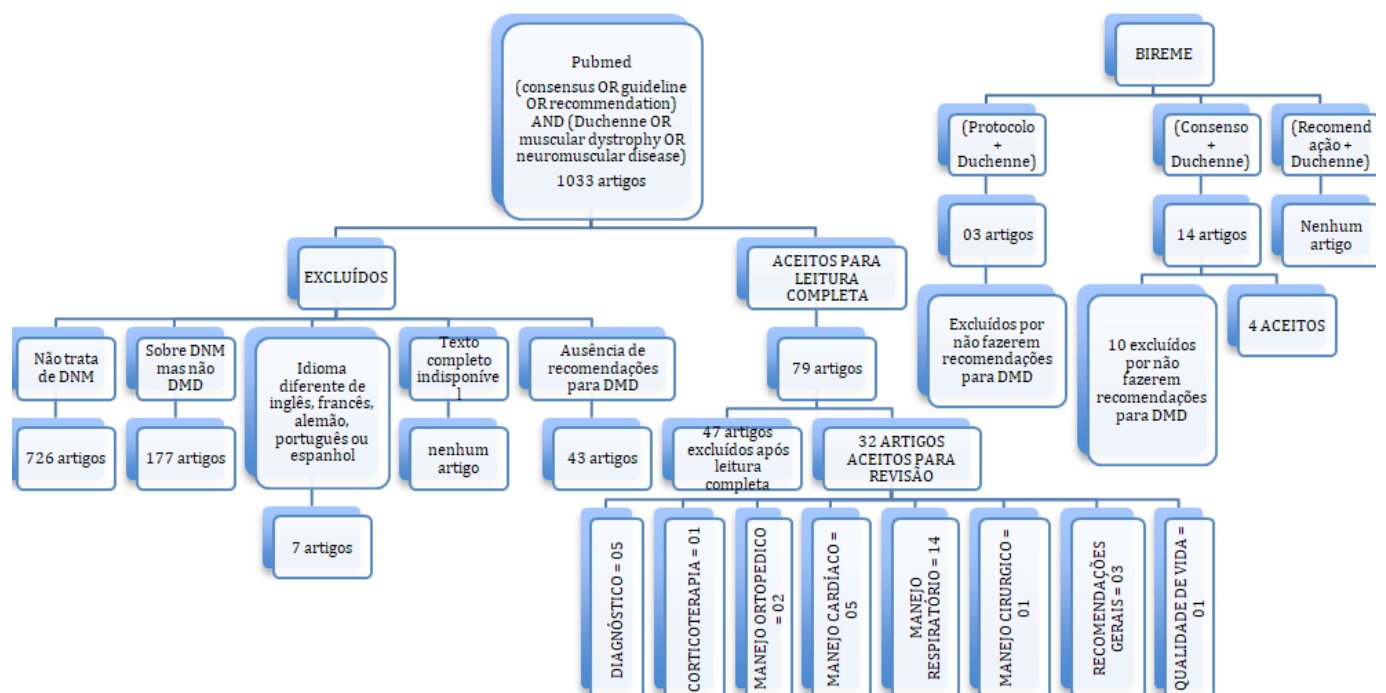


Figura 1: Processo de Busca e Seleção dos Artigos de Revisão

sistemática numa revisão de literatura simples, visando o estado da arte do assunto. Assim, garante-se a inclusão de um maior número de trabalhos potencialmente úteis para a revisão. O manual descrevendo toda a metodologia proposta é disponível na internet em http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/elaboracao_pareceres_tecnico_cientifico.pdf.

As bases de dados pesquisadas foram a Pubmed e a BIREME, a primeira por se tratar da mais importante base de dados em saúde em língua estrangeira e a segunda por ser a mais importante base em saúde de países latinos, incluindo o Brasil. A pesquisa na Pubmed foi realizada em 03 de janeiro de 2016 utilizando a chave de busca (consensus OR guideline OR recommendation) AND (Duchenne OR muscular dystrophy OR neuromuscular disease). A pesquisa na BIREME foi realizada na mesma data com a chave de busca (Protocolo + Duchenne) OR (Recomendação + Duchenne) OR (Consenso + Duchenne). Como nenhum artigo foi encontrado com esta chave, esta foi desmembrada em três chaves diferentes: (Protocolo + Duchenne), (Recomendação + Duchenne) e (Consenso + Duchenne).

Os artigos encontrados foram avaliados por título e resumo. Foram excluídos os artigos publicados que (1) não tratavam de doença neuromuscular (DNM), (2) tratavam de DNM mas não de DMD, (3) tratavam de DMD mas em idioma diferente de inglês, francês, alemão, português ou espanhol, (4) tratavam de DMD, mas texto completo não estava disponível para leitura ou (5) tratavam de DMD, mas com foco diferente de recomendações de cuidado. Também foram excluídos os artigos anteriores ao ano de 2009, por entendermos que o que neles havia de importante já estava sintetizado nas recomendações feitas pelo brilhante trabalho do grupo tarefa em DMD reunido em 2009 pelo CDC^{3,4}.

RESULTADOS

A pesquisa na base Pubmed resultou em 1.032 artigos posteriores ao ano de 2009. Destes, a partir da análise dos títulos, 726 artigos foram excluídos por não tratarem de DNM, 177 artigos foram excluídos por não focar em DMD, 7 foram excluídos por estarem escritos em idioma diferente de inglês, francês, alemão, português ou espanhol e 43 trabalhos foram excluídos por, apesar de ter a DMD como objeto principal, não tinham recomendações para o cuidado do paciente. Foram aceitos, portanto 79 artigos para revisão com leitura do artigo completo. Já na pesquisa

Quadro 1: Revisão das recomendações sobre Diagnóstico e Corticoterapia de DMD (2009-2016)^{3,6,7,8,12}

