



Universidade Fernando Pessoa

FCS/ESS

Licenciatura Em Fisioterapia

Projeto e Estágio Profissionalizante II

**EFICÁCIA DA VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA EM JOVENS  
ADULTOS COM DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE– REVISÃO  
BIBLIOGRÁFICA**

Nádia Patrícia Novais Sampaio

Estudante de Fisioterapia

Escola Superior de Saúde- UFP

33731@ufp.edu.pt

Rui Viana

Professor Auxiliar

Orientador

Escola Superior de Saúde – UFP

ruiav@ufp.edu.pt

Porto, abril de 2020

## Resumo

**Objetivo:** Verificar a eficácia da ventilação não invasiva (VNI) na distrofia muscular de Duchenne (DMD). **Metodologia:** Foi realizada uma pesquisa computadorizada entre dezembro de 2019 e janeiro de 2020 nas bases de dados Pubmed e Web of Science usando a estratégia de pesquisa de palavras-chave. Os artigos foram todos avaliados usando a Escala *Critical Appraisal Skills Programme*. **Resultados:** Nesta revisão foram incluídos onze artigos no total, verificando-se que a insuflação por pressão positiva reduz a carga nos músculos respiratórios, não havendo aumento da capacidade vital (CV), e lentifica o declínio da função pulmonar. A insuflação-exsuflação mecânica do *Cough assist* permitiu a remoção de microatelectasias, assim como o aumento de *compliance* e CV. Além disso, constatou-se que a VNI melhora a fraqueza muscular respiratória e os parâmetros respiratórios. **Conclusão:** A VNI parece ser uma técnica benéfica na DMD, reduzindo o trabalho dos músculos respiratórios, melhora a função pulmonar, prolonga a vida e evita a traqueostomia. **Palavras-chave:** Doenças neuromusculares, Duchenne, Falência respiratória, Função pulmonar, Mecânica insuflação-exsuflação, Ventilação não invasiva.

## Abstract

**Objective:** To verify non-invasive ventilation in Duchenne muscular dystrophy. **Methodology:** Computerized research was carried out between December 2019 and January 2020 in the Pubmed and Web Science databases using the keyword search strategy. All the articles were evaluated using the *Critical Appraisal Skills Programme Scale*. **Results:** Eleven articles were included in this review, verifying that positive pressure insufflation reduces the load on the respiratory muscles, with no increase in vital capacity, and slows down the decline in lung function. The mechanical insufflation-exsufflation of *Cough assist* allowed the removal of microatelectasis, as well as increased compliance and vital capacity. In addition, it was found that non-invasive ventilation improves respiratory muscle weakness and respiratory parameters. **Conclusion:** Non-invasive ventilation appears to be a beneficial technique in these patients, reducing the work of the respiratory muscles, improving lung function, prolonging life and avoiding tracheostomy. **Keywords:** *Duchenne, mechanical insufflation-exsufflation, Neuromuscular diseases, Non invasive Ventilation, Pulmonary function Respiratory failure.*

## Introdução

A doença neuromuscular (DNM) é descrita, segundo a *Associação Portuguesa de Doentes Neuromusculares* (2020), como um conjunto de doenças genéticas, hereditárias e progressivas, tendo como sintoma comum a ausência de força muscular, predominantemente a nível dos músculos respiratórios e do músculo cardíaco, provocando dificuldades respiratórias e cardíacas. Essa fraqueza muscular generalizada atinge também os músculos da coluna vertebral, podendo originar escolioses que agravam ainda mais a insuficiência respiratória. As principais patologias encontradas são as atrofias musculares espinais e as distrofias musculares progressivas. A distrofia muscular de duchenne (DMD) é uma das patologias mais comum causada pela alteração do gene da distrofina, ocorrendo uma perda de integridade da membrana celular e conseqüente degeneração do tecido muscular. Esta alteração localiza-se mais especificamente no cromossoma Xp 21, onde a maior debilidade é a insuficiência respiratória e cardíaca, que por vezes, pode trazer complicações bastante graves, sendo a principal causa de morte a falha cardíaca (Matsumura et al., 2010). Nos indivíduos com DMD, a fraqueza muscular respiratória progressiva vai-se instalando de forma gradual, sendo que a capacidade vital (CV) atinge o seu pico entre os 9 e os 16 anos, sendo necessário o suporte ventilatório para prevenir complicações devido à incapacidade de tosse eficaz, pneumonias recorrentes, hipoventilação e possível insuficiência respiratória diurna. É necessária uma monitorização da função pulmonar regular para prevenir e tratar a insuficiência respiratória e pneumonia com o auxílio de dispositivos como o *Cough assist* que permitem desobstruir a via aérea e ajudar no mecanismo de tosse (Ishikawa et al., 2011). A ventilação não invasiva (VNI) é uma das formas de tratamento mais usada por estes pacientes, frequentemente iniciada como noturna para melhorar a mecânica respiratória, assim como a sintomatologia de hipoventilação. A nível de função pulmonar é iniciada quando a CV diminui mais que 20% do valor normal e a PaCO<sub>2</sub> é maior ou igual a 45 mmHg, sendo o seu meio de aplicação através de interfaces, indicadas para cada paciente, podendo o tempo de uso ser estendido para durante o dia, dependendo da progressão da doença e assistência necessária para a tosse eficaz (Boussaïd et al., 2016). Os dispositivos de VNI permitem aos pacientes com DMD repousar e diminuir o trabalho dos músculos respiratórios e melhorar as trocas gasosas, assim como retardar a perda gradual da função pulmonar. Podem ser utilizados dois meios de ventilação por pressão positiva, o BIPAP programado com dois níveis de pressão diferentes, uma pressão positiva expiratória nas vias aéreas (EPAP) e uma pressão positiva inspiratória nas vias aéreas (IPAP), fornecendo uma assistência inspiratória com suporte de pressão que mantém o IPAP sempre constante. Assim

