ADRIANE SAYURI NAKASHIMA FERNANDES

**Avaliação da efetividade e segurança do treinamento da
manobra de empilhamento de ar nas distrofinopatias**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Neurologia

Programa de Neurologia

Orientadora: Profa. Dra. Umbertina Conti Reed

**São Paulo
2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Fernandes, Adriane Sayuri Nakashima

Avaliação da efetividade e segurança do treinamento da manobra de
empilhamento de ar nas distrofinopatias / Adriane Sayuri Nakashima Fernandes.
-- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.

Orientadora: Umbertina Conti Reed.

Descritores: 1.Distrofias musculares 2.Modalidades de fisioterapia
3.Exercícios respiratórios 4.Cardiopatias 5.Distrofia muscular de Duchenne
6.Capacidade vital 7.Músculos respiratórios

USP/FM/DBD-308/14

*Dedico este trabalho às pessoas que
contribuíram de certa forma para o meu aprendizado
e para a construção desta tese, resultado de muito
esforço, empenho e dedicação:*

*A Deus, por estar sempre presente.
Ao meu querido pai Takami Nakashima,
exemplo maior de PAI, dedicado, que sempre
admirei e quem me incentivou em todos os
momentos de conquista.*

*A minha mãe Alice Nakashima, muito presente,
amiga, companheira de todos os momentos, minha
eterna gratidão e respeito.*

*Ao meu esposo, Marco Antonio Fernandes,
meu amor eterno, que, com muita paciência,
compreensão e amor, me apoiou e me incentivou a
trilhar este e outros novos caminhos para o sucesso
pessoal e profissional.*

*As minhas duas filhas muito queridas Daniela
Fernandes e Lia Fernandes, pela paciência e
compreensão nos momentos em que estive me
dedicando à tese.*

*A minha orientadora Prof. Dra. Umbertina Conti
Reed, pela dedicação e paciência, e por ter
acreditado e depositado tanta confiança na
realização desta tese.*

*À Dra. Maria Bernadete Dutra Resende,
médica dedicada e lutadora, por acreditar e confiar.*

A todos os pacientes neuromusculares.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi possível graças à dedicação e participação de uma equipe especializada e rica de conhecimentos e amizades:

A Sonia, voluntária do ambulatório do HCFMUSP, por ter me ajudado na coleta dos dados, na organização das agendas.

A todos os pacientes do ambulatório de distrofias musculares, sem eles, este trabalho não teria sido concretizado.

As minhas amigas: Lilian Fernandes, Beth Rodrigues, Renata Souza, Carolina Arnez, Claudia Pasiam pelo apoio e pela companhia nas horas descontraídas.

À família Fernandes, pela admiração.

As minhas colegas Isabela Anequini e Marisa, pela ajuda e pelo apoio nas discussões dos casos.

Aos meus colegas de trabalho da Bayer e da Novartis, que, de uma certa maneira, me ajudaram, disponibilizando tempo para a elaboração da tese.

Aos membros da banca de qualificação: Dra. Carolina Fu, Dra Vera Salemi, Dr. Edmar Zanotelli e Dr. Gustavo Moreira, que proporcionaram mais conhecimento e enriqueceram mais o trabalho.

O conhecimento torna a alma jovem e diminui a
amargura da velhice. Colhe, pois, a sabedoria.
Armazena suavidade para o amanhã.
Leonardo da Vinci

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta Tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1 INTRODUÇÃO	2
1.1 Doenças neuromusculares	2
1.2 Distrofinopatias	2
1.3 Comprometimento cardíaco e respiratório nas distrofinopatias	5
2 OBJETIVOS	16
3 MÉTODO	18
3.1 Parâmetros analisados	19
3.2 Metodologia da avaliação respiratória	20
3.3 Treinamento da manobra de <i>empilhamento de ar</i>	22
3.4 Medidas da frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA) e sintomas	23
3.5 Medida da variabilidade da frequência cardíaca (VFC)	23
3.6 Cronograma	24
3.7 Análise estatística	25
4 RESULTADOS	27
4.1 Medidas da avaliação respiratória	29
4.2 Medida da Prova de Função Pulmonar (CVF)	30
4.3 Medida da Capacidade de Insuflação Máxima (CIM)	31
4.4 Medida do Pico de Fluxo de Tosse (PFT)	33
4.5 Medida da Frequência Cardíaca (FC)	34
4.6 Medida da Pressão Arterial Sistólica (PAS)	38
4.7 Outras comparações da Frequência Cardíaca (FC) entre a primeira e a segunda avaliação.	44
4.8 Eventos adversos	45
4.9 Valores da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)	45

5 DISCUSSÃO.....	47
6 CONCLUSÃO.....	53
7 ANEXOS.....	56
Anexo A – Orientações para a realização da técnica do “Air Stacking”	56
Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	58
8 REFERÊNCIAS	63

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

CIM	capacidade de insuflação máxima
CVF	capacidade vital forçada
DM	distrofia muscular
DMD	distrofia muscular de Duchenne
FC	frequência cardíaca
FP	função pulmonar
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
PFT	pico de fluxo de tosse
VFC	variabilidade da frequência cardíaca

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Esquema 1: Organograma do estudo	19
Figura 2	Comparação entre a CVF (L) da primeira e segunda avaliação.....	30
Figura 3	Comparação numérica entre CIM (L) da primeira e segunda avaliação.....	31
Figura 4	Correlação entre os valores da CIM e PFT da primeira e segunda avaliação: correlação positiva com $R = 0,8$	32
Figura 5	Comparação entre PFT (L/min) da primeira avaliação pré-manobra, pós-manobra, da segunda avaliação pré-manobra e pós-manobra.....	33
Figura 6	Comportamento da FC (bpm) durante as fases da manobra da primeira avaliação e segunda avaliação.....	34
Figura 7	Comparação das FC (bpm) da primeira avaliação.	35
Figura 8	Comparação das FC (bpm) da segunda avaliação.....	36
Figura 9	Comparação das FC (bpm) da primeira avaliação entre pacientes cardiopatas e não cardiopatas.....	37
Figura 10	Comparação das FC (bpm) da segunda avaliação entre pacientes cardiopatas e não cardiopatas.....	38
Figura 11	Comportamento da PA sistólica (mmHg) durante as fases da manobra da primeira e segunda avaliação.	39
Figura 12	Comparação entre as PA (mmHg) nas fases da manobra da primeira avaliação.....	40
Figura 13	Comparação das PAS (mmHg) da primeira avaliação entre pacientes cardiopatas e não cardiopatas	41
Figura 14	Comparação entre as PAS (mmHg) nas fases da manobra na segunda avaliação	42
Figura 15	Comparação das PAD (mmHg) da primeira avaliação entre pacientes cardiopatas e não cardiopatas	43

Figura 16	Comparação entre a FC (bpm) de sustentação da primeira avaliação e segunda avaliação.....	44
------------------	--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Principais dados clínicos dos pacientes, métodos de reabilitação e aspectos cardiológicos27
Tabela 2	Comparação da CVF (L), CIM (L) e PFT (L) entre a primeira avaliação e após um ano de treinamento dos 60 pacientes do estudo.....29
Tabela 3	Sintomas apresentados durante a manobra nos pacientes.45
Tabela 4	Valores em mediana, mínimo e máximo, RMSSD.....45

RESUMO

Fernandes ASN. *Avaliação da efetividade e segurança do treinamento da manobra de empilhamento de ar nas distrofinopatias* [Tese]. São Paulo; Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

INTRODUÇÃO: As distrofias musculares (DM) constituem um grupo de doenças genéticas caracterizadas por fraqueza muscular progressiva decorrente da degeneração irreversível do tecido muscular esquelético. O comprometimento da função respiratória é um sinal precoce da progressão da doença. A fraqueza progressiva dos músculos respiratórios torna o paciente com distrofia muscular incapaz de realizar inspirações profundas de forma independente para promover uma tosse eficaz. Portanto, torna-se necessário fornecer insuflações regulares com volumes que o paciente aprende a empilhar com o fechamento da glote, até que atinja a capacidade de insuflação máxima (CIM). A insuflação pulmonar minimiza complicações, tais como atelectasias e pneumonias, e permite níveis apropriados de ventilação e troca gasosa adequada nas eventuais complicações pulmonares, as quais impõem carga sobre os músculos respiratórios. Este mesmo processo pode representar uma alternativa para otimizar a função respiratória (FP) por meio do aumento do pico de fluxo de tosse (PFT) e manter a complacência pulmonar. Nos pacientes com distrofia muscular causada por mutações do gene da distrofina, a abordagem respiratória aumentou a sobrevida, sendo hoje as complicações cardiovasculares a maior causa de mortalidade. Entretanto, a manobra de empilhamento de ar ainda não foi adequadamente avaliada nestes pacientes.

OBJETIVOS: Investigar a efetividade e a segurança desta manobra durante um período de um ano de treinamento em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne (DMD).

MÉTODOS: Em 60 pacientes com DMD, cardiopatas e não cardiopatas, foram avaliados a FP, o PFT e a resposta cardíaca como frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA) e sintomas associados, antes, durante a sustentação e após a manobra de empilhamento de ar, em uma primeira avaliação, e depois de um ano de orientação e treinamento. Após o treinamento, foi avaliada, também, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC).

RESULTADOS: Houve um ganho da Capacidade vital forçada (CVF) e do PFT após um ano de treinamento ($p < 0,05$). Houve uma correlação linear entre o ganho de CIM e o PFT. Houve diferença na FC e na PA sistólica (PAS) durante a sustentação da manobra em comparação aos outros tempos, sendo que, no grupo de pacientes cardiopatas, a resposta cardíaca foi mais evidente, associada, em alguns pacientes, a sintomas relacionados a baixo débito cardíaco, tais como náuseas e tonturas ($p < 0,05$). Houve diferença significativa nos valores da VFC durante a manobra. ($p < 0,05$).

CONCLUSÃO: O treinamento da manobra de empilhamento, durante um ano, proporcionou ganho e manutenção da função pulmonar, além de alterações cardíacas

significativas associadas a sintomas apenas durante a sustentação da manobra, principalmente nos pacientes cardiopatas.

Descritores: Distrofias musculares; Modalidades de fisioterapia; Exercícios respiratórios; Cardiopatias; Distrofia muscular de Duchenne; Capacidade vital; Músculos respiratórios.

SUMMARY

Fernandes ASN. *Evaluation of the effectiveness and safety profile of air stacking in dystrophinopathies* [Thesis]. São Paulo; "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

INTRODUCTION: Muscular dystrophy (MD) is a genetic disease characterized by progressive muscle weakness resulting from irreversible degeneration of skeletal muscle tissue. An early sign of disease progression is the impairment of respiratory function. The progressive respiratory muscle weakness makes the patient with muscular dystrophy be unable to perform independent deep breaths in order to promote an effective cough. Therefore, it becomes necessary to provide regular inflations with volumes until it reaches the maximum insufflation capacity (MIC). Pulmonary insufflation minimizes complications such as pneumonia and atelectasis, and allows proper ventilation levels and adequate gas exchange in pulmonary complications. This same process can be an alternative to optimize pulmonary function (PF) by increasing peak cough flow (PCF) and maintain pulmonary compliance. In patients with muscular dystrophy respiratory approach increased their survival. Nowadays, cardiovascular complications is main a leading cause of mortality. However the air stacking has not been adequately evaluated in these patients. **OBJECTIVES:** To investigate the effectiveness of air stacking exercise and its safety profile in DM. **METHODS:** We evaluated 60 patients with DMD and with and without heart disease, the PF and PCF; cardiac response as heart rate (HR), blood pressure (BP), and associated symptoms before, during sustained time and after air stacking in the first review, and a year after being advised and trained. After twelve months was also measured the heart rate variability (HRV). **RESULTS:** There was a statistically difference in forced vital capacity (FVC) and PCF after a year of air stacking ($p < 0.05$). There was a linear correlation between MIC and PCF ($R=0.8$). Differences in HR and blood arterial systolic pressure (BPS) at sustainet time of air stacking compared to other times, moreover, in the heart disease group cardiovascular response was more evident, associated in some patients with low cardiac output related symptoms such as nausea and dizziness ($p < 0.05$). There was a significant difference in HRV values during air stacking ($p < 0.05$). **CONCLUSION:** The air stacking for twelvemonths provided gain and maintenance of pulmonary function, beyond a significant cardiac response abnormalities only during sustained time specially in heart disease patients associated with symptoms.