Diagnóstico
<p>Suspeitar quando atraso de marcha até os 16-18 meses; sinal de Gowers (em qualquer idade, especialmente se <5 anos); em famílias com história de DMD, qualquer suspeita de função muscular anormal; ou em pacientes com aumento inexplicável de CPK³</p> <p>No caso de suspeita, solicitar CPK³</p> <p>Se CPK notadamente aumentada, solicitar pesquisa molecular de deleção do gene da distrofina ou biópsia muscular³</p> <p>Mesmo que a biópsia seja compatível com o diagnóstico de DMD, solicitar o teste molecular³</p>
<p>Se atraso do desenvolvimento ou enzimas hepáticas aumentadas, solicite dosagem de CPK⁶</p> <p>Se pacientes do sexo masculino apresentarem CK alta (CK>800), solicitar pesquisa genética completa para DMD⁸</p> <p>Discuta com a mãe as opções de testagem para portadora e as opções de técnicas de fertilidade, além de testagem para outros membros da família⁸</p>
<p>Recomenda-se triagem de DMD neonatal, com dosagem de CPK em papel filtro⁹</p>
<p>Recomenda-se pesquisa genética na suspeita de DMD em acréscimo às recomendações de consenso (2009): mulheres aparentadas com caso índice; portadoras sintomáticas (mulheres com clínica, mesmo sem homem afetado na família); pré-natal/ préimplantacional para fetos masculinos com mutação familiar previamente conhecida⁷</p>
Corticoterapia
<p>Regime preferencialmente diário³</p> <p>Prednisona 0,75mg/kg/dia ou Deflazacort 0,9mg/kg/dia (se fatores de risco para obesidade ou problemas comportamentais)³</p> <p>Iniciar na fase de <i>plateau</i>/ declínio³</p> <p>Manter após perda da deambulação³</p> <p>Usar de medidas alternativas/ suspender se efeitos colaterais importantes³</p> <p>Monitorar efeitos colaterais³</p>
<p>Discutir, antes dos 3 anos de idade ou o mais precocemente possível, os benefícios e possíveis efeitos colaterais⁸</p>
<p>Após a perda da marcha, reduzir dose (0,3-0,6 mg/kg/dia de prednisona ou deflazacort)¹²</p> <p>Seguimento proposto: densitometria óssea e radiografia anuais; se fraturas patológicas relacionadas ao consumo crônico de esteróide, considerar bisfosfonatos IV¹²</p> <p>Avaliação de reabilitação a cada quatro a seis meses¹²</p> <p>Uma vez iniciado CTC, consulta médica mensal para ajuste de dose, avaliação de tolerância, resposta e adesão, vigilância da pressão arterial, peso e altura, integração do trabalho dos diferentes especialistas, além da solicitação de novos exames laboratoriais a cada três meses durante os primeiros seis meses e depois semestralmente¹²</p> <p>Os pacientes devem ser avaliados periodicamente por nutricionista: se ganho ponderal > 20% do peso normal para a altura num período de 12 meses, deve-se diminuir a dose de prednisona para 0,5 mg/kg/dia; se após 3-4 meses mantiver o ganho de peso, diminuir para 0,3 mg/kg/dia; se ainda assim mantiver ganho, considerar suspensão do CTC¹²</p> <p>Recomenda-se vigilância oftalmológica anual (risco de catarata)¹²</p>

feita através da BIREME, a chave de busca (Protocolo + Duchenne) revelou 3 artigos, todos excluídos por não fazer recomendações para a DMD. A chave (Recomendação + Duchenne) não retornou nenhum artigo e a (Consenso + Duchenne) mostrou 14 artigos, dos quais 4 foram aceitos, mas já haviam sido encontrados na busca pelo Pubmed, e 10 foram excluídos por também não fazerem recomendações para DMD.

Quadro 2: Revisão das recomendações sobre Manejo Psicossocial e Ortopédico na DMD (2009-2016)^{3,8,13}

Manejo Psicossocial
<p>Psicoterapia: Treinamento para o manejo parental (comportamentos externalizantes), terapia individual (comportamentos internalizantes), terapia de grupo (déficits de habilidades sociais), terapia de família (conflitos familiares), Análise Comportamental Aplicada (ABA) quando transtorno de espectro autista associado³</p> <p>Farmacoterapia: Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (se depressão, ansiedade, TOC); Estabilizadores de Humor (se agressividade) e Psicoestimulantes (se TDAH)³</p> <p>Orientar comunidade escolar sobre DMD; treinamento de habilidades sociais; estimular prática de esportes adaptados, colônias de férias, atividades artísticas, equoterapia, hidroterapia, uso de cães acompanhantes, atividades na natureza, internet/ salas de chat; promover independência do paciente³</p> <p>Avaliação neuropsicológica ao diagnóstico e antes da escolarização; oferecer programa educacional diferenciado; avaliação contínua de possíveis dificuldades para imediata intervenção³</p> <p>Eleger um coordenador de cuidado, serviço de <i>homecare</i> (quando impossibilidade de deslocamento); formulação de plano de transição, atenção aos cuidados paliativos³</p>
<p>Procure por desordens emocionais, comportamentais, cognitivas e de ajuste, e isolamento social no paciente e em seus familiares a cada visita⁸</p>
Manejo Ortopédico
<p>Nas fases deambulantes, por observação clínica e o Rx de coluna só está indicado em caso de escoliose. Nas fases não-deambulantes, indicada observação a cada consulta e Radiografia sentado, em AP e perfil, de toda coluna espinal. O Rx em AP está indicado anualmente se curvaturas menores que 15-20° e semestral se >20°, independentemente do uso de CTC, até a maturidade esquelética; suporte para simetria espinal/pélvica e extensão espinal pelo sistema de assento da cadeira de rodas³</p> <p>Fraturas de MMII em pacientes deambulantes devem ser tratadas com fixação interna; uso de tala ou gesso numa fratura é necessário para o não-deambulante³</p> <p>Monitorização laboratorial: cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, 25-OH vitamina D (na primavera ou bianual), magnésio e PTH (SANGUE); cálcio, sódio e creatinina (URINA)³</p> <p>Imagem: DEXA scan (a partir de 3 anos, no início do CTC; repetir anualmente nos pacientes de risco: história de fraturas, em uso crônico de CTC ou DEXA Z score <-2); Radiografia de Coluna (se cifose escoliose ou lombalgia); Pesquisa de Idade Óssea (avaliar falha de crescimento, com ou sem CTC)³</p> <p>Suplementação: Vitamina D (necessária na deficiência comprovada; considerar quando níveis não mantidos); Cálcio (avaliar ingestão e suplementação, conduzidas pelo nutricionista); Bifosfonatos (indicados IV para as fraturas vertebrais; uso VO como tratamento ou profilaxia é controverso)³</p>
<p>Avalie a coluna vertebral para escoliose a cada visita⁸</p>
<p>Os pacientes com escoliose devem ser informados sobre a incerteza dos benefícios e potenciais riscos da cirurgia para escoliose¹³</p>