que termina o fluxo inspiratório, o suporte de pressão é descontínuo e a pressão desce até ao EPAP estabelecido pelo ventilador (Mas e Massip, 2014). A aplicação de pressão como o EPAP permite a nível da função pulmonar, estabilizar as vias aéreas superiores, diminuir a formação de atelectasias e fomentar o recrutamento de alvéolos, de forma correta, o que permite melhorar os parâmetros respiratórios (Ferreira et al., 2009). Pelo contrário, o outro meio, menos utilizado por estes pacientes, é o CPAP que gere apenas uma fonte de oxigénio, a qual mantém uma quantidade mínima de ar nos pulmões quando expiramos, ou seja, este método não fornece qualquer suporte inspiratório, apenas gera uma pressão positiva contínua, recrutando os alvéolos que estão a colapsar, obtendo uma complacência pulmonar, aumentando a capacidade residual funcional, melhorando a oxigenação e controlando a fração inspiratória de oxigénio (Mas e Masip, 2014). Por outro lado, existem ainda dispositivos como o *Cough assist* que potencializam a capacidade de tossir que promove uma insuflação e exsuflação mecânica, sendo bastante eficaz nestes pacientes devido à fraqueza muscular respiratória, aplicando uma pressão positiva seguida de uma pressão negativa em toda a via aérea, recriando assim a mecânica natural da tosse fisiológica (Gonçalves et al., 2012), melhorando a mobilização de secreções, pois aumenta o pico de fluxo de tosse e a CV, melhora a complacência pulmonar e diminui as atelectasias (Bach e Quiroga, 2013).

Esta revisão bibliográfica tem como objetivo verificar a eficácia da VNI em jovens adultos com DMD.

## **Metodologia**

Este estudo consistiu numa revisão bibliográfica de evidência científica sobre a eficácia da VNI na DMD, realizando uma pesquisa computadorizada entre dezembro de 2019 e janeiro de 2020, utilizando as bases de dados científicas Pubmed e Web of Science, conduzida pelo investigador N.S. e R.V. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave na língua inglesa *neuromuscular diseases, non invasive ventilation, pulmonary function, respiratory failure, duchenne, mechanical insufflation-exsufflation* e *positive airway pressure*, no entanto, para a pesquisa na base de dados foi apenas usada a estratégia *non invasive ventilation (AND) duchenne (AND) respiratory failure*. Dos estudos selecionados para a realização desta revisão, foi recolhida a informação sobre a população (número, género), a intervenção, os instrumentos e parâmetros de avaliação, os resultados e o acompanhamento dos pacientes (*follow up*).

## Critérios de Seleção

A partir de uma triagem de todos os títulos e resumos e após os artigos serem lidos na totalidade, o investigador N.S avaliou a elegibilidade de acordo com os seguintes critérios de inclusão: artigos experimentais, randomizados controlados ou não randomizados, de coorte e caso-controlo, os participantes apenas poderiam ser jovens adultos, os artigos tinham de incluir participantes que realizassem VNI, apenas artigos em língua inglesa, artigos que comparassem diversos meios de VNI, ou outros tipos de modalidades de fisioterapia e artigos que tivessem grupo de controlo (GC) ou não. Por sua vez, os critérios de exclusão são: revisões sistemáticas, conferências, estudos de caso, os participantes serem crianças, artigos que incluíssem terapia medicamentosa (glucocorticoides) e apenas com resumo e com participantes entubados em ventilação mecânica invasiva.

A elegibilidade dos critérios foi delimitada após a leitura dos resumos e, em caso de hesitação, da totalidade dos artigos. A estratégia de pesquisa obedeceu ao *Prisma flow diagrama* (Fig.1), que visa melhorar o padrão das revisões sistemáticas e meta-análises (Moher, Liberati, Tetzlaff e Altman, 2009).

