Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Avaliação da função respiratória em
pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne**

CLAUDIA DE CASTRO SELESTRIN

Tese apresentada ao programa de pós-graduação em Saúde Pública, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Saúde, ciclos de vida e sociedade.

Orientador: Prof. Dr. Arnaldo Augusto Franco de Siqueira

SÃO PAULO
2014

Avaliação da função respiratória em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne

Claudia de Castro Selestrin

Tese apresentada ao programa de pós-graduação em Saúde Pública, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Saúde, ciclos de vida e sociedade.

Orientador: Prof. Dr. Arnaldo Augusto
Franco de Siqueira

SÃO PAULO
2014

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne e seus familiares que plantaram em mim a semente da coragem e o espírito de luta, além de me ensinarem a nunca desistir diante do futuro incerto.

Dedico também ao querido e saudoso paciente Jorge, com quem tive a honra de conviver durante os seus últimos anos de sua jornada na Terra, com quem aprendi sobre a evolução e as necessidades de um paciente com doença neuromuscular progressiva, mas acima de tudo me fez entender o sentido da esperança, da resignação e da fé, principalmente nos momentos em que a comunicação desde seu mundo tão rico e cheio das memórias de suas experiências, só podia expressar-se através do olhar, quando seus músculos já não obedeciam mais aos seus comandos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Arnaldo Augusto Franco de Siqueira pela paciência, compreensão e por compartilhar sua sabedoria em momentos cruciais para o desenvolvimento deste projeto.

Agradeço a Dra Maria Bernadete Dutra de Resende por acolher-me junto aos seus pacientes, por ensinar-me a ver com simplicidade a importância do cuidado ao paciente, por sua dedicação infinita à causa de seus inúmeros pacientes e pela amizade construída ao longo deste trabalho.

Agradeço a todos os colegas que tive a oportunidade de conhecer no Ambulatório de Distrofias Musculares do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, em especial a D. Sonia, que me ajudou na organização da coleta de dados.

Aos meus amados pais, Carlos Selestrin e Luzia Aparecida de Castro Selestrin, por ensinarem-me a nunca desistir de meus sonhos e por estarem nos “bastidores” oferecendo apoio e segurança nos momentos de dificuldade.

Ao Rodrigo Augusto dos Santos Gonçalves pela ajuda prática na realização deste trabalho, por inspirar-me através de seu espírito crítico e por entender minha ausência durante a realização deste projeto.

Às amigas Dirce dos Santos, Blanca Guerrero e Nohelia Varon por serem os meus exemplos profissionais, contribuindo para o meu desenvolvimento e influenciando de maneira indireta na realização deste trabalho.

RESUMO

Selestrin CS. Avaliação da função respiratória em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2013.

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é a distrofia muscular mais comum e severa da infância, resultando em fraqueza e perda de massa muscular progressiva, que leva a múltiplas incapacidades e diminuição da sobrevivência. Os tratamentos disponíveis incluem corticoterapia e gerenciamento das funções ventilatória e motora com o objetivo de postergar os acometimentos provocados pela doença. Objetivo: Avaliar a função respiratória de crianças com DMD. Método: Foi realizado um estudo do tipo transversal, sendo coletados dados referentes a avaliações de função respiratória realizadas em 101 pacientes com DMD. Foram considerados elegíveis, todos os pacientes, do sexo masculino, que estavam em seguimento clínico pelo Ambulatório de DMD e com diagnóstico confirmado por método molecular ou por análise imunohistoquímica da distrofina na biópsia muscular e que tivessem passado por avaliação da função respiratória durante as visitas de seguimento clínico entre janeiro de 2012 e junho de 2013. Resultados: Os pacientes avaliados tinham em média 14,4 anos (dp=4,4 anos), 147cm de altura (dp=17,1), com mediana de peso de 45kg e capacidade vital forçada de 65,1% (dp=24,6) em média em relação ao predito e aproximadamente 45% dos avaliados possuíam entre 60 a 89% de capacidade vital forçada em relação ao seu predito. Sobre as demais variáveis espirométricas, os valores mais altos foram obtidos na faixa etária de 13 e 15 anos, seguida de um declínio da função respiratória. Após os 18 anos de idade, todos os parâmetros foram menores do que 50% em relação ao predito. Conclusão: a casuística estudada apresentou resultados de avaliação da função respiratória semelhantes aos de grandes centros de pesquisa e seguimento de pacientes com DMD em países desenvolvidos, demonstrando a boa qualidade do serviço oferecido aos pacientes. Palavras-chave: Distrofia Muscular de Duchenne; Testes de função respiratória; Capacidade Vital Forçada.

ABSTRACT

Selestrin CS. Evaluation of the respiratory function in patients with Duchenne Muscular Dystrophy/Avaliação da função respiratória em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2013.

Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) is the most common and severe muscular dystrophy of childhood, resulting in weakness and progressive loss of muscle mass, which leads to multiple disabilities and decrease of the survival. The available treatments include corticosteroids and management of respiratory and motor functions in order to postpone the damages caused by the disease. Objective: To evaluate the respiratory function of children with DMD. Method: A cross-sectional study was made in order to collect data based on the evaluation of the respiratory function applied in 101 patients with DMD. It was considered eligible all the patients, males, who were being followed up by the clinical ambulatory DMD, with the diagnosis confirmed by molecular method or by the immunohistochemical analysis of dystrophin in muscle biopsy and for the once who had passed by an evaluation of the respiratory function during the visits between January 2012 and June 2013. Results : All patients had an average of 14.4 years (SD = 4.4 years) , height 147cm (SD = 17.1) with a median weight of 45kg and forced vital capacity of 65.1% (SD = 24.6) related to the predicted and approximately 45% of the evaluated had 60% to 89% FVC related to its predicted. About the other spirometric variables, the highest values were obtained from the age of 13 to 15 years, followed by a decline in respiratory function. After the age of 18, all parameters were lower than 50% compared to predicted. Conclusion: the population studied showed similar results of respiratory function assessment with major centers of research and follow-up of patients with DMD in developed countries, showing the good quality of the service offered to the patients. Keywords: Duchenne Muscular Dystrophy; Respiratory function tests, forced vital capacity.

INDICE

1 Introdução.....	13
2 Revisão de Literatura	19
2.1 Alterações da Função respiratória	19
2.2 Avaliação da Função Respiratória	22
2.3 Tratamentos	25
3 Objetivos.....	29
3.1 Geral.....	29
3.2 Específicos.....	29
4 Método.....	30
4.1 Aspectos éticos.....	30
4.2 Delineamento do estudo.....	30
4.3 População de estudo	31
4.4 Critérios de elegibilidade	31
4.5 Critérios de exclusão	31
4.6 Protocolo de Avaliação Respiratória	32
4.6.1 Amamnese	32
4.6.2 Exame Físico	33
4.6.3 Oximetria de pulso	34

4.6.4 Espirometria	34
4.6.5 Avaliação das pressões respiratórias.....	36
4.6.6 Avaliação do Pico de Fluxo de Tosse	37
4.7 Análise de dados	37
5. Resultados	40
6. Discussão	52
7. Considerações Finais	60
8. Referências	59
Anexos.....	70
ANEXO 1 Declaração de Autorização para Pesquisa em Banco de Dados.....	71
ANEXO 2 Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	72
ANEXO 3 Tabela de Resultados.....	74
Curriculo Lattes	

SIGLAS UTILIZADAS

ATS – American Thoracic Society

CPT – Capacidade pulmonar total

CVF – Capacidade vital forçada

PFT – Pico de fluxo de tosse

DMD – Distrofia Muscular de Duchenne

DNA – Acido Desoxirribonucleico

ETCO₂ – Volume final de gás carbônico expirado

PEMAX – Pressão expiratória máxima

PEF – Pico expiratório de fluxo

PFT – Pico de fluxo de tosse

PIMAX – Pressão inspiratória máxima

REM – *Rapid eye movement* ou movimento rápido dos olhos

SpO₂ – Saturação periférica de Oxihemoglobina

VEF₁ - Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VNI – Ventilação não-invasiva

VR – Volume residual

LISTA DE TABELAS E GRAFICOS

Tabela 1.	Descrição das doenças associadas e de tipo de medicação dos pacientes com DMD.	39
Tabela 2.	Descrição do número de sessões de fisioterapia motora, respiratória e hidroterapia realizadas semanalmente pelos pacientes com DMD.	40
Tabela 3.	Descrição do número de pacientes portadores de DMD com engasgos frequentes, número de horas de sono diárias e qualidade do sono.	41
Tabela 4.	Descrição do ritmo respiratório e sinais de desconforto respiratório dos pacientes com DMD.	42
Tabela 5.	Descrição da presença de escoliose e tipo de locomoção dos pacientes com DMD	42
Tabela 6.	Descrição da frequência de utilização de técnicas de pressão positiva para o tratamento de pacientes com DMD.	43
Tabela 7.	Medidas de tendência central e de dispersão das Medidas antropométricas avaliadas de pacientes com DMD.	44

Tabela 8.	Medidas de tendência central e de dispersão das variáveis fisiológicas avaliadas de pacientes com DMD.	44
Tabela 9.	Medidas de tendência central e de dispersão do resultado da avaliação respiratória realizada nos pacientes com DMD.	45
Tabela 10.	Coeficiente de correlação (ρ) entre CVF, PFT e PIMAX, PEMAX, SPO2 e ETCO2 dos pacientes com DMD.	47
Tabela 11.	Coeficiente de correlação (ρ) entre PFT e PEF (%), PIMAX e PEMAX dos pacientes com DMD.	48
Tabela 12.	Teste de função pulmonar: média e IC 95% segundo idade dos pacientes com DMD.	49
Tabela 13.	Teste de função pulmonar: média e DP dos preditos segundo idade dos pacientes com DMD participantes de estudo multicêntrico realizado por Henricson et al. 2013.	49

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Patogênese da disfunção respiratória em pacientes com doença neurológica.	23
Figura 2.	Avaliação respiratória ambulatorial de pacientes com DMD.	24
Figura 3.	Avaliação respiratória domiciliar de pacientes com DMD.	26
Figura 4.	Intervenções de tratamento indicadas para pacientes com DMD.	28
Figura 5:	Descrição dos pacientes com DMD segundo o predito CVF (%).	46
Figura 6.	Diagrama de dispersão entre CVF (%) e idade de pacientes com DMD.	47
Figura 7.	Diagrama de dispersão entre PFT (L/min) e idade de pacientes com DMD.	48
Figura 8.	Box plot das variáveis CFV, PEF e VEF segundo idade dos pacientes com DMD.	51

1. INTRODUÇÃO

As distrofias musculares referem-se a formas de miopatias geneticamente determinadas caracterizadas por fraqueza muscular progressiva, deterioração, destruição e recuperação das fibras musculares. Durante este processo, as fibras musculares vão sendo substituídas por tecido fibroso e adiposo, porém cada uma das distrofias apresenta suas próprias características genéticas e fenotípicas (REED, 2005; UMPHRED, 2009).

Dentre as distrofias musculares estão as distrofinopatias, descritas inicialmente em 1868, quando o neurologista francês Guillaume Benjamin Amand Duchenne, publicou uma série de casos que definia a distrofia muscular de Duchenne (DMD) como a perda progressiva dos movimentos, afetando inicialmente os membros inferiores e posteriormente os superiores, com hipertrofia dos músculos afetados, secundária ao aumento do tecido conjuntivo intersticial e aumento significativo de tecido adiposo nos músculos em estágios avançados. Além disso, descreveu ser mais prevalente em meninos do que em meninas, podendo afetar várias crianças da mesma família (ADAMS, 1975; KENNETH, 2003).