O processo de seleção dos artigos selecionados para esta revisão está resumido na figura 1.

Dos 79 artigos inicialmente aceitos para leitura completa, foram excluídos 47 trabalhos por não fazerem recomendações no manejo do paciente com Distrofia Muscular de Duchenne. Dos 32 artigos restantes, foram extraídas suas respectivas recomendações para o cuidado na DMD, separando-as nas oito áreas de atenção propostas pelo grupo tarefa liderado por Bushby em 2009 e 2010^{3,4}. Foram selecionados 5 artigos com recomendações sobre diagnóstico, 1 artigo sobre corticoterapia, 2 artigos sobre manejo ortopédico, 5 artigos sobre manejo cardíaco e 14 artigos sobre manejo respiratório. Além dessas categorias,

foram criadas para esta revisão as de Qualidade de Vida e Manejo Cirúrgico, uma vez que foram encontradas recomendações sobre estes importantes aspectos. Foram ainda incluídos 3 artigos com recomendações gerais, incluindo as duas partes do consenso de Bushby^{3,4}.

Em relação ao diagnóstico (Quadro 1), percebe-se uma preocupação crescente com o diagnóstico precoce, com proposta de incluir a DMD na triagem neonatal⁶ e com o diagnóstico pré-natal e pré-implantacional⁷. Nota-se também maior atenção ao diagnóstico de portadoras femininas^{7,8}. Outro aspecto relevante é o papel cada vez maior das técnicas de diagnóstico molecular em detrimento da biópsia muscular^{7,8,9}. As publicações de Fuglsang-Fredriksen¹⁰ e Abbs¹¹ fazem sugestões sobre boa prática laboratorial, com recomendações técnicas e não clínicas.

Às recomendações de corticoterapia feitas por Bushby³, acrescenta-se detalhamento da vigilância de efeitos colaterais por Vázquez-Cárdenas¹² e a recomendação de início precoce por Kinnett⁸ (Quadro 1). Quanto ao manejo psicossocial, as recomendações encontradas em Kinnett⁸ corroboram às de Bushby³, destacando a necessidade de busca ativa a cada visita de possíveis desordens neste domínio (Quadro 2).

Em relação às recomendações ortopédicas (Quadro 2), Kinnett⁸ acrescentou () ao consenso³ a necessidade de intensificação da vigilância da escoliose, recomendando a avaliação da coluna vertebral a cada visita. Revisão sistemática publicada pela Cochrane, recomenda que os pacientes devam ser informados sobre a incerteza dos benefícios e potenciais riscos da cirurgia para escoliose, uma vez que não encontrou evidência de efetividade do procedimento¹³.

Às recomendações de reabilitação propostas por Bushby³ não se acrescentam novidades. Kinnett⁸ ratifica as recomendações do consenso³, destacando o papel do fisiatra, fisioterapeuta e do terapeuta ocupacional, e a necessidade de avaliações especializadas a cada 4 a 6 meses (Quadro 3).

O manejo respiratório foi o domínio que reuniu o maior número de artigos nesta revisão, totalizando 14 publicações. A Quadro 3 resume os acréscimos às recomendações de consenso³ extraídos dos artigos revisados. De uma forma geral, os artigos posteriores ao consenso confirmam as suas recomendações, destacando especificidades do manejo como a necessidade de tratar agressiva e precocemente infecções de vias aéreas^{8,14,15}, precaução na

Quadro 3: Revisão das recomendações sobre Reabilitação na DMD (2009-2016)^{3,8,14,15,16,17,18}