Descriptors: Muscular dystrophies; Physical therapy modalities; Breathing exercises; Heart disease; Duchenne muscular dystrophy; Vital capacity; Respiratory muscles.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doenças neuromusculares

As doenças neuromusculares (DNM) representam um grupo de afecções heterogêneas, adquiridas ou hereditárias, que afetam a unidade motora, ou seja, motoneurônios medulares, raízes nervosas e nervos periféricos, junção mioneural e músculos (Bushby *et al.*, 2010)

Pacientes com DNM apresentam fraqueza muscular progressiva ou muito lentamente progressiva de diferentes graus, hipotonia muscular, hipo/arreflexia, atrofia muscular, retrações fibrotendíneas e deformidades esqueléticas, também variáveis de acordo com a natureza do quadro. Algumas doenças comprometem a musculatura facial, ocular e também dificultam a deglutição e a respiração. Quando o acometimento é das raízes e nervos periféricos, podem associar-se alterações da sensibilidade (Bushby *et al.*, 2010).

Até o momento, não existe cura e o tratamento paliativo de reabilitação visa manter ao máximo a função e a qualidade de vida a fim de proporcionar o acesso às futuras perspectivas terapêuticas em pesquisa nos diferentes centros.

1.2 Distrofinopatias

Distrofias musculares são miopatias primárias, determinadas geneticamente, que se caracterizam clinicamente por intensa variabilidade na gravidade e no fenótipo, e, anatomopatologicamente, pelo encontro de padrão distrófico inespecífico na fibra muscular devido a anormalidades funcionais do complexo proteico distrofina e a glicoproteínas associadas da membrana da fibra muscular. Este complexo interliga o citoesqueleto da fibra

muscular à matriz extracelular do músculo esquelético e a distrofina é o primeiro elo desta cadeia de interligação (Hoffman *et al.*, 1987). O déficit total de distrofina corresponde à Distrofia Muscular de Duchenne (DMD).

Distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma doença grave, progressiva e que afeta 1 em 3600-6000 nascimentos vivos do sexo masculino. (Bushby *et al.*, 2010)

Em uma primeira meta-análise, Mah e colaboradores, em 2014, estimaram a prevalência, em todo o mundo, para distrofias musculares, sendo a prevalência de DMD, de 4,78 (IC 95% 1,94-11,81) por 100.000 homens; e a incidência de DMD variando de 10,71-27,78 por 100.000.

O diagnóstico das distrofinopatias, altamente sugerido pela herança ligada ao sexo, pela cronologia peculiar do quadro clínico nos casos de DMD e pelos altos níveis de creatinafosfoquinase (CPK), pode ser confirmado por análise molecular e, se necessário, por biópsia muscular com análise imuno-histoquímica da distrofina em cerca de 1/3 dos pacientes, nos quais não se consegue identificar a mutação (Ferlini *et al.*, 2013).

A DMD é resultante da mutação do gene Xp21, que codifica a distrofina presente nas células musculares cardíacas e esqueléticas. A distrofina é, tipicamente, ausente na DMD. Além de permitir a estabilidade da membrana da fibra muscular durante a contração, ancorando-a à matriz extracelular, a distrofina participa da liberação de cálcio após a despolarização dos túbulos T e do processo da contração muscular. Pelas técnicas moleculares de rotina, consegue-se evidenciar a deleção no gene da distrofina em dois terços dos casos de DMD (Ansved, 2003).

A DMD é, habitualmente, diagnosticada entre três e seis anos de idade, sendo caracterizada por fraqueza progressiva da musculatura esquelética com perda da marcha entre sete e 13 anos de idade (Muntoni *et al.*, 2013).

O quadro clínico clássico da DMD é uniforme. Os primeiros sinais são quedas frequentes, dificuldade para levantar e subir escadas, e incapacidade de correr na maioria das crianças. A clássica hipertrofia de panturrilhas também é evidente precocemente (Muntoni, 2014).

A fraqueza muscular apresentada, inicialmente, na musculatura proximal extensora da cintura pélvica resulta no sinal de Gowers ou sinal do levantar miopático, que faz com que a criança, ao levantar-se, tente escalar a si mesma na tentativa de fixar coxa, bacia e coluna em extensão, sendo este um sinal característico. A fraqueza na musculatura extensora da coluna vertebral leva à acentuada lordose lombar e à marcha anserina, porém digitígrada para compensar a inclinação do corpo para trás (Bushby *et al.*, 2010).

Cerca de um terço das crianças apresenta déficit cognitivo (Bushby *et al.*, 2010).

A progressão da doença leva a criança a apresentar retrações tendíneas, principalmente no tendão de Aquiles, sendo necessário o uso de órtese antiequina. A partir de 6-7 anos de idade, fica evidente o comprometimento da cintura escapular e, progressivamente, da musculatura torácica, com restrição à cadeira de rodas por volta dos 12 anos de idade e progressão da cifoescoliose (Bushby *et al.*, 2010).

A cardiomiopatia é um achado quase universal nos meninos afetados pela Distrofia muscular de Duchenne (DMD). Alterações miocárdicas, como um resultado da ausência de distrofina, consistem de degradação da membrana celular, inflamação intersticial, substituição gordurosa e fibrose. (Muntoni *et al.*, 2013)

O envolvimento cardíaco na distrofia muscular de Duchenne (DMD) tem sido reconhecida com descrições de patologia iniciais de hipertrofia dos miócitos e fibrose do miocárdio, anormalidades típicas eletrocardiográficas e movimento anormal da parede detectada pelo ecocardiograma precoce. (Politano e Nigro, 2012)

O envolvimento cardíaco distrófico leva a uma diminuição da função cardíaca com a idade, resultando em disfunção ventricular que contribui para a morte prematura devido à insuficiência cardíaca. (Politano e Nigro, 2012)

A cardiomiopatia em DMD, geralmente, começa como uma fase clínica ou pré-intermediária, com evolução para estágios avançados caracterizados por aumento do ventrículo, mas, também, por sintomas e sinais de

insuficiência cardíaca, tais como dispneia, edema periférico e aumento do fígado. Anormalidades na investigação são mais comuns do que a apresentação sintomática. No entanto, em alguns pacientes, a dilatação pode ser a primeira manifestação do envolvimento cardíaco, causado por uma fibrose desorganizada e difusa. A capacidade de detectar cardiomiopatia aumenta com a idade, de modo que mais de 80% dos meninos com mais de 18 anos terão a função sistólica anormal. Na segunda década de vida da criança com DMD, a insuficiência cardíaca ou a falência respiratória podem levar ao óbito. (Politano e Nigro, 2012)

O tratamento das distrofinopatias inclui métodos paliativos, tais como fisioterapia motora, aquática e respiratória, cirurgias ortopédicas corretivas das retrações fibrotendíneas e da deformidade da coluna, bem como suporte ventilatório não invasivo e abordagem da miocardiopatia (Carter *et al.*, 2012).

Desde o final da década de 80, a corticoterapia é o único procedimento que auxilia na preservação da função muscular (Hoffman *et al.*, 2012).

A corticoterapia com prednisolona ou deflazacort, que apresenta menos efeitos colaterais, está sendo empregada universalmente para diminuir o ritmo de perda da força muscular e da marcha independente, bem como, a progressão da cifoescoliose e da insuficiência respiratória (Angelini *et al.*, 2012).

Mais recentemente, tentativas de tratamento efetivo vêm sendo aplicadas com base em terapia gênica e celular, bem como, em métodos de reparação genômica e tecidual, porém os resultados obtidos ainda não permitem o seu emprego em larga escala nos pacientes (Mercuri e Muntoni, 2013).

1.3 Comprometimento cardíaco e respiratório nas distrofinopatias

O comprometimento cardíaco e respiratório nas distrofinopatias é considerado o fator mais limitante e determinante da baixa qualidade de vida e de óbito precoce destes pacientes.

Nas distrofias musculares, a gravidade da cardiomiopatia e insuficiência cardíaca congestiva pode não ser paralelo à gravidade da doença relacionada ao músculo esquelético. A perda da função normal da distrofina no coração produz dilatação das quatro câmaras e redução da função ventricular esquerda que se desenvolve após o início da fraqueza muscular. Arritmias que afetam ambos os ritmos atriais e ventriculares ocorrem e podem ser fatais. O grau em que a hipoventilação e disfunção pulmonar estão presentes também podem afetar diretamente a função cardíaca. Orientações de cuidados recentemente foram descritas para delinear estratégias de acompanhamento e de tratamento para o paciente mais jovem com distrofia muscular de Duchenne (Romfh *et al.*, 2010).

Durante os últimos 20 anos, os cuidados paliativos por meio de técnicas de fisioterapia respiratória e suporte ventilatório para os pacientes com DMD vêm se desenvolvendo e aumentando sua expectativa de vida. (Bourke, 2014)

Consequentemente, a cardiomiopatia dilatada vem sendo apontada como principal causa de morte. (Politano e Nigro, 2012) (Allen *et al.*, 2012)

O acometimento respiratório é frequente, mas, no início, a distribuição da fraqueza muscular respiratória e a progressão pode ser muito variável, e sua gravidade nem sempre é relacionada com a gravidade da deficiência motora.

A melhor compreensão da doença permitiu a implementação de cuidados respiratórios específicos para a doença. A ventilação não invasiva é, agora, amplamente utilizada e os seus efeitos na sobrevida tem sido claramente documentados (Muntoni, 2013).

Durante 20 anos, os cuidados paliativos por meio de técnicas de fisioterapia respiratória e suporte ventilatório para os pacientes com DMD vêm se desenvolvendo e aumentando a sua expectativa de vida.

Consequentemente, a cardiomiopatia dilatada vem sendo apontada como principal causa de morte.

As distrofias musculares são caracterizadas pela perda progressiva da força da musculatura respiratória, o que pode levar à morte por insuficiência respiratória e infecções de repetição (ATS, 2010). Falência respiratória é o curso inevitável da DMD, embora o tempo da progressão varie entre os indivíduos (Touissant, 2007 e Muntoni, 2013). A perda da musculatura respiratória, seguida de tosse ineficaz e diminuição da ventilação, conduz a pneumonias, atelectasias e insuficiência respiratória durante sono e, gradativamente, enquanto acordado (ATS, 2010).

Os distúrbios respiratórios da DMD estão relacionados ao déficit restritivo causado pela fraqueza dos músculos diafragma, intercostais e acessórios, que progride até a falência ventilatória. Na maioria dos pacientes com DMD, o óbito ocorre durante a segunda ou terceira década de vida, geralmente, após uma infecção respiratória (Bach, 2004 e Muntoni, 2013).

A amplitude da caixa torácica fica reduzida em pacientes com DMD, independentemente de escoliose, sendo atribuída às alterações fibróticas dos músculos distróficos da parede torácica. A complacência pulmonar pode, também, ficar reduzida pela presença de microatelectasias devido à incapacidade do paciente de gerar volumes pulmonares (Kang, 2006).