Sabe-se atualmente que a DMD constitui uma doença degenerativa de origem genética, ligada ao cromossomo X, cujo defeito genético está localizado no cromossomo Xp21.0, que codifica a proteína distrofina do

citoesqueleto (RATLIFFE, 2002; HOFFMAN et al., 2011; HENRICSON et al., 2013).

A DMD é a doença neuromuscular mais comum com uma incidência ao redor de 30 casos para cada 100.000 nascimentos de meninos. Embora seja aceito que a maioria dos casos de DMD ocorra por herança materna, estudos demonstraram que entre 20 e 50% dos casos em diversas populações são resultado de mutação espontânea. (HENRICSON et al., 2013).

O diagnóstico clínico é feito após a avaliação da história clínica, achados físicos e nível elevado de creatinoquinase no sangue e pode ser confirmado pela análise de mutação do ácido desoxirribonucleico (DNA) no gene da distrofina. Se a análise de DNA é normal, como ocorre em um terço dos casos, o diagnóstico pode ser confirmado pela ausência de distrofina através da análise imunohistoquímica e *Western blot* do tecido muscular (FINDER et al., 2004)

O curso do comprometimento físico é severo e inexoravelmente progressivo. Na primeira infância os marcos do desenvolvimento motor estão preservados em aproximadamente 80% dos pacientes e atrasados em 20%; entre os quatro a cinco anos de idade a criança apresenta o levantar miopático característico, primeiramente descrito por Gowers(1879), associado ao aumento da dificuldade de subir escadas e as quedas tornam-se frequentes. Os músculos mostram um padrão clássico de pseudohipertrofia, mais claramente pronunciados nas panturrilhas. Com a

progressão da doença, os meninos começam a apresentar a marcha digitígrada, com lordose lombar compensatória, diminuindo o comprimento de cada passo e alargando a base de apoio que avançará para um ponto onde eles necessitarão de apoio e estabilização durante a deambulação. A idade média de perda da deambulação ocorre entre os 9 e 12 anos de idade. Ao longo dos anos seguintes, os pacientes tipicamente desenvolvem piora das contraturas, escoliose e progressivo comprometimento das funções respiratória e cardíaca (HENRICSON et al., 2013).

Desde o início dos relatos até a década de sessenta do século passado, a morte ocorria tipicamente na metade da adolescência devido a complicações respiratórias ou falência cardíaca. Os avanços ocorridos com o advento da corticoterapia e o desenvolvimento das terapias respiratória e cardíaca de forma preventiva e de suporte, elevaram a média de sobrevivência para além da metade da segunda década de vida e as chances de sobrevida além dos trinta de anos cresceram para os pacientes que recebem cuidados mais intensivos (HENRICSON et al., 2013).

Os problemas respiratórios decorrentes da DMD são relacionados a uma alteração primariamente restritiva causada pela fraqueza dos músculos diafragmático, intercostais e acessórios, que levam à falência respiratória. Em situações onde não são realizadas intervenções adequadas de tratamento, estima-se que 55 a 90% dos pacientes com DMD morrem por falência respiratória entre 16 e 19 anos e raramente após os 25 anos de idade. Também tem sido relatado que 90% das intubações traqueais que ocorrem nestes pacientes são decorrentes de insuficiência respiratória aguda

secundária a episódios de infecções respiratórias benignas das vias aéreas superiores, associado à incapacidade de tossir de forma eficaz. No passado, nos casos nos quais não era possível realizar o “desmame” do ventilador mecânico, esses pacientes geralmente eram submetidos a traqueostomia para suporte ventilatório (EAGLE et al, 2002, ISHIKAWA et al., 2011).

Atualmente a maioria das mortes já não ocorre devido às complicações respiratórias, mas devido à cardiomiopatia. O óbito acontecia na 2ª década de vida, frequentemente antes dos 21 anos de idade (BACH, 1996). Porém, com o advento da assistência ventilatória e do uso de cardioproteção, a sobrevida vem sendo prolongada (EAGLE et al, 2002, ISHIKAWA et al., 2011).

O teste de função pulmonar é um excelente instrumento para avaliar o grau de comprometimento respiratório nos pacientes com doenças neuromusculares. Os parâmetros de função pulmonar que devem ser observados são a medida da capacidade vital forçada (CVF), as pressões inspiratórias (PIMAX) e expiratórias (PEMAX) máximas e o pico de fluxo de tosse (PFT). Esses parâmetros podem ser mensurados com espirômetro e por outros equipamentos básicos de avaliação da função pulmonar. Porém, ainda não existe consenso quanto ao nível de função pulmonar abaixo do qual os pacientes estarão sob o risco de desenvolver severas complicações respiratórias. Entretanto, alguns níveis de função pulmonar aparentemente sugerem alto risco para pacientes com DMD, como a capacidade vital abaixo de 1,5 L (valores normais para adultos masculinos: 4.8 L) e/ou PFT abaixo de

270 L/min (valores normais para adultos masculinos: > 360 L/min) (BIRKRANT, 2002).

Ainda não há cura para a DMD, mas com o advento da corticoterapia e as terapias cardiopulmonares, ocorreu um aumento importante na sobrevida destes pacientes, trazendo implicações médicas e psicossociais profundas, afetando os pacientes, seus familiares, provedores de saúde, os tipos de equipamentos biomédicos disponíveis e a sociedade (BIRKRANT, 2006). Estas implicações devem ser exploradas numa abordagem multidisciplinar envolvendo os principais interessados, com o objetivo de que os avanços tecnológicos possam proporcionar melhora na qualidade de vida dos pacientes (BIRKRANT et al., 2010).

Existem tratamentos que podem amenizar os sintomas, melhorando a qualidade de vida e diminuindo a alta morbimortalidade desses pacientes. Uma avaliação frequente da função respiratória, durante a vigília e o sono, deve ser associada a um programa terapêutico com o objetivo de promover manutenção do *clearance* mucociliar, melhorar a força e a resistência da musculatura respiratória e corrigir as anormalidades nas trocas gasosas, favorecendo a ventilação (ISHIKAWA et al. 2011; FINDER, 2009; GOZAL, 2000).

Acredita-se que quanto mais precoce for a intervenção sobre o acometimento do sistema respiratório, quer seja através de um programa de orientação para autocuidado, um programa de reabilitação pulmonar ou mesmo ventilação mecânica não invasiva ou invasiva, menores serão os

danos causados pela hipoventilação e o tempo de avanço do comprometimento da musculatura respiratória será postergado, permitindo melhor qualidade de vida, modificando inclusive o prognóstico destes pacientes, o que justifica a necessidade de se estabelecer um estadiamento da gravidade do comprometimento da função respiratória (BUSHBY, 2010).

De acordo com as orientações do consenso de cuidado respiratório para os pacientes com DMD, na fase pré-sintomática, as avaliações devem ser anuais. Após a perda da deambulação, diminuição da CVF < 80% do predito ou após os 12 anos de idade, as avaliações devem ser semestrais. Uma vez que o suporte ventilatório ou o suporte mecânico para a tosse forem instituídos, as avaliações devem ser realizadas a intervalos de três a seis meses (FINDER et al., 2004; FINDER, 2009)

O gerenciamento da função respiratória nestes pacientes tem o objetivo de prevenir situações de agudização e emergência, além de melhorar a qualidade e aumentar a sobrevida (BENDITT & BOITANO, 2005).

No presente estudo, busca-se avaliar, a partir dos dados coletados de um protocolo de espirometria, manovacuometria, oximetria e pico de fluxo expiratório, o grau de acometimento do sistema respiratório em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne para comparar com resultados obtidos nos grandes centros de referência mundiais que fazem o mesmo tipo de acompanhamento e seguimento destes pacientes.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Alterações da Função respiratória

A fraqueza dos músculos respiratórios ocorre em todos os pacientes de DMD, embora ela se desenvolva de maneira variada entre os indivíduos (MC DONALD et al., 1995).

Numa fase inicial dos sintomas, tanto a capacidade pulmonar total como a capacidade vital podem ser normais. Porém, com a evolução da doença, ocorre uma redução da capacidade pulmonar total e do volume corrente causados pela fraqueza dos músculos inspiratórios e expiratórios, pela escoliose e pela diminuição da complacência do sistema respiratório. O volume residual pode ser normal ou aumentado como resultado da fraqueza dos músculos expiratórios. (BENDITT & BOITANO, 2005).

As crianças com doença neuromuscular geralmente apresentam alta complacência da parede torácica e na fase adulta apresentam diminuição desta complacência, provavelmente devido a uma progressiva diminuição na expansibilidade da parede torácica e consequentemente dos pulmões, por enrijecimento de tecidos não alongados e alterações provocadas por áreas de microatelectasias. Isto sugere que a função muscular preservada é necessária para o desenvolvimento da rigidez normal intrínseca da parede torácica mas que, com o tempo, a diminuição da excursão torácica adequada leva a contraturas nas articulações costo-vertebrais diminuindo a complacência da parede torácica (HULL et al, 2012).

As principais causas de morbidade em pacientes com doenças neuromusculares estão relacionadas às altas concentrações sanguíneas de gás carbônico e baixas concentrações de oxigênio sanguíneo devido a respiração superficial. A hipercapnia e a hipoxemia, respectivamente, ocorrem primeiramente durante o sono, especialmente no sono REM (*rapid eye movement*). Durante o sono não REM a redução da atividade do músculo abdutor faringeal e demais grupos musculares dilatadores das vias aéreas superiores, juntamente com a geração de pressão intratorácica negativa, geram colapso parcial da parede orofaríngea durante a inspiração. Isto pode acarretar hipopnéias e apnéias com fragmentação do sono e consequente sonolência diurna, às vezes acompanhada de cefaléias pela manhã (por retenção de dióxido de carbono), fadiga, baixa capacidade de concentração e alterações psicológicas, incluindo confusão mental e depressão (BIRNKRANT, 2002). A fraqueza dos músculos da faringe pode levar a obstrução das vias aéreas superiores, o que pode ser exacerbado durante o sono provocando aumento ainda maior da carga resistiva para o sistema respiratório. Já a fraqueza da região laríngea pode diminuir a proteção das vias aéreas, levando o paciente a ter um alto risco de broncoaspiração (HULL et al, 2012).

Uma tosse efetiva é um importante mecanismo de defesa para manter a depuração mucociliar das vias aéreas. As fases da tosse são classificadas em: inspiratória, compressiva e expiratória (McCOOL, 2006). Durante a fase inspiratória, sujeitos normais tem volumes pré-tosse entre 85% a 90% de sua capacidade inspiratória e tem um volume total de ar expirado mínimo ao redor de 2,3 L de ar para obter um ótimo fluxo de tosse. Depois que o volume de ar suficiente é

inspirado, a glote automaticamente fecha impedindo a saída do fluxo, então ocorre a contração dos músculos expiratórios seguida da abertura da glote iniciando a fase de expulsão, durante a qual o ar que está nos pulmões é forçadamente expelido (PARK et al., 2010). Quando a força da tosse está diminuída, a secreção acumula-se nas vias aéreas, gerando obstrução por muco e consequente atelectasia e/ou pneumonia. Cerca de 90% dos casos de agudização respiratória destes pacientes são resultado da deficiência da capacidade de manter as vias aéreas sem obstrução durante uma infecção das vias aéreas superiores ou qualquer situação que leve ao aumento da produção de muco (BACH et al., 1998; KANG et al., 2006).