Sobre a Reabilitação
<p>Alongamento pode ser ativo, ativo-assistido, passivo; atenção ao posicionamento, órteses e aparelhos para ortostase; frequência de 4-6x/semana (casa e/ou clínica)³</p> <p>Programas de ortostase são recomendados à medida que se perde a deambulação³</p> <p>Intervenção cirúrgica para contraturas tem indicação individualizada³</p> <p>Em relação às calças, a órtese tornozelo-pé está contraindicada na fase deambulante; órtese joelho-tornozelo-pé pode prolongar tempo de marcha na fase deambulante tardia³</p> <p>Na fase deambulante precoce, um aparelho para mobilidade leve e manual está indicado para longas distâncias; na fase deambulante tardia, indicada cadeira ultraleve manual com assento e encosto sólidos, assento para suportar simetria espinhal, alinhamento neutro de MMII e descansos móveis para os pés; na fase não deambulante precoce, cadeira manual com assento sob medida, reclinável (<i>backup</i> da cadeira eletrônica)³</p> <p>Com a perda da capacidade de deambulação, indicada cadeira eletrônica, com assento sob medida, componentes eletrônicos de posicionamento, descanso de cabeça, assento e encosto sólidos, suporte lateral de tronco, inclinação e reclínio elétricos, ajuste eletrônico da altura do assento e elevador eletrônico do descanso de MMII (com suporte móvel de pés, para facilitar transferências); indicado auxílio de um especialista em tecnologias assistivas de reabilitação, para avaliação de acesso alternativo a controle por computador ou ambiental, como sistema por toque de língua, <i>switch scanning</i>, apontador infravermelho ou seleção pela mirada de olhar; outras adaptações nos estágios deambulante tardio e não-deambulante devem incluir bandeja elevada para alimentação com canudo adaptado, cantil de acesso sem necessidade do uso de mãos e/ou disco rotatório (<i>turntable</i>), indicado se mãos não conseguem chegar à boca ou se a força de bíceps é 2/5, cama com ajuste eletrônico com colchão ou colcha para alívio de pressão (caixa de ovo, d'água), equipamento de banho e banheiro, e aparelhos de transferência, incluindo elevador hidráulico para o paciente, elevador de fixação no teto, lençóis de transferência e opções para controle remoto do ambiente³</p> <p>Estão contraindicados treinamento de força com alta resistência e exercícios excêntricos, enquanto estão indicados (para todos os deambulantes e para os não deambulantes em fase precoce) atividade regular de fortalecimento funcional submáximo (leve), incluindo uma combinação de exercícios aquáticos e recreativos na comunidade; natação é altamente recomendada (benefícios respiratórios e de condicionamento aeróbico) enquanto for fisicamente segura, mesmo nos não deambulantes. Interromper/modificar atividade física quando houver dor muscular significativa ou mioglobinúria no período de 24h após a atividade³</p>
<p>Nunca esqueça da fisioterapia e terapia ocupacional, fisioterapia e reabilitação</p> <p>Avaliações especializadas a cada 4-6 meses³</p>
Manejo Respiratório
<p>Imunização com vacina anti-pneumococo 23-valente (PPV23) é recomendada para os pacientes com mais de 2 anos de idade; uso anual com a vacina inativada anti-influenza trivalente (TIV) está indicada para pacientes maiores de 6 meses de idade³</p> <p>Se deambulante e > 6 anos, CVF sentado, anualmente; se não deambulante, oximetria de pulso, CVF sentado, Pico de Fluxo de Tosse, pressões máximas ins e expiratórias, semestralmente; se não-deambulante e sob suspeita de hipoventilação ou CVF < 50% do predito ou em uso de ventilação assistida, nível de ETCO₂, acordado, por capnografia; durante infecções respiratórias agudas, se Pico de Fluxo de Tosse de base <270 L/min ou em qualquer momento se Pico de Fluxo de Tosse de base <160 L/min, realizar oximetria de pulso intradomiciliar; se clínica de hipoventilação, avaliar da troca gasosa durante o sono (domiciliar ou laboratorialmente); se CVF < 40% do previsto e/ou ETCO₂ ou sanguíneo de base acordado > 45 mmHg e/ou SpO₂ de base acordado < 95% OU CVF < 1,25L em adolescentes ou pacientes mais velhos, avaliar troca gasosa durante o sono (domiciliar ou laboratorialmente)³</p> <p>Intervenções sequenciais: etapa 1 (recrutamento de volume/ técnica de inspiração pulmonar profunda); etapa 2 (técnicas manuais ou mecânicas de tosse assistida); etapa 3 (ventilação noturna); etapa 4 (ventilação diurna); e etapa 5: traqueostomia³</p> <p>Ventilação contínua não-invasiva (com tosse assistida mecânica) pode facilitar extubação endotraqueal para pacientes que foram intubados durante doença aguda ou anestesia, seguido por desmame para ventilação assistida não invasiva noturna, se aplicável³</p>
<p>Recomenda-se visita anual ao pneumologista a partir do diagnóstico da doença¹⁶</p>
<p>Uso da técnica de empilhamento de ar quando VC < 80% em relação ao normal e se for ineficiente por acometimento glótico, usar insuflações passivas pulmonares profundas</p> <p>Comprimento ulnar ou envergadura devem ser usados para predizer função pulmonar em crianças com doenças neuromusculares quando a estatura não pode ser medida com acurácia¹⁷</p>
<p>Pais e cuidadores de crianças com doenças neuromusculares graves, incluindo todas em uso de VNI e todas em uso de traqueostomia, devem receber treinamento de suporte básico de vida¹⁸</p>

suplementação de oxigênio na ventilação mecânica e na ressuscitação^{8,15,16,17,18,19}, e a necessidade de visita anual ao pneumologista como parte da avaliação do paciente com DMD¹⁶. Em relação ao uso de solução salina na nebulização, Hull¹⁸ recomenda que seja considerada em crianças com secreções espessas e persistentes, enquanto Strickland²⁰ afirma que não há evidências suficientes que suportem essa conduta. Bach¹⁷ destaca a possibilidade do uso da técnica de empilhamento de ar para aumentar a capacidade respiratória. Há recomendação de que pais e cuidadores de crianças com doenças neuromusculares graves, incluindo todas em uso de VNI e todas em uso de traqueostomia, recebam treinamento de suporte básico de vida¹⁸.

Considerando que as complicações cardíacas,

juntamente com as respiratórias, são a principal causa de mortalidade no paciente com DMD, percebe-se grande e crescente atenção a esse domínio, com recomendações de diagnóstico e intervenção precoces do acometimento cardíaco (Quadro4). O principal avanço em relação às recomendações de consenso⁴ é o uso de ressonância nuclear magnética (RNM) cardíaca^{8,21} substituindo ou complementando o ecocardiograma. A recomendação da RNM cardíaca estende-se às mulheres portadoras de deleções patológicas no gene da distrofina, uma vez que, apesar de oligo/ assintomáticas do ponto de vista motor, possuem maior risco de cardiopatias em relação à população geral²². Ainda, recomenda-se que a RNM cardíaca seja incluída nos protocolos de pesquisa de DMD²¹. Em relação ao tra-

Quadro 4: Revisão das recomendações sobre Manejo Cardíaco e Manejo nutricional, gastrointestinal e da linguagem oral na DMD (2010-2016)^{4,8,21,22,23,24}

