MARCELO MENDES ALVES

**VENTILAÇÃO NÃO-INVASIVA COM PRESSÃO POSITIVA (BIPAP)
EM CÃES DA RAÇA GOLDEN RETRIEVER AFETADOS PELA
DISTROFIA MUSCULAR**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Anatomia dos Animais Domésticos
e Silvestres da Faculdade de
Medicina Veterinária e Zootecnia
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em
Ciências

Departamento:

Cirurgia

Área de Concentração:

Anatomia dos Animais Domésticos
e Silvestres

Orientador:

Prof. Dr. Pedro Primo Bombonato

SÃO PAULO

2008

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T.2029
FMVZ

Alves, Marcelo Mendes

Ventilação não-invasiva com pressão positiva (BIPAP) em cães da raça Golden Retriever afetados pela distrofia muscular / Marcelo Mendes Alves.
– São Paulo : M. M. Alves, 2008.
66 f. : il.

Dissertação (mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Cirurgia, 2008.

Programa de Pós-Graduação: Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres.

Área de concentração: Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Primo Bombonato.

1. Distrofia muscular. 2. Cão Golden Retriever. 3. Doenças neuromusculares. 4. Insuficiência respiratória. 5. Bipap. I. Título.

Errata

Página	Parágrafo	Linha	Onde se lê	Leia-se
Resumo	1-2	1-2	Ventilação não-invasiva em cães...	Ventilação não-invasiva com pressão positiva (BIPAP) em cães...
Abstract	1-2	1-2	Non-invasive ventilation with positive pressure...	Non-invasive ventilation with positive pressure (BIPAP)...

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Ventilação não-invasiva com pressão positiva (BiPAP) em cães da raça Golden Retriever afetados pela distrofia muscular", protocolado sob o nº1206/2007, utilizando 06 (seis) cães, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Pedro Primo Bombonato, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da Comissão de Bioética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foi aprovado "ad referendum".

We certify that the Research "Non-invasive ventilation with positive pressure (BiPAP) in Golden Retriever dogs affected for the muscular dystrophy", protocol number 1206/2007, utilizing 06 (six) dogs, under the responsibility Prof. Dr. Pedro Primo Bombonato, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by Bioethic Commission of the School of Veterinary Medicine and Animal Science of University of São Paulo and was approved "ad referendum" meeting.

São Paulo, 18 de dezembro de 2007

Prof. Dr. José Luis Bernardino Merusse
Presidente da Comissão de Bioética
FMVZ/USP

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: ALVES, Marcelo Mendes

Título: VENTILAÇÃO NÃO-INVASIVA COM PRESSÃO POSITIVA (BIPAP) EM CÃES DA RAÇA
GOLDEN RETRIEVER AFETADOS PELA DISTROFIA MUSCULAR

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof.Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof.Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof.Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

*“Talvez não tenhamos feito o melhor
mas lutamos para que o melhor fosse feito.*

*Não somos o que deveríamos ser,
e ainda não somos o que iremos ser
mas graças a Deus,
não somos mais o que éramos...”*

Martin Luther King

Dedicatória

*“... ao meu pai Odayr Alves que dedicou sua vida à
sua família e com sua sabedoria e amor infinito fez de
seus filhos pessoas de bem. Você é o meu grande
espelho de vida...”*

*“... à minha mãe Nilda Mendes Alves, que ama seus filhos
acima de tudo, e nos dedicou uma vida inteira...”*

*“... à minha irmã Fabiana Mendes Alves pelo seu imenso
carinho, paciência e força...”*

*“... à minha esposa Ana Paula da Luz Mendes que traz a
luz no sobrenome e na alma. Você é muito mais do que
sempre sonhei. Deus Permita que sempre estejamos
juntos...”*

“... à Professora Doutora Maria Angélica Miglino, pelo espírito vencedor e exemplo de dedicação em busca de ideais. Muito obrigado por abrir as portas deste departamento e tornar o meu sonho de cursar a Pós-Graduação uma realização...”

*“... ao meu Querido Orientador Professor Doutor Pedro
Primo Bombonato, pelo seu exemplo de profissionalismo,
simplicidade, inteligência e capacidade de ensino. Bonitão,
muito obrigado por tudo...”*

*“... ao Professor Doutor Carlos Eduardo Ambrósio por
abrir as portas do Canil GRMD-BRASIL e possibilitar a
realização deste trabalho. A sua amizade, sua liderança e o
seu constante incentivo foram fundamentais. Jamais terei
palavras para lhe agradecer...”*

Agradecimentos

Ao Pai Celestial, sempre cuidando do meu caminho...

À CAPES e FMVZ-USP que forneceram parâmetros e fundos para que este trabalho viesse a ser desenvolvido.

Ao Professor Doutor José Luiz Guerra por me fazer acreditar que eu seria capaz e me mostrar o início do caminho.

Ao “anjo” Augusto, pela dedicação ímpar e trabalho incansável no trato cotidiano com os cães.

Aos amigos especiais Marcelo Machado, Marina Moreira, Evander Bueno, Carlo Magenta e Renato Gerger, que estiveram sempre ao meu lado desde o início.

Aos indispensáveis amigos do Canil GRMD-Brasil, Dani Martins, Drika Morini, Thaís Gaiad, Alida Abatemarco, André Gatti, Karlinha, Jú Passos, Angélica, Jú Jarra, Marina Galega, Marinha Brólio, Cris Wenceslau, Matheus, Flávio Maranhão e Leandro Fadel, por me ensinarem muito sobre a fascinante medicina veterinária.

Ao Professores Francisco Javier H. Blazquez, José Roberto Kfourí Júnior, Paula de Carvalho Papa, Tatiana Carlesso dos Santos e Antônio Augusto pelos fundamentais ensinamentos sobre a anatomia animal.

Aos funcionários e colaboradores Ronaldo Agostinho, Sandra Frieberger, Diogo Palermo, Ednaldo, João Pele e Raimundo, que sempre me ajudaram e me acompanharam durante todo o processo de aprendizado e desenvolvimento deste trabalho.

A todos os colegas que compartilharam das obrigações e diversões durante este agradável tempo de pós-graduação, Alex, Álvaro Galgo, Amanda, Caio, Camila Ercoline, Carlos Sarmento, Daniela Cagnoto, Dulcinéia Teixeira, Elizangela, Érika Branco, Evander, Fabi, Fernando, Gerlane, Gisele, Guilherme Buson, Guilherme J., Hugo Andreas Gutierres, Hildebrando, Joel Laves, Luciana, Miryan Lança, Paulinha, Regina Bolina, Renata Fontenele, , Rita Torqueti, Rosa Cabral, Simone, Suzane, Thiago, Tânia, Vivian Samoto, Phelipe Oliveira Phavaron, Patrícia Fraciotti, Walkiria Ferreira, Claudia Kanashiro e Fernanda Agreste, vocês fizeram parte de boa parte dos melhores momentos da minha vida.

Aos colaboradores e funcionários do departamento da FMVZ-USP: Jaqueline, Maicon, Cauê, Vera, Ana, Luiz Ileu, Fátima, Elza, Joana e Cláudia e Daise.

RESUMO

ALVES, M. M. Ventilação não-invasiva em cães da raça Golden Retriever afetados pela distrofia muscular [Non-invasive ventilation with positive pressure In Golden Retriever dogs affected for the muscular dystrophy]. 2008. 66 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

A Distrofia Muscular dos cães Golden Retriever (GRMD) é uma miopatia degenerativa causada pela ausência da proteína distrofina na superfície da membrana da célula muscular. É geneticamente homóloga à distrofia muscular de Duchenne (DMD) que acomete os humanos, portanto, estes cães são considerados modelos experimentais para estudos que buscam tratamentos para pacientes vitimados pela doença. A maior causa de morte na DMD é a insuficiência respiratória ou infecção pulmonar que ocorre em cerca de 75% dos casos. Os músculos respiratórios são sempre afetados e, juntamente com as cifoescolioses e deformidades torácicas, diminuem marcadamente a função respiratória. O padrão respiratório é de respiração rápida e superficial, com volume corrente diminuído, e está associado com a presença de alterações nas pressões parciais dos gases sanguíneos. A complacência pulmonar diminui, resultante de microatelectasias. Os músculos intercostais internos e abdominais, que auxiliam a expiração, também são acometidos, reduzindo a efetividade da tosse e dificultando a eliminação de secreções. Na fase pré-terminal da doença, nota-se uma redução na pressão parcial de oxigênio arterial associada com a retenção do gás carbônico, podendo observar-se um quadro de cianose, papiloedema e falhas respiratórias. A ventilação não-invasiva com pressão positiva (VNIPP) consiste em um método de assistência ventilatória em que uma pressão positiva é aplicada à via aérea do paciente

através de máscaras ou outras interfaces sem a utilização da intubação traqueal. Este estudo teve como escopo avaliar possibilidades de terapia respiratória em cães afetados pela GRMD submetidos à VNIPP, identificar os fatores associados ao sucesso ou ao insucesso da VNIPP; caracterizar os padrões de resposta a VNIPP e complicações associadas. Os conhecimentos específicos das modalidades ventilatórias a serem usadas, assim como dos parâmetros ventilatórios a serem empregados na terapia foram fundamentais para a realização deste trabalho. A monitorização das concentrações dos gases sanguíneos, e da saturação de oxigênio, são essenciais para que possam ser estabelecidos parâmetros ventilatórios seguros e confortáveis aos animais e, assim, viabilizar a terapia. No experimento proposto foram estudados cães Golden Retriever, afetados pela distrofia muscular, submetidos à ventilação mecânica não-invasiva com pressão positiva. Para tanto foi consideradas na avaliação respiratória, a gasometria arterial e a oximetria. Apesar do desconforto respiratório e sinais de hipoventilação, clinicamente observado nos animais, não houve confirmação de Insuficiência Respiratória. Portanto concluímos que o suporte ventilatório não-invasivo (Bipap) falhou em demonstrar melhora nas funções respiratórias dos cães da raça Golden Retriever afetados pela distrofia muscular quando usado sob a forma profilática.

Palavras chave: Distrofia muscular. Cão Golden Retriever. Doenças neuromusculares. Insuficiência respiratória. Bipap.