A falência da musculatura intercostal diminui o suporte torácico causando um colapso das costelas no sentido descendente, com uma aparência de “árvore de natal” ou pode levar a escoliose se a fraqueza é assimétrica (HULL et al, 2012).

Uma maneira de pensar sobre as alterações do sistema respiratório na doença neuromuscular foi recentemente proposta por Benditt & Boitano (2013), que as dividem em três áreas de acordo com a função (Figura 1): função ventilatória, determinada predominantemente pelos músculos inspiratórios; função de tosse, determinada pelos músculos inspiratórios, expiratórios e pela função glótica; e deglutição e proteção de vias aéreas determinadas pelos músculos da glote.

Cada uma destas três partes funcionais do sistema deve mostrar evidência de comprometimento e contribui para a falência muscular respiratória, embora as disfunções em cada uma das áreas não ocorram

necessariamente de forma concomitante, gerando os mais variados quadros clínicos (BENDITT & BOITANO, 2013; BENDITT, 2006).

Figura 1. Patogênese da disfunção respiratória em pacientes com doença neurológica (Adaptado de Benditt e Boitano, 2013)

2.2 Avaliação da Função Respiratória

Levando em consideração as possíveis alterações funcionais do sistema respiratório encontradas nos pacientes com DMD descritas anteriormente, as sociedades envolvidas no cuidado destes pacientes tem recomendado através da publicação de diretrizes e consensos, uma avaliação periódica e completa da função respiratória, incluindo a anamnese com dados históricos de evolução da doença, exame físico e realização de testes e exames específicos de acordo com os protocolos sugeridos para acompanhar as perdas funcionais desde uma fase inicial, geralmente ainda

assintomática. (MCKIM et al., 2011; MILLER et al., 2009; FINDER et al. 2004).

Figura 2. Avaliação respiratória ambulatorial de pacientes com DMD (Adaptado de Birnkrant, et al. 2010)

A monitorização do estado respiratório permite oportunamente gerenciar e prevenir as complicações respiratórias, criando a possibilidade de iniciar a intervenção o mais precocemente possível para retardar ao máximo a evolução da doença além de tratar as alterações respiratórias evitando complicações relacionadas ao sistema cardiovascular. (BIRKRANT et al., 2010).

Vários parâmetros que auxiliam na mensuração da função ventilatória têm sido reportados nos últimos anos. De acordo com o consenso de cuidado respiratório de pacientes com DMD, os principais parâmetros a serem

avaliados ambulatorialmente, para determinar o grau de comprometimento da função respiratória são a CVF, o VEF1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo), o PFT, a PIMAX, a PEMAX, o ETCO_2 (Volume final de gás carbônico expirado) e a SpO_2 (saturação periférica de Oxihemoglobina), conforme apresentados na Figura 2.

A PIMAX e a PEMAX têm sido utilizadas tradicionalmente para realizar a medida de força da musculatura inspiratória e expiratória em separado. Já a CVF tem sido utilizada para demonstrar uma medida global da força da musculatura respiratória, onde tanto os músculos inspiratórios como os expiratórios são utilizados para realizar a manobra (BENDITT & BOITANO, 2013).

Além da avaliação ambulatorial, em alguns casos é recomendada a avaliação domiciliar dos pacientes, principalmente em caso de suspeita de distúrbios relacionados ao sono. A Figura 3 apresenta o protocolo recomendado para avaliação domiciliar dos pacientes com DMD.

Figura 3. Avaliação respiratória domiciliar de pacientes com DMD
(Adaptado de Birnkrant, et al. 2010)

2.3 Tratamento

A ventilação não invasiva por pressão positiva (VNI) tem sido o método de tratamento de eleição para os pacientes em situações onde a fraqueza muscular não garante a estabilidade dos níveis adequados dos gases arteriais, porém outras técnicas podem ser utilizadas nas fases mais iniciais da doença como a reeducação respiratória e os inspirômetros de incentivo volumétricos.

Nos pacientes com DMD, a insuficiência respiratória crônica hipercápnica envolve tipicamente 4 estágios: o primeiro estágio é caracterizado por distúrbio do sono sem hipercapnia; o estágio 2, caracterizado por distúrbio do sono com hipercapnia durante o sono REM (movimentos rápidos dos olhos); o estágio 3, caracterizado pelo distúrbio do sono durante o sono REM e não-REM; e o estágio 4, com hipercapnia inclusive diurna. No estágio 4 a média de sobrevivência sem tratamento com ventilação por pressão positiva é de menos de um ano. Nos estágios 2 e 3, intervenções para corrigir a hipercapnia são capazes de aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida (VIANELLO et al., 1994; SIMONDS et al., 1998; SURESH et al., 2005; TOUSSAINT et al., 2007). Por esta razão é importante iniciar-se a VNI no momento adequado, para evitar complicações geradas pela hipercapnia.

A figura 4 resume as recomendações do “*Care Considerations Project*” (BIRNKRANT et al., 2010) para gerenciamento da função ventilatória de pacientes com DMD. Estes cuidados podem variar de acordo com o centro de atendimento. No caso, por exemplo, do ambulatório onde os dados da presente pesquisa foram coletados, as intervenções são iniciadas de maneira mais precoce com o objetivo de manutenção preventiva dos volumes e capacidades pulmonares. O passo 1 pode ser iniciado quando a CVF atinge 80% do predito, evitando a perda de volume por encurtamento das fibras musculares da parede torácica.

Figura 4. Intervenções de tratamento indicadas para pacientes com DMD (Adaptado de Birnkrant, et al. 2010)

Passo 1: Recrutamento volumétrico / Técnica de Insuflação pulmonar

Recrutamento volumétrico / técnica de insuflação pulmonar profunda (pela auto-insuflação manual com AMBU ou in/exsuflação mecânica) quando a CVF < 40% do predito.

Passo2: Técnicas de tosse assistida manual ou mecânica.

Necessária quando:

- ✓ Infecção respiratória presente com PFT < 270 lpm*
- ✓ PFT < 160 lpm ou PEMA < 40 cmH₂O
- ✓ CVF < 40% do predito OU CVF < 1,25L em adolescentes mais velhos/adultos

* Todos os valores especificados de limiares de PFT e PEMA são aplicados para adolescentes e adultos.

Passo3: Ventilação Noturna.

Ventilação noturna** é indicada em pacientes com qualquer uma das características abaixo:

- ✓ Sinais ou sintomas de hipoventilação (especialmente pacientes com CVF < 30% do predito são de alto risco).
- ✓ Uma SpO₂ de base < 95% e/ou medida arterial ou volume expirado pCO₂ > 45mmHg enquanto acordado.
- ✓ Um índice de apneia-hipopneia > 10/hora na polissonografia OU 4 ou mais episódios de SpO₂ < 92% OU quedas na SpO₂ de pelo menos 4% por hora de sono.

Nota: Idealmente, o uso de recrutamento volumétrico e técnicas de tosse assistidas devem sempre preceder o início da ventilação não invasiva.

** Recomendado para uso noturno: Ventilação não invasiva controlada a Pressão com 2 níveis de pressão ou ventiladores controlados a Volume ou ventiladores combinados (Pressão/volume). Nos modos Pressão Suporte ou Bi-nível, adicionar uma Frequência Respiratória de segurança (Backup). Interfaces recomendadas: máscara nasal ou pillow. Outras interfaces pode ser utilizadas de acordo com seu benefício em potencial.

Passo4: Ventilação Diurna.

Em pacientes que já usam a Ventilação noturna, a Ventilação diurna *** é indicada para:

- ✓ Prorrogar a ventilação noturna nas horas em que esta desperto.
- ✓ Deglutição anormal devido a dispneia, que é aliviada pela assistência ventilatória.
- ✓ Inabilidade para falar uma sentença completa sem dispneia e/ou
- ✓ Sintomas de hipo ventilação com uma SpO₂ basal < 95% e/ou medida arterial ou volume expirado pCO₂ > 45mmHg enquanto acordado.

Ventilação assistida não invasiva continua (além de tosse mecanicamente assistida) pode facilitar a extubação endotraqueal para pacientes que foram intubados durante uma agudização ou durante anestesia, seguido de um desmame para ventilação mecânica não invasiva noturna, se aplicável.

*** Recomendado para uso diurno: Ventilação não invasiva controlada a Volume ou ventiladores combinados (Pressão/volume). Equipamentos com Bi-nível são uma alternativa. O uso da peça bucal é fortemente recomendada para uso diurno com ventiladores controlados a Volume ou combinados (Pressão/volume). Outras interfaces pode ser utilizadas de acordo a preferência clínica e o conforto do paciente.

Passo 5: Traqueostomia.

As indicações para traqueostomia incluem:

- ✓ Preferencia do paciente e da equipe clínica****
- ✓ Paciente que não tem sucesso no uso da ventilação não invasiva,
- ✓ Impossibilidade de oferecer infraestrutura medica local para dar suporte a ventilação não invasiva,
- ✓ Três episódios de falência na tentativa de desmame durante uma agudização apesar do uso de ventilação não invasiva e tosse mecânica assistida.
- ✓ Falha dos métodos não invasivos de assistência a tosse para prevenir broncoaspiração de secreção e queda de saturação de oxigênio abaixo de 95% ou do basal do paciente, necessitando frequentemente de aspiração via cânula orotraqueal.

**** Em pacientes elegíveis, é possível manter o uso a longo prazo de ventilação não invasiva durante 24 horas por dia.

Em indivíduos com insuficiência respiratória, em geral utiliza-se suplementação de oxigênio, terapia que foi utilizada para pacientes neuromusculares no passado, porém nestes pacientes, há maior risco na retenção de gás carbônico e a oxigenoterapia não traria benefícios, pois o distúrbio gasométrico instala-se por uma alteração de hipoventilação e não por um distúrbio de trocas gasosas, portanto a oxigenoterapia em uso prolongado não está indicada para pacientes neuromusculares (GAY & EDMONDS, 1995). Além disso, o uso de oxigenoterapia não permite que a variação de SpO₂ seja um indicativo de acúmulo de secreções, momento em que os profissionais ou cuidadores do paciente devem realizar medidas de higiene brônquica para evitar episódios de hipoxemia (BRITO et al, 2009).

3. OBJETIVOS

3.1 GERAL

Avaliar a função respiratória de pacientes com distrofia muscular de Duchenne.

3.2 ESPECÍFICOS

Descrever o desempenho da população estudada, por faixas etárias, na prova de função pulmonar;

Classificar os pacientes estudados de acordo com a diminuição da Capacidade Vital.

Comparar os achados da presente pesquisa com resultados obtidos em outros centros de referência para o tratamento de DMD.

4. MÉTODOS

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo sob o parecer No. 404.212 após a autorização para análise de dados específicos do Banco de Dados da Unidade ANEU-0011, referente ao Ambulatório de Distrofia Muscular da Divisão de Clínica Neurológica do HCFMUSP.

Como se tratava de coleta de dados específicos, sem acesso aos dados de identificação dos pacientes e previamente autorizado pelos pacientes para a inclusão de informações no banco de dados do ambulatório acima referido, não foi aplicado novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo do tipo transversal, sendo coletados dados referentes a avaliações de função respiratória realizadas nos pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne do Ambulatório de Distrofia Muscular da Divisão de Clínica Neurológica do Instituto Central do Hospital das Clínicas, ligado ao Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Os dados coletados por meio da aplicação do protocolo de avaliação da função respiratória realizado nas consultas periódicas ambulatoriais de seguimento são armazenados no Banco de Dados do Ambulatório, de onde os dados para a realização da presente pesquisa foram coletados.