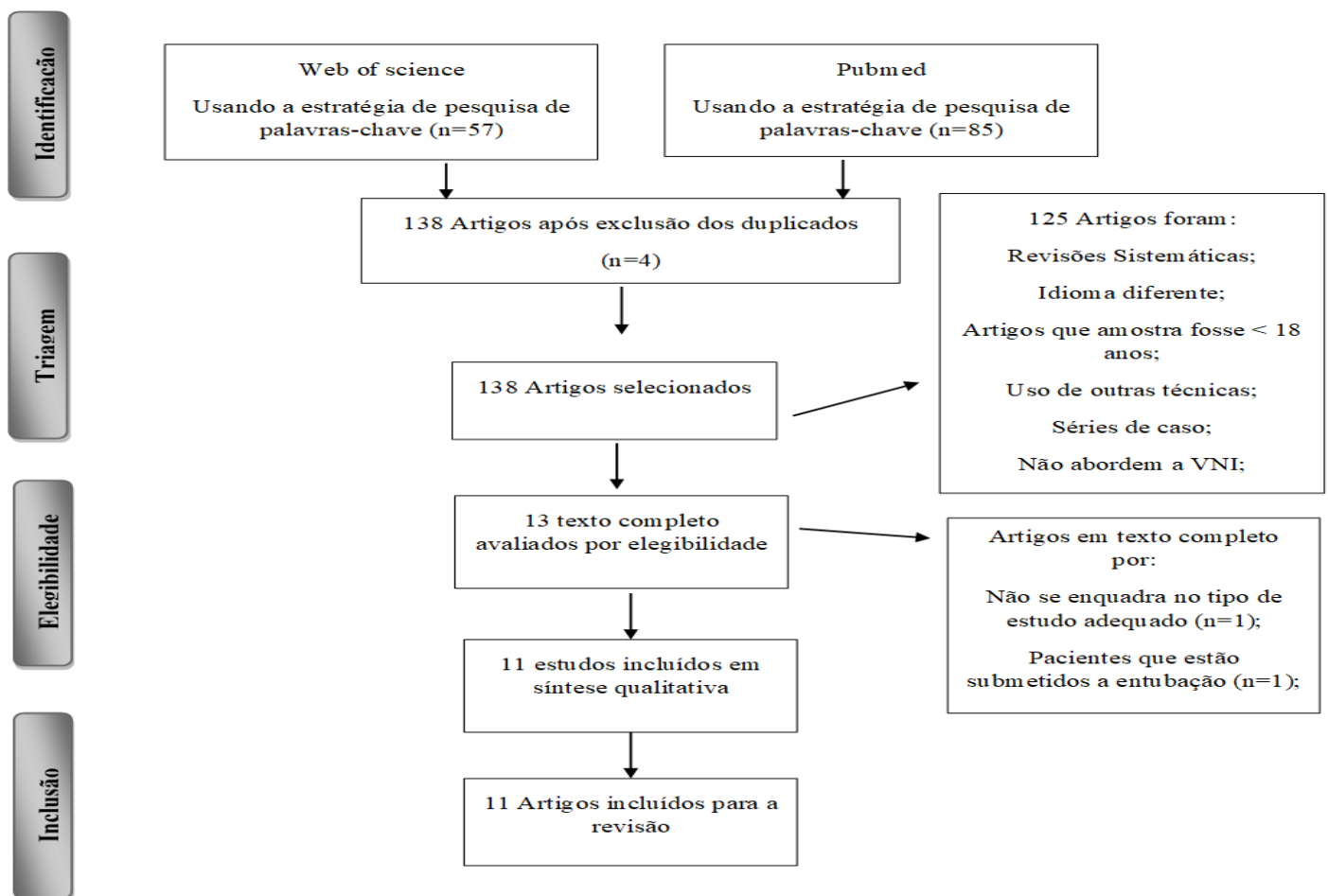


Figure 1- PRISMA flow diagrama

## **Qualidade metodológica**

A qualidade metodológica dos artigos científicos foi avaliada de acordo com a Escala *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP), que tem por finalidade proporcionar uma avaliação criteriosa da qualidade de estudos randomizados controlados, estudos caso-controle e estudos de coorte. Para os estudos randomizados controlados, a escala é constituída por 10 questões, para estudos caso-controle é constituída por 11 questões e para os estudos de coorte é constituída por 14 questões.

## **Resultados**

Das pesquisas efetuadas nas duas bases de dados eletrônicas utilizadas surgiram um total de 142 artigos. Após todo o processo de seleção que foi descrito anteriormente, foram excluídos 131 artigos no total, restando 11 artigos para análise com um desenho de estudo do tipo observacional-analítico, sendo 2 estudos randomizados controlados e 9 estudos de coorte que foram avaliados metodologicamente pela escala CASP. Os estudos randomizados controlados tiveram um *score* médio de 7 sobre 10 e os estudos avaliados como sendo de coorte tem um *score* médio de 10.9 sobre 14. Os artigos que diferenciam o gênero na amostra (n=4), permitem-nos identificar 162 participantes do sexo masculino e 9 participantes do sexo feminino, obtendo uma média de 32.04 homens e 46.5 mulheres por estudo. Os dados evidenciam uma amostra mínima de 8 participantes e uma amostra máxima de 150 participantes. Os estudos incluídos nesta revisão seguiram vários parâmetros e as suas características foram descritas num formato de tabela com os itens, nomeadamente, autor, ano, tipo de estudo, duração, objetivo, intervenção, parâmetros avaliados, resultados e a classificação da CASP (Tabela 2) (Tabela 3).

**Tabela 1-** Caracterização dos estudos incluídos na revisão.

<b>Autores (Ano)</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Amostra (n)</b>	<b>Duração</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Parâmetros avaliados</b>	<b>Resultados</b>	<b>CASP</b>
<b>Santos et al. (2016)</b>	Monitorizar a função respiratória antes e depois da VNI para detetar e tratar a insuficiência respiratória em pacientes com DMD.	n=71 GI1 (n= 38) 20.0±2.8 anos GI2 (n=33) 21.6±3.8 anos  Não especifica o género.	4.0+-3.0 anos  Setembro de 1992 a junho de 2014	Em ambos os grupos usaram ventilação por pressão positiva.  G1: Nunca realizou VNI. G2: Já realizava VNI.	Antes do início da VNI e durante o acompanhamento  Usaram o sistema Sensormedics VMax 229 para avaliar CV, PIMáx, PEMáx e PINasal.	GI1: O declínio da função pulmonar ↓ após iniciar VNI. A CV, PIMáx e PEMáx ↓ significativamente após a VNI e a PINasal não sofreu alterações nos dois grupos.	<b>12/14</b>
<b>Suh et al. 2018</b>	Avaliar a duração de aplicação de VNI no início e após 5 anos comparando com outras DNM.	GI (n=85) 26.62±5.30 anos  Masculinos (n=85)	5 anos (6 meses)	Monitorizaram os pacientes e admitiram para VNI noturna, verificando os parâmetros para ver se havia necessidade de VNI diurna comparando o tempo de duração e a CVF ao longo dos 5 anos.	Início e após 5 anos do uso de VNI: Taxa de manutenção de VNI, duração de VNI, tempo de aplicação de VNI e CVF.	Taxa de manutenção de VNI: 89.4% Duração de VNI: 55.2±11.4 meses Tempo de aplicação: 8h para 12h mudando significativamente após 5 anos. A CVF ↓ significativamente durante o período de estudo.	<b>10/14</b>
<b>Mohr et al. 1990</b>	Acompanhar num longo período de tempo (39 meses), a ventilação noturna com DMD com insuficiência respiratória.	GI (n=8) 22±1.5 anos  Não especifica o género.	39 meses	Monitorização para avaliar a função pulmonar com ventilação noturna para avaliação nos 1-3 meses e nos restantes meses testando tempo de utilização e tipo de ventilação.	Avaliaram no 1-3 meses e nos restantes meses de estudo: CVF; PaCO <sub>2</sub> ; Tempo de uso de ventilação noturna.	A duração média do ventilador ↑ de 8±1 para 18±2 meses. Após 1-3 meses, a PaCO <sub>2</sub> ↓, a CVF não demonstrou alterações consistentes. Nos restantes meses de estudo, a PaCO <sub>2</sub> manteve-se e a CVF ↓	<b>11/14</b>

significativamente  
numa média de 33%.