Manejo Cardíaco
<p>Função cardíaca, através de ecocardiograma e ECG, deve ser avaliada no momento do diagnóstico ou aos 6 anos de idade (parâmetro de base) e a cada, pelo menos 2 anos até a idade de 10 anos ou até o início da sintomatologia cardíaca, se esta ocorrer antes⁴</p> <p>Anormalidades da função ventricular observadas na imagem cardíaca não invasiva indicam acompanhamento semestral e farmacoterapia, independentemente da idade de início; primeira escolha são os inibidores da conversão da angiotensina; beta bloqueadores e diuréticos são alternativas⁴</p> <p>Sinais e sintomas de anormalidades no ritmo cardíaco devem ser investigadas com Holter e devem ser tratadas⁴</p>
<p>Terapia de ressincronização na insuficiência cardíaca pode ser discutida em pacientes com DMD selecionados²⁴</p>
<p>Tratamento cardiológico deve começar em idades precoces (5 anos de idade), antes da fibrose se instalar²³</p>
<p>Refina e atualize os protocolos de cuidado cardiológico após revisar frequentemente os dados disponíveis e a opinião consensual de especialistas; inclua monitoramento cardíaco suficiente com RNM Cardíaca em todos os estudos de terapias musculares de fase II ou III; quando apropriado, incorpore desfechos cardíacos no desenho de estudo²¹</p>
<p>Avaliação regular do risco cardíaco é aconselhável a todas as portadoras; além do exame clínico, a RNM Cardíaca é uma excelente ferramenta para esse propósito²²</p>
<p>Avaliação cardiológica com imagem (ecocardiograma ou RNM cardíaca) ao diagnóstico ou até a idade de 6 anos, após a cada 2 anos até a idade de 10 anos (ou conforme a necessidade), após anualmente (ou mais frequentemente, se necessário); discuta terapia medicamentosa cardiológica se fibrose vista à RNM cardíaca, para qualquer diminuição da função cardíaca a partir do valor de base ou se insuficiência cardíaca (percentagem de encurtamento do VE (%EC), <28%, Razão de Ejeção (FE) <55%)⁸</p>
Manejo nutricional, gastrointestinal e da linguagem oral
<p>Devem ser analisados na dieta, a ingesta energética, protéica, de líquidos, cálcio, vitamina D; está recomendado suplemento multivitamínico diário com vitamina D e minerais⁴</p> <p>Se há suspeita de sub/desnutrição e ingesta pobre, concentrações séricas de vitaminas podem ser obtidas e suplementos são recomendados⁴</p> <p>A monitorização nutricional é recomendada regularmente, monitorar peso, altura linear em pacientes deambulantes (medida a cada 6 meses), comprimento segmentar (envergadura) nos pacientes não deambulantes; encaminhar para nutricionista: no diagnóstico, no início dos corticoides, se o paciente está abaixo do peso (<P10), se o paciente está sob o risco de obesidade (P85-95), se obesidade (>P95), se houver perda ou ganho não intencional de peso, se houver pouco ganho de peso, se cirurgia de grande porte estiver programada, se constipação crônica ou disfagia⁴</p> <p>Videofluoroscopia/ videodeglutograma está indicada nos pacientes com sinais de aspiração ou dismotilidade faríngea (perda de peso não-intencional > 10%, refeições prolongadas (>30 min) ou acompanhadas por fadiga, ou qualquer sinal de disfagia. Também, episódio de pneumonia aspirativa, declínio inexplicável da função pulmonar ou febre de origem obscura⁴</p> <p>Gastrostomia está indicada quando não há mais manutenção de ingesta hídrica ou alimentar adequadas⁴</p> <p>Laxantes e estimulantes da evacuação são necessários nos pacientes com constipação aguda ou impactação fecal; uso de enemas pode ser necessário eventualmente; uso diário de laxativos como leite de magnésio, lactulose ou polietilenoglicol é necessário se houver persistência de sintomas⁴</p> <p>Avaliar ingesta hídrica e corrigi-la, se necessário, nos casos de impactação fecal, a retirada manual/ digital de fezes sob sedação ou anestesia geral é de benefício incerto; leite e enemas osmólares não são recomendados aos pacientes pediátricos; fibras dietéticas podem piorar os sintomas na constipação crônica ou severa⁴</p> <p>Na presença de refluxo gastroesofágico, recomenda-se uso de inibidores das bombas de prótons ou antagonistas H2; procinéticos, sucralfato e antiácidos neutralizantes como terapia adjunta; se houver sintomas de RGE, recomendado seguimento nutricional⁴</p> <p>Exercícios motores orais e terapia articulatória são necessárias para meninos jovens hipotônicos e em mais velhos com deterioração da musculatura oral e/ ou inteligibilidade da fala prejudicada, para pacientes mais velhos, estratégias compensatórias, exercícios de voz e amplificadores de fala⁴</p>

tamento, há a necessidade de ser iniciado antes da fibrose se instalar²³, enquanto que a terapia de ressincronização na insuficiência cardíaca deve ser discutida em casos selecionados²⁴. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina, betabloqueadores e diuréticos, em associação ou não ao corticóide, mantêm-se recomendados como farmacoterapia na DMD^{21,23,24}.

Nesta revisão não foram encontrados artigos que tratassem especificamente do manejo nutricional, gastrointestinal e da linguagem oral. Dentre os trabalhos contendo recomendações gerais, as considerações extraídas ratificam as recomendações do clássico consenso^{4,8}, conforme Quadro 4.

Quando procedimentos cirúrgicos são necessários, atenção especial é recomendada no preparo pré-operatório, na anestesia e no manejo respiratório perioperatório.

Encontramos nessa revisão o acréscimo às recomendações de consenso de que espirometria de incentivo não é indicada^{4,15}. Em outro trabalho, encontramos a recomendação de que sejam fornecidos por escrito à família dados sobre a condição, seguimento e controles do paciente⁸. Esta medida auxilia a equipe de saúde, principalmente em caso de emergência, a fazer opções mais racionais para a DMD.