Frequentemente os músculos inspiratórios dos pacientes com DMD, principalmente o diafragma e intercostais externos, não geram força necessária para uma inspiração profunda e uma ventilação adequada nos pulmões, podendo levar à hipercapnia. Do mesmo modo, os músculos expiratórios fracos podem ser incapazes de criar pressão suficiente para a produção de um fluxo de expulsão da secreção retida nas vias aéreas (Bach, 2004).

As crianças não conseguem realizar manobras para recrutar grandes volume de ar devido à fraqueza da musculatura respiratória, em um estudo de Jenkins e colaboradores, em 2014, analisou-se a técnica de empilhamento em 23 crianças, sendo 15 com cognição preservada, ou seja, compreendiam a técnica. E observou-se que as crianças que realizaram a técnica com auxílio de um ambú foram melhores que as crianças que realizaram o empilhamento de ar de maneira voluntária sem auxílio, além

disso, aqueles que tinham um comprometimento maior da musculatura respiratória, ou seja, com restrição pulmonar mais grave, se beneficiaram melhor da técnica. E a técnica com auxílio e de maneira involuntária proporcionou ganho de volumes pulmonares 3 vezes maiores naqueles pacientes com baixa cognição, corroborando com a ideia de que a técnica pode ser realizada com pacientes pouco colaborativos.

Com a fraqueza progressiva dos músculos respiratórios e, principalmente, dos inspiratórios, a ventilação dos pulmões fica prejudicada, acumulando, assim, secreção na luz dos brônquios e levando o paciente a desenvolver hipercapnia e hipoventilação pulmonar; consequentemente, observa-se hipoxemia, inicialmente, durante o sono e, posteriormente, ao longo do dia inteiro, sendo necessário o tratamento com suporte ventilatório durante a noite ou durante as 24 horas do dia (Toussaint, 2007).

Segundo a American Thoracic Society (ATS 2010), é recomendável que a avaliação respiratória seja objetiva e inclua: saturação da oxihemoglobina por oximetria de pulso, principalmente durante o sono, bem como medidas espirométricas de capacidade vital forçada (CVF), volume do fluxo expiratório (VFE1), pressões inspiratória e expiratória máximas, e pico de fluxo de tosse (PFT), pelo menos, uma vez ao ano se a evolução da doença se mantiver estável.

A maioria dos pacientes, segundo ATS de 2010, com DMD, desenvolve cardiomiopatia. A doença cardíaca se manifesta na DMD sob forma de cardiomiopatia dilatada e/ou arritmias cardíacas. O estágio anátomo-patológico final da cardiopatia é caracterizado por áreas alternadas de miócitos hipertrofiados, atrofiados e fibrose. O tempo de desenvolvimento da cardiomiopatia não é bem caracterizado; entretanto, estudos clínicos vêm demonstrando que a doença cardíaca se processa por longo período de tempo antes dos primeiros sintomas.

No caso da DMD, as manifestações precoces de doença cardíaca não são percebidas devido à inatividade física e à ausência de sinais e sintomas clássicos. Sinais de disfunções cardíacas podem ser vagos e inespecíficos, tais como fadiga, perda de peso, vômitos, ou distúrbios do sono. As arritmias

cardíacas são frequentes e têm um papel importante na morbidade e na mortalidade desses pacientes. Alterações no eletrocardiograma são percebidas na fase inicial da doença com uma incidência de 26% aos seis anos de idade (Allen *et al.*, 2012).

Miocardopatias graves ocorrem em 15% dos pacientes; e, destes, 10% a 15% falecem durante a adolescência, embora a força dos músculos respiratórios e dos membros ainda esteja relativamente preservada (Bach, 2004).

O tratamento cardíaco mais utilizado para pacientes com DMD que apresentam miocardiopatia é medicamentoso, sendo, normalmente, prescritos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e betabloqueadores (Bushby *et al.*, 2010), porém com pouca evidência na literatura em relação à influência do tratamento na morbidade e mortalidade.

Quando a doença progride, outros agentes podem ser adicionados. Terapias-alvo e opções de transplante são mencionados quando apropriado. Algumas distrofias podem ter anormalidades de condução significativas que requerem tratamento com marcapasso. Outros com taquiarritmias ventriculares podem exigir a colocação de um desfibrilador cardíaco interno (Allen *et al.*, 2012).

A abordagem cardíaca deverá ser sempre acompanhada pelos cuidados da função respiratória. Hipoventilação e fraqueza muscular aumentam o *stress* da caixa torácica. A abordagem intensiva e precoce da insuficiência respiratória não somente melhora a morbidade e diminui as complicações que levam à mortalidade, como também diminui o trabalho e o *stress* da câmara cardíaca esquerda, resultando na melhora da função cardíaca (Hull *et al.*, 2012).

O controle do sistema cardiovascular é realizado em partes pelo Sistema Nervoso Autônomo (SNA), sendo dependente de informações que partem, dentre outros, dos barorreceptores, dos quimiorreceptores, dos receptores atriais, dos receptores ventriculares, das modificações do sistema respiratório, do sistema vasomotor, do sistema renina angiotensina aldosterona e do sistema termorregulador (Bigger *et al.*, 2010).

Este controle neural está intimamente ligado à frequência cardíaca (FC) por meio de uma complexa interação de estímulo e inibição, respostas das vias simpática e parassimpática são formuladas e modulam a FC adaptando-a às necessidades de cada momento. O aumento da FC é consequência da maior ação da via simpática e menor ação da via parassimpática. As oscilações da FC são definidas sob a forma de variabilidade da frequência cardíaca (VFC), que é normal e esperada, pois, além de analisar o controle neural cardíaco durante períodos curtos e prolongados, também mostra a habilidade do coração em responder a múltiplos estímulos fisiológicos e ambientais, tais como a respiração, exercício físico, alterações hemodinâmicas e metabólicas, além de compensar desordens causadas por doenças. (Aubert *et al.*, 2003)

Alta VFC indica boa adaptação e mecanismos autônomos eficientes, inversamente, a VFC baixa é marcador de má adaptação e insuficiência do SNA. De forma geral, a VFC é a variação entre os intervalos R-R sucessivos. Quanto maior a variabilidade temporal dos intervalos entre os batimentos consecutivos (intervalo R-R), maior a atividade parassimpática. A VFC é uma ferramenta não invasiva para avaliar a função autonômica cardíaca e sua redução constitui importante fator prognóstico para o aparecimento de eventos cardíacos em indivíduos saudáveis e portadores de cardiopatia, mudança nos padrões da VFC é um indicador sensível e antecipado de comprometimento. (Cambri *et al.*, 2008).

Para análise da VFC, são utilizados índices calculados por métodos lineares e não lineares, no domínio do tempo e da frequência. No domínio tempo, mede-se cada intervalo R-R normal durante um período e, a partir desta medida, por meio de um *software*, são calculados os índices tradutores de flutuações na duração dos ciclos cardíacos (Aubert *et al.*, 2003). Diversos índices são obtidos, porém apenas dois são marcadores de atividade parassimpática, RMSSD e PNN50. Os outros índices não permitem diferenciar as alterações da VFC causadas por atividade simpática e ou parassimpática.

Até o momento, a relação entre a função cardíaca e pulmonar é pouco conhecida nas distrofias, bem como a efetividade e a segurança de intervenções, como exercícios respiratórios específicos para as distrofias.

Yotsukura *et al.* observaram aumento na pressão média da artéria pulmonar em pacientes avaliados de maneira invasiva. Durante a pressão negativa intratorácica, o aumento da capacitância venosa pulmonar diminui o enchimento do ventrículo esquerdo e, concomitantemente, aumenta, também, o volume sistólico final, assim, resulta na redução do desempenho cardíaco, já que a pós-carga do ventrículo esquerdo relaciona-se, mais fielmente, à pressão transmural do ventrículo esquerdo do que à pressão na raiz da aorta.

Durante esforço inspiratório intenso e prolongado, criam-se pressões negativas intratorácicas de grande magnitude que modificam o volume sistólico final do ventrículo esquerdo, correlacionado, diretamente, à magnitude de pressão transmural do ventrículo esquerdo, sendo que a pressão transmural é a diferença da pressão do ventrículo esquerdo e da pressão pleural. Desta forma, a pós-carga do ventrículo esquerdo depende, também, das variações da pressão pleural. Os efeitos da pressão positiva sobre a função cardíaca podem ser traduzidos como diminuição da pré-carga, por meio da redução do retorno venoso, e redução da pós-carga por meio da redução da pressão transmural do ventrículo esquerdo. Efeitos crônicos sobre a melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo também foram relatados após a aplicação noturna diária de pressão em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e apneia obstrutiva (Bussoni *et al.*, 2014).

Segundo Bach (1999), a fraqueza progressiva dos músculos respiratórios torna o paciente com distrofia muscular incapaz de realizar inspirações profundas independentemente, de forma a promover uma tosse eficaz. Portanto, torna-se necessário fornecer insuflações regulares com volumes, ou seja, pressões que o paciente aprende a empilhar com o fechamento da glote, até que atinja a capacidade de insuflação máxima (CIM). Esta técnica, denominada “*Air Stacking*” (AS), ou manobra de

empilhamento de ar, é indicada, de modo geral, para todas as DNM como preventiva para pacientes com capacidade vital (CV) < 70% do predito e para aqueles em uso de ventilação mecânica não invasiva (Bach, 2004).

A maioria dos pacientes com distrofia muscular não percebe a progressão da perda de força muscular até se deparar com a ocorrência de tosse ineficaz em episódio de infecção respiratória. A mensuração da função pulmonar e do pico de fluxo de tosse (PFT) permite prever a necessidade de tosse e ventilação assistidas. As alterações da força muscular e trocas gasosas nesses pacientes estão associadas a um maior risco de complicações respiratórias e óbitos (ATS Consensus Statement, 2010).

A espirometria ou prova de função pulmonar possibilita avaliar todos os volumes, todas as capacidades e todos os fluxos aéreos, fornecendo informações importantes sobre a função pulmonar e permitindo analisar os distúrbios ventilatórios que envolvem o sistema respiratório. Em pacientes com DNM, a capacidade vital é um importante sistema de medição da função respiratória. A CVF (capacidade vital forçada) é reduzida devido à fraqueza dos músculos inspiratórios e expiratórios, associada à redução da complacência pulmonar e da parede torácica (Ishikawa *et al.*, 2008).

A tosse, que é um dos mais importantes mecanismos de defesa do organismo pela mobilização e eliminação de secreções brônquicas, e se inicia com uma inspiração máxima de 85% a 90% da capacidade total dos pulmões, requer o fechamento da glote e um aumento da pressão expiratória até que a glote seja subitamente aberta, durante 30 a 50 milissegundos, juntamente com uma expiração forçada máxima (Bach, 1993; Bach, Miske *et al.*, 2004; Gauld, 2005).

O PFT normal oscila entre 6 l/s (ou 360 l/min) e 17 l/s (ou 1020 l/min). Um PFT abaixo de 4,5 l/s (ou 270 l/min) ou capacidade vital de 1000-1500 ml requer auxílio manual ou mecânico para atingir velocidade de fluxo expiratório adequado e, quando inferior a 160 l/min, a tosse é ineficaz (Bach, 1993; Bach *et al.*, 1997; Gauld, 2005).

Segundo Di Marco (1985), a insuflação pulmonar minimiza complicações, tais como atelectasias e pneumonias, e permite níveis apropriados de ventilação e troca gasosa nas eventuais complicações pulmonares que impõem carga sobre os músculos respiratórios. Este mesmo processo pode representar uma alternativa para otimizar a função respiratória por meio do aumento do PFT e manter a complacência pulmonar (Bach, 2004).