ABSTRACT

ALVES, M. M. Non-invasive ventilation with positive pressure in Golden Retriever dogs affected for the muscular dystrophy [Ventilação não-invasiva em cães da raça Golden Retriever afetados pela distrofia muscular]. 2008. 66 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

The Muscular Dystrophy Golden Retriever dogs (GRMD) is a degenerative myopathy caused by the absence of dystrophin protein on the surface of the membrane of muscle cells. It is genetically counterpart to Duchenne muscular dystrophy (DMD) which affects humans, so these dogs are considered experimental models for studies that seek treatments for patients affected by the disease. The biggest cause of death in DMD is respiratory failure or lung infection that occurs in about 75% of cases. The respiratory muscles are always affected and, together with the cifoescolioses and chest deformities, the markedly reduced respiratory function. The breathing pattern is rapid and superficial, with tidal volume decreased, and is associated with the presence of changes in the partial pressure of blood gases. The lung compliance decreases, resulting from microatelectasias. The intercostal muscles and internal abdominal, which help the expiration, are also affected, reducing the effectiveness of cough and hampering the removal of secretions. In the pre-terminal disease, there is a reduction in the partial pressure of oxygen blood associated with the retention of carbon dioxide, with a framework of cyanosis, papilloedema and respiratory failure. The non-invasive ventilation with positive pressure (VNIPP) is a method of ventilatory assistance at a positive pressure that is applied to air the patient through masks or other interfaces without the

use of intubation. This study was to objective evaluate the potential of respiratory therapy in dogs affected by GRMD submitted to VNIPP, identify the factors associated with the success or failure of VNIPP; characterize the patterns of response to VNIPP and associated complications. The specific knowledge of how to use ventilation and the ventilatory parameters to be used in therapy were fundamental for this work. The monitoring of blood concentrations of the gases, and the saturation of oxygen, are essential in order to be established ventilatory parameters safe and comfortable for animals and thereby facilitate the therapy. In the proposed experiment studied dog Golden Retriever, affected by muscular dystrophy, submitted to non-invasive mechanical ventilation with positive pressure. To do so was considered in assessing breathing, blood gases and oximetry. Despite the signs of respiratory discomfort and hypoventilation, clinically observed in animals, there was no confirmation of respiratory failure. So we find that the non-invasive ventilatory support (Bipap) failed to show improvement in respiratory functions of the breed dogs Golden Retriever affected by muscular dystrophy when used in the form prophylactic.

Key-words: Muscular dystrophy. Golden retriever dog. Neuromuscular diseases. Respiratory failure. Bipap.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
2	REVISÃO DE LITERATURA	23
2.1	COMPLICAÇÕES RESPIRATÓRIAS NAS DOENÇAS NEUROMUSCULARES	28
2.2	VENTILAÇÃO NÃO-INVASIVA COM PRESSÃO POSITIVA	33
2.3	HISTÓRICO E EVOLUÇÃO DA VENTILAÇÃO NÃO-INVASIVA COM PRESSÃO POSITIVA	35
3	MATERIAL E MÉTODO	44
3.1	SELEÇÃO DOS ANIMAIS	44
3.2	DIAGNÓSTICO DA GRMD	44
3.3	DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	45
3.4	DESENVOLVIMENTO DA INTERFACE	47
4	RESULTADOS	49
4.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS.....	49
4.2	PARÂMETROS HEMOGASOMÉTRICOS	49
4.3	PARÂMETROS OBTIDOS NA OXIMETRIA DE PULSO	53
4.4	ANÁLISE DAS CORRELAÇÕES	54
5	DISCUSSÃO	55
6	CONCLUSÃO	60
	REFERÊNCIAS.....	62

1 INTRODUÇÃO

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

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

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) constitui um distúrbio genético, de caráter recessivo, ligado ao cromossomo X, com alta taxa de mutação em um gene localizado no braço curto daquele cromossomo, na região Xp21, sendo por este fato, denominada como distrofia Xp21. Ocorre principalmente em pessoas do sexo masculino, sendo que as mulheres são portadoras, e nestas, a doença pode desenvolver-se excepcionalmente em duas circunstâncias: em casos de Síndrome de Turner (45X) e nos casos onde os dois genes herdados foram afetados. A DMD caracteriza-se por um distúrbio progressivo e irreversível, principalmente da musculatura esquelética, podendo acometer a musculatura cardíaca e o sistema nervoso (ZATZ, 1987; HARRINSON, 1988).

Sua incidência é de cerca de um para cada três mil e quinhentos nascidos vivos do sexo masculino. No Brasil, ocorrem por ano, cerca de 700

novos casos de DMD (ZATZ; PESSOA, 1986). A história familiar é negativa em um terço ou mais dos casos, sugerindo que muitos ocorrem por mutações. A incidência de mutações é em torno de 80 a 100 x 10 genes por geração. Os resultados das investigações indicam que a proporção das mutações em células germinativas masculinas e femininas não difere significativamente e um terço dos casos isolados da doença demonstram novas mutações (LEVI; NITRINI, 1991).

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

A distrofia muscular de cães da raça Golden Retriever (GRMD) é uma miopatia degenerativa causada pela ausência da distrofina, geneticamente homóloga à distrofia muscular de Duchenne que afeta pacientes do sexo masculino, devido a sua analogia, tanto em relação ao genótipo quanto ao fenótipo (COOPER et al., 1988; KORNEGAY et al., 1988; VALENTINE et al., 1988, 1992). Isso justifica o uso dos cães em modelos experimentais para diversos estudos que visam a busca de tratamentos para os meninos vitimados pela doença.

Anormalidades na contração podem surgir por fraqueza intínseca da musculatura, ou quando os músculos são forçados a trabalhar em desvantagem mecânica, como acontece com indivíduos que apresentam deformidades da caixa torácica.

A ventilação não-invasiva com pressão positiva (VNIPP) surge como alternativa neste contexto, sobretudo por apresentar-se como uma

alternativa, eficaz e de simples execução nos casos de complicações pulmonares decorrentes da distrofia muscular.

Trata-se da liberação da ventilação pulmonar mecânica sem a utilização de uma via aérea artificial, como o tubo endotraqueal ou a cânula de traqueostomia. Muitas são as vantagens teóricas de aumentar a ventilação alveolar sem uma via aérea artificial, tais como: evitar as complicações associadas com o tubo endotraqueal, melhorar o conforto do paciente, preservar os mecanismos de defesa das vias aéreas e preservar a deglutição. Além disso, a VNIPP oferece grande flexibilidade em instituir-se e remover a ventilação mecânica.

O uso da VNIPP tem-se expandido nos últimos anos. Isso se deve em parte à publicação de estudos bem controlados que documentam as vantagens da VNIPP sobre a abordagem convencional no tratamento da insuficiência respiratória aguda de diversas etiologias. As taxas de sucesso com o uso da VNIPP têm sido bastante variáveis.

A ventilação adequada depende do equilíbrio entre a capacidade de contração da musculatura respiratória e a demanda do indivíduo, além de um comando respiratório central eficaz. Qualquer doença que comprometa esse balanço pode levar à falência ventilatória e a prejuízo nas trocas gasosas.

Uma equipe multidisciplinar brasileira (Projeto GRMD Brasil) avalia as possibilidades de transplantes de células tronco em cães afetados pela distrofia muscular, e para tal se torna necessária a preservação das funções respiratórias dos cães envolvidos no projeto.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A Distrofia Muscular dos cães da raça Golden Retriever (GRMD) é uma miopatia degenerativa causada pela ausência da distrofina. A distrofina é uma proteína da membrana muscular e parece estar envolvida em diversos papéis, como a integridade estrutural da membrana basal muscular e função da bomba e canais de íons (VALENTINE et al., 1992).

O complexo distrofina-glicoproteína pode ser considerado um complexo especializado de adesão, que liga a matriz extracelular com o citoesqueleto de actina, e encontra-se presente primariamente na célula muscular. Não existe um mecanismo definido e unificado para explicar como a ausência da distrofina causa a distrofia muscular.

Existem hipóteses acerca da homeostase do cálcio, integridade do sarcolema, absorção de choques e complexo sinalizador (BATCHELOR, 2006). O conceito de que a distrofina era responsável apenas pela função mecânica de estabilizar a membrana da fibra muscular expandiu muito nos últimos cinco anos.

Estudos evidenciam que o complexo distrofina associado a glicoproteínas tem um papel de sinalizador celular importante para os mecanismos de defesa celular e a regulação da sobrevivência ou morte celular (MARQUES, 2004).

Os cães podem ser identificados com um dia de idade, baseado na marcada elevação sérica de creatina cinase (CK) e através da confirmação por genotipagem por reação de cadeia polimerase (LIU et al., 2004). Quando os

músculos são submetidos a técnicas imunohistoquímicas, nota-se ausência da distrofina e proteínas associadas (BERGMAN et al., 2002; NGUYEN et al., 2002).

A GRMD é geneticamente homóloga à distrofia muscular de Duchene (DMD) que acomete seres humanos. O perfil da lesão de ambas as doenças se caracteriza por ciclos de degeneração e regeneração das fibras musculares, até a capacidade de regeneração esgotar-se, gerando fibrose progressiva. (VALENTINE et al., 1986; NGUYEN et al., 2002). Existe uma repetição do início da seqüência de reparo, e que em estágios tardios da doença, resulta em substituição por gordura e tecido fibroso (HULLAND, 2003).

As lesões musculares nos cães são caracterizadas por fibrose progressiva, que afeta principalmente cabeça, pescoço, e membros. As lesões no músculo da língua podem se iniciar ainda na vida intra-uterina (CATELLI, 2006).

As lesões patológicas dos músculos esqueléticos e cardíacos são virtualmente idênticas tanto no modelo canino afetado pela GRMD quanto nos humanos afetados por DMD. No entanto, a infiltração gordurosa é menos profunda no cão.

Estes ainda mantêm a habilidade de deambular por mais tempo e, freqüentemente, sobrevivem até a idade reprodutiva (VALENTINE et al., 1992).

Em fragmentos musculares estriados esqueléticos coletados e submetidos a técnicas histológicas observou-se hipertrofia e hialinização das miofibras, acúmulo anormal de cálcio sarcoplasmático, necrose, regeneração, fibrose endomisial e pronunciada atrofia das miofibras (VALENTINE et al., 1986, 1990; KORNEGAY et al., 1988; COZZI et al., 2001; HULLAND, 2003;).