Finalmente, em 2015, foram revisadas as medidas que especificamente aumentassem a qualidade de vida do paciente com DMD e recomendações neste sentido foram publicadas²⁵ (Quadro 5). Do ponto de vista de manejo do paciente, estas recomendações ratificam as anteriores dos outros domínios de cuidado. Pode-se concluir com este trabalho que melhora da qualidade de vida do paciente com DMD depende do seguimento adequado, segundo as recomendações da literatura²⁵.

Quadro 5: Revisão das recomendações sobre Manejo Cirúrgico e Qualidade de Vida na DMD (2010-2016)^{4,8,15,25}

Manejo Cirúrgico
<p>Uso exclusivo de técnica anestésica totalmente intravenosa é fortemente recomendada; estão contraindicados os agentes anestésicos inalatórios (halotano e isoflurano); relaxantes musculares despolarizantes (succinilcolina) estão completamente contraindicados⁴</p> <p>Para minimizar perda sanguínea e seus efeitos está recomendado uso racional de anestésicos hipotensores, aloenxertos e tecnologia de guarda de células; como alternativa, uso de ácido aminocaprílico ou tranexâmico. Está contraindicada anticoagulação com heparina e/ou aspirina; uso de compressão na prevenção de trombose venosa profunda pode ser indicada⁴</p> <p>Eco e eletrocardiograma devem ser realizados antes de anestesia geral ou de sedação ou anestesia regional se os últimos exames datam de mais de um ano ou há ecocardiograma anormal nos últimos 7-12 meses; para anestesia local, ecocardiograma deverá ser feito se exame prévio alterado⁴</p> <p>Treinamento pré-operatório no uso intra e pós-operatório de técnicas manuais e assistidas de tosse são necessárias para pacientes com pico de fluxo de tosse <270 L/min ou naqueles com pressão expiratória máxima de base < 60 cmH₂O (adolescentes mais velhos e adultos); treinamento pré-operatório para uso de ventilação não-invasiva intra e pós-operatória é fortemente recomendada para pacientes com capacidade vital forçada <50% do predito e necessária se < 30%⁴</p>
Espirometria de incentivo não é indicada ¹⁵
Forneça ao paciente/ seus pais uma cópia da sua última consulta ou um resumo da mesma (incluindo medicamentos e informação de contato do centro neuromuscular) e um cartão com informações de emergência para DMD que esteja sempre com o paciente ⁸
Recomendações sobre Qualidade de Vida
<p>VNI e tratamento de distúrbios respiratórios do sono²⁵</p> <p>Tratamento medicamentoso e cirúrgico de complicações cardíacas²⁵</p> <p>Manutenção da mobilidade e da independência funcional²⁵</p> <p>Manutenção da nutrição e peso corporal adequados²⁵</p> <p>Cuidados paliativos e participação de decisões²⁵</p>

DISCUSSÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define tecnologia em saúde como a “aplicação de conhecimentos e habilidades organizados na forma de dispositivos, medicamentos, vacinas, procedimentos e sistemas desenvolvidos para combater um problema de saúde e melhorar a qualidade de vida”²⁶. Dessa forma, podemos entender a publicação de um consenso unindo o conhecimento do painel de especialistas e o conhecimento baseado em evidências advindo de trabalhos publicados, como uma tecnologia em saúde. Entre os anos de 2009 e 2010 a publicação em duas partes do consenso sobre cuidados com o paciente com Distrofia Muscular de Duchenne foi um marco na sistematização das recomendações de saúde para esta população de pacientes, no mundo inteiro^{3,4}. Entretanto, como toda tecnologia em saúde, o consenso deve ser revisto à medida que novos estudos, novas tecnologias (incluindo procedimentos e medicamentos) e novos conhecimentos gerais sobre a DMD são publicados. A presente revisão teve como objetivo entender se as recomendações do grupo de Bushby^{3,4} necessitam de atualizações à luz das publicações

posteriores. Uma das limitações desta revisão é a escolha de trabalhos que somente fizessem recomendações nos cuidados com Duchenne, excluindo trabalhos originais que apesar de apontarem para interessantes resultados e tendências, não tinham ainda força de recomendação. A análise desses trabalhos originais deve ser incluída na criação de futuro consenso atualizado. Um aspecto importante não abordado nesta revisão, não incluído na metodologia de busca, é o uso de medicamentos que atuam diretamente no defeito genético definidor da DMD. Há um número crescente de publicações originais apontando para um provável benefício no uso dessas drogas.

Neste sentido, hoje está aprovado na Europa o uso clínico de ataluren, para meninos com diagnóstico de DMD por mutação de código de parada sem sentido, maiores de 5 anos de idade. Esta mutação é encontrada em cerca de 10% dos meninos com DMD. Trata-se de uma molécula que perpassa o sinal de parada, permitindo que a leitura do RNA seja completada e haja produção de distrofina funcional^{34,35}. Após comprovado o aparecimento de distrofina em biopsias de meninos tratados onde antes não havia distrofina, um estudo de fase 3 publicado recentemente, indica mudança de curso natural da doença quando grupo placebo é comparado com o que usou ataluren no decorrer de um ano. Demonstra melhora estatisticamente significativa da marcha no subgrupo de pacientes que inicialmente, no Teste de Caminhada de 6 minutos, apresentavam performance entre 300 e 400m³⁶. Outros desfechos além da marcha e seguimento mais prolongado dos pacientes em uso de ataluren estão sendo estudados no momento³⁵.

Outra substância já aprovada por agências regulatórias internacionais, com base apenas nos resultados de fase 1 e 2 de pesquisa clínica, para uso clínico é o eteplisen, que permite a leitura do RNA e a transcrição da distrofina em meninos com deleções que se beneficiam do *exonskipping* do exon 51. Estima-se que essas deleções são responsáveis por cerca de 13% dos casos de DMD no mundo³⁷.

A distribuição das recomendações encontradas nas áreas de atenção definidas por Bushby^{3,4} foi uma estratégia para facilitar a comparação entre as recomendações atuais e as prévias. Entretanto, os autores perceberam a necessidade de criar uma categoria específica para Qualidade de Vida e Manejo Cirúrgico por uma não adequação dessas recomendações nos domínios já estabelecidos.