As diretrizes atuais sugerem que métodos de empilhamento de ar para alcançar capacidade máxima de insuflação são eficazes para melhorar a eficiência da tosse e deve ser usado quando for o caso; tosse com assistência mecânica deve ser considerada em crianças muito fracas, aquelas com perda de função bulbar, e aquelas que não podem cooperar com a tosse manual ou empilhamento de ar. Considerando que existe um consenso de que esses dispositivos devem fazer parte da gestão, em casos graves, seu uso em casos menos graves ainda é discutido por falta de fortes evidências científicas (Hull *et al.*, 2013).

Na literatura e na prática clínica, é conhecida a efetividade imediata da manobra nos pacientes com DMD da manobra de empilhamento de ar por gerar ganho da capacidade e, conseqüentemente, da força de tosse. Não existem estudos sobre a eficácia de um treinamento prolongado da manobra de empilhamento de ar pelo período de um ano e sobre a sua segurança durante a técnica, e, após o ano de treinamento em um grupo específico de DNM.

Com o aumento da sobrevida dos pacientes por meio de uma abordagem multidisciplinar, de utilização de técnicas de fisioterapia respiratória visando aumentar a capacidade pulmonar e do manuseio do suporte ventilatório juntamente com as recentes abordagens em relação à função cardíaca, é útil compreender as interações cardiorrespiratórias durante essas manobras para que a terapêutica se torne segura e eficaz. Não se conhece seu efeito na frequência cardíaca e pressão arterial, e nem possíveis sintomas durante a manobra que a tornem prejudicial.

Este estudo visa, portanto, verificar a efetividade da manobra de empilhamento de ar nas distrofinopatias antes e após um ano de treinamento, bem como, discutir a segurança imediata durante a manobra e após um ano de treinamento.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Primário: avaliar a efetividade da manobra de AS após um ano de treinamento nos pacientes com DMD por meio das medidas de CVF (L), CIM (L) e PFT (L/s).

Secundário: discutir a segurança da manobra de AS, imediata e após um ano de aplicação, por meio da avaliação de possíveis alterações de FC, PA e sintomas nestes pacientes. Obter valores de VFC na manobra após um ano de treinamento.

3 MÉTODOS

3 MÉTODO

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), de acordo com o Parecer N° 6260. A autorização dos pacientes e/ou responsáveis foi obtida por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, após explicação oral e escrita do mesmo, desse (Anexo B).

Inicialmente, foram avaliados 101 pacientes com diagnóstico confirmado de DMD (por meio de teste molecular ou imuno-histoquímica/Western Blot da distrofina), de idade variando entre 14 e 21 anos que realizavam acompanhamento médico no Ambulatório de Doenças Neuromusculares - do Serviço de Neurologia Infantil da Divisão Clínica Neurológica do HCFMUSP, no período de agosto de 2010 a agosto de 2013.

Os critérios de inclusão: uso de corticoterapia, CVF<70%, ter condições de realizar a prova de função pulmonar, e ter nível cognitivo preservado do paciente, inclusive o cuidador, para que sejam capazes de entender as orientações.

Os critérios de exclusão foram: problemas cognitivos e comportamentais que levassem à falta de colaboração e compreensão para a realização da técnica, durante a qual o paciente deve empilhar e segurar o ar; ambiente familiar inadequado ou falta de cuidador para aplicar a manobra no paciente em casa; falta do paciente às avaliações; dificuldade em adquirir o material para aplicação da técnica, e acometimento respiratório grave, por exemplo, ser dependente de ventilação não invasiva contínua por 24hs.

A Figura 1 mostra o organograma do estudo. O cálculo amostral ideal foi de 75 pacientes com um possível *drop out* de 15. Dos 101 pacientes avaliados com DMD, 75 foram selecionados para o estudo por preencherem os critérios básicos de inclusão para o estudo, como prova de função pulmonar prévio, cognitivo preservado, possibilidade de acesso ao ambú, acompanhante colaborativo para o estudo e termo de consentimento assinado, dentre os quais, 60 completaram o estudo e 15 foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão.

Figura 1 - Esquema 1: Organograma do estudo

3.1 Parâmetros analisados

Este estudo foi longitudinal com duas medidas transversais efetivas, inicial e após 12 meses de treinamento da manobra de AS, houve uma avaliação intermediária de rotina apenas para reforço das orientações. Paciente e cuidador foram orientados e os dados foram coletados durante a consulta ambulatorial.

Inicialmente, foi realizada a coleta dos dados clínicos essenciais, tais como ficha cadastral, idade, peso, altura e/ou envergadura, diagnóstico, uso de corticoterapia, estado cardiovascular e estado respiratório.

Para caracterizar a amostra e avaliar a efetividade da manobra e do treinamento de um período de 12 meses, foram utilizados os dados obtidos da prova de função pulmonar, especificamente, a capacidade vital forçada (CVF) e a capacidade de insuflação máxima (CIM) e da avaliação da tosse por meio dos dados de pico de fluxo de tosse (PFT).

A fim de avaliar a segurança da manobra de AS, imediata e após o período de 12 meses, foram coletados, também, os dados de frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA) e sintomas clínicos antes, durante, na sustentação e após uma manobra, bem como no final de 10 manobras.

Para avaliar o sistema parassimpático dos pacientes na manobra, foi avaliada a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) antes, durante e após a manobra na segunda avaliação.

Foram considerados dois subgrupos, cardiopatas e não cardiopatas, com base nos valores da fração de ejeção em porcentagem (FEVE%) registrados no Ecocardiograma que o paciente já possuía de rotina. A FEVE% considerada como disfunção ventricular esquerda foi de menor que 40%.

3.2 Metodologia da Avaliação Respiratória

Avaliação da função pulmonar: a espirometria foi realizada pelo pesquisador do estudo, que possui certificação de técnico em espirometria pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), por meio de um espirômetro (da marca KOKO®, n Spire, EUA), seguindo as normas preconizadas pela Sociedade Americana do Tórax (*American Thoracic Society* - ATS) e pelo I Consenso Brasileiro de Espirometria de 2002.

Os pacientes foram orientados a repousar por 5 a 10 minutos antes do teste e os procedimentos a serem realizados foram descritos cuidadosamente, dando ênfase à necessidade de se evitar vazamentos em torno da peça bucal e de realizar uma inspiração máxima seguida de

expiração máxima e sustentada, até que o pesquisador ordenasse a interrupção.

O ambiente para a realização dos exames foi uma das salas de atendimento ambulatorial do HCFMUSP e todos os testes foram realizados no período vespertino inicial para evitar as influências circadianas. Os sujeitos foram orientados a permanecer sentados e a utilizar um clipe nasal durante a realização dos testes. As curvas volume-tempo e fluxo-volume foram obtidas de acordo com os critérios de aceitabilidade preconizados pela *American Thoracic Society*, sendo escolhida a melhor de três curvas reprodutíveis (variabilidade < 5%). A partir dessa curva, foram computados os valores da capacidade vital forçada (CVF) e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), os quais foram analisados segundo os valores normais já previstos (Diretrizes para teste de função pulmonar, 2002).

Pico de fluxo de tosse (PFT): o PFT foi realizado com o paciente sentado, com a cabeça mantida em posição neutra e fixa. Utilizou-se uma máscara que era acoplada ao equipamento (*Peak flow meter, Pocket Peake™*, Ferraris com graduação de 50 a 700 L/s) e ao rosto do paciente. O paciente realizava uma inspiração máxima e sustentada, seguida de uma tosse. As manobras eram repetidas até que, entre as medidas obtidas, três leituras estivessem dentro de 20 L/s, sendo selecionada a maior delas.

Capacidade de insuflação máxima (CIM): a medida da CIM foi obtida com o paciente sentado, iniciando-se com a manobra de empilhamento de ar. Os pulmões eram insuflados até o máximo por meio de um ambú (ressuscitador manual) e, em seguida, enquanto o paciente mantinha a glote fechada, retirava-se o ambú de sua face e o espirômetro era acoplado por meio de um bocal. Realizava-se, na sequência, uma manobra expiratória, na qual o paciente era instruído a exalar todo o ar contido nos pulmões no interior do bocal, estando o nariz obstruído por um clipe nasal. Foi necessária a obtenção de três curvas aceitáveis (ausência de artefatos e evidência de esforço máximo) e duas reprodutíveis (sem diferença de mais de 0,15 litros entre os testes). O ganho a mais de volume em litros, a partir da CVF, era a CIM do paciente.

Pico de fluxo de tosse após a manobra de empilhamento de ar: esta medida do PFT era obtida com o paciente sentado, iniciando-se com a manobra de empilhamento de ar. Os pulmões eram insuflados até o máximo por meio de um ambú e, em seguida, enquanto o paciente mantinha a glote fechada, retirava-se o ambú de sua face e o equipamento (*Peak flow meter*, *Pocket Peake™*, Ferraris com graduação de 50 a 700 L/s) era acoplado ao paciente por meio de uma máscara. Um clipe nasal era colocado simultaneamente e solicitava-se uma tosse. As manobras eram repetidas até que, entre as medidas obtidas, três leituras estivessem dentro de 20 L/s, sendo selecionada a maior delas.

3.3 Treinamento da manobra de *empilhamento de ar*

Todos os pacientes foram esclarecidos e orientados quanto à manobra do AS. Os pacientes e os cuidadores foram treinados a realizar a manobra.

A manobra foi realizada em pacientes com CVF abaixo de 70% do predito e em posição sentada. O cuidador ou o pesquisador se posicionava atrás do paciente e acoplava a máscara facial ao redor do nariz e da boca, conectada ao ambú (ressuscitador manual com máscara facial de adulto da marca JG Moriya – Brasil). Eram realizadas insuflações consecutivas e, simultaneamente, solicitada ao paciente uma inspiração profunda e sustentada mantendo a glote fechada após cada manobra.

Os pulmões eram insuflados até o máximo, ou seja, até que o paciente atingisse a CIM. Em seguida, a máscara do ambú era desconectada, sendo solicitado ao paciente para manter o ar nos pulmões por 10 ou menos segundos e, então, exalar todo o ar.

Os pacientes foram orientados a realizarem 10 séries de três a quatro insuflações máximas com sustentação de 10 segundos, três vezes ao dia, todos os dias, sendo efetuada a orientação e o treinamento na primeira avaliação e, a cada três meses, o acompanhamento e o reforço da importância da manobra.

Cada paciente/cuidador recebeu um folheto explicativo com todos os benefícios do exercício quando realizado de acordo com a prescrição terapêutica.

Dos 75 pacientes selecionados, 52 possuíam o ambú e já haviam sido orientados pelo menos uma vez em relação à técnica, porém, na maioria, realizando o exercício de maneira aleatória, sem uma orientação adequada. Não foi distribuído calendário de controle, uma vez que todos os pacientes já eram considerados aderentes à técnica.

3.4 Medidas da frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA) e sintomas

Antes do treinamento e após doze meses, por ocasião da última avaliação, foram coletadas medidas de FC, PA por meio de um aparelho semiautomático de aferição da pressão arterial (marca Omron, modelo HEM 433 INT), e sintomas de baixo débito cardíaco, tais como tonturas, cianose, desmaios antes, durante, na sustentação, logo após uma manobra, e após 10 manobras de AS.

3.5 Medida da variabilidade da frequência cardíaca (VFC)

A VFC foi medida por meio de um monitor cardíaco (POLAR S810i) por meio de um cinto elástico afixado no terço inferior do osso esterno do paciente.

O registro da FC foi utilizado para avaliar a VFC durante seis minutos da manobra, sendo dois minutos antes, dois minutos durante e dois minutos finais após a manobra somente na segunda avaliação.