Reconhecem-se as fibras regeneradas como fibras pequenas, basofílicas, e que apresentam seus núcleos centralmente. (KORNEGAY et al., 1988; VALENTINE et al., 1990a).

Na histologia observam-se também irregularidades e desproporção nos tamanhos das fibras, variando entre atrofias e hipertrofias. Macrófagos em fagocitose são vistos em regiões de fibras degeneradas e existe aumento de deposição de colágeno no endomísio e perimísio de áreas focais (VALENTINE et al., 1986, 1990; COZZI et al., 2001; HULLAND, 2003).

Vasos sanguíneos, nervos periféricos e placas motoras apresentam-se sem alterações, exceto quando uma atrofia importante altera a forma da placa motora (HULLAND, 2003). Não se observam anormalidades ultraestruturais nos nervos periféricos dos músculos esqueléticos analisados (VALENTINE et al., 1986).

Valentine et al. (1986), num estudo ultraestrutural com microscopia eletrônica de transmissão de um cão afetado, verificou hipercontração das fibras, dilatação do retículo sarcoplasmático e áreas de degeneração subsarcolemal, como alterações precoces, seguidas da presença de lise miofibrilar e fibras necróticas totais, com abundante invasão de macrófagos. Fibroblastos com proeminentes retículos endoplasmáticos rugosos estavam presentes no endomísio.

Segundo Kornegay et al. (1990), mineralização das miofibras são vistas em microscopia eletrônica e é muito pronunciada nas mitocôndrias.

Cozzi et al. (2001) estudou o desenvolvimento da patologia muscular em cães GRMD, através de quantificação e caracterização histopatológica, e observou que a extensão da proliferação de tecido conjuntivo

estava significativamente aumentada aos 15 dias de idade, no entanto, a relação não aumentava com a idade, isto é, a extensão da fibrose tendia a um platô na idade adulta.

Gaiad (2006) observou que a fase de maior crescimento corporal, até os doze meses, foi associada com as maiores perdas das atividades funcionais avaliadas em seu estudo. Entre as idades de seis e doze meses, a fraqueza muscular começou a se refletir em perdas funcionais importantes nos animais GRMD. A partir dos doze meses, observou-se maior estabilidade nos graus de dificuldade para o desempenho funcional e, apesar de alguns animais apresentarem perdas, elas ocorrem de maneira lenta.

O que se observa é uma correlação direta da idade com a classe funcional de musculatura ativa envolvida na respectiva fase, isto é, enquanto o neonato utiliza intensamente e quase integralmente os músculos responsáveis pela sucção, movimento de engatinhar e respiração, estes se apresentam intensamente acometidos.

Enquanto os animais em crescimento valem-se principalmente dos músculos de sustentação, locomoção e deglutição, nesta fase surge acometimento maior destes grupos musculares (VALENTINE, 1991; MYIAZATO, 2005).

Necrose e regeneração estão presentes em todas as idades, porém, com maior intensidade em cães jovens (VALENTINE et al., 1990).

Vainzof e Zatz (2003) relataram que estudos moleculares em indivíduos humanos com distrofias musculares têm apresentado variabilidade clínica inter e intrafamiliar em diferentes desordens genéticas, levantando a

importância de outros fatores além dos genéticos, na determinação da expressão fenotípica.

Os sinais clínicos da Distrofia Muscular do Golden Retriever podem ser observados a partir do nascimento do cão e sua progressão manifesta-se rapidamente, entre três a seis meses de idade. Observa-se com maior frequência disfagia, enrijecimento dos membros pélvicos com atrofia e hipertrofia muscular seletiva, desvio de eixo dos membros, hipertrofia da língua, fraqueza muscular e contraturas (VALENTINE et al., 1986; KORNEGAY et al., 1988, 1994). Alterações cardíacas do miocárdio ocorrem principalmente em cães afetados adultos (VALENTINE et al., 1988).

Marcado aumento de CK já é encontrado no primeiro ou segundo dia após o nascimento, sugerindo que o início das lesões ocorreu no útero. Os níveis de CK parecem atingir seu pico na sexta e oitava semana, e mantêm-se altos durante os estágios avançados, indicando a persistência de necrose muscular (VALENTINE et al., 1988).

Em outro estudo, a alanino aminotransferase (ALT) foi avaliada junto com CK, e apresentaram-se consistentemente aumentadas, e a análise ultraestrutural do fígado não apresentou evidências de degeneração. Portanto a causa de aumento de ALT pode ser atribuída à lesão muscular (VALENTINE et al., 1990).

2.1 CONSIDERAÇÕES ACERCA DAS COMPLICAÇÕES RESPIRATÓRIAS NAS DOENÇAS NEUROMUSCULARES

A progressão das complicações respiratórias para insuficiência respiratória crônica nos doentes neuromusculares surge em geral como consequência direta de dois principais fatores: fraqueza e fadiga dos músculos respiratórios (inspiratórios, expiratórios e de vias aéreas superiores) e incapacidade de se manter as vias aéreas livres de secreções (PASCHOAL et al., 2007).

Os músculos respiratórios não suportam a necrose terminal difusa, o que resulta em insuficiência respiratória aguda e morte. Embora muitos filhotes possam morrer durante o período neonatal, dentre os sobreviventes, ao redor dos dois meses de idade, podem ser constatados sinais de regeneração muscular verificável pela imaturidade do tecido muscular através de imunohistoquímica (NGUYEN *et al.*, 2002).

Miyazato (2005) constatou que a mortalidade foi alta nos animais jovens, ocorrendo entre sete e nove meses. Oito animais tiveram como causa *mortis* falência cardiorespiratória decorrente da distrofia muscular. Lesões cardíacas, congestão hepática, efusão pleural, ascite e consolidação pulmonar foram encontradas na necropsia destes animais.

Um estudo em um grupo de 11 cães afetados pela doença revelou em 91% destes, aumento de duas a quatro vezes da espessura do músculo diafragma, ocorrendo nas regiões laterais. A região central apresentava-se atrofiada, permitindo a formação de hérnia diafragmática em três animais e ruptura, em dois deles (MIYAZATO, 2005).

Em um estudo morfológico de cães GRMD, aos seis meses de idade, entre as diversas amostras de músculo esquelético estudados, o diafragma apresentou o mais severo aumento de fibras necróticas com presença de extensa fibrose endomisial e perimisial. Havia infiltração de tecido adiposo perimisial (VALENTINE et al., 1990).

Oliveira (2006), ao analisar cortes histológicos do diafragma de cães afetados pela GRMD, observou necrose não de forma difusa, mas envolvendo certos grupos de fibras.

A perda da força da musculatura respiratória leva à ineficácia da tosse e a hipoventilação. Atelectasias, pneumonias e insuficiência respiratória inicialmente durante o sono e depois, mesmo na vigília, são as complicações esperadas nesta situação. (PASCHOAL et al., 2007).

Dentro de uma classificação mais abrangente da insuficiência respiratória crônica, pode-se caracterizá-la como um quadro de insuficiência respiratória crônica restritiva com hipoventilação (VILLALBA et al., 2007).

Existem situações diferentes entre indivíduos com musculatura respiratória normal atingidos por processos pulmonares e aqueles com doenças neuromusculares. No primeiro caso a hipoxia ocorre devido ao processo patológico pulmonar. Esta hipóxia faz com que o controle respiratório cerebral “ordene” à musculatura respiratória trabalhar mais efetivamente e numa frequência maior. Os pulmões tornam-se melhor ventilados e os níveis de CO₂ caem abaixo do normal.

O tratamento para pessoas com hipoxia devida à doença pulmonar é a ministração de oxigênio, já que nestes casos a hipoxia resulta da falência da oxigenação (LANGER, 2006).

No segundo grupo há falência muscular e conseqüentemente não ocorre ventilação adequada e remoção de secreções.

A musculatura inspiratória, enfraquecida, tem diminuída sua amplitude de movimentos, o que caracteriza a hipoventilação. Por mecanismos compensatórios, há alterações nos centros de controle do cérebro fazendo com que o organismo adapte-se a esta situação de hipoventilação na tentativa de evitar a sobrecarga da musculatura. Esta adaptação ocorreria através de uma maior tolerância à retenção de CO₂. O aumento da PaCO₂ ou hipercapnia é insidioso e evolui progressivamente com a doença (GOZAL, 2000).

Em relação a hipoxemia, sabe-se que a saturação de O₂ depende da relação ventilação-perfusão e a presença no pulmão de microatelectasias ou de tampões de secreção poderia contribuir para um desequilíbrio desta relação (FANFULLA et al., 1998).

Porém, na falência ventilatória, raramente encontra-se hipoxemia sem concomitante hipercapnia há mecanismos que regulam a afinidade de oxigênio pela hemoglobina e a SatO₂, entre eles está o aumento da PaCO₂. Os outros fatores que poderiam exercer este mesmo fenômeno são o aumento da temperatura, o aumento da concentração do íon hidrogênio e a diminuição dos níveis de 2,3 difosfoglicerato (LANGER, 2006).

Quando falamos sobre pacientes cujas alterações musculares levam a alterações na mecânica respiratória, dizemos que eles têm primariamente falência na ventilação (HORAN et al., 2000).

Inicialmente a falência ventilatória ocorre no sono profundo (sono REM), quando o diafragma praticamente responsabiliza-se pela totalidade da

ventilação. Progressivamente outras etapas do sono e as horas do dia são acometidas (GUILLEMINAULT et al., 1998).

A diminuição da atividade da musculatura intercostal e diafragmática durante o sono REM leva, também, à síndrome pulmonar restritiva, com redução de todos os volumes e capacidades pulmonares. (GUILLEMINAULT et al., 1998).

Nos casos onde a hipoxemia é secundária à hipercapnia, a suplementação de oxigênio e a conseqüente normalização dos níveis de O₂ fazem com que os quimiorreceptores periféricos da aorta e carótida não sejam estimulados e, portanto, não enviem informações ao controle central, que tentaria aumentar o ritmo e a frequência respiratória.

A hipercapnia torna-se, então o, mais grave. O paciente torna-se comatoso (narcose pelo CO₂) e, seqüencialmente, há parada respiratória. A hipercapnia durante o dia poderá ocorrer a partir do decréscimo da CVF (Capacidade Vital Forçada) para menos de 40% do predito (LANGER, 2006).