4.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Foram candidatos a participação no estudo todos os pacientes do Ambulatório de Distrofia Muscular da Divisão de Clínica Neurológica do HCFMUSP que apresentavam o diagnóstico de Distrofia Muscular de Duchenne, totalizando cerca de 400 pacientes.

4.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram considerados elegíveis todos os pacientes, do sexo masculino, que estavam em seguimento clínico pelo Ambulatório de Distrofia Muscular de Duchenne confirmado por método molecular ou por análise imunohistoquímica da distrofina na biópsia muscular e que tivessem passado por avaliação da função respiratória durante as visitas de seguimento clínico entre 01 de janeiro de 2012 e 30 de junho de 2013, sendo incluída somente a avaliação mais recente de cada paciente.

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo os pacientes cujos dados da avaliação da função respiratória não estivessem completos no banco de dados do Ambulatório, por dificuldade ou impossibilidade da realização dos testes de função pulmonar de acordo com os critérios da ATS ou de avaliação da força muscular respiratória como, por exemplo, portadores de déficit cognitivo ou que fossem muito jovens; pacientes que durante a avaliação apresentassem quadro de infecção respiratória.

4.6 PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO RESPIRATÓRIA

Os dados foram coletados por meio de uma planilha Excel a partir do Banco de Dados do Ambulatório de Distrofia Muscular da Divisão de Clínica Neurológica do HCFMUSP.

No modelo aplicado no Ambulatório de Distrofias Musculares onde a presente pesquisa foi realizada, são atendidos cerca de 20 pacientes semanalmente, que além da avaliação clínica de neurologia, passam por avaliação das equipes de fisioterapia respiratória, fisioterapia motora, fonoaudiologia, terapia ocupacional e odontologia recebendo orientação, encaminhamento e conduta de acordo com suas necessidades. Posteriormente, os casos são discutidos de maneira interdisciplinar para orientar a decisão clínica do médico responsável pelo caso.

O protocolo de avaliação da função respiratória que origina as informações contidas no banco de dados é realizado da seguinte maneira:

4.6.1 Anamnese

Durante a anamnese inicial são coletados dados referentes à idade; ao esquema de tratamento medicamentoso; tipo e frequência de fisioterapia motora, fisioterapia respiratória, hidroterapia e terapia ocupacional.

Em seguida são avaliados os dados referentes à qualidade do sono, onde são anotados o número de horas de sono diário e são pesquisados, por meio de questionamento direto ao paciente ou ao acompanhante, os seguintes sintomas de hipoventilação noturna: fadiga, dispnéia no decúbito dorsal, cefaléia matinal bifrontal, despertares noturnos associados com

dispnéia e/ou taquicardia, edema de MMII, irritabilidade, ansiedade, depressão, dificuldade para despertar, perda de peso, sonolência diurna excessiva, déficit de atenção momentânea, pesadelos frequentes.

O sono é classificado em bom, quando não apresenta sintomas de hipoventilação noturna, regular quando apresenta de 1 a 3 dos sintomas acima referidos e ruim quando apresenta 4 ou mais sintomas de hipoventilação noturna.

4.6.2 Exame físico

Durante o exame físico são avaliados:

- peso;
- altura ou envergadura para os cadeirantes, pois sabe-se que em crianças, a envergadura estima com precisão a altura. Esta medida que é realizada com uma fita métrica, o paciente permanece na posição sentada com os braços abduzidos horizontalmente e estendidos, sendo realizada a medida da ponta do dedo médio de uma das mãos até o centro da fúrcula esternal. O valor da envergadura é o dobro deste comprimento. (RUFINO et al., 1996).
- o padrão respiratório, classificado em apical, abdominal ou misto;
- o ritmo respiratório em repouso, classificado em eupneico, dispneico ou taquipneico.
- Presença de sinais de insuficiência respiratória, como: padrão paradoxal, cianose, uso de musculatura acessória, fala entrecortada, batimento de asa de nariz;

- Presença de escoliose: classificada em ausente, não estruturada, estruturada ou cifoescoliose.
- São medidos os diâmetros torácicos axilar superior e xifóideo na Capacidade Residual Funcional, após uma expiração normal.

4.6.3 Oximetria de pulso

A oximetria de pulso é uma técnica não-invasiva que avalia a oxigenação pela combinação de dois princípios, de transmissão e recepção de luz, espectrofotometria e fotopletismografia. Para coleta é utilizado um oxímetro de pulso da marca Nonin, modelo 7500, conectado a um sensor que possui um emissor e um receptor de luz, posicionado no dedo indicador da mão esquerda do paciente.

São anotados a saturação periférica de oxihemoglobina e o pulso após um minuto para que o sinal esteja estável.

4.6.4 Espirometria

O procedimento técnico, os critérios de aceitabilidade, reprodutibilidade, valores de referência e interpretativos, bem como a padronização do equipamento, seguem as normas técnicas preconizadas pelas Diretrizes para Testes de Função Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia (2002) e também as recomendações da American Thoracic Society (1991, 1994), sendo utilizado o protocolo descrito por Machado (2010).

O teste é realizado através de um espirômetro da marca Koko (Ambriex,nSpyre, EUA) acoplado a um microcomputador, com calibração diária. Cada paciente realiza o teste na posição sentada numa cadeira confortável, com a cabeça mantida em posição neutra e fixa, sendo previamente instruído quanto aos procedimentos a serem realizados, usando um clip nasal e após ter permanecido em repouso por 5 a 10 minutos.

O ambiente para realização do exame é calmo e todos os testes são realizados no período vespertino para evitar influências circadianas.

Os pacientes são orientados a respirar pela boca, através de um bucal descartável fixado entre os dentes e ocluído com os lábios. Sempre é observado pelo fisioterapeuta para que não haja escape de ar. O bucal é conectado a um pneumotacógrafo e este a um computador.

Em seguida é solicitado que o paciente realize 2 ciclos respiratórios tranquilos e então uma inspiração máxima até a Capacidade Pulmonar Total (CPT) seguida de uma expiração máxima sustentada por pelo menos 3 segundos até o volume residual (VR). São realizadas no máximo oito provas com um intervalo de um minuto entre elas para descanso e são considerados os valores das três melhores provas realizadas com variabilidade de no máximo 5% ou de 200mL entre as três, sendo necessária a obtenção de 3 curvas aceitáveis e duas reprodutíveis.

Os parâmetros avaliados são a CVF, o VEF1 e o pico de fluxo expiratório (PFE) em valores absolutos e relativos.

Os valores relativos são obtidos pela comparação com a curva de normalidade para as variáveis espirométricas segundo as equações brasileiras, padronizadas de acordo com a faixa etária (6 a 14 anos; 14 a 19 anos e acima de 20 anos) e sexo (CRAPO e MORRIS 1981; MALLOZI, 1996; NEDER et al., 1999; PEREIRA et al., 2007).

4.6.5 Avaliação das Pressões Respiratórias

Após a realização da prova de função pulmonar os pacientes são instruídos quanto à realização de um novo teste, respeitando-se um período de repouso entre os mesmos de aproximadamente 5 minutos.

O instrumento utilizado é um manovacuômetro analógico da marca Ferraris. Os critérios para mensuração seguem as recomendações da *American Thoracic Society / European Respiratory Society* (2002).

Para a verificação de força dos músculos inspiratórios é solicitada uma expiração máxima até o VR seguida por uma inspiração máxima até a CPT; neste momento a válvula de escape de ar é ocluída, obtendo-se o valor da Pressão inspiratória máxima (PIMAX) no instante em que o ponteiro do manovacuômetro atinge o valor alcançado por pelo menos 2 segundos. Em seguida, para a verificação da Pressão expiratória máxima (PEMAX) é solicitada uma inspiração máxima seguida por uma expiração máxima, neste instante é ocluída a válvula de escape de ar, no momento em que o ponteiro do equipamento atinge o maior valor negativo por pelo menos dois segundos.

São realizadas no máximo cinco provas e considerados os três melhores resultados com variação menor que 5% entre os três.

Os testes são realizados pela mesma fisioterapeuta nos dias regulares de consulta médica, no momento da avaliação de função respiratória, realizado às terças-feiras no período vespertino no consultório de fisioterapia respiratória.

Antes da realização dos testes o fisioterapeuta responsável certifica-se com o médico responsável pela avaliação clínica se o paciente está bem clinicamente. Caso apresente alguma modificação nas condições respiratórias basais, como quadro infeccioso virótico e/ou bacteriano, das vias aéreas superiores, que possa prejudicar a avaliação, o paciente é orientado e dispensado do teste com remarcação para o próximo retorno ao ambulatório.

Se durante a realização dos testes o paciente refere ou apresenta qualquer sinal de desconforto respiratório, a aplicação do protocolo é suspensa imediatamente.

Foi calculado o predito de PIMAX e PEMAX para cada paciente de acordo com as fórmulas dos protocolos descritos por Wilson et al. (1984) e Domenech-Clar et al. (2003), onde os valores preditos para meninos de até 18 anos são:

$$\text{PIMAX}_{\text{predito}} = 44,5 + (0,75 \times \text{Peso(Kg)})$$

$$\text{PEMAX}_{\text{predito}} = 35 + (5,5 \times \text{Idade (anos)})$$

Para os pacientes com mais de 18 anos os preditos foram calculados da seguinte maneira:

$$\text{PIMAXpredito} = 142 - (1,03 \times \text{Idade (anos)})$$

$$\text{PEMAXpredito} = 180 - (0,91 \times \text{Idade (anos)})$$

4.6.6 Avaliação do Pico de Fluxo de Tosse

A avaliação do PFT, que corresponde ao valor mais alto de fluxo de ar exalado durante a tosse, é realizada com um Peak Flow Meter (Asses®, Respironics, Cedar Gove, NJ). Inicialmente, o paciente é orientado a realizar uma inspiração máxima e em seguida tossir o mais forte possível dentro do aparelho. São realizadas no mínimo três medidas, escolhendo-se o valor mais elevado para posterior análise do PFT previsto segundo Bianchi (2008).

Os valores absolutos do PFT são subdivididos em <160L/min, 160 – 270 L/min, 270 – 360 L/min e > 360 L/min.

4.7 Análise estatística

A análise descritiva das variáveis qualitativas foi realizada com base em valores de frequência absoluta e relativa. As variáveis quantitativas com distribuição normal (teste de Shapiro-Wilk, $p < 0,05$) foram descritas por meio de média e desvio-padrão e aquelas com distribuição não normal por meio de valores de mediana, percentil 25 e 75. A correlação foi estimada por meio do teste de Spearman e correlação de Pearson para as variáveis com

distribuição não normal e normal, respectivamente. O software estatístico utilizado foi o Stata 11.0.

5. RESULTADOS

No total foram incluídos 101 pacientes com idade média de 14,4 anos (dp=4,4 anos), no período compreendido entre janeiro de 2012 e junho de 2013 que preencheram todos os critérios de inclusão e exclusão.

Vale ressaltar que esta é a maior casuística já estudada sob a perspectiva da função respiratória em pacientes com DMD num único centro de pesquisa. Os estudos que incluem maior número de pacientes são todos multicêntricos. (HENRICSON et al., 2013).

Tabela 1. Descrição das doenças associadas e de tipo de medicação dos pacientes com DMD, 2013.