Os dados foram transferidos do polar para um *software* que realiza a retirada das possíveis interferências e analisa os dados por meio das medidas dos intervalos R-R. A análise da VFC foi realizada por meio do domínio do tempo, sendo obtidos os valores de RMSSD (ms); esta

representa a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes em um intervalo de tempo expresso em milissegundos (ms) e do índice PNN50 (%) que corresponde à porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms, ambos avaliam a atividade parassimpática.

3.6 Cronograma

O estudo seguiu o seguinte cronograma abaixo:

PROCEDIMENTOS/VISITA	Primeira avaliação	Seis meses (rotina)	Segunda avaliação Doze meses
Espirometria (CVF)	X	X	X
Espirometria (CIM)	X	X	X
PFT normal e após a manobra	X	X	X
PA	X		X
FC	X		X
Sintomas	X		X
VFC			X
Orientação	X	X	X

CVF: capacidade vital forçada; CIM: capacidade de insuflação máxima; PFT: pico de fluxo de tosse; PA: pressão arterial; FC: frequência cardíaca; VFC: variabilidade da frequência cardíaca.

Na primeira avaliação, foi realizada a prova de função pulmonar, registrando-se CVF, PFT, e CIM; também foi feito o treinamento e a entrega da prescrição do exercício, bem como a medida de FC, PA, e sintomas durante uma manobra e após 10 manobras.

Após seis meses de treinamento, houve nova coleta de dados da prova de função pulmonar e PFT, bem como orientações para o uso da manobra.

Após 12 meses de treinamento, procedeu-se à última coleta de dados da prova de função pulmonar, FC, PA e sintomas antes, durante e após uma manobra e 10 manobras de AS.

Na coleta de dados de segurança, após o preparo, os pacientes foram avaliados, na primeira avaliação e 12 meses após, quanto aos seguintes parâmetros: frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA), e sintomas clínicos antes da primeira manobra, durante a manobra, durante o tempo de sustentação da insuflação (na capacidade de insuflação máxima, que varia de acordo com a tolerância do paciente, sendo, no máximo, 10 segundos), logo após a primeira manobra e no final de 10 manobras. Pacientes que na primeira avaliação já apresentavam sintomas de instabilidade hemodinâmica, tais como tonturas e palidez, foram orientados a sustentar a manobra por tempo reduzido.

3.7 Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o programa SPSS (Chicago, IL).

Para os resultados com distribuição paramétrica, foi utilizado o teste de Student-Newman-Keuls, sendo estes resultados expressos em médias e erro-padrão, e o gráfico em barras. Para os resultados com distribuição não paramétricas, foi usado o teste ANOVA com pós-teste de Kruskal Wall, sendo os resultados expressos em mediana e percentis 25% e 75%, e o gráfico em *box plot*. Foi considerado estatisticamente significativo um $p < 0,05$. Para a correlação entre a CVF e o PFT, foi utilizada a correlação de Spearman.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

Dos 75 pacientes iniciais, três foram excluídos por não serem colaborativos aos testes; a primeira avaliação incluiu, então, 72 pacientes dos quais mais oito foram excluídos por problemas pessoais ou impossibilidade de manter o treinamento dentro das orientações do estudo. Na avaliação de rotina, mais quatro pacientes foram excluídos: dois por não colaborar com o estudo, um por cirurgia e um terceiro por infecção pulmonar, restando 60 pacientes.

A Tabela 1 mostra os principais dados clínicos dos pacientes, métodos de reabilitação e aspectos cardiológicos.

Tabela 1 - Principais dados clínicos dos pacientes, métodos de reabilitação e aspectos cardiológicos

Antropométricos				Clínico	Fisioterapia			FEVE Inicial (%)	FEVE Final (%)
Paciente	Idade	Peso (Kg)	Estatura (cm)	Quadro motor	Motora	Aquática	Respiratória		
1	14	42	148	C	X	X	X	76	77
2	14	56	161	C	X	NR	X	36	54
3	18	66	170	C	X	NR	X	30	42
4	18	72	164	C	X	NR	X	39	43
5	17	41	156	C	X	NR	X	42	48
6	17	48	149	C	X	NR	X	66	61
7	21	51	158	C	X	X	X	78	73
8	15	42	154	C	X	NR	X	47	42
9	14	44	159	C	X	NR	X	48	51
10	16	45	160	C	X	NR	X	56	49
11	16	48	163	C	X	NR	X	48	44
12	15	44	156	C	X	NR	X	22	39
13	14	35	146	C	X	X	X	75	79
14	21	42	150	C	X	NR	X	66	54
15	16	58	158	C	X	NR	X	43	40
16	16	56	157	C	X	NR	X	67	55
17	16	45	156	C	X	NR	X	42	38
18	15	42	159	C	X	NR	X	54	59
19	21	59	160	C	X	NR	X	76	72
20	14	58	148	C	X	NR	X	76	79
21	16	41	144	C	X	NR	X	88	85
22	21	50	161	C	X	X	X	85	78

continua

								conclusão	
Antropométricos				Clínico	Fisioterapia			FEVE Inicial (%)	FEVE Final (%)
Paciente	Idade	Peso (Kg)	Estatura (cm)	Quadro motor	Motora	Aquática	Respiratória		
23	21	58	173	C	X	X	X	84	80
24	21	57	163	C	X	NR	X	72	74
25	21	55	162	C	X	X	X	85	85
26	18	50	148	C	X	NR	X	76	78
27	16	46	144	C	X	NR	X	83	85
28	15	54	151	C	X	NR	X	84	80
29	18	49	153	C	X	X	X	80	78
30	16	50	156	C	X	NR	X	85	83
31	14	51	153	C	X	NR	X	72	76
32	14	52	167	C	X	NR	X	79	80
33	14	58	149	C	X	X	X	71	71
34	16	45	149	C	X	X	X	89	85
35	21	48	146	C	X	NR	X	83	80
36	14	50	158	C	X	X	X	77	72
37	17	49	172	C	X	X	X	78	71
38	14	42	134	C	X	X	X	76	79
39	14	44	145	C	X	NR	X	79	72
40	15	47	156	C	X	NR	X	78	71
41	15	48	159	C	X	NR	X	76	79
42	14	49	158	C	X	X	X	79	72
43	17	61	157	C	X	NR	X	78	71
44	16	49	154	C	X	NR	X	82	78
45	14	41	142	C	X	X	X	79	74
46	14	40	144	C	X	X	X	74	71
47	16	48	158	C	X	X	X	88	80
48	16	48	155	C	X	NR	X	82	79
49	15	51	157	C	X	NR	X	85	80
50	14	42	142	C	X	NR	X	75	71
51	21	59	157	C	X	NR	X	72	78
52	21	52	160	C	X	NR	X	77	73
53	14	38	132	C	X	NR	X	79	74
54	16	49	149	C	X	NR	X	80	75
55	14	44	145	C	X	NR	X	81	72
56	14	45	147	C	X	NR	X	86	79
57	14	48	144	C	X	NR	X	75	71
58	14	42	141	C	X	NR	X	76	73
59	16	49	147	C	X	NR	X	83	78
60	17	52	156	C	X	NR	X	82	79

Legenda: cadeirante (C); deambulador (D); realiza fisioterapia, pelo menos, uma vez por semana (X) e não realiza (NR). Fração de ejeção do ventrículo esquerdo em % (FEVE).

Dos 60 pacientes que preencheram os critérios de inclusão e chegaram ao final do estudo, o diagnóstico foi realizado por análise imuno-histoquímica da biópsia muscular em 37 e por análise do DNA em 23. A média das idades dos pacientes foi de 16,25 anos e do aparecimento dos primeiros sintomas,

6,4 anos. A duração média de uso de corticoterapia foi de 3,8 anos e a média da idade de perda da marcha foi de 9,24 anos.

Quinze pacientes apresentavam cardiopatia, 10 apresentavam restrição pulmonar grave, 16 restrição pulmonar moderada e 34 restrição pulmonar leve. Quatorze pacientes estavam em uso de ventilação não invasiva noturna e quatro a utilizavam também de forma intermitente durante o dia.

4.1 Medidas da avaliação respiratória

A Tabela 2 demonstra os dados obtidos na avaliação respiratória da primeira e segunda avaliação e seus valores de P.

Tabela 2 - Comparação da CVF (L), CIM (L) e PFT (L) entre a primeira avaliação e após um ano de treinamento dos 60 pacientes do estudo.

Variáveis	Primeira avaliação	Segunda avaliação	P
CVF (L)	2,03(1,375-2,88)	2,1(1,46-2,8)	0,05
CIM (L)	2,13	2,16	NS
PFT (L/min)	240(200-345)	260(200-380)	0,001
PFT após a manobra (L/min)	280(225-400)	275(205-380)	0,001

CVF: capacidade vital forçada em litros; CIM: capacidade de insuflação máxima; PFT: pico de fluxo de tosse.

4.2 Medida da Prova de Função Pulmonar (CVF)

Avaliamos a prova de função pulmonar por meio da medida da CVF (volume expresso em litros). Na Figura 2, observa-se que houve um ganho significativo da CVF comparando-se a primeira avaliação [2,03(1,375-2,88)L, $p < 0,05$] com a segunda (12 meses após) [2,1(1,46-2,8)L, $p < 0,05$].

Figura 2 - Comparação entre a CVF (L) da primeira e segunda avaliação. Legenda: Gráfico em *Box plot*. Capacidade vital forçada (CVF) expressa em litros (L), *diferença significativa com $*P < 0,05$.

4.3 Medida da Capacidade de Insuflação Máxima (CIM)

A Figura 3 evidencia que houve diferença numérica mínima, não significativa, entre a CIM da primeira (2,13L) e da segunda avaliação, 12 meses após (2,16L).

Figura 3 – Comparação numérica entre CIM (L) da primeira e segunda avaliação. Legenda: Gráfico em barras. Capacidade de Insuflação Máxima (CIM) expressa em litros (L), diferença numérica.

A correlação entre a CIM, e a PFT da primeira e segunda avaliação está demonstrada na Figura 4. Houve uma correlação positiva entre os valores de CIM e PFT da primeira e da segunda avaliação.

	CIM 2 Aval	PFT 1 Aval	PFT 2 Aval
CIM 1. Aval	0,944	0,772	0,747
CIM 2 Aval	X	0,762	0,741
PFT 1. Aval	X	X	0,92
PFT 2. Aval	X	X	X

CIM: capacidade de insuflação máxima; PFT: pico de fluxo de tosse

Figura 4 - Correlação entre os valores da CIM e PFT da primeira e segunda avaliação: correlação positiva com $R = 0,8$.

4.4 Medida do Pico de Fluxo de Tosse (PFT)

Na Figura 5, observa-se o PFT basal e após a manobra, antes e após um ano de treinamento. Houve um ganho significativo ao comparar o PFT basal da primeira avaliação [240(200-345)L/min, $p<0,001$] ao PFT basal da segunda avaliação [260(200-380)L/min, $p<0,001$]. O PFT após manobra na primeira avaliação [280(225-400)L/min, $p<0,05$] foi diferente do PFT após a manobra na segunda avaliação [275(205-380)L/min, $p<0,05$].

Na Figura 5, também se verifica que houve diferença antes e logo após a manobra em ambas as avaliações. Na primeira avaliação basal, o valor antes da manobra foi 240(200-345)L/min, $p<0,001$, e logo após a manobra foi 280 (225-400)L/min, $p<0,001$; na segunda avaliação basal, o valor antes da manobra foi 260(200-380)L/min, $p<0,001$, e logo após a manobra foi 275(205-380)L/min, $p<0,001$.