Com a hipercapnia há um incremento da dessaturação noturna devido à alteração na curva de dissociação da hemoglobina (com o aumento da PaCO₂ haverá uma menor afinidade da hemoglobina pelo O₂). Durante o dia, uma PaCO₂ maior que 45 mm Hg também é um sinal de hipoventilação noturna em 91% dos casos e um BE (base excess) maior que 4 mmol/l, em 55% dos casos (VIANELLO et al., 2005).

Pacientes que durante o dia já estão com uma baixa Saturação de oxigênio na hemoglobina (SO₂) têm grande dessaturação à noite visto já estarem com hipercapnia e, portanto, com uma tendência a uma menor afinidade do O₂ pela hemoglobina (JONATHAN et al., 2004).

A falência ventilatória não ocorre repentinamente. Os pacientes, apesar da doença neuromuscular, conseguem manter uma situação estável por um bom período (GAULD et al., 2005).

2.2 CONSIDERAÇÕES ACERCA DA VENTILAÇÃO NÃO-INVASIVA COM PRESSÃO POSITIVA

A ventilação não-invasiva com pressão positiva (VNIPP) consiste em método de assistência ventilatória em que uma pressão positiva é aplicada à via aérea do paciente através de máscaras ou outras interfaces sem a utilização da intubação traqueal. (HILBERT, 2004).

A VNIPP tem uma série de vantagens em relação à ventilação invasiva: é de fácil aplicação e remoção, preserva as vias aéreas superiores, garante maior conforto ao paciente, evita o trabalho resistivo do tubo traqueal e as complicações da própria intubação, como traumatismos de vias aéreas superiores ou pneumonia nasocomial (MEDURI, 1998).

Embora já utilizada desde o final da década de 30 (BARACH, 1938), a VNIPP somente veio mostrar-se como alternativa eficaz e vantajosa em relação a intubação traqueal no início dos anos 90. Desde então, um grande número de artigos tem sido publicado, demonstrando não só sua eficiência em prevenir a intubação traqueal, mas também seus efeitos em diminuir as complicações decorrentes da intubação e em reduzir a mortalidade de pacientes com insuficiência respiratória, como os portadores de distrofias musculares (BROCHARD, 1990).

Kenan et al (1997), em metanálise, demonstrou o impacto da VNIPP na redução da necessidade de intubação traqueal e da mortalidade em pacientes com insuficiência respiratória. Os resultados da literatura e o aprimoramento dos materiais utilizados (máscaras, outras interfaces e

ventiladores mecânicos geradores de fluxo) têm expandido o uso da VNIPP no meio clínico.

Contudo, a VNIPP também apresenta desvantagens em relação à ventilação invasiva: correção mais lenta dos distúrbios de troca gasosa, necessidade de maior número de profissionais à beira do leito para sua implementação, problemas com as interfaces (vazamentos, inadaptação) e dificuldades no acesso às vias aéreas inferiores, sobretudo em pacientes com hipersecreções brônquicas. (HILBERT, 2004).

Além disso, o candidato ideal para a VNIPP necessita estar consciente, alerta, hemodinamicamente estável e sem dificuldades para adaptação à máscara e ao modo ventilatório empregado. Provavelmente por estas limitações da VNIPP, são descritos insucessos que variam de 5% a 40% dos casos (KEENAN et al., 1997; MEDURI, 1998). O reconhecimento dos pacientes com maior risco de insucesso a VNIPP é importante, pois pode evitar a insistência nesse tipo de terapia respiratória e o retardo na intubação traqueal, levando ao manejo inadequado dos pacientes em estado de insuficiência respiratória.

Associadas a ventilação mecânica não invasiva com pressão positiva, outras técnicas de fisioterapia respiratória vêm sendo utilizadas em portadores de distrofias musculares e descritas na literatura; com o objetivo de melhora das funções pulmonares (COLBY, 1998; COSTA, 2002; KISNER).

2.3 HISTÓRICO E EVOLUÇÃO DA VENTILAÇÃO NÃO-INVASIVA COM PRESSÃO POSITIVA

A substituição das funções do aparelho respiratório constitui um importante capítulo da história da Medicina, pouco conhecido pelos profissionais que se utilizam deste método.

A interação das forças elásticas da caixa torácica e do pulmão produz uma pressão sub-atmosférica entre essas duas estruturas e transforma o tórax numa cavidade orgânica muito peculiar, diferente da caixa craniana e do abdome, que não exibem essa particularidade pressórica.

A abertura da cavidade torácica para fins terapêuticos sempre teve como obstáculo à pressão mais baixa no interior do tórax, que impossibilita o estabelecimento de comunicação entre o interior e o exterior da cavidade sem o prejuízo do colapso dos pulmões (PASCHOAL et al., 2007).

A própria compreensão de que as pressões são diferentes demorou bastante e um dos pioneiros da fisiologia da ventilação, o cirurgião alemão Sauerbruch, só começou a desvendar esse mistério no final do século XIX. Nas suas tentativas de abrir o tórax, chegou à conclusão de que o interior da caixa torácica tinha pressões menores do que a atmosférica e, ainda, que este fato era fundamental para a ventilação (BACH et al., 1987).

Com o objetivo de contornar esta dificuldade criada pela diferença de pressão, Sauerbruch, desenvolveu uma sala para operar tórax. Nesta sua criação, o paciente a ser operado era posicionado com a cabeça para fora da sala, aos cuidados do anestesista. A equipe cirúrgica e o restante do corpo do paciente ficavam dentro da sala, onde se produzia, pela ação de bombas de sucção de ar, uma pressão mais baixa que a atmosférica em aproximadamente

7 mmHg. A comunicação entre o interior e o exterior da sala era vedada ao redor do pescoço do paciente por uma espécie de obturador móvel ajustável. A cabeça para fora da sala e a pressão sub-atmosférica ao redor do tórax permitiam a abertura do tórax sem colapso dos pulmões e a manutenção a ventilação espontânea (BACH, 1987).

O primeiro aparelho destinado a substituir a ventilação em pessoas que, por algum motivo, tinham parado de renovar o ar alveolar adequadamente, foi usado em larga escala a partir da terceira década do século XX, nos EUA. Construído por um engenheiro no Hospital da Universidade de Harvard, recebeu o nome de pulmão de aço. Vivia-se, na época, uma pandemia de poliomielite, na qual morreram muitas pessoas com a forma paralítica respiratória da doença, pelo fato de não estar disponível nenhum mecanismo capaz de substituir a ventilação.

A necessidade de uma máquina que conseguisse ventilar os pacientes era premente, e os conhecimentos disponíveis sobre a fisiologia respiratória, no momento, levaram à construção de um aparelho que se assemelhava à sala de Sauerbruch. Consistia de um cilindro de aço, no qual o paciente era introduzido até o pescoço, permanecendo apenas com a cabeça para fora do aparelho, e um motor elétrico, que gerava periodicamente pressões sub-atmosféricas dentro cilindro, e provocava a expansão da caixa torácica. Este aumento do volume do tórax fazia cair a pressão intratorácica e o ar era então aspirado para dentro das vias aéreas (DRINKER; MCKHANN, 1986).

Curiosamente, quando havia necessidade de se interromper temporariamente o funcionamento da máquina, colocava-se um domo

transparente sobre a cabeça do paciente, no interior do qual se fazia pressão positiva. Um dispositivo semelhante de pressão positiva é descrito por Sauerbruch (1922).

As dificuldades de se oferecer cuidados gerais, como banho, alimentação e medicação a pacientes em pulmões de aço, podem ser imaginadas. Além disso, a imobilidade forçada e a impossibilidade de tossir com certeza foram causas de inúmeras complicações infecciosas pulmonares. Apesar de todas as suas limitações, a demanda por pulmões de aço era muito grande e sua disponibilidade limitada em muitos hospitais.

Em Copenhague, Dinamarca, a epidemia de poliomielite fazia muitas vítimas no verão de 1952. Vários pacientes apresentavam dificuldades respiratórias e estavam disponíveis apenas alguns aparelhos de pressão negativa do tipo couraça (um “pulmão de aço” que envolvia só o tórax), que eram incapazes de substituir totalmente a ventilação dos pacientes.

Chamado a opinar sobre que destino dar aos doentes, o anestesista Bjorn Ibsen submeteu um deles a uma traqueostomia e utilizou um AMBU para ventilá-lo (SEVERINGHAUS, 1998).

Conseguiu provar, portanto, que a técnica invasiva era mais eficiente para remover gás carbônico do que a não invasiva. A partir da demonstração de Ibsen, esta forma de ventilação tornou-se o tratamento padrão para a forma paralítica respiratória da poliomielite na Dinamarca.

Cerca de 1.500 estudantes de Medicina e Odontologia foram convocados a se revezar no cumprimento de turnos de seis horas na ventilação de pacientes com AMBU e contribuíram com aproximadamente 165.000 horas

de trabalho, salvando a vida de muitas pessoas, com muito esforço (SEVERINGHAUS, 1998).

Quando a epidemia de poliomielite chegou à Suécia, no verão seguinte, os suecos já dispunham de um ventilador mecânico que, como o AMBU, injetava ar sob pressão para dentro das vias aéreas, sem necessitar das mãos dos voluntários. Desta maneira, surgiram os ventiladores de pressão positiva, que se tornaram, nos anos seguintes, o padrão de tratamento na insuficiência respiratória aguda.

Os critérios e os parâmetros de injeção do gás sob pressão dentro das vias aéreas, da década de 60 do século XX até agora, são motivos de preocupação constante (ASHBAUGH et al., 1967).

Garantir um volume corrente suficiente para o paciente, sem lesar o pulmão pelos picos excessivos de pressão, foi um dos primeiros aspectos estudados e fez surgir os ventiladores controladores de volume, com alarmes de pressão.

Descobriu-se que insuflar os pulmões até que uma determinada pressão fosse atingida nas vias aéreas era insuficiente para ventilar o paciente de modo adequado, especialmente quando havia doença do pulmão.

Reduções na complacência pulmonar faziam com que a pressão de ciclagem fosse atingida num tempo muito curto, insuficiente para a entrada de um volume corrente apropriado.

Outra descoberta fundamental para a ventilação mecânica diz respeito à necessidade de se manter os alvéolos abertos durante todo o ciclo respiratório, sempre que, por alguma condição patológica, houver tendência maior do que o normal para o colapso.