Variáveis	N	%
Doenças associadas		
Não apresenta	81	80,2
Rinite	8	7,9
Obesidade	6	5,9
Cardiopatia	3	2,0
Asma	3	3,0
Utilização de medicação		
Deflazacorte	85	84,2
Prednisolona	9	8,9
Não utiliza	7	6,9
Utiliza Cardioprotetor		
Não	75	74,3
Sim	26	25,7

A tabela 1 descreve as características sobre as doenças associadas, o tipo de corticoterapia utilizada e uso de medicação cardioprotetora. Observou-se que a maioria dos pacientes não apresentava doenças associadas (80,2%), utilizava corticoterapia (93,1%), porém não recebia

medicação cardioprotetora (74,3%). No grupo de pacientes que não utilizavam corticoterapia estavam incluídos os pacientes menores de 6 anos de idade e os pacientes em primeira consulta, antes do início da terapia.

Tabela 2. Descrição do número de sessões de fisioterapia motora, respiratória e hidroterapia realizadas semanalmente pelos pacientes com DMD, 2013.

Variáveis	N	%
Número de sessões de fisioterapia motora por semana		
0	33	32,7
1	24	23,8
2	41	40,6
3	3	3,0
Número de sessões de fisioterapia respiratória por semana		
0	70	69,3
1	19	18,8
2	9	8,9
3	3	3,0
Número de sessões de hidroterapia por semana		
0	67	66,3
1	21	20,8
2	13	12,9

A tabela 2 apresenta os resultados sobre o número de sessões de terapias, onde pode ser observado que a maioria dos pacientes realizava pelo menos uma sessão de fisioterapia motora por semana (67,4%), mas não realizava sessão de fisioterapia respiratória (69,3%) e hidroterapia (66,3%). Os pacientes que não realizavam fisioterapia respiratória eram orientados, pela equipe de fisioterapia respiratória do ambulatório, a realizarem exercícios respiratórios diários, com ou sem uso de pressão positiva, de acordo com a gravidade do acometimento da função respiratória. Além disso, eram disponibilizados email e telefone para orientação em caso de dúvidas sobre o tratamento ou agudização do quadro respiratório.

Tabela 3. Descrição do número de pacientes portadores de DMD com engasgos frequentes, número de horas de sono diárias e qualidade do sono, 2013.

Variáveis relacionadas a deglutição e qualidade do sono	N	%
Apresenta engasgos frequentes		
Não	99	98,0
Sim	2	2,0
Número de horas de sono por noite		
8 horas	83	82,2
9 horas	4	4,0
10 horas	12	11,9
12 horas	2	2,0
Qualidade do sono		
Bom	91	90,1
Regular	7	6,9
Ruim	3	3,0

A tabela 3 apresenta os resultados sobre a presença de engasgos frequentes e sobre os dados referentes à qualidade e número de horas de sono, demonstrando que quase a totalidade dos pacientes não apresentaram episódios de engasgo (98%) e possuíam boa qualidade de sono (90%) com no mínimo 8 horas diárias de sono (82,2%). Em caso de que apresentassem sinais de hipoventilação noturna eram encaminhados para a realização de polissonografia e utilização de equipamento de pressão positiva se detectada hipoventilação noturna ou apnéia obstrutiva do sono.

Tabela 4. Descrição do ritmo respiratório e sinais de desconforto respiratório dos pacientes com DMD , 2013.

Variáveis relacionadas ao padrão ventilatório	N	%
Respiração em repouso		
Eupnéico	98	97,0
Dispnéico	1	1,0
Taquipnéico	2	2,0
Sinais de Desconforto Respiratório		
Padrão paradoxal	1	1,0
Fala entrecortada	1	1,0
Nenhum	99	98,0

Na tabela 4 são apresentados os resultados sobre ritmo respiratório e os sinais de desconforto respiratório apresentados pelos pacientes durante a avaliação, onde observou-se que quase a totalidade dos pacientes apresentavam-se eupnéicos e sem sinais de desconforto respiratório ao repouso durante a avaliação da função respiratória.

Tabela 5. Descrição da presença de escoliose e tipo de locomoção dos pacientes com DMD , 2013.

Variáveis relacionadas à postura e locomoção	N	%
Presença de Escoliose		
Ausente	68	67,3
Estruturada	18	17,8
Não estruturada	8	7,9
Cifo escoliose	7	6,9
Tipo de Locomoção		
Deambulação	37	36,6
Cadeira de rodas	64	63,4

Em relação às deformidades de coluna vertebral, a maioria dos pacientes não possuía escoliose (67,3%). Sobre o tipo de locomoção utilizado, a maioria dos pacientes fazia uso de cadeira de rodas (63,4%), passando por reavaliações semestrais no ambulatório de fisioterapia motora

e terapia ocupacional para revisão das órteses e da cadeira de rodas para adequação postural prevenindo a instalação de deformidades.

Tabela 6. Descrição da frequência de utilização de técnicas de pressão positiva para o tratamento de pacientes com DMD, 2013.

Variáveis relacionadas ao tratamento	N	%
Utiliza diariamente Ambu (Técnica Empilhamento de ar)		
Não	85	84,2
Sim	16	15,8
Faz uso de Ventilação Mecânica Não-invasiva (Bipap)		
Não	95	94,1
Sim	6	5,9

Na tabela 6 são apresentados os resultados sobre a utilização de técnicas de pressão positiva para o tratamento da função respiratória dos pacientes avaliados, sendo demonstrado que a maioria dos pacientes não utilizava qualquer técnica de pressão positiva. Nenhum dos pacientes avaliados estava traqueostomizado ou em uso de ventilação mecânica não invasiva durante o período diurno e somente 5,9% dos pacientes faziam uso de ventilação mecânica não invasiva durante o sono.

Tabela 7. Medidas de tendência central e de dispersão das medidas antropométricas avaliadas de pacientes com DMD, 2013

Variáveis	Média (DP) ou
Envergadura (cm)	147,4 (17,0)
Altura (cm)	147,3 (17,1)
Circunferência Torácica Axilar (cm)	85,8 (14,9)
Circunferência Torácica Xifóidea (cm)	85,2 (15,6)
Mediana (p.25; p.75)	
Peso (kg)	45 (33; 55)

Sobre as características antropométricas, os pacientes possuíam em média 147,3cm de altura (dp=17,1). A mediana do peso foi de 45kg com prevalência de obesidade de 5,9%. Os valores de circunferência torácica axilar e xifóidea apresentam valores muito próximos demonstrando que os pacientes apresentam boa manutenção dos diâmetros torácicos, pois é esperado que com a evolução da doença ocorra diferença importante entre as circunferências torácicas (axilar e xifóidea) causada pela perda da expansibilidade. (Tabela 7).

Tabela 8. Medidas de tendência central e de dispersão das variáveis fisiológicas avaliadas de pacientes com DMD, 2013

Variáveis	Média (DP)*
Frequência respiratória (RPM)	18,3 (2,6)
Gás carbônico expirado (mmHg)	38,7 (5,0)
Mediana (p.25; p.75)	
Frequência cardíaca (BPM)	98 (90; 110)
Saturação periférica de oxihemoglobina (%)	98 (98; 98)

Em relação às variáveis fisiológicas avaliadas, os parâmetros mantiveram-se dentro dos padrões de normalidade para as faixas etárias, com média de frequência cardíaca de 98 batimentos por minuto e de frequência respiratória de 18,3 respirações por minuto, conforme apresentado na Tabela 8.

Quando a mensuração de gás carbônico expirado apresentava-se acima de 50 mmHg, os pacientes eram imediatamente encaminhados para polissonografia para comprovação da hipoventilação e tratamento.

Tabela 9. Medidas de tendência central e de dispersão do resultado da avaliação respiratória realizada nos pacientes com DMD, 2013

Variáveis	Média (DP)*
Pressão inspiratória máxima (- cmH2O)	59,3 (20,3)
Pico de fluxo de tosse (L/min)	244,0 (62,3)
Capacidade vital forçada (%)	65,1 (24,6)
Volume expiratório forçado no primeiro segundo (%)	66,3 (26,6)
	Mediana (p.25; p.75)
Pressão expiratória máxima (+ cmH2O)	40 (40; 48)
Pico expiratório de fluxo (%)	52 (43; 70)

A tabela 9 apresenta os resultados da espirometria e das medidas de pressões máximas inspiratória e expiratória. Os valores de capacidade vital forçada, volume expiratório forçado no primeiro segundo e o pico expiratório de fluxo estão apresentados em porcentagem em relação ao seu predito e as pressões máximas estão apresentadas em seus valores absolutos.

Um dos valores que deve ser destacado é o pico de fluxo de tosse, que apresentou uma média de 244 L/min, demonstrando que os pacientes deveriam estar submetidos a um programa de gerenciamento do controle de secreções em caso de qualquer evento infeccioso ou inflamatório do sistema respiratório, pois é sabido que pacientes que possuem um pico de fluxo de tosse menor do que 270 L/min não são capazes de realizar uma higienização brônquica adequada necessitando de suporte terapêutico para a eliminação da secreção pulmonar durante os eventos agudos, como o uso de técnicas manuais e de pressão positiva.

Figura 5: Descrição dos pacientes com DMD segundo o predito CVF (%), 2013.

A Figura 5 descreve os pacientes com distrofia muscular de Duchenne segundo a capacidade vital forçada. Observa-se que aproximadamente 45% dos avaliados possuem entre 60 a 89% de CVF em relação ao seu predito.

Tabela 10. Coeficiente de correlação entre CVF, PFT e PI max, PE max, SPO2 e ETCO2 dos pacientes com DMD, 2013.

Variáveis	Capacidade vital forçada	
	Coeficiente	Valor de p
Idade (meses)*	- 0,44	< 0,001
Pico de fluxo de tosse*	0,42	< 0,001
Pressão expiratória máxima**	0,40	< 0,001
Pressão inspiratória máxima*	0,29	0,003
Saturação de pulso de oxihemoglobina**	0,15	0,15
Gás carbônico expirado*	-0,34	< 0,001

*Teste de Correlação de Pearson

** Teste de Correlação de Spearman

Quando realizada a correlação entre os parâmetros, o maior valor foi encontrado para capacidade vital forçada (%) e idade dos pacientes, sugerindo que quanto maior a idade menor a capacidade ($r = -0,44$) (Tabela 10, Figura 6). Observou-se que a correlação entre a capacidade vital forçada

e as variáveis de interesse foram estatisticamente significativas, com exceção, da saturação periférica de oxihemoglobina (Tabela 10).

Figura 6. Diagrama de dispersão entre CVF (%) e idade de pacientes com DMD, 2013

Figura 7. Diagrama de dispersão entre PFT (L/min) e idade de pacientes com DMD.

Tabela 11. Coeficiente de correlação entre PFT e PEF (%), PIMAX e PEMAX dos pacientes com DMD, 2013.

Variáveis	Pico de fluxo de tosse	
	Coeficiente	Valor de p
Pico expiratório de fluxo (%)*	0,33	< 0,001
Pressão expiratória máxima*	0,42	< 0,001
Pressão inspiratória máxima**	0,36	< 0,001

* Teste de Correlação de Spearman

** Teste de Correlação de Pearson

Ainda em relação ao pico de fluxo de tosse, observou-se correlação estatisticamente significativa entre esta variável e pico expiratório de fluxo (%) ($r=0,33$), pressão expiratória máxima ($r = 0,42$) e inspiratória máxima ($r=0,36$), (Tabela 11), sem correlação direta com a idade conforme pode ser observado na figura 7.

Tabela 12. Teste de função pulmonar: média e IC 95% dos preditos segundo idade dos pacientes com DMD. 2013.