Figura 5 – Comparação entre PFT (L/min) da primeira avaliação pré-manobra, pós-manobra, da segunda avaliação pré-manobra e pós-manobra. Legenda: Gráfico em *box plot*. Pico do Fluxo de Tosse (PFT) expresso em litros por segundo (L/min), diferença * $P<0,001$, ** $P<0,001$.

4.5 Medida da Frequência Cardíaca (FC)

A FC foi aferida em diferentes situações, ou seja: antes de iniciar a manobra, durante a insuflação, durante o tempo de sustentação do ar empilhado, logo após a desinsuflação e após 10 manobras da técnica de AS, tanto na primeira como na segunda avaliação.

A Figura 6 mostra a visualização geral do comportamento da FC durante as fases da manobra na primeira e na segunda avaliação.

Figura 6 – Comportamento da FC (bpm) durante as fases da manobra da primeira avaliação e segunda avaliação. Legenda: Linhas para visualização geral. Frequência Cardíaca (FC) expressa em batimentos por minuto (bpm).

Ao avaliar a FC em cada fase da primeira avaliação (Figura 7), observamos que, no grupo de pacientes, houve diferença entre os valores aferidos nas diferentes fases da manobra, como segue: a FC antes da manobra [88(77-106) bpm, $p < 0,001$], foi diferente da fase de sustentação [72(63,75- 87) bpm, $p < 0,001$]. A FC, durante a manobra [92(75-108) bpm, $p < 0,001$], foi diferente comparada a fase de sustentação [72(63,75-87) bpm, $p < 0,001$]. A FC na sustentação [72(63,75-87) bpm, $p < 0,001$] foi diferente comparado ao tempo logo após uma manobra [85(76,75-99) bpm, $p < 0,001$]. A FC da sustentação [72(63,75-87) bpm, $p < 0,001$] também foi diferente no tempo logo após 10 manobras [86(77-100,2) bpm, $p < 0,001$].

Figura 7 – Comparação das FC (bpm) da primeira avaliação. Legenda: Gráfico em *box plot*. Frequência Cardíaca (FC) expressa em batimentos por minuto (bpm), diferença * $P < 0,001$.

Na segunda avaliação, conforme a Figura 8, após 12 meses de treinamento, a FC na fase de sustentação foi de 79 (66,5-90,5) bpm, $p<0,05$, diferente da FC no final de 10 manobras, 89,5 (79-100) bpm, $p<0,05$, e da FC logo após a primeira das 10 manobras, que foi 88,5 (77-98) bpm, $p<0,05$.

Figura 8 – Comparação das FC (bpm) da segunda avaliação. Legenda: Gráfico em *box plot*. Frequência cardíaca (FC) expressa em batimentos por minuto (bpm), diferença * $P<0,05$, ** $P<0,05$.

A Figura 9 representa o comportamento da FC durante a manobra na primeira avaliação, comparando o grupo de pacientes cardiopatas em relação ao grupo de pacientes não cardiopatas. No grupo de cardiopatas, a FC antes da manobra foi de 70,1 (69,4-80,8) bpm; na sustentação 69,3 (55,2-82,4) bpm.

Figura 9 – Comparação das FC (bpm) da primeira avaliação entre pacientes cardiopatas e não cardiopatas. Frequência cardíaca (FC) expressa em batimentos por minuto (bpm), diferença *P<0,05, **P<0,05.

A Figura 10 representa o comportamento da FC (bpm) na segunda avaliação comparando o grupo de pacientes cardiopatas e não cardiopatas.

No grupo cardiopatas, a FC antes da manobra foi de 85,6 (67,4-103,8) bpm e, na sustentação, 78,8 (62,2-95,7) bpm.

Figura 10 – Comparação das FC (bpm) da segunda avaliação entre pacientes cardiopatas e não cardiopatas. Frequência cardíaca (FC) expressa em batimentos por minuto (bpm), diferença * $P < 0,05$, ** $P < 0,05$.

4.6 Medida da Pressão Arterial Sistólica (PAS)

A pressão arterial sistólica foi medida antes, durante a sustentação, após a manobra e após 10 manobras, tanto na primeira avaliação como na segunda avaliação.

A Figura 11 demonstra o comportamento geral da PAS nas duas avaliações.

Figura 11 – Comportamento da PA sistólica (mmHg) durante as fases da manobra da primeira e segunda avaliação. Legenda: Gráfico-linha com visualização geral do comportamento da Pressão Arterial Sistólica (PAS), expressa em mmHg.

Quando consideramos separadamente cada avaliação, como na Figura 12, a PAS medida antes, ou seja, 107 (98-118) mmHg $P < 0,001$, foi diferente daquela da fase sustentada que foi 92,5 (85,5-105,5) mmHg, $P < 0,001$; a PAS da fase de sustentação, 92,5 (85,5-105,5) mmHg $P < 0,001$, foi diferente da PAS ao final da manobra, que foi de 105 (94-117) mmHg, $P < 0,001$; a PAS logo após a manobra, de 104,5 (89-115,5) mmHg $p < 0,001$ foi diferente daquela da fase de sustentação, que foi 92,5 (85,5-105,5) mmHg, $P < 0,001$.

Figura 12 – Comparação entre as PA (mmHg) nas fases da manobra da primeira avaliação. Legenda: Gráfico em *box plot*. Pressão arterial sistólica (PAS) expressa em mmHg, diferença com $*P < 0,001$.

Quando comparamos a PAS na primeira avaliação de pacientes cardiopatas em relação a pacientes não cardiopatas (Figura 13), encontramos algumas diferenças significativas: entre os não cardiopatas, a PAS antes da manobra [100,13(88,73-111,53) mmHg $p<0,02$], logo após a manobra [108,34 (92,44 – 124,2) mmHg $p<0,02$], e ao final [109,1(94,2 – 124) mmHg $p<0,02$] foram diferentes comparado à sustentação [97,6(81,5 – 113,7) mmHg $p<0,02$]. Nos pacientes cardiopatas, a PAS antes da manobra [109,5 (95,6 – 123,4) mmHg, $p<0,02$], logo após a manobra [95,2(84,5 – 105,9) mmHg $p<0,02$] e ao final [94,8(84,8 – 104,8) mmHg $p<0,02$] foram também diferentes em relação à sustentação [83(70,5 – 95,5) mmHg $p<0,02$].

Figura 13 – Comparação das PAS (mmHg) da primeira avaliação entre pacientes cardiopatas e não cardiopatas. Pressão arterial sistólica (PAS) expressa em mmHg, diferença * $P<0,02$.

Na segunda avaliação (Figura 14), a PAS na fase de sustentação foi de 104,5 (89-115,5) mmHg $p<0,05$, diferente da PAS antes da manobra, de 111,5 (104-119) mmHg, $p<0,05$, da PAS logo após a primeira manobra, de 106 (98-112) mmHg, $p<0,05$ e da PAS ao final de 10 manobras, que foi 106 (98-115,2) mmHg, $p<0,05$.

Figura 14 – Comparação entre as PAS (mmHg) nas fases da manobra na segunda avaliação. Legenda: Gráfico em *box plot*. Pressão arterial sistólica (PAS) expressa em mmHg, diferença com * $P<0,05$ ** $P<0,05$ *** $P<0,05$.

Na segunda avaliação, a comparação da PAS entre o grupo de cardiopatas e não cardiopatas não apresentou nenhuma diferença significativa.

A pressão arterial diastólica não sofreu diferença significativa no grupo como um todo em nenhuma das avaliações. Porém, de acordo com a Figura 15, quando analisamos, na primeira avaliação, a PA diastólica de pacientes cardiopatas em relação a pacientes não cardiopatas, encontramos diferenças significativas. Entre os não cardiopatas, antes da manobra [70,1(59,4-80,8) mmHg $p<0,05$], logo após a manobra [70,5(61-78) mmHg $p<0,05$], e ao final [71(64 – 78) mmHg $p<0,05$] comparados à sustentação [69,3(55,3- 83,3) mmHg $p<0,05$]. Entre os cardiopatas, antes da manobra [61,93 (53,6 – 70,2) mmHg $p<0,05$], logo após a manobra [61(52 – 64,7) mmHg $p<0,05$], e ao final nível de 57(54 – 65,7) mmHg comparados à sustentação [55,7(45,5 – 65,9) mmHg $p<0,05$].

Figura 15 – Comparação das PAD (mmHg) da primeira avaliação entre pacientes cardiopatas e não cardiopatas. Pressão arterial diastólica (PAD) expressa em mmHg, diferença * $P<0,05$.

Na segunda avaliação, não encontramos diferença significativa nos valores da PA diastólica nos pacientes cardiopatas e também nos não cardiopatas.

4.7 Outras comparações da Frequência Cardíaca (FC) entre a primeira e a segunda avaliação.

Com o objetivo de verificar o efeito da sustentação da manobra de AS na FC dos pacientes ao longo do tempo de utilização da manobra, comparamos a FC obtida nas fases de sustentação das duas avaliações. A Figura 16 mostra diferença estatisticamente válida da FC na fase de sustentação entre a primeira, 71,5 (64-87) bpm, $p < 0,05$ e a segunda avaliação, 79 (66,5-90,5) bpm, $p < 0,05$.

Figura 16 – Comparação entre a FC (bpm) de sustentação da primeira avaliação e segunda avaliação. Legenda: Gráfico em *box plot*. Frequência cardíaca (FC) expressa em batimentos por minuto (bpm), diferença * $P < 0,05$.

4.8 Eventos adversos

A Tabela 3 descreve os eventos adversos que os pacientes apresentaram durante o treinamento.

Tabela 3 - Sintomas apresentados durante a manobra nos pacientes.

SINTOMAS	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAGEM
Tonturas	19 (4 não cardiopatas; 15 cardiopatas)	31,7%
Palidez	6 (6 cardiopatas)	10%
PA inaudível durante a sustentação da manobra	22 (15 cardiopatas; 7 não cardiopatas)	36,7%

PA: medida da pressão arterial.

Não houve relatos de sintomas adversos após duas horas do término da manobra. Os sintomas ocorreram apenas durante cada manobra, principalmente na fase de sustentação de 10 segundos.

4.9 Valores da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)

Na VFC (variabilidade), foram observados valores de RMSSD e PNN50 basais e valores durante a manobra do AS, diminuídos.

A Tabela 4 mostra os valores da VFC antes, durante e após a manobra nos pacientes não cardiopatas e cardiopatas, avaliados na segunda avaliação por meio do cálculo dado pelo *software* obtido do POLAR.

Tabela 4 - Valores em mediana, mínimo e máximo, RMSSD

a)	Repouso	Durante	Após
RMSSD (MS)	19 (13,5-24,1)	15,1 (12,3-21,7)	16,5 (10,4-20,2)
PNN50%	1,7 (0,5-3,1)	1,2 (0,1-2,5)	0,5 (0,1-2,25)
b)	Repouso	Durante	Após
RMSSD (MS)	21 (14,9-26,4)	16,2 (14,5-19,2)	15,5 (10,6-18,2)
PNN50%	1,9 (0,8-4,2)	0,95 (0,2-1,2)	0,2 (0,1-1,4)

Raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos R-R sucessivos; PNN50: porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença e duração maior que 50ms. VFC: a) pacientes não cardiopatas e b) pacientes cardiopatas.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A análise dos dados das avaliações realizadas evidencia os benefícios e a segurança do treinamento da manobra de AS para os pacientes com DMD. A amplitude da caixa torácica se reduz com a progressão da distrofia devido à atrofia e a encurtamentos dos músculos da parede torácica (Gozal, 2000).