A pressão expiratória final positiva (PEEP, em inglês), desde 1969, incorporou-se como técnica obrigatória na ventilação artificial (BACH, 1996).

Mesmo para a inspiração, ficou demonstrado que a manutenção de um platô de pressão, ao final da injeção de gás, melhorava a distribuição da mistura gasosa para os milhões de alvéolos e favorecia a hematose.

Posteriormente, voltou-se a atenção para a ventilação de indivíduos que se recuperavam parcialmente da insuficiência respiratória aguda e precisavam ser retirados da ventilação mecânica. Nesta fase, os pacientes deveriam estar acordados e colaborativos, sendo na ventilação, apenas assistidos pela máquina. Nestas circunstâncias, era fundamental que o processo de injeção de gás fosse confortável e que o trabalho ventilatório pudesse ser reassumido, de forma gradual, pelo paciente. Dentro deste contexto, um grande avanço foi conseguido com o desenvolvimento da modalidade de ventilação denominada pressão de suporte, durante a década de 1980 (CAMPBELL, 1993).

Trata-se de uma forma de ventilação espontânea, disparada a fluxo, limitada à pressão e ciclada a fluxo.

O tratamento da insuficiência respiratória aguda monopolizava as atenções e algumas poucas pessoas dedicavam-se aos pacientes portadores de insuficiência respiratória crônica. A necessidade de alternativas para cuidar destes pacientes em outros tipos de ambiente, que não as unidades de terapia intensiva, levou ao desenvolvimento de máquinas com características específicas para uso em locais onde não está disponível uma fonte de gás sob pressão (BACH, 1995).

Em 1978 surgiram os primeiros ventiladores portáteis e independentes de redes pressurizadas de gás.

Bach (1995) afirma que eles são capazes de gerar fluxo a partir do ar ambiente, por meio de compressores ou turbinas. Na maioria dos casos, estes ventiladores possuem baterias internas ou podem ser ligados a uma fonte de corrente contínua externa (bateria de carro, "*nobreak*").

Pacientes tetraplégicos, com capacidade vital zero, eram preferencialmente tratados, então, com traqueostomia e ventiladores volumétricos domiciliares. A traqueostomia permitia o manejo satisfatório das secreções, já que o paciente era incapaz de tossir, e também prevenia, durante algum tempo, a aspiração de conteúdo da boca ou orofaringe, caso houvesse, simultaneamente, distúrbios de deglutição.

No entanto, a traqueostomia mantida por anos está associada a inúmeras complicações, como infecções, aumento da quantidade de secreção, prejuízo do transporte mucociliar, sangramentos, morte súbita por rolha de secreção e desconexões acidentais.

Outras situações que levam à insuficiência respiratória crônica, mas que são progressivas, tais como doenças neuromusculares e alterações da caixa torácica, trazem dificuldades no que diz respeito à determinação do momento adequado para a realização de uma traqueostomia, e os pacientes muito se beneficiariam de um método alternativo, que permitisse adiar esta intervenção o máximo possível ou até mesmo não realizá-la.

Em 1976 surgem menções a tratamentos não invasivos de problemas respiratórios (GREENBAUM et al., 1976).

O procedimento descrito, realizado com pressão positiva, foi denominado *Continuous Positive Airway Pressure* ou pressão positiva contínua na via aérea (CPAP). No entanto, a pressão positiva contínua nas vias aéreas, aplicada por meio de máscara nasal ou oronasal, não fornece suporte ventilatório. Ela mantém as vias aéreas abertas e pode diminuir o colapso alveolar. Ela passou a ser muito utilizada no domicílio para tratamento da apnéia obstrutiva do sono.

Dados publicados a partir de 1987 relatam a experiência com a aplicação de ventilação não invasiva, desde a década de 1960, em pacientes com síndrome pós-poliomielite e outros distúrbios neurológicos (BACH et al., 1987).

Estes pacientes utilizavam ventiladores volumétricos, na modalidade assistida-controlada, por meio de peças bucais, as quais permitiam a inspiração no momento desejado.

A adaptação da pressão de suporte a formas não invasivas de ventilação foi relatada em 1990, com a idealização de um sistema para ser usado com máscara oronasal, dependente de rede de gás pressurizada, fato que limitava seu emprego a ambientes hospitalares (BACH et al., 1993).

Um respirador ciclado à pressão, como, por exemplo, um Bird Mark 7[®] (Bird Products Corporation, Palm Springs, CA), tem poucas chances de manter a ventilação num patamar adequado, quando utilizado de forma não invasiva. Esta incapacidade deve-se à forma de sua onda de pressão, que não apresenta nenhum tipo de platô: a pressão sobe até um valor pré-determinado e, após atingi-lo, cai rapidamente de volta à linha de base. Além desta característica, não existe nesse respirador nenhuma possibilidade de

compensação de vazamentos ao redor da interface nasal ou oronasal. Na pressão de suporte, a ventilação é limitada à pressão: quando o valor ajustado para o suporte é atingido, o fluxo não pára, apenas vai diminuindo, de modo a manter a pressão constante, apesar do aumento progressivo do volume do pulmão (BROCHARD, 1990).

Esta particularidade cria um platô de pressão, responsável, em grande parte, pelos bons resultados na melhora da ventilação.

Também em 1990, alguns autores descreveram uma nova forma de tratar a apnéia do sono, que utilizava dois níveis de pressão: um valor maior de pressão inspiratória (IPAP) e um valor menor para pressão expiratória (EPAP). A máquina funcionava como um gerador de fluxo contínuo, capaz de detectar o estímulo respiratório do paciente, quando então fazia subir rapidamente a pressão no circuito para o nível escolhido de pressão inspiratória (IPAP). Essa pressão era mantida durante toda a inspiração, e a redução do fluxo, para retorno ao nível escolhido de pressão expiratória (EPAP), acontecia no momento em que a demanda por fluxo pelo paciente diminuía. O sistema foi denominado *Bilevel Positive Airway Pressure* (BiPAP®, Respironics, Murrysville, PA) e suas características técnicas faziam-no funcionar de modo muito semelhante à pressão de suporte, só que independentemente de uma fonte de gás sob pressão (SANDERS et al., 1990).

O acúmulo de secreção, ou condições que reduzam a complacência pulmonar, pode comprometer a eficiência deste tipo de aparelho em melhorar a ventilação e esta pode ser uma limitação importante para sua utilização no suporte pressórico de indivíduos com insuficiência respiratória crônica.

Perrin (2004) afirma que o aumento da pressão de suporte (até 30 cm de água) e técnicas eficientes de fisioterapia para eliminação de secreções ampliam muito a aplicabilidade dos BiPAP (apesar de o nome ser marca registrada de uma máquina, no meio clínico passou a denominar um tipo de suporte ventilatório).

Portanto, o BiPAP expandiu sua aplicação do tratamento da apnéia do sono para uma variedade imensa de situações nas quais o seu padrão extremamente confortável de administrar fluxo constitui uma vantagem. Este conforto é muito importante sempre que o paciente ainda mantenha alguma capacidade de ventilação espontânea, pois, nestes casos, ondas de fluxo quadradas são difíceis de suportar.

Neste breve resumo histórico pode-se observar a oscilação de conceitos básicos na substituição ou auxílio da ventilação: "órteses e próteses respiratórias" foram inicialmente não-invasivas, depois exclusivamente invasivas, para chegar ao momento atual com vasta gama de opções. A melhora da ventilação de um paciente portador de doença neuromuscular exige do profissional conhecimento adequado para poder decidir qual a melhor técnica para o estado funcional daquele paciente.

3 MATERIAL E MÉTODO

A seguir cada etapa do procedimento de metodologia será descrita com a intenção de facilitar a réplica do mesmo e posterior confronto dos dados por outros pesquisadores.

3.1 SELEÇÃO DOS ANIMAIS

Para a realização deste trabalho foram empregados 6 cães da raça Golden Retriever afetados pela distrofia muscular (GRMD), com idades entre 13 e 46 meses, pertencentes ao grupo de animais do canil GRMD Brasil localizado no Departamento de Cirurgia – setor de Anatomia da FMVZ/USP.

Os animais foram mantidos sob condições adequadas de cuidados médicos veterinários, alimentação, higiene e recreação.

3.2 DIAGNÓSTICO DA GRMD

O diagnóstico de Distrofia Muscular, necessário para a seleção dos animais, foi realizado pelas equipes do Centro de Estudos do Genoma Humano da Universidade de São Paulo (IB-USP) e do Canil GRMD Brasil do Departamento de Cirurgia – setor de Anatomia da FMVZ - USP.

3.3 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Os animais foram reunidos em um grupo, composto por 6 cães da raça Golden Retriever afetados pela Distrofia Muscular (GRMD).

O grupo foi submetido a 5 aplicações semanais de BIPAP, 1 vez ao dia durante 8 semanas. Foram estabelecidos parâmetros iniciais com IPAP de 6 e EPAP de 3 cmH₂O, ajustados, caso a caso, de modo a manter condições respiratórias de ganho de capacidade vital com conforto aos animais (figuras 1C e D).

Para cada animal o experimento teve duração de 56 dias. No dia zero, foram realizadas todas as avaliações respiratórias baseadas em gasometria arterial e oximetria.

Imediatamente após a coleta, as amostras de sangue arterial foram processadas em equipamento para gasometria arterial AVL OMNI do Departamento de Clínica Médica do Hospital Veterinário – HOVET da FMVZ/USP.

Os animais foram monitorizados durante o uso do Bipap com oxímetro de pulso portátil (Nonim 8500A, Plymouth, Mn, USA).

Os resultados foram considerados como valores basais (controle). Ao longo do período de uso da VNIPP, a ser iniciado no dia um do experimento foram avaliados os parâmetros relativos às funções respiratórias, com o objetivo de verificar possíveis efeitos do uso da VNIPP, como também as possíveis modificações das concentrações dos gases sanguíneos.

O equipamento utilizado para a VNIPP foi um gerador de fluxo (modelo Vipap II® da marca Sullivan Resmed), obtido por locação (UTI Life Comércio e Locação de Equipamentos Hospitalares Ltda).