<b>Stehling et al. 2015</b>	Demonstrar que o <i>Cough Assist</i> é capaz de retardar o declínio anual da CV em pacientes com restrição severa do VP.	GI (n=10) 20.6±3.9 anos	Setembro de 2009 a outubro de 2012	Usaram a <i>Cough assist</i> com máscara facial: 2 vezes por dia durante 10 min com 3 insuflações/exsuflações.	Mediram 2 anos antes e 2 anos após a introdução de mecânica insuflação/exsuflação: CV em L e em %	A CV inicial (0.48±0.15L) ↑ logo após o primeiro ano de usar a <i>Cough assist</i> para (0.59±0.25L). O uso contínuo de VNI noturna e o <i>Cough assist</i> reduzem as hospitalizações e mortes em pacientes com DMD.	<b>9/14</b>
<b>McKim et al. 2013</b>	Demonstrar os benefícios e a segurança da VNI 24h para evitar as traqueostomias.	GI (n=12) 17.8±3.5 anos	15 anos 4.6 anos	Os pacientes foram instruídos a usar VNI noturna + VNI diurna com bocal e a realizar técnicas de desobstrução da via aérea na sua rotina diária.	Mediram vários parâmetros na VNI noturna e diurna com bocal: CV, IPAP, EPAP, FR e volume médio dos ventiladores.	Nenhum dos pacientes realizou traqueostomia. Houve ↓ de: CV de 0.9L para 0.5L; PIMax de 29.9 cmH2O para 17.7 cmH2O; PEMax de 28.5 cmH2O para 19 cmH2O. O uso da VNI noturna + diurna com bocal evita a traqueostomia observando-se perda gradual da função pulmonar.	<b>11/14</b>
<b>Ward, Chatwin, Heather, et al. 2005</b>	Testar a hipótese que a aplicação de VNI tem, para controlar a hipoventilação noturna na ausência de falha respiratória diurna e em tempo válido para introduzir a VNI.	n=48 GC (n=12) GI2 (n=14) GI3 (n=19)	24 meses (1997-2000)	GC: Não foi submetido a VNI pois apenas tinha hipoventilação noturna. GI2: VNI noturna. GI3: excluídos da randomização devido a hipercapnia diurna iniciando VNI.	Antes e no início do tratamento: PaO2; PaCO2; CV; SaO2; PImax; PEMax; PInasal; Pico de fluxo de tosse.	No GC, ↓ a SaO2, mas não significativo. No GI2, a TCCO2 e a SaO2 melhoraram significativamente. A PaO2 e a PaCO2 não mostraram alterações no GC e GI2. A PaCO2 ↓ no GI3.	<b>8/10</b>

<b>Toussaint, et al. 2007</b>	Investigar os efeitos da VNI na carga muscular respiratória e na capacidade de resistência na DMD.	n=50 (21.6±5.7 anos)	8 horas (20h às 8h)	GI1: normocapnia, sem VNI; GI2: hipercapnia noturna, antes de iniciar VNI; GI3: sem dispneia, usam VNI noturna; GI4: com dispneia, usam VNI noturna; GI5: usam VNI noturna e diurna.	Avaliaram às 20h e às 8h: Escala modificada de Borg; Índice de tempo de tensão; PIMax; Tempo de resistência muscular respiratória.	Do GI1 ao GI5, ↓ o PIMax, a ventilação voluntária e a CV. Manteve-se o tempo de resistência muscular respiratória. No GI4 e GI5 ↑ o tempo de resistência muscular respiratória e ↓ o ITT após VNI noturna. Após VNI diurna ↓ ITT e o tempo de resistência muscular respiratória manteve-se inalterada. Às 20h todos os parâmetros melhoraram.	<b>12/14</b>
<b>Boussaid et al. 2016</b>	Avaliar a relação entre o método de ventilação mecânica e a sobrevivência aos 12 anos	n=150 (5.6±3.9 anos)	18 anos (janeiro 1997 a setembro 2015)	GI1: foram indicados para VNI, pelo menos 6h/dia, sendo acompanhados até ao 12º ano; GI2: foram indicados para VI pelo menos 6h/dia sendo acompanhados até ao 12º ano.	Foram acompanhados no início da ventilação e até ao 12º ano de estudo: PaCO2, PaO2, Ph, CO2 e CV.	↑ do uso de VNI pois os pacientes necessitavam de uso noturno e diurno. Não há ligação significativa entre o método de ventilação e o risco de morte após 12 anos. O risco de morte só está associado a distúrbios de deglutição e a função cardíaca.	<b>11/14</b>
<b>Garguillo et al. 2016</b>	Avaliar se a ventilação mecânica melhora a interação respiração-deglutição de pacientes com DNM com insuficiência respiratória grave.	n=10 (33.0±15.2)	Fevereiro 2012 a maio 2013	Introduziram diferentes texturas (5ml de bolus, 10ml de bolus e 5ml de yogurt) em pacientes que usam VNI 14h/dia, verificando a média segundo parâmetros de respiração espontânea e com VNI.	A participação durou pelo menos 3h, após período de respiração normal, testando a deglutição com ou sem VNI: Nº de deglutições, duração, fragmentação, % de deglutição seguida de	A VNI melhorou a coordenação respiratória ↑ o padrão de deglutição e ↓ a dispneia. Melhorou a fragmentação de deglutição e ↓ a % de deglutição seguida de inspiração. Não houve	<b>10/14</b>

					inspiração e escala de Borg.	alterações significativas no nº de deglutições nem na duração.	
<b>Chatwin et al. 2008</b>	Testar a hipótese de que pacientes com DNM iniciados com VNI em casa, comparando o início de um grupo em ambulatório (GI1) com outro grupo em hospital (GI2).	n=28 GI1 (n=14) (masculinos n=10, femininos n=4) GI2 (n=14) (masculinos n=9, femininos n=5)	12 meses	GI1: realizaram VNI em ambulatório e mediram os parâmetros após 2,5,12 meses. GI2: realizaram VNI na enfermaria do hospital e mediram os parâmetros após 2,5,12 meses.	Avaliaram aos 2,5,12 meses: Gás arterial diurno, TCCO2 noturno, SaO2, PaCO2 diurno e PaO2 diurna.	Houve melhoria da SaO2, PaO2 diurna nos 2 grupos. A PaCO2 diurna ↓ no G1. Não houve diferença significativa entre os 2 grupos nos restantes parâmetros.	<b>9/14</b>
<b>Laub et al. 2006</b>	Esclarecer a relação entre sintomas e sinais clínicos que motivaram o início de VNI domiciliar em pacientes com DNM.	GI (n=48) (média 20 anos) Masculinos (n=48)	Janeiro de 1996 a janeiro de 2003.	Medição dos parâmetros ventilatórios em diferentes DNM e compararam, como os diferentes motivos que levaram a iniciar VM domiciliar.	Parâmetros avaliados: PaO2, PaCO2, BE e CV.	O motivo mais comum de ventilação é a sonolência diurna. A PaO2 e a PaCO2 não demonstraram diferenças entre os grupos. A CV diferiu sendo que a DMD apresentou valores mais baixos (26%).	<b>12/14</b>