Os pacientes com distrofia muscular conseguem expandir apenas uma pequena fração dos volumes previstos, sendo que, naqueles com DMD, pode-se atingir uma redução para até 10% do valor previsto aos 20 anos de idade (Bach *et al.*, 1993). A redução da complacência pulmonar ocorre devido ao fechamento das vias aéreas basais decorrentes de microatelectasias generalizadas, tosse ineficaz (propiciando retenção de secreções), áreas de colapso pulmonar e perda da capacidade de suspirar ou respirar profundamente. A fraqueza dos músculos do tronco leva à deformidade da caixa torácica e a desvios da coluna vertebral, contribuindo, também, para a diminuição da complacência da parede torácica, além de reduzir a função do diafragma por alteração de sua zona de aposição (Otsuka *et al.*, 2005).

No presente estudo, a comparação entre a primeira avaliação e a segunda após 12 meses evidenciou uma redução dos efeitos deletérios na função pulmonar destes pacientes quando submetidos à intervenção e ao treinamento de AS, o que pôde ser observado se analisando os valores de ganho de 100ml na CVF(L). Estudos prévios já demonstravam a capacidade de aumentar, significativamente, as amplitudes de movimento pulmonar e da caixa torácica e do PFT para a maioria das DNM com a utilização de manobras de empilhamento de ar (Bach, 2008), apesar da fraqueza generalizada progressiva e grave dos músculos inspiratórios e bulbares. Os valores de CIM(L) encontrados neste estudo são numericamente superiores no grupo de pacientes após um ano de utilização da manobra, evidenciando

os benefícios para o aumento do volume pulmonar e melhora da expansibilidade torácica. Mesmo porque, devido ao caráter progressivo da doença, é esperado que, ao longo de um ano, ocorra a redução dos valores de CIM.

Porém, esta afirmação é discutível, pois, no trabalho de Bach, não houve comparação com um grupo controle para verificar o tempo mais adequado de indicação da manobra, e o estudo agrupou todas as doenças neuromusculares. Na prática clínica, preconiza-se a introdução como medida preventiva a partir de 70% de capacidade vital.

Observou-se facilidade no aprendizado da técnica, cuja eficácia foi constatada independentemente do grau de escolaridade e poder aquisitivo dos cuidadores que realizaram as manobras. Esta técnica apresenta efetividade superior a outras intervenções, como inspirômetros de incentivo, em que os pacientes não são capazes de exceder significativamente o volume corrente e a capacidade inspiratória em inspirações profundas (Ishikawa, 2008). Assim, os resultados deste estudo corroboram os achados de que a utilização da manobra de AS pode prevenir contraturas da caixa torácica, auxiliando a manutenção da função pulmonar (Kang e Bach, 2000).

Aproximadamente, 90% dos episódios de insuficiência respiratória e dos óbitos em pacientes com DMD são decorrentes de infecções de vias aéreas superiores na vigência de tosse ineficaz (Bach, 1998). O PFT se correlaciona com dados espirométricos (Gauld e Boynton, 2005), sendo importante que o paciente seja capaz de aumentar os volumes pulmonares quando há necessidade de tossir (Kang e Bach, 2000). Enquanto o volume corrente é, aproximadamente, 500ml, o volume de uma tosse eficaz é de $2,3L \pm 0,5L$ (Gauld e Boynton, 2005).

Os valores de PFT após o uso da manobra de AS sugerem que as manobras de insuflação pulmonar podem auxiliar na manutenção da complacência estática e dinâmica.

Lanini e cols., ao analisar a cinemática da caixa torácica durante a tosse voluntária, observaram que os pacientes com DNM são incapazes de reduzir o volume expiratório final e apresentam grandes distorções torácicas

durante a tosse. Músculos fracos, quando comparados aos de indivíduos saudáveis, trabalham cronicamente contra uma carga elástica aumentada devido à extensibilidade reduzida do pulmão e da caixa torácica, o que predispõe à fadiga. Portanto, a utilização da manobra de empilhamento de ar com o ressuscitador manual permite assistir o mecanismo da tosse nesses pacientes ao gerar fluxos suficientes para a eliminação de secreção e depuração das vias aéreas, partindo de volumes elevados próximos à capacidade inspiratória. Tal benefício pode ser observado neste estudo por meio da comparação entre os valores de PFT antes e após a manobra, que resultou em valor mais alto após a manobra, sendo a diferença significativa entre as avaliações, pois nenhum estudo avaliou o efeito de um treinamento por um ano no PFT.

As medidas de PFT apresentaram-se mais sensíveis ao treinamento da manobra de AS, já que observamos maiores alterações nesta variável em relação à CIM. Isso pode ter ocorrido devido à dependência do treinamento e necessidade de maior cooperação para a realização do teste da CIM quando comparado ao PFT e, adicionalmente, pela necessidade de se atingir esforços expiratórios dependentes de força e velocidade para atingir volumes pulmonares mínimos ao final da medida da CIM, diferentemente da medida de PFT.

O efeito da pressão positiva na interação cardiopulmonar é bem conhecida; no entanto, a repercussão desta pressão, ou seja, da técnica de AS e seu treinamento, na FC e PA, ainda não havia sido estudada. No presente estudo, verificou-se que, durante a sustentação da manobra por 10 segundos, ocorre uma queda significativa da FC na fase de sustentação da manobra em relação às outras fases da manobra e, particularmente, antes do treinamento, ou seja, na primeira avaliação.

Desconhece-se se eventos adversos podem ocorrer com a manobra. Não existem estudos comprovando se os efeitos sintomáticos poderiam ser deletérios ou não ao paciente, se estes sintomas se correlacionam durante as fases da manobra, e quais os cuidados que devem ser tomados.

Não se sabe, também, se há uma correlação com o tipo de gravidade do quadro clínico, cardiopatia ou disfunção respiratória avançada, pois, no grupo de pacientes com cardiopatia, havia pacientes com disfunção respiratória leve como no grupo não cardiopatas e que não justificaria o desempenho no treinamento nem sintomas durante a manobra.

A sustentação, com consequente queda da FC e PA em alguns pacientes, se correlacionou com efeitos clínicos de baixo débito cardíaco, sugerindo que a manobra devesse ser sustentada por menos tempo e que, conforme haja um treinamento adequado, e uma adaptação cardiorespiratória, o paciente consiga sustentar gradativamente sem desenvolver sintomas importantes.

No presente estudo, verificamos que os valores da FC e a PA variaram de forma significativa e, diferente em pacientes cardiopatas e não cardiopatas, não correlacionamos de forma significativa, mas apenas observacional de que os sintomas de baixo débito cardíaco foram relatados com mais frequência em pacientes com cardiopatia comparado aos pacientes sem cardiopatia, dado que, possivelmente, poderia ter impacto na indicação da técnica.

A adesão e a aderência dos pacientes à técnica durante um ano poderia ser discutível, uma vez que não tínhamos controle adequado por meio, por exemplo, de uma agenda, para confirmar se os pacientes realmente aderiram ao exercício; porém, na literatura e na prática clínica, observamos que, em pacientes com doenças crônicas, principalmente DNM, a adesão é considerada alta, uma vez que os cuidadores e o próprio paciente criam consciência de que teriam grandes benefícios com a técnica. Portanto, julgamos que nossos resultados positivos demonstram que, efetivamente, o treinamento foi realizado.

Em um estudo com 17 pacientes DMD, Yotsukura, em 1998, avaliaram-se índices de VFC por 9 anos, dentre eles, o RMSSD e PNN50 que representam a atividade parassimpática, seus achados demonstraram que ocorre uma diminuição progressiva desses índices o que sugere uma retirada vagal e um maior predomínio de modulação simpática. Neste

estudo, também houve uma mudança em relação aos valores no repouso, durante e após a manobra, principalmente em pacientes com cardiopatias.

Dhargave e colaboradores, em 2014, analisando a variabilidade da frequência cardíaca em curto tempo e em repouso de 124 pacientes com DMD, e comparando com pacientes controle, encontraram valores menores da RMSSD (ms), demonstrando alterações no tônus vagal destes pacientes quando comparados ao controle. A perda no tônus vagal e o aumento do tônus simpático foram observados neste estudo, porém o autor sugere novos estudos prospectivos para confirmar a utilidade destes preditores como progressão ou piora da função cardíaca.

Lanza e colaboradores, em 2001, compararam a VFC entre 60 pacientes com DMD e 24 indivíduos saudáveis utilizando os mesmos índices anteriores estudados por Yotsukura e encontraram valores baixos nos pacientes com DMD comparados aos indivíduos saudáveis. Entretanto, não conseguimos, neste presente estudo, avaliar se estes índices já eram considerados alterados, pois não coletamos valores de VFC em indivíduos saudáveis, ou seja, não tivemos um grupo controle de resposta, e, assim, se torna inconclusivo se a VFC ocorreu em resposta fisiológica ao exercício; embora o estudo tenha demonstrado respostas significativas de FC e PA diferentes em pacientes cardiopatas e não cardiopatas durante a técnica e variações maiores, mas não significativas, da VFC. Esta avaliação requer um tempo maior de avaliação e um número muito maior de pacientes.

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Em conclusão, podemos observar que o treinamento da manobra de AS mostrou-se eficiente no tratamento de pacientes com DMD. Observou-se ganho significativo nos valores de CVF, e PFT superiores após 12 meses de treinamento, além da melhora deste após a realização da manobra, assim, possibilitando depuração mais eficiente das vias aéreas.

A técnica e o treinamento foram considerados seguros devido à baixa ocorrência de eventos adversos. Estes ocorreram somente durante a fase de sustentação e nenhum foi considerado grave; porém, recomenda-se a diminuição do tempo de sustentação da manobra em casos de sintomas de baixo débito cardíaco.

Encontramos diferenças significativas na resposta à técnica e ao treinamento em grupos de pacientes cardiopatas e não cardiopatas.

A técnica deverá ser mais bem estudada por meio de imagens dinâmicas de insuflação que podem avaliar o quanto a técnica mantém áreas pulmonares ventiladas. Além disso, deve-se, também, estudar quais os músculos participantes da técnica e sua contribuição para a efetividade da manobra.

Em relação a estas perspectivas futuras, existe um planejamento de um estudo mais extenso e amplo, com o objetivo de explorar melhor os efeitos da técnica de empilhamento de ar, como possível pós-doutorado.

Para avaliar melhor o sistema simpático e parassimpático por meio da medida de variabilidade da frequência cardíaca na manobra, é necessário um tempo maior que sugerido pelo protocolo e compará-lo com valores de indivíduos saudáveis.

Existe a possibilidade de sincronizar dois equipamentos de imagem, tais como a tomografia de impedância elétrica e a plestimografia optoeletrônica, com a finalidade de obter imagem de áreas ventiladas, pulmão, da sincronia da caixa torácica e dos músculos que são ativados

durante a manobra, ou seja, de obter maiores informações da interação cardiopulmonar durante a manobra.

7 ANEXOS

Anexo A – Orientações para a realização da técnica do “Air Stacking”

ORIENTAÇÕES PARA A REALIZAÇÃO DA TÉCNICA DO “AIR STACKING”

O “Air Stacking” (AS) ou *Empilhamento de ar* tem como objetivo aumentar a capacidade de insuflação máxima dos pulmões, melhorar a força da tosse e prevenir microcolapsos de áreas pulmonares.

A técnica é aplicada com o auxílio de um AMBÚ conectado a uma máscara que permite realizar sucessivas insuflações de ar, mantendo o ar retido nos pulmões a cada insuflação, até que os pulmões atinjam sua capacidade máxima de insuflação.

O AS deve ser realizado diariamente, pelo menos, três vezes ao dia, realizando 10 a 15 repetições, ou sempre que se fizer necessário, por exemplo, na presença de secreção pulmonar, sendo assim, é muito importante que os pais ou cuidadores estejam bem orientados para a realização correta da técnica.