3.4 DESENVOLVIMENTO DA INTERFACE

A interface (máscara) entre os animais e o Bipap utilizada no experimento foi desenvolvida em conjunto com a equipe do Canil GRMD – Brasil. Para esta finalidade foi utilizado um cone plástico, devidamente protegido com coxins de borracha que se adaptaram confortavelmente a face de cada animal a fim de evitar perdas de pressão aérea e uma válvula expiratória simples (figuras 1A e B).

Somente após nos certificarmos do conforto e boa adaptação da máscara à face, procedemos a fixação através de tiras elásticas em torno da cabeça de cada animal.

O desenvolvimento de uma máscara especial foi uma necessidade para o uso do Bipap, pois as máscaras disponíveis no mercado não se acoplaram perfeitamente ao equipamento de ventilação e a máscara que acompanhava o equipamento destinava-se ao uso em pacientes humanos e não se adaptou às faces dos animais GRMD (figuras 1E e F).

Figura 1 - (A e B) Interfaces (máscaras) desenvolvidas pela equipe do canil GRMD-Brasil. (C e D) Cães GRMD submetidos à ventilação não-invasiva com pressão positiva (BIPAP), utilizando as interfaces desenvolvidas pela equipe do Canil GRMD-Brasil. (E) Modelo de máscara utilizado para a VNIPP em humanos. (F) Demonstração da inviabilidade de se utilizar máscaras para uso humano em modelos GRMD.

4 RESULTADOS

Assim como descrito na metodologia cada procedimento gerou resultados que serão descritos em seguida separados por subitens para fins de didática de entendimento.

4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS

Dos animais utilizados, em relação ao sexo, trabalhamos com machos afetados pela GRMD. Já, concernente à idade, esta ficou compreendida entre 13 e 46 meses em animais pesando entre 18,6 e 30 Kg.

4.2 PARÂMETROS HEMOGASOMÉTRICOS

Quanto à relação bicarbonato / ácido carbônico do sistema tampão (PH) variou de 7,37 a 7,44, com média de 7,40 e desvio padrão de $\pm 0,04$ (tabela 1, figura 2).

ANIMAIS		CONTROLE	1ª SEMANA	2ª SEMANA	3ª SEMANA	4ª SEMANA	5ª SEMANA	6ª SEMANA	7ª SEMANA	8ª SEMANA
1	PH	7,41	7,38	7,41	7,4	7,43	7,43	7,39	7,4	7,41
2		7,4	7,43	7,42	7,41	7,42	7,37	7,4	7,4	7,41
3		7,37	7,38	7,37	7,4	7,39	7,38	7,39	7,38	7,37
4		7,42	7,42	7,42	7,44	7,43	7,38	7,41	7,41	7,42
5		7,42	7,41	7,41	7,41	7,42	7,42	7,41	7,42	7,41
6		7,42	7,39	7,41	7,4	7,42	7,4	7,41	7,4	7,41

Tabela 1 – Parâmetros obtidos ao longo das 8 semanas do experimento, indicando as variações da relação bicarbonato/ácido carbônico do sistema tampão (PH), dos cães GRMD submetidos ao uso do Bipap

Figura 2 – Representações gráficas dos parâmetros obtidos ao longo das 8 semanas do experimento, indicando as variações da relação bicarbonato/ácido carbônico do sistema tampão (PH), dos cães GRMD submetidos ao uso do Bipap

Quanto ao Bicarbonato (HCO_3) variou de 22,2 a 24,7, com média de 23,4 e desvio padrão de $\pm 1,76$ (tabela 2, figura 3).

ANIMAIS		CONTROLE	1ª SEMANA	2ª SEMANA	3ª SEMANA	4ª SEMANA	5ª SEMANA	6ª SEMANA	7ª SEMANA	8ª SEMANA
1	HCO ₃	23,7	22,3	23,7	24	23,9	23,5	23,7	24,1	23,9
2		23,5	22,2	22,6	22,2	23,5	24,3	23,7	23,4	23,2
3		24,2	24	24,2	24,5	24,3	24,3	23,9	24,2	24,4
4		23,7	24	23,9	23,7	24,2	24,4	24,1	23,9	23,7
5		23,4	23,9	23,4	22,6	23,7	25,5	24,7	24,8	24,7
6		22,9	23,1	22,5	22,2	22,4	22,5	23,9	22,9	23,2

Tabela 2 – Parâmetros obtidos ao longo das 8 semanas do experimento, indicando as variações do bicarbonato (HCO_3), dos cães GRMD submetidos ao uso do Bipap

Figura 3 – Representações gráficas dos parâmetros obtidos ao longo das 8 semanas do experimento, indicando as variações do bicarbonato (HCO_3), dos cães GRMD submetidos ao uso do Bipap

Quanto a pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO₂) variou de 36,4 a 43 mmHg, com média de 39,7 mmHg e desvio padrão de $\pm 4,66$ (tabela 3, figura 4).

ANIMAIS		CONTROLE	1ª SEMANA	2ª SEMANA	3ª SEMANA	4ª SEMANA	5ª SEMANA	6ª SEMANA	7ª SEMANA	8ª SEMANA
1	PaCO ₂	38,4	37,8	38,6	37,3	38,8	37,2	37,9	38,8	37,6
2		37,4	34,2	35,2	35,9	37,4	43	39,2	37,7	37,4
3		37,4	41	39,9	35,9	38,2	41,4	40,2	39,9	38,6
4		38,7	37,3	38,4	35,1	38,2	41,4	39,9	35,7	39,6
5		39,7	38,8	37,9	35,9	38,1	39,9	37,4	38,4	38,6
6		37,2	38,2	37,4	36,6	36,9	36,4	36,7	36,5	38

Tabela 3 – Parâmetros obtidos ao longo das 8 semanas do experimento, indicando as variações de pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO₂), dos cães GRMD submetidos ao uso do Bipap

Figura 4 - Representações gráficas dos parâmetros obtidos ao longo das 8 semanas do experimento, indicando as variações de pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO₂), dos cães GRMD submetidos ao uso do Bipap

Quanto a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO₂) variou de 80,7 a 101,7 mmHg, com média de 91,2 mmHg e desvio padrão de $\pm 14,84$ (tabela 4, figura 5).

ANIMAIS		CONTROLE	1ª SEMANA	2ª SEMANA	3ª SEMANA	4ª SEMANA	5ª SEMANA	6ª SEMANA	7ª SEMANA	8ª SEMANA
1	PaO ₂	89,7	87,9	89,7	90,4	85,3	88,2	86,7	85,9	87,9
2		81,2	79,7	80,2	91	85,3	81,5	84,7	82,5	81,7
3		81,9	82,1	84,1	80,7	83,9	85,3	85,7	87,9	85,7
4		91,4	89,2	88,7	101,7	90,5	84,1	87,3	86,8	90,4
5		94,8	98,8	93,4	91,1	87,9	80,7	93,5	90,6	85,9
6		91,9	93,3	92,5	90,1	88,7	86,1	87,6	89,4	89,3

Tabela 4 – Parâmetros obtidos ao longo das 8 semanas do experimento, indicando as variações de pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO₂), dos cães GRMD submetidos ao uso do Bipap

Figura 5 – Representações gráficas dos parâmetros obtidos ao longo das 8 semanas do experimento, indicando as variações de pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO₂), dos cães GRMD submetidos ao uso do Bipap

4.3 PARÂMETROS OBTIDOS NA OXIMETRIA DE PULSO (SAT O2)

Quanto aos valores obtidos durante a oximetria de pulso realizada durante o uso do Bipap houve variação de 95,20% a 98,10%, com média de 96,65% e desvio padrão de $\pm 1,45$ (tabela 5, figura 6).

ANIMAIS		CONTROLE	1ª SEMANA	2ª SEMANA	3ª SEMANA	4ª SEMANA	5ª SEMANA	6ª SEMANA	7ª SEMANA	8ª SEMANA
1	Sat O2	97,10%	96,50%	97,10%	96,90%	97,80%	97,10%	97%	96,80%	97,80%
2		96,80%	96%	96,20%	97%	96,70%	95,20%	97,10%	96,60%	97%
3		96,90%	95,80%	96,20%	97,10%	97,40%	96,20%	97,00%	96,90%	96,80%
4		96,90%	97,10%	96,40%	98,10%	97,20%	96,10%	96,90%	96,80%	97,80%
5		97,10%	97,70%	97,40%	97,10%	96,90%	96,10%	97,20%	97,10%	96,90%
6		97%	97,20%	97,50%	96,90%	96,80%	96,60%	97,10%	97,40%	97,10%

Tabela 5 – Parâmetros obtidos ao longo das 8 semanas do experimento, indicando as variações da saturação de oxigênio (Sat O2), dos cães GRMD submetidos ao uso do Bipap

Figura 6 – Representações gráficas dos parâmetros obtidos ao longo das 8 semanas do experimento, indicando as variações da saturação de oxigênio (Sat O2), dos cães GRMD submetidos ao uso do Bipap

4.3 ANÁLISE DAS CORRELAÇÕES

Os resultados obtidos foram submetidos ao Teste de Hotelling e a Análise de Variância de Friedman, todavia encontramos correlações nulas entre os parâmetros hemogasométricos e também entre estes parâmetros e os parâmetros oximétricos (tabela 6).

CORRELAÇÕES	CONTROLE	1ª SEMANA	2ª SEMANA	3ª SEMANA	4ª SEMANA	5ª SEMANA	6ª SEMANA	7ª SEMANA	8ª SEMANA
PH X HCO3	-0,75358861	-0,04980694	-0,54461477	0,051952433	-0,22351014	-0,05204483	0,59802631	-0,67960265	-0,43360812
PH X PCO2	0,50554453	-0,74660626	-0,54461477	-0,77517108	0,067168575	-0,7458845	-0,37862617	-0,18288972	0,014067773
PH X PO2	0,837254168	-0,0730331	0,184142484	0,851325323	0,59904719	0,329675978	0,554151636	-0,58632641	0,293758614
PH X Sat O2	0,447914009	0,077656775	0,249259258	0,958602587	-0,02167393	0,755574226	0,290928683	-0,29134582	0,580344433
HCO3 X PCO2	0,02708284	0,682361756	0,855191836	0,005369603	0,825155237	0,65895097	-0,24403519	0,534266242	0,390263852
HCO3 X PO2	-0,538126496	0,386259336	-0,00339291	-0,23212366	-0,27066541	-0,74875513	0,939426215	0,334133793	-0,01722027
HCO3 X SatO2	-0,257598526	0,285601262	-0,35199936	0,281233338	0,588089024	-0,54762356	0,458682472	-0,20120078	-0,24535683
PCO2 X PO2	0,685191247	0,295325831	0,315587892	-0,39338145	-0,24494818	-0,66021252	-0,52855837	0,030127609	0,568928672
PCO2 X SatO2	0,584712739	0,114171725	0,016922133	-0,77416413	0,854012778	-0,87849579	-0,64960374	-0,18355195	0,198069469
PO2 X SatO2	0,757094345	0,978323901	0,890952326	0,727180714	-0,33783135	0,857733146	0,570916051	0,839283547	0,61321967

Tabela 6 – Correlações entre os valores hemogasimétricos e oximétricos obtidos dos cães GRMD, submetidos ao uso de Bipap, durante 8 semanas

5 DISCUSSÃO

Nos indivíduos afetados pela distrofia muscular as alterações musculares levam a alterações na mecânica respiratória, determinando que eles tenham primariamente falência na ventilação pulmonar (PASCHOAL et al, 2007).