**Legenda:** BE- Base excess (quantidade ou déficit de base presente no sangue); CV- Capacidade vital; CVF- Capacidade vital forçada; DMD- Distrofia muscular de Duchenne; DNM- Doenças neuromusculares; EPAP- Pressão positiva expiratória das vias aéreas; FR- Frequência respiratória; GC- Grupo controle; GI- Grupo intervenção; IPAP- Pressão positiva inspiratória das vias aéreas; ITT- Índice de tempo de tensão; L- Litros; PAO2- Pressão parcial de oxigênio; PACO2- Pressão parcial de dióxido de carbono; PIMÁX- Pressão inspiratória máxima; PEMÁX- Pressão expiratória máxima; PINASAL- Pressão inspiratória nasal; SAO2- Saturação de oxigênio; TCCO2- Transcutâneo contínuo de dióxido de carbono; VNI- Ventilação não-invasiva; VMÁX- Volume máximo; VP- Volume pulmonar; VI- Ventilação invasiva; VM- Ventilação mecânica; ↑- Aumento; ↓- Diminuição;

## Discussão

Esta revisão sistemática incidiu sobre estudos randomizados controlados e de coorte, onde foram abordadas várias técnicas de VNI para demonstrar a evidência científica na DMD. Os resultados encontrados na literatura são consensuais quanto à eficácia da VNI na função pulmonar em pacientes com DMD. No estudo de Santos et al. (2011), os autores monitorizaram a função pulmonar antes e depois da VNI com recurso a insuflação por pressão positiva comparando dois grupos, um que já realizava VNI e outro que nunca tinha realizado VNI, sendo que os valores de CV diminuíram significativamente após o uso do ventilador, assim como no estudo de Mckim et al. (2013) que demonstrou os benefícios do uso de VNI noturna mais diurna com peça bucal, a CV reduziu ao longo do estudo de 0.9L para 0.5L, o que permite evitar as traqueostomias, observando-se perda gradual da função pulmonar. Toussaint et al. (2007) estudaram, com recurso a VNI, os seus efeitos na carga muscular respiratória e na capacidade de resistência destes pacientes com DMD, conseguindo concluir que a CV diminui após a VNI noturna em todos os grupos do estudo, independentemente da progressão da doença. No estudo de Laub et al. (2006), que compara diversos tipos de DNM para perceber o motivo que levou a iniciar VNI, os investigadores concluíram que os pacientes com DMD apresentam os valores mais baixos (26%) de CV. Por sua vez, o estudo de Stehling et al. (2015) que demonstra o uso de *Cough assist* para retardar o declínio anual da CV, concluíram que há um aumento logo após o primeiro ano do uso de *Cough assist* de  $(0.48 \pm 0.15L)$  para  $(0.59 \pm 0.25L)$ . Curiosamente, Skalsky e McDonald (2012) referem que é importante o uso do *Cough assist* recomendado para mobilização das secreções nas vias aéreas, principalmente em situações onde existe infeções respiratórias, no entanto, independentemente disso, é aconselhado para casos de restrição grave do volume pulmonar e tosse ineficaz. Este aumento de 28% da CV demonstrado neste artigo, deve-se a dois fatores importantes, primeiro, o facto do *Cough assist* permitir a remoção de microatelectasias e segundo deve-se, especialmente, à exsuflação mecânica proveniente do *Cough assist* promover um aumento de *compliance* e CV nos pacientes com DMD. Esta remoção das microatelectasias deve-se à mobilização das secreções nas vias aéreas decorrente da aplicação da exsuflação pelo dispositivo. Neste sentido, Stehling et al. (2015) concluíram que a insuflação pulmonar profunda melhora a ventilação nestes pacientes, o que apoia o uso de *Cough assist*, pois melhora a complacência pulmonar e as microatelectasias, sendo melhor para estes pacientes o uso de *Cough assist* do que apenas a insuflação pulmonar profunda resultando assim num aumento da CV para 28%, havendo a redução do declínio anual de  $(0.5\%$  para  $4.7\%$  previsto por ano). A diminuição da CV presente nos restantes artigos deve-se ao

facto de não ser usado o *Cough assist* e apenas ter sido utilizada a insuflação por pressão positiva, o que apenas reduz a carga nos músculos respiratórios, reduzindo o trabalho respiratório, explicando assim os resultados, pois o facto de não haver aumento da CV após curtos períodos de insuflação por pressão positiva foi observada em pacientes com fraqueza muscular respiratória (Toussaint et al., 2007). Assim, a insuflação por pressão positiva é benéfica para estes pacientes, pois o declínio da função pulmonar é mais lento após o início de VNI, aumentando o valor dos gases no sangue arterial e reduzindo o risco de internamento em ambiente hospitalar. Este tipo de ventilação permite um repouso dos músculos respiratórios, melhorando a sua força e resistência perante a fadiga, permite uma melhor complacência pulmonar e reduz a hipoventilação noturna (Barbé et al., 1996). Em relação à adição de VNI diurna à noturna, como é demonstrado no estudo de Mckim et al. (2013), permite uma sobrevivência contínua apesar do declínio da CV, que se explica devido à existência de fraqueza muscular respiratória. Por sua vez, logo após o início da VNI diurna a CV mantém-se estável e, em alguns casos, crescente devido a melhorias na mecânica respiratória. No estudo de Suh et al. (2018), no qual aplicaram VNI noturna, os autores avaliaram o tempo de duração de VNI e CVF no início e após 5 anos, tendo concluído que o tempo de aplicação passou de 8h para 12h mudando significativamente e que a CVF diminuiu durante todo o período de estudo. Por sua vez, outro estudo de Mohr et al. (1990), também avaliou o uso de VNI noturna em pacientes com DMD num longo período de tempo monitorizando os mesmos parâmetros, obtendo os mesmos resultados, a duração de aplicação de VNI aumentou de  $8\pm 1$  meses para  $18\pm 2$  meses e a CVF diminuiu significativamente numa média de 33%. É importante realçar a evidência destes dois artigos, pois tratam-se de estudos com 28 anos de diferença mostrando os mesmos resultados quanto a estes parâmetros, o que nos permite concluir que a VNI tem vindo a demonstrar bastante relevância nos pacientes com DMD, sendo que no estudo mais antigo a VNI aumentou para 18h, progredindo numa fase mais tardia para períodos maiores de assistência ventilatória e até traqueostomia. Atualmente o estudo mais recente apenas progride para 12h não havendo qualquer necessidade de traqueostomia, o qual permite constatar uma evolução a nível de ventilação espontânea e de outros métodos como VNI contínua para ajudar no suporte ventilatório dos pacientes com DMD. Segundo a investigação de Bach et al. (2011), os autores constataram em indivíduos com DMD, onde usaram somente VNI noturna, que os pacientes necessitavam de VNI continuamente numa fase mais avançada da doença, de forma a prolongar a vida e a evitar a traqueostomia. Quanto à CVF diminuiu significativamente em ambos os estudos, não havendo diferenças a nível temporal. No entanto, existe uma relação entre a hipoventilação e este parâmetro respiratório apoiado por duas teorias: uma delas propõe