Realizando a técnica:

1. A técnica pode ser realizada com o paciente sentado ou deitado, porém, preferencialmente sentado.
2. O cuidador deve se posicionar atrás do paciente, coloque a máscara ao redor do nariz e boca.
3. Solicite uma inspiração ao paciente e, ao mesmo tempo deve-se insuflar o ambu, o paciente deve segurar o ar.
4. Devem ser realizadas quantas insuflações o paciente suportar, até que o seu pulmão alcance a capacidade de insuflação máxima.
5. Ao alcançar a capacidade de insuflação máxima, o paciente deve segurar o ar por 10 segundos e expirar normalmente.
6. A manobra deve ser repetida 10 vezes, 3 vezes ao dia (manhã, tarde e noite).

Cuidados importantes:

- Ao posicionar a máscara deve se tomar o cuidado de evitar vazamentos de ar ao redor da máscara.
- Deve-se ficar atento ao movimento do tórax e observar se o paciente está realizando o empilhamento de ar de forma adequada e, se não está soltando o ar após uma insuflação.

- A técnica não deve ser realizada próxima às refeições, devendo realizar antes ou 1 hora após a refeição.
- O paciente pode sentir tontura, se isto ocorrer interrompa a manobra.
- A máscara deve ser lavada diariamente com água e detergente neutro, enxaguando bem para não deixar resíduos que podem danificar a máscara. O ambú deve ser lavado uma vez por mês com detergente neutro enxaguando-o bem. A máscara e o ambú devem secar a sombra e guardados em embalagens de tecido.

Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU
RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº

..... APTO:

BAIRRO: CIDADE

.....

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

.....

2. RESPONSÁVEL LEGAL

.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

.....

BAIRRO: CIDADE:

.....

CEP: TELEFONE: DDD

(.....).....

.....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE E**

SEGURANÇA DO TREINAMENTO DA MANOBRA DE EMPILHAMENTO

DE AR NAS DISTROFINOPATIAS

PESQUISADOR RESPONSÁVEL:

CARGO/FUNÇÃO: INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº

PESQUISADOR EXECUTANTE: ADRIANE SAYURI NAKASHIMA FERNANDES INSCRIÇÃO
CONSELHO REGIONAL N crefito 3 \ 35752-f

CARGO/FUNÇÃO: fisioterapeuta

UNIDADE DO HCFMUSP: Divisão de Clínica Neurológica

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒ X

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐

RISCO MAIOR ☐

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : 4 anos

1 – Desenho do estudo e objetivo(s) o objetivo deste estudo é verificar a eficácia e a segurança da manobra de air stacking através de medidas da função pulmonar e da frequência cardíaca e pressão arterial nas distrofinopatias no treinamento de 12 meses.;

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros a coleta de dados será através das medidas de frequência cardíaca, pressão arterial, durante a manobra;

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados –será realizada o air stacking e medidos a frequência cardíaca que será coletado através de um oxímetro de pulso, a pressão arterial através de um manômetro de pressão.;

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3 os procedimento – durante a manobra alguns pacientes podem apresentar sintomas de baixo débito cardíaco que serão detectados pelos exames realizados este sintomas é rapidamente recuperado pelo paciente;

5 – Benefícios para o participante Conseguiremos detectar a sua função cardiopulmonar e a eficiência da manobra, porem poderemos concluir a segurança da manobra e qual o seu efeito somente após o estudo

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar; nenhum

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos

profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dra Umbertina Conti Reed e o pesquisador executante é Adriane Sayuri Nakashima Fernandes que poderão ser encontrados no endereço Av Dr Arnaldo Telefone(s) 82641436 Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo.

AVALIAÇÃO DA EFEVTVIDADE E SEGURANÇA DO TREINAMENTO DA MANOBRA DE EMPILHAMENTO DE AR NAS DISTROFINOPATIAS

Eu discuti com a Dra. Umbertina Conti Reed. sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar

deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. Allen HD, Thrush PT, Hoffman TM, Flanigan KM, Mendell JR. Cardiac management in neuromuscular diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2012;23:855-68.
2. American Thoracic Society Documents. Respiratory care of patient with Duchenne muscular dystrophy. ATS Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;170:456-65.
3. Angelini C1, Peterle E. Old and new therapeutic developments in steroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol*. 2012;31:9-15.
4. Ansved T. Muscular dystrophies: influence of physical conditioning on the disease evolution. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2003;6:435-9.
5. Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart variability in athletes. *Sports Med*. 2003;33(12):889-919.
6. Bach JR. *Guia de exame e tratamento das doenças neuromusculares*. São Paulo: Santos; 2004. p. 4, 5 e 11.
7. Bach JR, Ishikawa Y, Kim H. Prevention of pulmonary morbidity for patients duchenne muscular dystrophy. *Chest*. 1997;112:1024-8.
8. Bach JR. Mechanical insuflation-exuflation. *Chest*. 1993;104:1553-62.
9. Bach JR, Mahajan K, Lipa B, Saporito L, Goncalves M, Komaroff E. Maximal insuflation capacity. *Am J Phys Med Rehabil*. 2008;87:720-5.
10. Bakker PJ, Groot JI, Beelen A, Lankhorst JG. Predictive factors of cessation of ambulation in patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002;401:88-106.
11. Bigger JT Jr , Sloan RP, Shapiro PA, Gorenstein EE, Tager FA, Monk CE, McKinley PS, Myers MM, Bagiella E, Chen I, Steinman R,. Cardiac autonomic control and treatment of hostility: a randomized controlled trial. *Psychosom Med*. 2010;72(1):1-8.
12. Boffa CFB, Otsuka MA, Vieira ABAM. *Distrofias musculares. Fisioterapia aplicada*. Rio de Janeiro: Revinter; 2005.
13. Bourke SC. Respiratory involvement in neuromuscular disease. *Clin Med*. 2014;14:72-5.

14. Brito MF, Moreira GA, Pradella-Hallinan M, Tufik S. Air stacking and chest compression increase peak cough flow in patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Bras Pneumol*. 2009;35:973-9.
15. Bushby K, Finkel R, Bimkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, Kaul A, *et al*. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*. 2010;9:77-93.
16. Bushby K, Muntoni F, Bourke JP. 107th ENMC International Workshop: the Management of Cardiac Involvement in Muscular Dystrophy and Myotonic Dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2002;13:166-72.
17. Bushby K1, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, McDonald C, Pandya S, Poysky J, Shapiro F, Tomezsko J, Constantin C; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):77-93.
18. Bussoni MF, Guirado GN, Matsubara LS, Roscani MG, Polegato BF, Minamoto ST, Bazan SG, Matsubara BB. Diastolic function and functional capacity after a single session of continuous positive airway pressure in patients with compensated heart failure. *Clinics*. 2014;69(5):354-9.
19. Carter GT, Joyce NC, Abresch AL, Smith AE, VandeKeift GK. Using palliative care in progressive neuromuscular disease to maximize quality of life. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2012;23:903-9.
20. Dhargave P, Nalini A, Abhishekh AH, Meghana A, Nagarathna R, Raju TR, Sathyaprabha TN. Assessment of cardiac autonomic function in patients with Duchenne muscular dystrophy using short term heart rate variability measures. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014;18:317-20.
21. DiMarco AF, Kelling JS, DiMarco MS, Jacobs I, Shields R, Altose MD. The effects of inspiratory resistive training on respiratory muscle function in patients with muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 1985;8:284-90.
22. Diretrizes para teste de função pulmonar de 2002. *J Pneumol*. 2002;28: S2-S237.
23. Ferlini A, Neri M, Gualandi F. The medical genetics of dystrophinopathies: molecular genetic diagnosis and its impact on clinical practice. *Neuromuscul Disord*. 2013;23:4-14.

24. Gauld ML, Boyton A. Relationship between peak cough flow and spirometry in Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatr Pneumol*. 2005;89:131-40.
25. Gozal D. Pulmonary manifestations of neuromuscular disease with special reference to Duchenne Muscular Dystrophy and Spinal Muscular Atrophy. *Pediatr Pneumol*. 2000;29:141-50.
26. Govoni A1, Magri F, Brajkovic S, Zanetta C, Faravelli I, Corti S, Bresolin N, Comi GP. Ongoing therapeutic trials and outcome measures for Duchenne muscular dystrophy. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70:4585-602.
27. Hoffman EP, Brown RH, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell*. 1987;51:919-28.
28. Hoffman EP1, Reeves E, Damsker J, Nagaraju K, McCall JM, Connor EM, Bushby K. Novel approaches to corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2012;23:821-8.
29. Hull J, Aniapravan R, Chan E, Chatwin M, Forton J, Gallagher J, Gibson N, Gordon J, Hughes I, McCulloch R, Russell RR, Simonds A. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax*. 2012;67(Suppl 1):i1-40.
30. Hull J, Aniapravan R, Chan E, Chatwin M, Forton J, Gallagher J, et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. The recent study offers an excellent overview of the evidence base for different choices of ventilation, and the results of quality-of-life studies on patients receiving different ventilations. *Thorax*. 2013;67(Suppl 1):i1–i40.
31. Ishikawa Y, Bach JR, Komaroff E, Miura T, Jackson-Parekh R. Cough augmentation in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil*. 2008;87:726-30.
32. Jenkins HM1, Stocki A, Kriellaars D, Pasterkamp H. Breath stacking in children with neuromuscular disorders. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:544-53.
33. Kang GW, Bach JR. Maximum insufflation capacity. *Chest*. 2006;118:61-5.
34. Lanini B, Masolini M, Bianchi R, Binazzi B, Romagnoli I, Gigliotti F, Scano G. Chest wall kinematics during voluntary cough in neuromuscular patients. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008;161(1):62-8.

35. Lanza, GA, Russo DA, Giglio V, Luca L, Messano L, Santini C. Impairment of Cardiac autonomic function in patients with Duchenne Dystrophy: relationship to myocardial and respiratory function. *Am Heart J*. 2001;808-12.
36. Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2014;24(6):482-91.
37. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan A. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochr Dat Syst Rev*. 2008;(1):CD003725.
38. Mercuri E, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet*. 2013;381:845-60.
39. Mercuri E, Muntoni F. Muscular dystrophy: new challenges and review of the current clinical trials. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25:701-7.
40. Miske LJ, Hickey EM, Kolb SM, Weiner DJ, Panitch HB. Use of mechanical In-Exsufflation in pediatric patients with neuromuscular disease and impaired cough. *Chest*. 2004;125:1406-12.
41. Moxley RT 3rd, Ashwal S, Pandya S, Connolly A, Florence J, Mathews K, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameters: corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2005;64:13-20.
42. Politano L, Nigro G. Treatment of dystrophinopathic cardiomyopathy: review of the literature and personal results. *Acta Myol*. 2012;31(1):24-30. Review.
43. Rodino-Klapac LR, Mendell JR, Sahenk Z. Update on the treatment of Duchenne muscular dystrophym. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13:332.
44. Romfh A, McNally EM. Cardiac assessment in Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Curr Heart Fail Rep*. 2010;7(4):212-8.
45. Reed U. Doenças neuromusculares. *J Pediatr*. 2002;78(Supl 1):s89-s103.
46. Strehle EM. Long-term management of children with neuromuscular disorders. *J Pediatr*. 2009;85:379-84.

47. Toussaint M, Chatwin M, Soudon P. Mechanical ventilation in Duchenne patients with chronic respiratory insufficiency: clinical implications 20 years published experience. *Chron Respir Dis*. 2007;4:167-77.
48. Yotsukura M, Miyagawa M, Tsuya T, Ishihara T, Ishikawa K. Pulmonary hypertension in progressive muscular dystrophy of the Duchenne type. *Jpn Circ J*. 1998;52:321-6.