Grupos de idade (anos)	PIMAX(%)		PEMAX(%)		CVF (%)		PEF (%)		VEF1 (%)	
	Média (IC95%)	P	Média (IC95%)	p	Média (IC95%)	p	Média (IC95%)	p	Média (IC95%)	p
4 a 9	74,8 (65,5-84,0)		52,8 (47,7-57,9)		73,7 (62,0-85,4)		62,9 (51,6-74,3)		73,3 (59,9-86,7)	
10 a 12	79,6 (70,7-88,6)		43,5 (40,7-46,3)		78,4 (72,0-84,8)		60,1 (53,1-67,1)		79,0 (71,5-86,6)	
13 a 15	95,2 (77,7-112)	0,008	38,4 (34,5-42,4)	0,790	72,8 (61,2-84,4)	<0,001	62,8 (51,7-73,9)	0,02	76,3 (63,3-89,4)	< 0,001
16 a 18	63,9 (53,7-74,2)		31,9 (26,8-36,9)		53,8 (44,2-63,4)		49,6 (40,5-59,2)		54,6 (44,2-65,0)	
> 18	69,5 (59,0-80,2)		27,5 (23,0-32,0)		47,9 (35,9-59,8)		44,1 (35,2-53,0)		49,3 (37,0-61,5)	

A tabela 12 mostra as variáveis relacionadas à função pulmonar segundo idade. Em relação à PIMAX, observa-se que a média no grupo de 13 a 15 anos é significativamente maior que a média das crianças de 4 a 9 anos ($p=0,008$). Também foi observada diferença estatisticamente significativa na média entre os grupos de idade em relação ao CVF (%), PEF (%) e VEF (%).

Na figura 8 estão demonstradas as variáveis espirométricas distribuídas segundo a idade dos pacientes, mostrando que os valores mais altos foram obtidos na faixa etária de 13 a 15 anos, seguidos de um declínio da função respiratória. Após os 18 anos de idade, todos os parâmetros foram menores do que 50% em relação ao predito. Nos pacientes mais jovens houve maior variabilidade entre os parâmetros avaliados, diminuindo com o avanço da idade.

Figura 8. Box plot das variáveis CFV, PEF e VEF segundo idade dos pacientes com DMD, 2013.

6. DISCUSSÃO

No presente estudo foi realizada uma análise dos dados sobre a função respiratória de pacientes com DMD em uso de corticoterapia demonstrando a manutenção da função respiratória sem necessidade de suporte ventilatório contínuo na maioria dos pacientes avaliados, corroborando com os achados da literatura que demonstram diminuição na velocidade de avanço do comprometimento da função respiratória nos pacientes submetidos a corticoterapia.

Henricson et al., em julho de 2013, publicaram um estudo de coorte multicêntrico envolvendo 20 centros de pesquisa em DMD em diferentes países (Tabela 13), demonstrando resultados da avaliação motora e respiratória em 3 grupos de pacientes: o primeiro de pacientes que nunca receberam corticoterapia, o segundo grupo de pacientes que recebem corticoterapia e o terceiro, de pacientes que receberam corticoterapia por no mínimo um mês no passado, mas não faziam uso de corticoterapia no momento da avaliação. O método utilizado para avaliação da função respiratória foi o mesmo da presente pesquisa, exceto pela diferença de idade dos pacientes, pois na presente pesquisa foram incluídos pacientes abaixo de 7 anos de idade (HENRICSON et al., 2013).

Os resultados do estudo acima referido mostraram que a PIMAX e a PEMAX já estavam comprometidos no grupo de pacientes de 7 a 9 anos, entretanto a CVF e o VEF1 estavam menos impactados. Aos 16 anos de idade todos os parâmetros avaliados estavam com menos do que 50% do valor predito e acima de 18 anos de idade todos os parâmetros estavam

cerca de 25% dos valores preditos. Em nossos achados, obtivemos valores mais elevados, no grupo entre 16 e 18 anos somente o PEF manteve-se abaixo de 50% em relação ao predito e no grupo acima de 18 anos, todos os parâmetros mantiveram-se acima de 40% em relação ao predito conforme apresentado na Tabela 12.

Tabela 13. Teste de função pulmonar: média e DP dos preditos segundo idade dos pacientes com DMD de estudo multicêntrico realizado por Henricson et al. 2013.

Grupos de idade (anos)	PIMAX(%)	PEMAX(%)	CVF (%)	PEF (%)	VEF1 (%)
	Média(DP)	Média(DP)	Média(DP)	Média(DP)	Média(DP)
7 a 9	62,8(21,5)	46,6(19,6)	83,5(17,3)	73,2 (21,7)	85,1(19,9)
10 a 12	51(15,8)	36,7(16,4)	73,4(18,8)	70,0(18,5)	73,3(16,9)
13 a 15	42,7(16,3)	30,3(13,0)	59,7(21,8)	59,9(18,1)	60,0(21,5)
16 a 18	28,3(11,6)	18,8(10,2)	38,9(18,8)	39,7 (18,8)	40,5(19,7)
> 18	23,7(14,7)	16,3(10,8)	26,4(15,5)	29,6(16,9)	28,1 (15,6)

Em relação ao platô de capacidade vital forçada nos pacientes com DMD, existem relatos de que seu pico ocorre entre os 9 e 16 anos e então diminui de 5 a 10% por ano até que o paciente necessite de suporte ventilatório, conforme observado na presente pesquisa, onde o pico de CV ocorreu na faixa etária entre 13 e 15 anos de vida (ISHIKAWA et al., 2011; BACH et al., 1981). Tangsrud et al (2001), avaliaram um grupo de 25 pacientes com DMD e observaram um platô de CVF e VEF1 aos 14 anos.

Já está bem estabelecido na literatura que a extensão da fase de platô dos parâmetros espirométricos, principalmente a CVF, é um indicador de bom prognóstico da doença e aumento da sobrevida (RIDEAU et al., 1985;

McDONALD, 1995). O advento da corticoterapia, associado ao gerenciamento clínico dos pacientes, tornou possível a extensão desta fase e a diminuição da velocidade da queda da CVF, fato que foi confirmado na presente pesquisa (ALMAN et al, 2004; BIGGAR et al., 2006; MACHADO et al. 2012).

Além disso, alguns estudos demonstraram que a CVF diminui com a idade associada a uma queda proporcional do PFT (BRITO et al, 2009; GAULD & BOYNTON, 2005), porém, na presente pesquisa não foi observada uma correlação direta entre as mesmas, pois a CVF apresentou tendência de queda mais acentuada que a do PFT quando comparados graficamente (Figuras 6 e 7). Durante a avaliação, ocorreram casos em que pacientes apresentavam sério comprometimento da CVF, abaixo de 40% do predito, mas mantinham PFT > 270 L/min e o inverso também ocorreu, reforçando a necessidade de avaliação periódica, pois nestes casos o tipo de tratamento e seguimento a serem instituídos serão diferentes. Estes achados criaram evidências para o desenvolvimento de um protocolo de tratamento de fisioterapia respiratória, que está sendo elaborado como proposta para o seguimento de pacientes com DMD.

Em pesquisas que abordaram a história natural da doença, portanto, sem tratamento com corticoterapia, foi observado que tanto a PIMAX como a PEMAX apresentaram declínio precoce, entre cinco e dez anos de idade e as alterações das pressões respiratórias ocorreram antes das alterações da prova de função pulmonar e a PEMAX demonstrou ser menor do que PIMAX (McDONALD et al., 1995; MACHADO, 2010). Em outro estudo, Hann et

al.,(1997) verificou que a PEMAX caiu a partir dos sete anos de idade e a PIMAX a partir dos 13 anos.

Neste estudo, a PIMAX apresentou seu pico na faixa etária de 13 a 15 anos (Tabela 12), demonstrando retardo na evolução da doença quando comparado com a história natural. Estes achados sugerem a influência positiva da corticoterapia sobre estes parâmetros.

Embora tenha sido encontrada correlação entre o PFE e o PFT e as manobras sejam semelhantes, vale ressaltar que os grupos musculares exigidos para a realização de cada uma são distintos (MARQUES, 2012).

Suarez et al. (2002) verificaram que o PFT é maior que o PFE em pacientes com DMD, porém sem diferença estatisticamente significante. Por outro lado, Bach et al. (2006) encontrou um aumento significativo do PFT quando comparado ao PFE tanto em pessoas normais como em pacientes com DMD, além de encontrar uma correlação de ambos parâmetros com a CVF.

Uma questão que merece destaque é o fato de que os parâmetros SpO_2 ou $ETCO_2$ dos pacientes avaliados neste estudo, mantiveram-se estáveis mesmo nos casos com diminuição importante da CVF ou PFT. Este fato demonstra que somente a monitorização pontual destes parâmetros, não são fidedignos para avaliar a função respiratória dos pacientes de forma isolada. Entretanto, eles podem ser de grande valia quando associados às demais medidas ou em caso, por exemplo, de monitorização durante o sono, de acordo com estudo realizado por Romei et al. (2012) em 40 pacientes com

DMD, onde utilizou-se a oximetria noturna para determinar episódios de dessaturação durante o sono e indicar a necessidade de instalação de protocolo de VNI.

Ishikawa et al. (2011), compararam a sobrevivência de 3 grupos de pacientes, o primeiro grupo de pacientes não tratados, o segundo de pacientes tratados com traqueostomia e o terceiro foi tratado com ventilação mecânica não invasiva e medicação cardioprotetora. Comparou-se as idades (18,1 vs. 28,9 vs. 39,6 anos) dos respectivos grupos, sendo realizada uma linha de corte quando os pacientes atingiram 50% de sobrevida, com melhores resultados no terceiro grupo, corroborando com a estratégia de avaliação respiratória e tratamento com ventilação não invasiva.

Em nosso estudo, composto por pacientes com idade média de 14,4 anos, apenas 5,9% fazem uso de VNI. Este fato, pode ser explicado por se tratar de uma casuística jovem, diferindo de outros estudos que possuem pacientes com idade média mais avançada.

De acordo com as características avaliadas, observou-se que existe diversidade entre a função respiratória dos pacientes, provavelmente influenciada por: atividades de vida diária, condições de tecnologia disponível, tipo de adaptação de cadeira de rodas, nível intelectual e socioeconômico, terapias realizadas, além das próprias características de evolução da doença em cada paciente, gerando grande diversidade de acometimento dos grupos musculares inspiratórios, expiratórios ou bulbares exigindo do profissional que se encarregará do gerenciamento da função

respiratória, conhecimento específico de cada um dos possíveis acometimentos e as estratégias para o tratamento adequado.

No presente estudo foi realizada uma análise dos dados sobre a função respiratória de pacientes com DMD em uso de corticoterapia demonstrando a manutenção da função respiratória sem necessidade de suporte ventilatório contínuo na maioria dos pacientes avaliados, corroborando com os achados da literatura que demonstram diminuição na velocidade de avanço do comprometimento da função respiratória nos pacientes submetidos a corticoterapia.

É importante contextualizar que, embora em termos de gerenciamento clínico, os pacientes tenham uma uniformidade de tratamento, principalmente medicamentoso (corticoterapia), o mesmo não ocorre com o tratamento de fisioterapia respiratória, pois a maioria dos pacientes não realizavam sessões regulares da terapia e, ainda que as realizassem, existia uma diversidade importante no tipo de abordagem ao paciente, apesar das diretrizes e consensos já publicados sobre o gerenciamento respiratório de pacientes com DMD.