que a ventilação intermitente proporciona um repouso dos músculos respiratórios fatigados, permitindo maiores níveis de ventilação sustentada após o repouso, logo aumento dos parâmetros respiratórios (Braun et al., 1983 *cit. in* Mohr et al., 1990); a segunda propõe que a VNI noturna previne a hipoventilação noturna, diminui o impulso respiratório resultando assim num restabelecimento gradual do centro respiratório e aumentando a capacidade de resposta ventilatória ao CO<sub>2</sub>, ou seja, se a reversão da hipoventilação estiver relacionada com a reversão da fadiga muscular, prevê-se que a CVF melhorava após alguns meses de ventilação assistida e a fadiga muscular apenas ocorreria após um período sustentado de ventilação espontânea (Goldstein et al., 1987 *cit. in* Mohr et al., 1990). Relativamente aos parâmetros da PaO<sub>2</sub> e PaCO<sub>2</sub>, o estudo de Mohr et al. (1990) demonstra que a VNI noturna permite após 1-3 meses de estudo que a PaCO<sub>2</sub> diminua numa fase inicial, no entanto, durante o estudo manteve-se sem alterações. Já Boussaid et al. (2016) avaliaram a relação do método de ventilação e a sobrevivência, tendo em conta esses mesmos parâmetros, concluíram que a PaCO<sub>2</sub> melhorou havendo um aumento do uso de VNI em pacientes com DMD de uso noturno para diurno, não havendo relação com o risco de morte desses pacientes. Laub et al. (2006) investigaram o motivo de ventilação mais comum avaliando a PaO<sub>2</sub> e PaCO<sub>2</sub>, não demonstrando diferenças significativas nos pacientes com DMD, nem entre os grupos com outras DNM. Comparando ambos os artigos, os resultados não são consensuais quanto à PaCO<sub>2</sub>. Assim a perda gradual e progressiva da função pulmonar deve-se à hipoventilação que estes pacientes apresentam, mas para compensar esta diminuição da PaCO<sub>2</sub> e a perda de função pulmonar para manter os parâmetros estáveis é necessário aumentar, gradualmente, a duração de VNI (Hapke et al., 1972 e Buchsbaum et al., 1968 *cit. in* Mohr et al., 1990), o que vai de encontro ao estudo de Boussaid et al. (2016), que nos resultados existe aumento de PaCO<sub>2</sub>, pois os pacientes com DMD realizavam VNI noturna e diurna continuamente. O estudo randomizado controlado de Ward, Chatwin, Heather et al. (2005) apresenta três grupos: um GC que não foi submetido a VNI, um que foi submetido a VNI noturna e um excluído da randomização, mas que realizava VNI. Em comparação com o GC houve melhoria da TCCO<sub>2</sub> e da SaO<sub>2</sub>, enquanto a PaCO<sub>2</sub> e PaO<sub>2</sub> não demonstraram alterações nos grupos. No grupo excluído da randomização apenas diminuiu a PaCO<sub>2</sub>, o que comparando com o GC, não sofreu alterações. Comparativamente com o outro estudo randomizado controlado (Chatwin et al., 2008), apenas existiam dois grupos submetidos a VNI, um em ambulatório e outro em internamento hospitalar, obtendo uma melhoria da SaO<sub>2</sub> e PaO<sub>2</sub> nos dois grupos, no entanto, só no grupo de ambulatório é que diminuiu a PaCO<sub>2</sub>. Uma das grandes limitações desse estudo é o facto de não existir um GC que permita a comparação com os restantes grupos. Adicionalmente, Reddy et al. (2004) afirmaram que a diferença de

pressão entre o IPAP e o EPAP na VNI dá suporte ao trabalho inspiratório aumentando o VC, prevenindo o colapso alveolar e das vias aéreas durante a expiração, melhorando assim a SaO<sub>2</sub> e prevenindo a reinalação de CO<sub>2</sub>, como acontece no estudo de Ward, Chatwin, Heather et al. (2005). A diminuição de PaCO<sub>2</sub> presente em ambos os estudos randomizados controlados em que realizavam VNI deve-se primeiramente ao repouso dos músculos respiratórios, trocas existentes na mecânica pulmonar, recuperação da sensibilidade do centro respiratório ao CO<sub>2</sub>, ou seja, a insuficiência respiratória presente nos pacientes com DMD leva a que haja uma fadiga muscular notória nos músculos respiratórios, pelo que com o uso de VNI permitirá um repouso intermitente desses mesmos músculos, recuperando a função e aumentando assim a sua resistência muscular. Uma segunda teoria aborda a troca de mecânica pulmonar, havendo uma expansão das áreas com microatelectasias, permitindo o aumento do VC e da complacência pulmonar. Por sua vez, a diminuição de sensibilidade do centro respiratório ao CO<sub>2</sub> é recuperada pela VNI noturna de modo a melhorar a resposta ventilatória ao aumento do CO<sub>2</sub> (Piper e Sullivan, 1996). Por fim, segundo Montiel et al. (1994), existe nestes pacientes uma acumulação de CO<sub>2</sub> em tecidos de menor fluxo sanguíneo que necessita de ser removido e com a VNI noturna conseguem obter um aumento do espaço de distribuição de CO<sub>2</sub>, que implicaria como consequência um aumento da capacidade dessas acumulações em distribuir o CO<sub>2</sub> para tecidos mais perfurados e para o sangue circulante o que pode explicar a diminuição de PaCO<sub>2</sub>.