Inicialmente a falência ventilatória ocorre no sono profundo (sono REM), quando o diafragma praticamente responsabiliza-se pela totalidade da ventilação. Progressivamente outras etapas do sono e as horas do dia são acometidas.

A diminuição da atividade da musculatura intercostal e, principalmente diafragmática, leva à síndrome pulmonar restritiva com redução de todos os volumes e capacidades pulmonares e da pressão transdiafragmática.

A pressão transdiafragmática é a diferença entre pressão abdominal e pressão pleural, é calculada como:

$$P_{di} = P_{ab} - P_{pl}$$

Onde:

P_{di} = Pressão Transdiafragmática

P_{ab} = Pressão Abdominal

P_{pl} = Pressão Pleural

Segundo Madjarian, (2004) a medida da pressão transdiafragmática é o modo mais definitivo de se diagnosticar debilidades do diafragma e representa um dado significativo e indicador para as manifestações

respiratórias da distrofia muscular de Duchenne. Uma baixa pressão transdiafragmática é típica do diafragma em fadiga.

Sob condições basais, o diafragma e os outros músculos respiratórios consomem menos que 5% do consumo total de oxigênio do corpo.

Quando existem necessidades mais altas de ventilação, as exigências de oxigênio dos músculos respiratórios representam um componente significativo do consumo de oxigênio global.

A demanda excessiva de oxigênio pode resultar em fadiga de músculo respiratório. Isto pode ser evidenciado com uma frequência respiratória aumentada, pelo movimento paradoxal tórax-abdome e, consequente, hipercapnia.

Os vetores de força que incidem sobre o músculo diafragma dos animais quadrúpedes são perpendiculares ao eixo de deslocamento (crânio-caudal) desse músculo. Todavia em humanos, os vetores de força acompanham o eixo de deslocamento (longitudinal) do diafragma.

Este fato representa uma vantagem mecânica do trabalho do músculo diafragma dos animais quadrúpedes em relação ao trabalho do diafragma na posição ortostática humana, uma vez que as forças de gravitação aplicadas sobre o diafragma de cães não incidem sobre o centro frênico diafragmático, região de maior deslocamento durante a excursão diafragmática.

Este conhecimento da mecânica respiratória comparada serviu como base para diversos estudos em humanos que preconizam a adoção de uma posição prona, portanto semelhante à posição estação animal, com o intuito de uma ventilação mais eficiente e consequente redução dos efeitos da insuficiência respiratória de diversas etiologias.

Em 1976, Piehl e Brown foram os primeiros a mencionar sobre a melhora da oxigenação na posição prona, em pacientes humanos com falência respiratória aguda hipoxêmica e hipercápnica. Desde então, diversos estudos clínicos foram publicados a respeito do uso da posição prona em doenças respiratórias, acreditando que o aumento da oxigenação deve-se ao aumento da ventilação como resultado da remoção de secreção como um aumento da capacidade residual funcional (CRF) ou uma mudança na excursão diafragmática.

Direcionado a estas hipóteses, Albert et al. (1987) induziram doença respiratória restritiva em animais mensurando as alterações da CRF, movimento do diafragma na posição ventral e dorsal, débito cardíaco e pressão vascular pulmonar na posição prona, observando que o aumento da PaO₂ resultava de uma acentuada redução de shunt, assim como maior homogeneidade na ventilação-perfusão. A mudança na CRF não alcançou estatística significativa, e não havia diferença no movimento do diafragma ventral ou dorsal, pressão vascular pulmonar ou débito cardíaco e um aumento de volume pulmonar expiratório final (EELV) tem sido considerado uma possível explicação na troca gasosa associado com a posição prona.

Relacionado ao movimento do diafragma Kraye et al. (1989), em estudo com humanos descobriram que as porções dorsal e ventral do diafragma movem-se simetricamente quando ventilado em posição supina, mas a porção dorsal move-se mais quando em prono sugerindo então que outros fatores, como a pressão abdominal poderia contribuir para uma melhor ventilação.

Wierner et al. (1990), demonstraram opinião divergente em relação ao gradiente gravitacional de perfusão, através de um estudo sobre a posição prona e o gradiente de distribuição de perfusão em cachorros com lesão pulmonar induzido por ácido oléico, concluindo que o gradiente gravitacional de perfusão é reduzido em posição prona, em ambas situações: antes e depois de uma lesão pulmonar, sendo assim quando a posição prona induzia o aumento da oxigenação não era devido à redistribuição de perfusão distante das áreas o qual o edema preferencialmente se desenvolvia, e sim que a maior proporção de perfusão está distribuída nas áreas dorsais pulmonares, independentemente da posição.

Outra possibilidade de aumento da PaO_2 , foi sugerida por Mutoh et al. (1992), em que a posição prona, é capaz de reduzir a pressão positiva na região dependente, reduzindo o gradiente de pressão pleural, resultando em uma necessidade de menor pressão do espaço aéreo para gerar fechamento do espaço e maior uniformidade na insuflação pulmonar.

Lamm et al. (1994), observaram que os mecanismos pelos quais a posição prona aumenta a oxigenação na síndrome da angústia respiratória no adulto (SDRA) deve-se ao fato de que, a posição prona gera uma pressão transpulmonar suficiente para exceder a pressão de vias aéreas em região dorsal, o qual eram mais severas as atelectasias, áreas com shunt e heterogeneidade de relação ventilação/perfusão (V/Q), tudo isto sem afetar região ventral.

A Pressão Transpulmonar (P_i) é a diferença entre as pressões alveolar e pleural ($P_i = P_{alv} - P_{pl}$).

Em oposição a trabalhos anteriores, Pelosi et al. (1998), estudaram os efeitos da posição prona, na mecânica respiratória e troca gasosa durante a SDRA, investigando os efeitos desta posição no volume pulmonar expiratório final (EELV), mecânica pulmonar e da caixa torácica e relação entre as mudanças na oxigenação e na mecânica respiratória.

Foi observado que em posição prona, a PaO₂ aumentou sem alterações significativas da EELV e da complacência do sistema total de respiração, mas a complacência do arco tóraco-abdominal diminuiu e estava correlacionada com o aumento do oxigênio.

Gattinoni et al. (2001), realizaram um estudo prospectivo multicêntrico em 30 unidades de Terapias Intensivas, avaliando o impacto da estratégia na sobrevida de pacientes com SDRA ou lesão pulmonar aguda, demonstrando que a posição prona melhora a oxigenação em pacientes com SDRA ou com lesão pulmonar aguda, porém seu uso rotineiro não altera a sobrevida desses pacientes.

6 CONCLUSÃO

Em face aos resultados apresentados e os argumentos discutidos concluí-se que:

1. Apesar do desconforto respiratório não havia sinais de insuficiência respiratória nos modelos GRMD estudados.
2. Foi observado que durante o experimento não houve episódios de manifestações respiratórias associadas à distrofia muscular dos cães da raça Golden Retriever, representando uma boa resposta ao uso da ventilação não invasiva com pressão positiva – Bipap.
3. A redução da frequência respiratória observada no modelo GRMD conjugada com sinais clínicos de conforto respiratório, como menor uso de musculatura acessória, alívio da dispnéia, diminuição da agitação psicomotora, observados após poucos minutos após o início do uso do Bipap, indica boa resposta à VNIPP mesmo sem alterações gasométricas importantes que podem levar horas até serem detectadas.
4. O Bipap mostrou-se insuficiente para alterar os parâmetros métricos de PH, HCO₃, PaCO₂, PaO₂, SO₂ e Sat O₂ nos cães afetados.

5. A associação ineficaz entre o uso do Bipap e a melhora da PaO₂ pode significar uma ineficiência do uso deste método quando usado de forma profilática.
6. A relação da posição do músculo diafragma com o centro de gravitação nos animais quadrúpedes, associada ao fato de que nenhum dos animais estudados apresentou insuficiência respiratória por dificuldade motora, representa uma vantagem mecânica dos animais afetados pela distrofia muscular, determinando que as manifestações respiratórias no modelo GRMD acontecem em tempo e grau de gravidade diferente daquelas decorrentes da distrofia muscular de Duchenne.
7. O ventilador gerador de fluxo utilizado no presente estudo não dispunha de monitorização do volume corrente. Sem dúvida, a determinação desse parâmetro poderia ter orientado melhor os ajustes de IPAP titulando os níveis ideais. Portanto, novos trabalhos abordando VNIPP em modelos GRMD procurem responder até quanto e quando devemos persistir tentando otimizar a VNIPP nos casos em que há má resposta inicial.

REFERÊNCIAS

ASHBAUGH, D. G.; BIGELOW, D. B.; PETTY, T. L.; LEVINE, B. E. Acute respiratory distress in adults. **Lancet**. V.2, n. 7511, p. 33-23, 1967.

BACH, J. R. Conventional approaches to managing neuromuscular respiratory failure. In: BACH J. R., (ed.). **Pulmonary rehabilitation: the obstructive and paralytic conditions**. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1995. 285-301.

BACH, J. R. A historical perspective on the use of noninvasive ventilatory support alternatives. **Respir Care Clin N Am**. V.22, n.2, p. 1161-1181, 1996..

BACH, J. R. Prevention of morbidity and mortality with the use of physical medicine aids. In: BACH J.R., (ed.). **Pulmonary rehabilitation: the obstructive and paralytic conditions**. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1995. 303-329.