As técnicas relatadas pelos pacientes que faziam sessões regulares de fisioterapia respiratória foram a utilização de padrões ventilatórios, inspirômetros de incentivo volumétrico, técnica de “empilhamento de ar” com ressuscitador manual e peça bucal, respiração glosso-faríngea e exercícios com equipamento de ventilação por pressão positiva bilevel (Bipap) e a frequência de realização das sessões variou entre uma e três sessões semanais.

Dentre os pacientes que faziam sessões regulares de fisioterapia respiratória, a maioria relatou utilizar os dispositivos diariamente e também apresentavam maior familiaridade com o comando verbal e coordenação respiratória, facilitando a realização das manobras durante a avaliação ambulatorial realizada para coleta dos dados da presente pesquisa.

Possivelmente os bons resultados obtidos na avaliação dos pacientes, devem-se à avaliação e orientação realizadas pela equipe de fisioterapia respiratória no ambulatório, onde era orientada a realização domiciliar de exercícios diários de expansibilidade torácica com auxílio de padrões ventilatórios ou incentivadores inspiratórios volumétricos, uso de ressuscitador manual (AMBU) diariamente, para os pacientes que já haviam perdido mais de 20% da CVF em relação ao seu predito, sendo que o cuidador também era orientado para auxiliar na realização da atividade.

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 2, 32,7% dos pacientes não realizavam sessões de fisioterapia respiratória em serviços especializados, somente domiciliar, segundo orientação recebida no ambulatório. Como rotina do ambulatório, a cada retorno semestral, todo o protocolo de avaliação respiratória era repetido, comparando-se os resultados com a avaliação anterior para determinar a manutenção do tratamento ou mudança de intervenção.

Este tipo de abordagem aponta para uma nova estratégia de gerenciamento do paciente crônico, onde ele deixa de ter um caráter passivo em seu tratamento para tornar-se parte ativa do processo, sendo responsável por gerenciar o seu próprio cuidado com o suporte e orientação profissional.

Estes achados podem dar respaldo ao desenvolvimento de estratégias de tratamento com menor custo e maior eficiência, uma vez que neste modelo de atenção primária torna-se possível o atendimento de um número maior de pacientes com menos recursos humanos e de infraestrutura.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo, através da avaliação de cada um dos parâmetros coletados sobre função respiratória de pacientes com DMD, demonstrou-se a correlação entre os principais parâmetros e a Capacidade Vital Forçada confirmando o fato de que a mesma seja considerada o principal parâmetro de avaliação da função respiratória em pacientes neumomusculares.

Um achado significativo é o de que existe considerável variabilidade entre o grau de acometimento de cada paciente quando comparado com a idade, tornando-se necessária a avaliação periódica para que o início do tratamento ocorra de forma precoce com o objetivo de que o platô de função respiratória seja mantido pelo maior tempo possível para adiar ou, até mesmo, evitar a instalação das complicações inerentes à doença.

Em relação ao acometimento da Capacidade Vital Forçada, observou-se um declínio do parâmetro com o aumento da idade, porém com valores melhores do que os esperados para cada faixa etária, demonstrando uma evolução do acometimento da função respiratória de maneira mais lenta do que o descrito na literatura, resultando na manutenção de uma qualidade de vida mais satisfatória pelo maior tempo possível.

Pelos achados da presente pesquisa pode-se concluir que a casuística estudada apresentou resultados de avaliação da função respiratória semelhantes aos de grandes centros de pesquisa e seguimento de pacientes com DMD em países desenvolvidos, demonstrando a boa qualidade do

serviço oferecido aos pacientes, tornando-se uma referência para um novo modelo de atenção aos pacientes com distrofias musculares progressivas.

As características que diferenciam o serviço estudado de outros ambulatorios, são de que todos os pacientes são acompanhados pela mesma profissional, e não recebem alta durante o tratamento, ressaltando a idéia de que o acompanhamento adequado e tempestivo é indispensável levando-se em consideração o fato de que a necessidade de acompanhamento aumenta com o aumento do acotimeto da doença, sendo necessário que o acompanhamento seja mais qualificado e em menores intervalos de tempo.

Finalmente recomenda-se que essa dinâmica do serviço seja melhor divulgada para servir como referência para treinamento de profissionais e o aprimoramento de outras iniciativas de acompanhamento de pacientes crônicos.

8. REFERÊNCIAS

Adams RD. Diseases of muscle, 3^a ed. Hagerstown, MD: Harper & Row; 1975. P.262-5 apud Kenneth LT. Origins and early descriptions of Duchenne muscular dystrophy. Muscle & Nerve 2003; 28: 402-22.

Alman BA, Raza SN, Biggar WD: Steroid Treatment and the development of scoliosis in males with Duchenne muscular dystrophy. J Bone Joint Surg Am 2004, 86:519–524

ATS/ERS – American Thoracic Society/ European Respiratory Society: Statement on respiratory muscle testing. AmJRespirCritCareMed 2002; 166:518-624.

Bach, JR, Alba A, Pikington LA, Lee M. Long term rehabilitation in advanced stage childhood onset, rapidly progressive muscular dystrophy. Arch Phys Med Rehabil 1981; 62(7):328-31.

Bach JR, Gonçalves MR, Páez S, Winck JC, Leitão S, Abreu P. Expiratory flow maneuvers in patients with neuromuscular diseases. Am J Phys Med Rehabil. 2006 Feb;85(2):105-11.

Bach, JR Guia de exames e tratamento de doenças neuromusculares. São Paulo: Santos; 2004.

Bach JR. Pathophyisiology of paralytic-restrictive pulmonary syndromes. In: Bach JR. Pulmonary rehabilitation: the obstructive and paralytic conditions. Philadelphia: Hanley and Belfus; 1996.

Bach JR, Rajaraman R, Ballanger F, Tzeng AC, Ishikawa Y, Kulesa R, et al. Neuromuscular ventilatory insufficiency: the effect of home mechanical

ventilator use vs. oxygen therapy on pneumonia and hospitalization rates. *Am J Phys Med Rehabil* 1998;77:8-19.

Benditt JO. The neuromuscular respiratory system: physiology, pathophysiology, and respiratory care approach to patients. *Respir Care*. 2006; 51:829-837; discussion 837-839.

Benditt JO, Boitano L. Respiratory Support of Individuals with Duchenne Muscular Dystrophy: Toward a Standard of Care. *Phys Med Rehabil Clin N Am*; 2005; 16: 1125-1139.

Bianchi C, Baiardi P. Cough peak flows: standard values for children and adolescents. *Am J Phys Med Rehabil* 2008; 87:461-67.

Biggar WD, Gingras M, Fehlings DL, Harris VA, Steele CA. Deflazacort treatment of Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr*. 2001 Jan;138(1):45-50.

Biggar WD, Harris VA, Eliasoph L, Alman B: Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. *Neuromuscul Disord* 2006, 16:249–255.

Birnkrant DJ. New challenges in the management of prolonged survivors of pediatric neuromuscular diseases: a pulmonologist's perspective. *Pediatr Pulmonol*. 2006; 41:1113-1117.

Birnkrant DJ. The assessment and management of respiratory complications of pediatric neuromuscular diseases. *Clin Pediatr (Phila)*; 2002, Jun.; 41(5): 301-8.

Birnkrant DJ, Bushby KMD, Amin RS, Bach JR et al. The respiratory management of patients with Duchenne muscular dystrophy: a DMD care

considerations working group speciality article. *Pediatric Pulmonology*. 2010; 45:739-748.

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(10):973-979.

Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*; 2010 Jan; 9(1): 77-93.

Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol*; 2010 Feb; 9(2): 177-89.

Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis*. 1981;123(2):185-9.

Domenech-Clar R, Lopez-Andreu JA, Compte-Torrero L, Diego-Damia A, Macian-Gisbert V, Perpina-Tordera M, et al. Maximal static respiratory pressures in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*. 2003;35:126–132.

Eagle M, Baudouin VS, Chandler C, Giddings DR, Bullock R, Bushby K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord*. 2002; 12:926-9.

Finder JD, Birnkrant DJ, Carl J, Farber H, Gozal D, Iannaccone ST, Kovesi T, Kravitz RM, Panitch H, Schramm C, Schroth M, Sharma G, Silvestri JM, Sterni L. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: an official ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med*; 2004; 170:456-465.

Finder, JD. A 2009 perspective on the 2004 American Thoracic Society Statement, "Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy". *Pediatrics*, 2009; 123; S239-S241.

Gauld LM, Boynton A. Relationship between peak cough flow and spirometry in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol*. 2005 May;39(5):457-60.

Gay PC, Edmonds LC. Severe hypercapnia after low-flow oxygen therapy in patients with neuromuscular disease and diaphragmatic dysfunction. *Mayo Clin Proc*. 1995;70(4):327.

Gozal D. Pulmonary manifestations of neuromuscular disease with special reference to Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29(2):141-50.

Hahn AH, Bach JR, Delaubier A, Irani AR, Guillou C, Rideau Y: Clinical implications of maximal respiratory pressure determinations for individuals with Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 1997, 78:1-6.

Henricson EK, Abresch RT, Cnaan A, Hu F, Duong T, Arrieta A, Han J, Escolar DM, Florence JM, Clemens PR, Hoffman EP, McDonald CM; CINRG Investigators. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study: glucocorticoid treatment preserves clinically meaningful functional milestones and reduces rate of disease progression as measured by manual muscle testing and other commonly used clinical trial outcome measures. *Muscle Nerve*. 2013 Jul;48(1):55-67.

Hoffman EP, Bronson A, Levin AA, Takeda S, Yokota T, Baudy AR, Connor EM. Restoring Dystrophin Expression in Duchenne Muscular Dystrophy Muscle: Progress in Exon Skipping and Stop Codon Read Through. *American Journal of Pathology*. 2011; 179 (1):12-22.

Hull J, Aniapravan R, Chan E, Chatwin M, Forton J, Gallagher J, Gibson N, Gordon J, Hughes I, McCulloch R, Russell RR, Simonds A. Respiratory Management of Children with Neuromuscular Weakness Guideline Group On behalf of the British Thoracic Society Standards of Care Committee. *Thorax* 2012;67:i1ei40.

Ishikawa Y, Miura T, Ishikawa Y, Aoyagi T, Ogata H, Hamada S, Monami R. Duchenne muscular dystrophy: Survival by cardio-respiratory interventions. *Neuromuscular Disorders*. 2011; 21:47-51.

Kang SW, Kang YS, Sohn HS, Park JH, Moon JH. Respiratory Muscle Strength and Cough Capacity in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Yonsei Med Journal*. 2006; 47(2):184 – 190.

Kenneth LT. Origins and early descriptions of Duchenne muscular dystrophy. *Muscle & Nerve* 2003; 28: 402-22.

Levy JA, Silva AHCA. Miopatias. In: A neurologia que todo médico deve saber. Nitrini R, Bacheschi LA. São Paulo, E. Atheneu, 2008.

Machado DL. Avaliação da evolução respiratória em pacientes com distrofia muscular de Duchenne submetidos à corticoterapia [dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2010.

Machado DL, Silva EC, Resende MBD, Carvalho CRF, Zanoteli E, Reed UC. Lung function monitoring in patients with duchenne muscular dystrophy on steroid therapy. *BMC Research Notes*. 2012; 5:435.

Mallozi MD. Espirometria em crianças e adolescentes. *J Pneumologia*. 1996;22:105-64.

Marques TBC. Avaliação do pico de fluxo de tosse e capacidade vital forçada em pacientes com distrofia muscular ou amiotrofia espinhal submetidos a treinamento de empilhamento de ar. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2012.