De uma forma geral, as recomendações feitas por Bushby^{3,4} mantêm-se atuais e são ratificadas pelas publica-

ções posteriores para os domínios de corticoterapia, reabilitação, manejo psicossocial, ortopédico, gastrointestinal/linguagem oral/ nutricional e cirúrgico.

Já sob o aspecto do diagnóstico, é fortalecida a recomendação de pesquisa molecular com uso de múltiplas técnicas de detecção dos possíveis defeitos genéticos que podem definir a DMD, assim como a pesquisa de mulheres portadoras e o diagnóstico perinatal, seja ele pré-implantacional, fetal ou ainda pós-natal precoce através do teste de triagem em papel filtro^{6,7,8,9,10,11}. A maior atenção ao diagnóstico genético preciso e precoce pode ser justificada pela emergência dos medicamentos atuantes no genoma, citados anteriormente. A maior clareza na atualidade de que mulheres portadoras tem maiores risco cardiovasculares, além da necessidade de um melhor aconselhamento genético, justificam a recomendação de pesquisa diagnóstica nesta população.

Foram selecionadas para esta revisão 14 artigos de onde foram extraídas recomendações sobre o manejo respiratório na DMD. Quatro destes trabalhos são protocolos organizados regionalmente (Canadá, Argentina, França e Reino Unido), o que poderia refletir uma demanda partilhada dos serviços de saúde de várias localidades em oferecer ferramentas para suas equipes lidarem com a alta morbimortalidade definida pelas complicações pulmonares típicas da DMD. Todas as recomendações para cuidado respiratório feitas por Bushby^{3,4} foram ratificadas pelos trabalhos posteriores, mas percebe-se uma tendência para uma maior atenção nas descompensações agudas, nas fases terminais de doença e na manutenção da saúde respiratória através de técnicas não invasivas^{8,14,15,16,17,18,19,20,27,28,29,30,31,32}.

Com a melhora dos cuidados respiratórios e consequente aumento da sobrevida dos pacientes com Duchenne, o manejo das complicações cardíacas, notadamente cardiomiopatia e arritmias, torna-se um aspecto cada vez mais estudado²¹. O principal acréscimo ao consenso de Bushby⁴ é a recomendação da Ressonância Nuclear Magnética Cardíaca como método de imagem para o diagnóstico precoce de cardiomiopatia em meninos com DMD e mulheres portadoras^{8,21,22}. Adicionalmente, recomendações sobre desenhos de futuras pesquisas terapêuticas na DMD, visando a saúde cardiovascular, também foram encontradas²¹.

Na história natural da Distrofia Muscular de Duchenne, sem tratamento, espera-se morte por complicações cardiorrespiratórias entre a segunda e terceira década de vida². Atualmente, a sobrevida dos pacientes com DMD

em países desenvolvidos pode ser superior à 4ª década de vida¹². Neste contexto de maior atenção ao diagnóstico e cuidados na DMD, aumento de sobrevida e controle das morbidades da miopatia, a preocupação com a Qualidade de Vida torna-se um aspecto de saúde emergente. Nesta revisão foi encontrado um artigo com recomendações gerais para a DMD, com o diferencial de que seu objetivo é a promoção da Qualidade de Vida. Segundo os autores a utilização correta da ventilação não-invasiva e tratamento de distúrbios respiratórios do sono, o tratamento medicamentoso e cirúrgico de complicações cardíacas, a manutenção da mobilidade e da independência funcional, da nutrição e peso corporal adequados e a oferta de cuidados paliativos e participação de decisões pelos pacientes e familiares, são medidas promotoras de qualidade de vida²⁵.

CONFLITOS DE INTERESSE

Declaro que a primeira autora recebe (ou já recebeu) patrocínio para eventos científicos para pesquisa clínica e para *advisoryboard*: Genzyme, GSK, PTC, Biomarlin, Pint Pharma. Estes não exercem nenhuma influência científica no conteúdo apresentado neste artigo.

CONCLUSÃO

Apesar da crescente publicação de trabalhos relacionados aos cuidados com o paciente com Distrofia Muscular de Duchenne, as recomendações feitas em consenso pelo grupo liderado por Bushby entre 2009 e 2010 ainda mantêm-se atuais. Alguns acréscimos podem ser feitos, principalmente nas áreas de diagnóstico, manejo cardíaco e respiratório. Atenção especial deve ser dada ao aspecto da promoção de qualidade de vida e às novas terapêuticas propostas, atualmente ainda sem força de recomendação na literatura. Os regionalismos, tanto no perfil genotípico e fenotípico dos pacientes, quanto na oferta das ferramentas de cuidado de fato disponíveis em cada localidade, justificam a criação de consenso nacional atualizado.

BIBLIOGRAFIA

1. Beytia ML, Vry J, Kirschner J. Drug treatment of Duchenne muscular dystrophy: available evidence and perspectives. *Acta Myol* 2012; 31(1): 4-8
2. Desguerre I, Laugel V. Diagnostic histoiro naturelle de ladystrophie musculaire de Duchenne. *ArchPediatr* 2015; 12524-12530
3. Burshby K, Finkel R, Birnkrant DJ et al. Diagnoses and Management of Duchenne Muscular Dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2009; (9):1-17
4. Burshby K, Finkel R, Birnkrant DJ et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 2010; 9: 177-189
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodoló-

- gicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 2ª ed. rev. e ampl.– Brasília: Ministério da Saúde, 2009
6. Mendell JR, Shilling C, Leslie ND et al. Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2012; 71: 304-313
 7. Juan-Mateu J, Gallano P, Trujillo-Tiebas MJ et al. Recomendaciones de buenapracticapara el diagnósticogenético de lasdistrofiasmusculares de Duchenne y de Becker/ Recommendations of good practices for the genetic diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Med Clin (Barc)*2012; 139(7): 307-312
 8. Kinnett K, Rodger S, Vroom E et al. Imperatives for DUCHENNE MD: a Simplified Guide to Comprehensive Care for Duchenne Muscular Dystrophy. *PLoScurr* 2015; Edition 1.
 9. Burgunder M, Scho L, Baets J et al. EFNS guidelines for the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: motoneuron, peripheral nerve and muscle disorders. *Eur J Neurol* 2011; 18: 207-217
 10. Fuglsang-Frederiksen A, Pugdahl K. Current status on electrodiagnostic standards and guidelines in neuromuscular disorders. *ClinNeurophysiol*2011; 122:440-455
 11. Abbs S, Tuffery-Giraud S, Bakker E et al. Best Practice Guidelines on molecular diagnostics in Duchenne/ Becker muscular dystrophies. *NeuromusculDisord*2010; 20: 422-427
 12. Vázquez-Cárdenas NA, Ibarra-Hernández F, López-Hernández LB et al. Diagnóstico y tratamientocon esteroides de pacientes con distrofia muscular de Duchenne: experiencia y recomendaciones para México. *RevNeurol* 2013; 57: 455-462.
 13. Cheuk DKL, Wong V, Wraige E et al. Surgery for scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 10. Art. No.: CD005375. DOI: 10.1002/14651858.CD005375.pub4.
 14. Farrero E, Antón A, Egea CJ et al. Normativa sobre el manejo de lascomplicacionesrespiratorias de los pacientes conenfermedad neuromuscular. *ArchBronconeumol* 2013; 49:306-313
 15. Birnkrant DJ, Bushby K, Amin RS et al. The Respiratory Management of Patients WithDuchenne Muscular Dystrophy: A DMD Care Considerations Working Group Specialty Article. *PediatrPulmonol*2010;45(8):739-748
 16. Aguerre, V. Consenso de cuidados respiratoriosenenfermedades neuromusculares enniños: Resumenejecutivo. *Archivos argentinos de pediatria* 2014;112(5), 476-477
 17. Bach JR, Gonçalves MR, Hon A et al. Changing trends in the management of end-stage neuromuscular respiratory muscle failure. *Am J Phys Med Rehabil* 2013; 92:267:277
 18. Hull J, Aniapravan R, Chan E et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax* 2012; 67:i1ei40
 19. Wolfe LF, Joyce NC, McDonald CM et al. Management of Pulmonary Complications in Neuromuscular Disease. *Phys Med RehabilClin N Am* 23 2012; 829-853
 20. Strickland SL, Rubin BK, Drescher GS et al. AARC clinical practice guideline: effectiveness of non pharmacologic airway clearance therapies in hospitalized patients. *RespirCare* 2013; 58(12):2187-2193
 21. McNally EM, Kaltman JR, Benson DW et al. Contemporary Cardiac Issues in Duchenne Muscular Dystrophy. *Circulation* 2015; 131:1590-1598
 22. Schelhorn J, Schoenecker A, Neudorf U et al. Cardiac pathologies in female carriers of Duchenne muscular dystrophy assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging. *EurRadiol* 2015; 25:3066-3072
 23. Politano L, Nigro G. Treatment of dystrophinopathic cardiomyopathy: review of the literature and personal results. *Acta Myologica* 2012;31(1):24-30.
 24. Fayssoil A, Nardi O, Orlikowski D et al. Cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: pathogenesis and therapeutics. *Heart Fail Rev* 2010; 15:103-107
 25. Narayanaswami P, Dubinsky R, Wang D et al. Quality improvement in neurology. Muscular dystrophy quality measures. *Neurology* 2015;85(10):905-9.
 26. WHO. World Health Organization. Health Technology. Disponível em: <http://www.who.int/topics/technology_medical/en/>. Acessado em: 25/01/2016.
 27. Strickland SL, Rubin BK, Haas CF et al. AARC Clinical Practice Guideline: Effectiveness of Pharmacologic Airway Clearance Therapies in Hospitalized Patients *Respiratory Care* 2015; 60 (7) 1071-1077
 28. Güell MR, Cejudo P, Rodríguez-Trigo G et al. Estándares de calidadasistenciaenrehabilitaciónrespiratoriaen pacientes conenfermedad pulmonar crónica. *ArchBronconeumol* 2012;48(11):396-404
 29. Société de Pneumologie de Langue Française/ Society for Pneumology in French Language. [Practice guidelines for Respiratory function tests 2008-2010]. *Rev Mal Respir* 2011; 28 (9):1183-1192
 30. McKim DA, Road J, Avendano M, et al. Canadian Thoracic Society Home Mechanical Ventilation Committee. Home mechanical ventilation: A Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *CanRespir J* 2011;18(4):197-215
 31. Aurora RN, Zak RS, KaripottA et al. Practice parameters for the respiratory indications for polysomnography in children. *SLEEP* 2011; 34(3):379-388
 32. Noizet-Yverneau O, Leclerc F, Bednarek N et al. Ventilation non invasive en réanimationpédiatrique: quelles indications en 2010?/ Noninvasive mechanical ventilation in paediatric intensive care units: Which indications in 2010? *AnnalesFrançaisesd'Anesthésie et de Réanimation*2010; 29:227-232
 33. Segura LG, Lorenz JD, Weingarten TN et al. Anesthesia and Duchenne or Becker muscular dystrophy: review of 117 anesthetic exposures. *Pediatric Anesthesia* 2013; 855-864
 34. Hamed SA. Drug evaluation: PTC-124--a potential treatment of cystic fibrosis and Duchenne muscular dystrophy. *IDrugs* 2006; 9(11):783-789.
 35. Ataluren FAQ. PTC Therapeutics. Disponível em: <<http://www.ptcbio.com/en/pipeline/atalurentranslarna/ataluren-faq/>>. 2017>; Acessado em: 11/09/2017.
 36. McDonald, CMA, Lindsay NA-H, Hoda Z et al. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10101):1489-1498.
 37. NIH. Confirmatory Study of Eteplirsen in DMD Patients (PROMOVI). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02255552>. Acessado em: 22/12/2017.