BACH, J. R.; ALBA A. S.; BOHATIUK, G.; SAPORITO, L.; LEE M. Mouth intermittent positive pressure ventilation in the management of post-polio respiratory insufficiency. **Chest**. V.91, n.6, p. 859-864, 1987.

BACH, J. R.; ALBA, A. S.; MOSHER, R.; DELAUBIER, A. Intermittent positive pressure ventilation via nasal access in the management of respiratory insufficiency. **Chest**. V.92, n.11, p. 1168-1170, 1987.

BACH, J. R.; ALBA, A. S.; SAPORITO, L. R. Intermittent positive pressure ventilation via the mouth as an alternative to tracheostomy for 257 ventilator users. **Chest**. V.103, n.1, p.1174-1182, 1993.

BATCHELOR, C. L.; WINDER, S. J. Sparks, signals and shock absorbers: how dystrophin loss causes muscular dystrophy. **TRENDS in Cell Biology**, v.16, n. 4, p. 198-205, 2006.

BERGMAN, R. L.; INZANA, K. D.; MONROE, W. E.; SHELL, L. G.; LIU, L. A.; ENGVALL, E.; SHELTON, G. D. Dystrophin-deficient muscular dystrophy in a Labrador retriever. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 38, p. 255-261, 2002.

BROCHARD, L.; ISABEY, D.; PIQUET, J.; AMARO, P.; MANCEBO, J.; MESSADI, A. A.; Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. **N. Engl J Med**. V.323, n.22, p.11523-11530, 1990

CAMPBELL, R. S.; BRANSON, R. D. Ventilatory support for the 90s: pressure support ventilation. **Respir Care** v.38, p. 5526-5537, 1993.

CATELLI, A. **Alterações do tubo digestório de cães da raça Golden Retriever afetados pela distrofia muscular**. 2006. 113 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

COOPER, B. J.; WINAND, N. J.; STEDMAN, H.; VALENTINE, B. A.; HOFFMAN, E. e Duchenne locus is defective in X-linked muscular dystrophy of dogs. **Nature**, v. 334, p. 154-156, 1988.

COZZI, F.; CERLETTI, M.; LUVONI, G. C.; LOMBARDO, R.; BRAMBILLA, P. G.; FAVERZANI, S.; BLASEVICH, F.; CORNELIO, F.; POZZA, O.; MORA, M. Development of muscle pathology in canine X-linked muscular dystrophy. II. Quantitative characterization of histopathological progression during postnatal skeletal muscle development. **Acta Neuropathology**, v.101, p. 469-478, 2001.

DRINKER, P.A.; MCKHANN, C.F.; Landmark perspective: the iron lung. first practical means of respiratory support. **JAMA**. V.2255, n.11, p. 11476-11880, 1986.

GARDNER, D.; MEDWIN M. Clinical features and classification of muscular Dystrophies. **British Medical Bulletin**. v.36, n. 2, p. 109-115, 1980.

GAIAD, T. P. **Influência da fisioterapia na função motora e histopatologia da fibra muscular esquelética no modelo Golden Retriever Muscular Dystrophy (GRMD)**. 2006. 98 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

GATTINONI, L. T. G. Effect of prone position on the survival of patients with acute respiratory failure. **N. Engl. J. Med.** V. 345, p. 568-573, 2001.

GOZAL, D. Pulmonary manifestations of neuromuscular disease with special reference to Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. **Pediatric Pneumology** v. 29, n.2, p. 141-150, 2000.

GREENBAUM, D. M.; MILLEN, J. E.; EROSS, B.; SNYDER, J. V.; GRENVIK, A.; SAFAR, P. Continuous positive airway pressure without tracheal intubation in spontaneously breathing patients. **Chest**. V.69, n. 5, p. 615-620, 1976.

GUILLEMINAULT, C.; PHILIP, P.; ROBINSON, A. Sleep and neuromuscular disease: Bilevel positive airway pressure by nasal mask as a treatment for sleep disordered breathing in patients with neuromuscular disease. **Journal of Neurology and Neurosurgery Psychiatry**, v.65, n. 2, p. 225-232, 1998.

HULLAND, J. H. Muscle and Tendon. In: JUBB, K. V. F.; KENNEDY, P. C.; PALMER, N. (ed.). Pathology of domestic animals. 4. ed. San Diego: Academic Press, 2003. v. 1, 780 p.

KORNEGAY, J. N.; SHARP, N. J.; SCHUELER, R. O.; BETTS, C. W. Tarsal joint contracture in dogs with golden retriever muscular dystrophy. **Laboratory Animal Science**, v. 44, p. 331-333, 1994.

KRAYER S.; PHILIP, P.; ROBINSON, A. Position and motion of the human diaphragm during anesthesia-paralysis. **Anesthesiology**. V.70, p. 891-898, 1989.

LAMM, W. J.; GRAHAM, M. M.; E ALBERT, R. K.; Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury. **American Journal. Respir. Crit. Care Med**, v.150, p. 184-193, 1994.

LEVY, J. A.; NITRINI, R. A neurologia que todo médico deve saber. São Paulo. Maltese. p. 268. 1991.

LIU, J. M. K.; OKAMURA, C. S.; BOGAN, D. J.; BOGA N, J. R.; CHILDERS, M. K.; KORNEGAY, J. N. Effects of prednisone in canine muscular dystrophy. **Muscle Nerve**, v. 30, p. 767-773, 2004.

MARQUES, M. J. Structural biology of the dystrophin–deficient muscle fiber. **Brazilian Journal Morphology Science**, v. 21, n. 3, p.145-152, 2004.

MUTOH, T.; EROSS, B.; SNYDER, J. V. Prone position alters the effect of volume overload on regional pleural pressures and improves hypoxemia in pigs in-vivo. **Am. Rev. Resp. Dis**. V. 146, p. 300-306, 1992.

MYIAZATO, L. G. **Distrofia Muscular no Golden Retriever**. 2005. 82 f. Dissertação (Mestrado em Patologia Animal) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2005.

NGUYEN, F.; CHEREL, Y.; GUIGAND, L.; GOUBAULT-LEROUX, I.; WYERS, M. Muscle lesions associated with dystrophin deficiency in neonatal Golden Retriever puppies. **Journal of Comparative Pathology**, v. 126, p. 100-108, 2002.

PASCHOAL, I. A.; VILLALBA, W. O.; PEREIRA, C. Chronic respiratory failure in Patients with Neuromuscular diseases: diagnosis and treatment. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. V. 33, n. 11, p. 81-82, 2007.

PELOSI, M.; PHILIP, P.; ROBINSON, A. Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. **Am. J. Respir. Crit. Care Med**. V. 157, p. 387-393, 1998.

PERRIN C.; UNTERBORN J. N.; AMBROSIO C. D.; HILL N .S. Pulmonary complications of chronic neuromuscular diseases and their management. **Muscle Nerve**. V. 29, n. 1, p. 5-27, 2004.

PIEHL, M. A.; BROWN, R. S. Use of extreme position changes in acute respiratory failure. **Crit. Care Med**. v. 4, p.13-14, 1976.

SANDERS, M. H.; KERN N. Obstructive sleep apnea treated by independently adjusted inspiratory and expiratory positive airway pressures via nasal mask. Physiologic and clinical implications. **Chest**. v. 98, n.2, p. 317-324, 1990.

SAUERBRUCH F. Modo de prevenir el neumotórax abierto. In: SAUERBRUCH, F. (ed.). **Cirugía del tórax: las enfermedades del pulmón**. Barcelona: Labor; 1922, p. 92-44

SEVERINGHAUS J. W.; ASTRUP, P.; MURRAY J. F. Blood gases analysis and critical care medicine. **American Journal Respiratory Crit. Care Med**. v.1157, p. 5114-5222, 1998.

VAINZOF, M.; ZATZ, M. Protein defects in neuromuscular diseases. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 36, p. 543–555, 2003.

VALENTINE, B. A.; WINAND, N. J.; PRADHAN, D.; MOISE, N. S.; DELAHUNTA, A.; KORNEGAY, J. N.; COOPER, B. J. Canine x-linked muscular dystrophy as an animal model of duchenne muscular dystrophy: a review. **American Journal of Medical Genetics**, v. 42, p. 352-356, 1992.

VALENTINE, B. A.; COOPER, B. J. Canine X-linked muscular dystrophy: selective involvement of muscle in neonatal dogs. **Neuromuscular Disorders**, v. 1, p. 31-38, 1991.

VALENTINE, B. A.; COOPER, B. J.; CUMMINGS, J. F.; DELAHUNTA, A. Canine X-linked muscular dystrophy: morphologic lesions. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 97, p. 1-23, 1990.

VALENTINE, B. A.; COOPER, B. J.; CUMMINGS, J. F.; DELAHUNTA, A. Progressive muscular dystrophy in a golden retriever dog: light microscope and ultrastructural features at 4 and 8 months. **Acta Europathological (Berl)**, v. 71, p. 301-310, 1986.

VALENTINE, B. A.; COOPER, B. J.; DELAHUNTA, A.; O'QUINN, R.; BLUE, J. T. Canine X-linked muscular dystrophy. An animal model of Duchenne muscular dystrophy: clinical studies. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 8, p. 869-881, 1988.

WALTON, J. N.; GARDNER-MEDWIN, D. The muscular dystrophies. In: WALTON, J. N.; GARDNER-MEDWIN, D. (ed.) **Disorders of voluntary muscle** ed. Walton p. 519– 568. Churchill Livingstone, New York, 1988.

WIERNER, C. M.; KIRK, W.; ALBERT, R. K. Prone position reverses gravitational distribution of perfusion in dog lungs with oleic acid-induced injury. **J. Appl. Physiol**. V. 68, p. 1386-1392, 1990.

ZATZ, M. Relação da estatura e peso com o desempenho muscular e os níveis enzimáticos na distrofia Muscular de Duchenne. Tese [Livre Docência] - Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1987.

ZATZ, M.; PESSOA, O. F. Distrofias musculares. **Ciência Hoje**, v. 5, n. 26, p. 26-31, 1986.

ZATZ, M. ; VAIZOF, M.; PASSOS-BUENO, M. R. Serum creatine kinase (CK) in progressive muscular dystrophies in methods in molecular medicine, 2000.