McCool FD. Global physiology and pathophysiology of cough: AACP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129 (1Suppl): 48S-53.

McDonald CM, Abresch RT, Carter GT, Fowler WM Jr., Johnston ER, Kilmer DD, Sigford BJ. Profiles of neuromuscular diseases: Duchenne Muscular Dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil* 1995; (Suppl):S70-92.

McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Han JJ, Escolar DM, Florence JM, Duong T, Arrieta A, Clemens PR, Hoffman EP, Cnaan A. and the Cnrg Investigators (2013), The cooperative international neuromuscular research group duchenne natural history study—a longitudinal investigation in the era of glucocorticoid therapy: Design of protocol and the methods used. *Muscle Nerve*, 48: 32–54; 2013.

McKim DA, Road J, Avendano M, Abdool S, Cote F, Duguid N, Fraser J, Maltais F, Morrison DL, O'Connell C, et al.; Canadian Thoracic Society Home Mechanical Ventilation Committee. Home Mechanical Ventilation: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J*, 2011; 18:197-215.

Miler RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshew D, Johnston W, Kalra S, Katz JS, Mitsumoto H, Rosenfeld J, et al.; Quality Standards Subcommittee of American Academy of Neurology. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of American Academy of Neurology. *Neurology*. 2009; 73:1218-1226.

Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. *Static volumes*, Braz J Med Biol Res, 1999;32(6):703-17.

Park JH, Kang SW, Lee SC, Choi WA, Kim DH. How respiratory muscle strength correlates with cough capacity in patients with respiratory muscle weakness. *Yonsei Med J*, 2010; 51(3):392-297

Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in White adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406.

Ratliffe, KT. *Fisioterapia clínica e pediátrica*. São Paulo: Santos, 2002. p.241-249.

Reed UC. Miopatias. In: *Neurologia Infantil*. DIAMENT A, CYPEL S. 4ª edição, São Paulo: Ed. Atheneu, 2005.

Rideau, Rideau Y. Treatment of Duchenne's myopathy with early physiotherapy: Critical analysis. *Arch Fr Pediatr* 1985;42:17-21.

Romei M, D'Angelo M, Lo MA, Gandossini S, Bonato S, Brighina E, Marchi E, Comi G, Turconi A, Pedotti A, Bresolin N, Aliverti A. Low abdominal contribution to breathing as daytime predictor of nocturnal desaturation in adolescents and young adults with Duchenne Muscular Dystrophy. *Respir Med*, 2012; 106:276-283.

Rufino R, Costa CH, Antao VCS, Pinheiro GA, Jansen JM. Relacao envergadura/altura: um valor para estudos espirometricos em brasileiros. *Pulmao*. 1996;7:40-44

Simonds AK, Muntoni F, Heather S, Fielding S. Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenne muscular dystrophy. *Thorax*. 1998;53(11):949-52.

Sociedade Brasileira de Pneumologia. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. J Pneumol 2002; 28(supl 3):1-82.

Suárez AA, Pessolano FA, Monteiro SG, Ferreyra G, Capria ME, Mesa L, Dubrovsky A, De Vito EL. Peak flow and peak cough flow in the evaluation of expiratory muscle weakness and bulbar impairment in patients with neuromuscular disease. Am J Phys Med Rehabil. 2002 Jul;81(7):506-11.

Suresh S, Wales P, Dakin C, Harris MA, Cooper DG. Sleep-related breathing disorder in Duchenne muscular dystrophy: disease spectrum in the paediatric population. J Paediatr Child Health. 2005;41(9-10):500-3.

Tangsrud SE, Petersen IL, Carlsen KCL, Carlsen KH: Lung function in children with Duchenne's muscular dystrophy. Respir Med 2001, 95:898-903.

Toussaint M, Chatwin M, Soudon P. Mechanical ventilation in Duchenne patients with chronic respiratory insufficiency: clinical implications of 20 years published experience. Chron Respir Dis. 2007;4(3):167-77.

Umphred, D. Reabilitação neurológica. 5ª edição, Rio de Janeiro, Ed. Elsevier, 2009.

Vianello A, Bevilacqua M, Salvador V, Cardaioli C; Vincenti E. Long-term nasal intermittent positive pressure ventilation in advanced Duchenne's muscular dystrophy. Chest. 1994;105(2):445-448.

Wilson SH, Cooke NT, Edwards RH, Spiro SG. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in caucasian adults and children. Thorax 1984;39:535–538.

ANEXOS

Anexo 1 – Declaração de Autorização para pesquisa em Banco de Dados

DIVISÃO DE CLÍNICA NEUROLÓGICA
Fones: 2661-6401 / 7877

INSTITUTO CENTRAL

DECLARAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO PARA PESQUISA EM BANCO DE DADOS

AUTORIZO a utilização de dados específicos do banco de dados referente ao segmento dos pacientes matriculados na Unidade ANEU-0011 – Ambulatório de Distrofia Muscular da Divisão de Clínica Neurológica do HCFMUSP, venho pela presente, autorizar Claudia de Castro Selestrin, RG. 27.543.276-2 aluna de doutorado da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo a realizar coleta de dados através do banco de dados do Ambulatório de Distrofias Musculares de Duchenne e Becker no período de março de 2012 a março de 2013 para o trabalho de pesquisa sob o título "Avaliação da Função Respiratória em portadores de Distrofia Muscular de Duchenne", com o objetivo de classificar em níveis de gravidade através do resultado dos exames de avaliação da função respiratória, espirometria, manovacuometria, oximetria, pico de fluxo expiratório e capnometria, o grau de acometimento do sistema respiratório em portadores de distrofia muscular de Duchenne.

Esta pesquisa está sendo orientada pelo(a) Professor(a) Dr. Arnaldo Augusto Franco de Siqueira.

Coloco-me à disposição para qualquer esclarecimento.

Maria Bernadete Dutra de Resende
Dra. Maria Bernadete Dutra de Resende
Responsável pela Unidade ANEU-0011

APROVADO PELO CONSELHO DO DEPARTAMENTO

Manoel Jacobsen Teixeira
MANOEL JACOBSEN TEIXEIRA
CHEFE DO DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA

23/07/13

Anexo 2

FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Avaliação da Função Respiratória em Portadores de Distrofia Muscular de Duchenne

Pesquisador: Claudia de Castro Selestrin

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 14951713.8.0000.5421

Instituição Proponente: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - FSP/USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 404.212

Data da Relatoria: 18/10/2013

Apresentação do Projeto:

Estudo do tipo transversal, no qual serão coletados a partir do Banco de Dados do Ambulatório de Distrofia Muscular da Divisão de Clínica Neurológica do Instituto Central do Hospital das Clínicas ligado ao Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, dados referentes a avaliações de função respiratória realizadas nos pacientes portadores de Distrofia Muscular de Duchenne.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a função respiratória de crianças portadoras de distrofia muscular de Duchenne.

Classificar os pacientes de acordo com a gravidade de acometimento da distrofia muscular; Descrever o desempenho da população estudada na prova de função pulmonar; Definir um critério de classificação dos pacientes estudados de acordo com a diminuição da Capacidade Vital.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Estudo com levantamento de dados de banco já existente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de risco mínimo e que poderá produzir dados originais de interesse para propostas de atenção aos pacientes portadores desta distrofia muscular progressiva.

FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO

Continuação do Parecer: 404.212

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta autorização da responsável pelo banco de dados do Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas/FMUSP.

Recomendações:

sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

sem pendências

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO PAULO, 24 de Setembro de 2013

Assinador por:

Claudio Leone
(Coordenador)

Anexo 3

Paciente	PIMAX (-cmH2O)	PEMAX (+cmH2O)	PFT (LPM)	%CVF	%PEF	%VEF1
1	60	48	280	64	51	64
2	40	40	280	70	59	77
3	68	60	320	59	68	66
4	72	64	240	29	24	26
5	72	48	340	78	90	78
6	28	20	280	49	47	50
7	60	60	260	65	65	69
8	40	40	270	45	43	25
9	52	56	250	90	59	101
10	60	60	270	87	82	94
11	60	40	250	44	51	49
12	100	44	270	60	48	67
13	48	40	220	57	45	59
14	48	44	250	87	52	92
15	60	40	300	85	53	81
16	80	44	290	58	44	60
17	40	32	210	34	35	37
18	76	52	200	24	36	28
19	68	48	280	45	46	48
20	80	60	340	61	43	61
21	68	32	250	70	45	79
22	68	32	250	70	45	79
23	100	88	270	57	60	52
24	24	40	180	22	30	23
25	60	44	280	52	88	58
26	68	44	220	58	52	63
27	40	32	210	31	44	22
28	40	40	270	82	81	87
29	60	40	190	88	64	84
30	40	40	150	31	44	22
31	64	40	250	68	49	68
32	20	18	90	14	19	14
33	76	44	300	70	43	65
34	80	44	290	100	43	101
35	80	44	350	87	90	86
36	40	40	280	94	83	94
37	100	40	350	63	34	69

Paciente	PIMAX (-cmH2O)	PEMAX (+cmH2O)	PFT (LPM)	%CVF	%PEF	%VEF1
38	72	60	300	92	95	94
39	40	40	180	100	43	101
40	44	36	250	87	38	66
41	60	48	240	89	77	87
42	64	44	230	51	52	58
43	60	40	150	28	35	29
44	60	40	180	63	48	62
45	120	40	150	54	50	58
46	52	28	150	36	57	40
47	80	52	230	78	65	77
48	100	60	400	89	68	90
49	60	40	170	90	85	89
50	40	40	250	105	100	109
51	76	40	200	94	79	96
52	64	60	220	59	34	69
53	24	20	270	35	21	37
54	40	24	130	20	15	20
55	52	32	330	55	72	62
56	80	40	380	62	48	65
57	56	40	280	74	85	84
58	40	40	180	69	70	68
59	68	24	200	62	58	60
60	44	52	300	65	48	55
61	88	60	180	112	94	113
62	64	48	270	85	80	94
63	84	40	290	107	66	102
64	52	48	270	79	52	71
65	24	28	110	20	23	20
66	24	28	150	22	27	23
67	40	48	310	95	88	99
68	36	20	180	27	42	28
69	56	40	280	100	110	107
70	48	40	200	92	84	102
71	60	40	200	59	47	61
72	60	40	250	67	29	41
73	64	44	250	76	72	78
74	80	40	300	87	75	95
75	80	52	240	82	61	90
76	40	28	190	70	59	75
77	60	40	250	64	50	58

Paciente	PIMAX (-cmH2O)	PEMAX (+cmH2O)	PFT (LPM)	%CVF	%PEF	%VEF1
78	32	28	110	18	21	19
79	120	28	150	49	44	43
80	68	48	270	91	79	87
81	44	48	180	80	53	69
82	60	30	270	49	60	54
83	80	60	250	61	38	55
84	72	40	270	62	55	60
85	60	20	180	34	16	27
86	40	40	200	68	53	67
87	92	80	360	71	68	81
88	60	40	300	90	40	72
89	40	24	270	38	32	40
90	60	40	160	34	22	33
91	40	40	200	74	72	82
92	60	44	370	40	44	46
93	24	20	169	16	20	18
94	40	40	320	70	39	69
95	40	40	250	69	93	77
96	58	48	250	115	85	141
97	60	44	240	83	63	81
98	60	40	230	95	66	95
99	60	48	280	106	104	126
100	76	48	300	71	69	71
101	44	20	200	47	44	54