**Limitações do estudo:** Destaca-se o facto das amostras serem um pouco irregulares relativamente ao número de pacientes, os limites das idades, por vezes, serem bastante distantes e a maioria dos artigos não identificar o género na amostra. Por sua vez, os parâmetros nem sempre eram todos abordados nos artigos assim como a duração de VNI e a CV, havendo, por vezes, a ausência de explanação dos parâmetros na Discussão. A nível metodológico, ressalva-se o facto de existir poucos estudos randomizados controlados acerca desta temática e os que foram incluídos na revisão, por vezes, eram pouco explícitos acerca da divisão dos participantes em grupos de forma “cega” ou não. A inexistência de GC em alguns estudos, assim como, os valores detalhados e os parâmetros devidamente esclarecidos dificultaram a Discussão dos resultados. Propomos para o futuro a realização de mais estudos randomizados controlados acerca desta temática com os parâmetros respiratórios devidamente avaliados, um GC sem usar VNI e outro grupo com VNI, para percebermos devidamente a sua eficácia mais detalhada.

## Conclusão

Após a realização deste estudo, a evidência científica parece provar que a VNI, em qualquer dos seus meios de ventilação, tem vários efeitos nos pacientes com DMD, nomeadamente na função respiratória. A insuflação por pressão positiva é benéfica para reduzir a fadiga dos músculos respiratórios, sendo que o declínio da função pulmonar é mais lento após iniciar a VNI, não havendo aumento da CV. Já no parâmetro PaCO<sub>2</sub>, quando se aumenta o uso do tempo de ventilação, regista-se um aumento deste parâmetro, o que indica que a longo prazo, estes pacientes necessitam de VNI noturna e diurna.

## Referências bibliográficas

- Associação Portuguesa De Doentes Neuromusculares (2020). [Em linha]. Disponível em: <http://apn.pt/apn/as-doencas-neuromusculares/> [Acedido em 9 de março 2020].
- Bach, J. R. e Martinez, D. (2011). Duchenne muscular dystrophy: Continuous Noninvasive Ventilatory support prolongs survival. *Respiratory Care*, 56(6), 744-750.
- Bach, J. R e Quiroga, L. B. (2013). Soporte respiratorio muscular para evitar el fallo respiratorio y la traqueotomía: ventilación no invasiva y técnicas de tos assistida. *Revista Americana de Medicina Respiratória*, 13(2), 71-83.
- Barbé, F., Quera-Salva, M. A., Lattre, J., Gajdos, P. e Agustí, A. G. (1996). Long-term effects of nasal intermittent positive-pressure ventilation on pulmonary function and sleep architecture in patients with neuromuscular diseases. *Chest*, 110(5), 1179-1183.
- Boussaid, G., Lofaso, F., Santos, D. B., Vaugier, I., Pottier, S., Prigent, H., Bahrami, S. e Orlikowski, D. (2016). Impact of invasive ventilation on survival when non-invasive ventilation is ineffective in patients with Duchenne muscular dystrophy: A prospective cohort. *Respiratory Medicine*, 115, 26-32.
- Braun, N.M.T., Faulkner, J., Hughes, R.L., Roussos, C. e Sahgal, V. (1983). When should respiratory muscles be exercise? *Chest*, 84, 76-84.
- Buchsbaum, H. W., Martín, W. A., Turino, G. M. e Rowland, L.P. (1968). Chronic alveolar hypoventilation due to muscular dystrophy. *Neurology*, 18, 319-327.
- Chatwin, M., Nickol, A. H., Morrell, M. J., Polkey, M. I. e Simonds, A. K. (2008). Randomised trial of inpatient versus outpatient initiation of home mechanical ventilation in patients with Nocturnal hypoventilation. *Respiratory Medicine*, 102, 1528-1535.

Critical Appraisal Skills Programme (CASP). (2020). Diagnostic test studies. [Em linha]. Disponível em: <http://www.sph.nhs.uk/what-we-do/public-healthworkforce/resources/critical-appraisals-skills-programme> [Acedido em 10 de fevereiro 2020].

Ferreira, S., Nogueira, C., Conde, S. e Taveira, N. (2009). Ventilação não invasiva. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, 15(4), 655-667.

Garguilo, M., Lejaille, M., Vaugier, I., Orlikowski, D., Terzi, N., Lofaso, F. e Prigent, H. (2016). Noninvasive Mechanical Ventilation Improves Breathing-Swallowing Interaction of Ventilator Dependent Neuromuscular Patients: A prospective Crossover Study. *Plos One*, 11(3).

Goldstein, R. S., Molotiu, N., Skrastins, R., Long, S., Derosie, J. e Contreras, M. (1987). Reversal of sleep-induced hypoventilation and chronic respiratory failure by nocturnal negative pressure ventilation in patients with restrictive Ventilatory impairment. *American Review of Respiratory Disease*, 135, 1049-1055.

Gonçalves, M. R., Honrado, T., Winck, J.C. e Paiva, J.A. (2012). Effects of mechanical insufflation-exsufflation in preventing respiratory failure after extubation: a randomized controlled trial. *Critical Care*, 16, R48.

Hapke, F. J., Meek, J. C. e Jacobs, J. (1972). Pulmonary function in progressive muscular dystrophy. *Chest*, 61, 41-47.

Ishikawa, Y., Miura, T., Ishikawa, Y., Aoyagi, T., Ogata, H., Hamada, S. e Minami, R. (2011). Duchenne muscular dystrophy: survival by cardio-respiratory interventions. *Neuromuscular Disorders*, 21(1), 47-51.

Laub, M., Berg, S. e Midgren, B. (2006). Symptoms clinical and physiological findings motivating home mechanical ventilation in patients with neuromuscular diseases. *Journal Rehabilitation Medicine*, 38, 250-254.

Mas, A. e Massip, J. (2014). Non invasive ventilation in acute respiratory failure. *International Journal of COPD*, 9, 837-852.

Matsumura, T., Tamura, T., Kuru, S., Kikuchi, Y. e Kawai, M. (2010). Carvedilol can Prevent Cardiac Events in Duchenne Muscular Dystrophy. *Internal Medicine*, 49(14), 1357-1363.

Mckim, D. A., Griller, N., LeBlanc, C., Woolnough, A. e King, J. (2013). Twenty-four hour Noninvasive ventilation in Duchenne muscular dystrophy: A safe alternative to tracheostomy. *Can Respiratory Journal*, 20(1), e5-e9.

- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J. e Altman, D.G. (2009). The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *Public Library of Science Medicine*, 6(1).
- Mohr, C. H. e Hill, N. S. (1990). Long- Term Follow-up of Nocturnal Ventilatory Assistance in patients with Respiratory Failure Due to Duchenne- Type Muscular Dystrophy. *Chest*, 97(1), 91-96.
- Montiel, G. C., Roncoroni, A. J., Quadrelli, S. e De Vito, E. L. (1994). Hipoventilación alveolar central con cor pulmonale. Tratamiento exitoso con presión positiva intermitente no invasiva. *Revista Medicina*, 54, 343-348.
- Piper, A. J. e Sullivan, C. E. (1996). Effects of long-term nocturnal nasal ventilation on spontaneous breathing during sleep in neuromuscular and chest wall disorders. *European Respiratory Journal*, 9, 1515-1522.
- Reddy, V.G., Nair, M. P. e Bataclan, F. (2004). Role of Noninvasive ventilation in difficult-to-wean children with acute neuromuscular disease. *Singapore Medicine Journal*, 45(5), 232-234.
- Santos, D. B., Vaugier, I., Boussaid, G., Orlikowski, D., Prigent, H. e Lofaso, F. (2016). Impact of Noninvasive Ventilation on Lung Volumes and Maximum Respiratory Pressures in Duchenne Muscular Dystrophy. *Respiratory Care*, 61(11).
- Skalsky, A. J. e McDonald, C. M. (2012). Prevention and management of limb contractures in neuromuscular diseases. *Physical Medicine Rehabilitation Clinical*, 23, 675-687.
- Suh, M. R., Choi, W. A., Kim, D. H., Lee, J. W., Kim, E. Y. e Kang, S. (2018). Five-Year Follow-Up and Outcomes of Noninvasive Ventilation in Subjects with Neuromuscular Diseases. *Respiratory Care*, 63(3).
- Stehling, F., Bouikidis, A., Schara, U. e Mellies, U. (2015). Mechanical insufflation/exsufflation improves vital capacity in neuromuscular disorders. *Chronic Respiratory Disease*, 12(1), 31-35.
- Toussaint, M., Soudon, P. e Kinnear, W. (2008). Effect of non-invasive ventilation on respiratory muscle loading and endurance in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Thorax*, 63,430-434.
- Ward, S., Chatwin, M., Heather, S. e Simonds, A. K. (2005). Randomised controlled trial of non-invasive ventilation for Nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax*, 60, 1019-1024.

# **Anexos**

**Tabela 2-** *Critical Appraisal Skills Programme (CASP)* para os estudos Randomizados Controlados.

<b>Estudos Randomizados Controlados</b>	<b>Ward, Chatwin, Heather, et al. 2005</b>
1. Did the study ask a clearly-focused question?	√
2. Was this a randomised controlled trial (RCT) and was it appropriately so?	√
3. Were participants appropriately allocated to intervention and control groups?	√
4. Were participants, staff and study personnel 'blind' to participants' study group?	X
5. Were all of the participants who entered the trial accounted for at its conclusion?	X
6. Were the participants in all groups followed up and data collected in the same way?	√
7. Did the study have enough participants to minimise the play of chance?	√
8. How are the results presented and what is the main result? Consider:	√
9. How precise are these results?	√
10. Were all important outcomes considered so the results can be applied?	√
<b>Score total: 10</b>	<b>8/10</b>

**Tabela 3-** *Critical Appraisal Skills Programme (CASP)* para os estudos avaliados como sendo de Coorte.

<b>Estudos de Coorte</b>	<b>Santos et al. 2016</b>	<b>Chatwin et al. 2008</b>	<b>Suh et al. 2018</b>	<b>Mohr et al. 1990</b>	<b>Stehling et al. 2015</b>
1 Did the study address a clearly focused issue?	√	√	√	√	√
2 Did the authors use an appropriate method to answer their question?	√	X	√	√	√
3 Was the cohort recruited in an acceptable way?	√	√	√	√	X
4. Was the exposure accurately measured to minimize bias?	√	X	X	X	X
5. Was the outcome accurately measured to minimize bias?	√	√	√	√	√
6. A. Have the authors identified all important confounding factors?	X	X	X	X	X
6. B. Have they taken account of the confounding factors in the design and/or analysis?	√	√	√	√	√
7. A. Was the follow up of subjects complete enough?	√	√	√	√	√
7. B. Was the follow up of subjects long enough?	√	√	√	√	√
8. What are the results of this study?	√	√	√	X	X
9. How precise are the results? How precise is the estimate of the risk?	X	X	X	√	X
10. Do you believe the results?	√	√	√	√	√
11. Can the results be applied to the local population?	√	X	X	√	√
12. Do the results of this study fit with other available evidence?	√	√	√	√	√
<b>Score total: 14</b>	<b>12/14</b>	<b>9/14</b>	<b>10/14</b>	<b>11/14</b>	<b>9/14</b>

**Tabela 3-** *Critical Appraisal Skills Programme (CASP)* para os estudos avaliados como sendo de Coorte (Continuação).

<b>Estudos de Coorte</b>	<b>Mckim et al. 2013</b>	<b>Toussaint et al. 2007</b>	<b>Boussaid et al. 2016</b>	<b>Garguillo et al. 2016</b>	<b>Laub et al. 2006</b>
1 Did the study address a clearly focused issue?	√	√	√	√	√
2 Did the authors use an appropriate method to answer their question?	√	√	√	√	√
3 Was the cohort recruited in an acceptable way?	√	√	√	√	√
4. Was the exposure accurately measured to minimize bias?	X	√	X	X	√
5. Was the outcome accurately measured to minimize bias?	√	X	√	X	√
6. A. Have the authors identified all important confounding factors?	√	√	X	√	X
6. B. Have they taken account of the confounding factors in the design and/or analysis?	√	√	√	√	√
7. A. Was the follow up of subjects complete enough?	X	√	√	√	√
7. B. Was the follow up of subjects long enough?	√	X	√	X	√
8. What are the results of this study?	√	√	√	√	√
9. How precise are the results? How precise is the estimate of the risk?	X	√	X	X	X
10. Do you believe the results?	√	√	√	√	√
11. Can the results be applied to the local population?	√	√	√	X	√
12. Do the results of this study fit with other available evidence?	√	√	√	√	√
<b>Score total: 14</b>	<b>11/14</b>	<b>12/14</b>	<b>11/14</b>	<b>10/14</b>	<b>12/14</b>