



CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA
Pró-Reitorias de Ensino e de Pesquisa e Extensão
Programa de Pós Graduação em Ciências da Reabilitação – PPGCR
Mestrado em Ciências da Reabilitação

ELAINE APARECIDA PEDROZO AZEVÊDO

EFEITOS AGUDOS DA TÉCNICA DE TOSSE ASSISTIDA NA FUNÇÃO
AUTONÔMICA CARDÍACA E CAPACIDADE RESPIRATÓRIA EM PORTADORES DE
DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

RIO DE JANEIRO

2014

ELAINE APARECIDA PEDROZO AZEVÊDO

EFEITOS AGUDOS DA TÉCNICA DE TOSSE ASSISTIDA NA FUNÇÃO
AUTONÔMICA CARDÍACA E CAPACIDADE RESPIRATÓRIA EM PORTADORES DE
DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

Dissertação de mestrado apresentado ao programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, do Centro Universitário Augusto Motta, como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre em Ciências da Reabilitação.

Orientadora:

Prof^a Dra. Cristina Márcia Dias

Co-Orientador:

Prof. Dr. Arthur de Sá Ferreira

Rio de Janeiro
2014

FICHA CATALOGRÁFICA

Elaborada pelo Sistema de bibliotecas e

Informação – SBI – UNISUAM

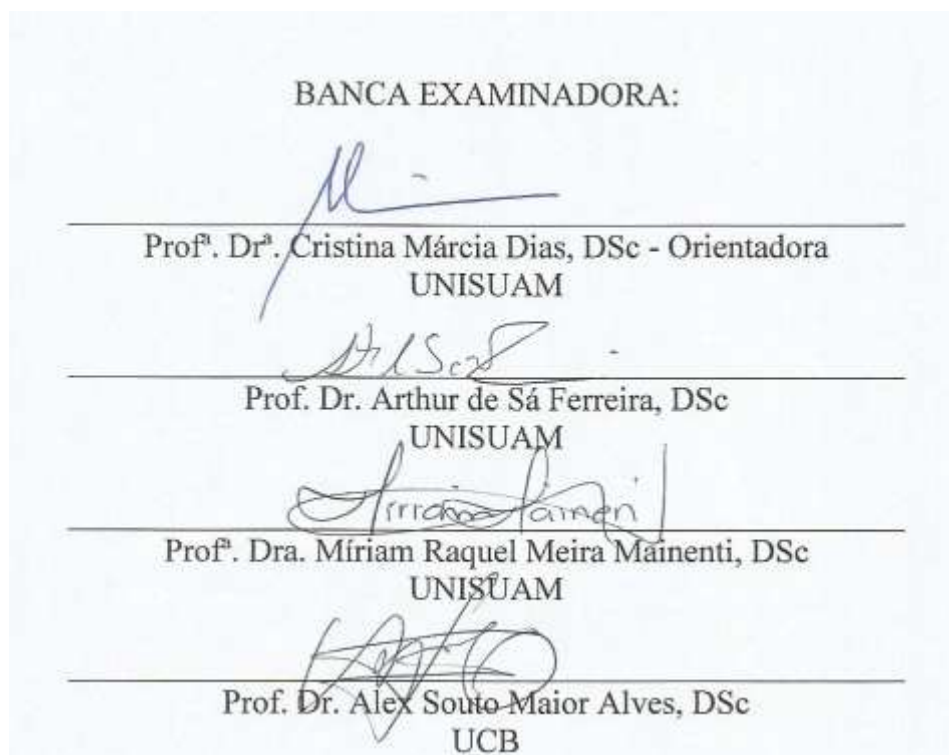
615.836	Azevêdo, Elaine Aparecida Pedrozo
A994e	Efeitos imediatos da técnica de tosse assistida na função autonômica cardíaca em portadores de distrofia muscular de Duchenne: estudo caso-controle / Elaine Aparecida Pedrozo Azevêdo. – Rio de Janeiro, 2014. 78 p.
	Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação. Centro Universitário Augusto Motta, 2014.
	1. Fisioterapia respiratória. 2. Insuflação-exsuflação mecânica. 3. Distrofia muscular de Duchenne. 4. Reabilitação. I. Título.

ELAINE APARECIDA PEDROZO AZEVÊDO

EFEITOS IMEDIATOS DA TÉCNICA DE TOSSE ASSISTIDA NA FUNÇÃO
AUTONÔMICA CARDÍACA EM PORTADORES DE DISTROFIA MUSCULAR DE
DUCHENNE: ESTUDO CASO-CONTROLE

Dissertação de mestrado apresentado ao programa de pós-graduação em ciências da reabilitação, do Centro Universitário Augusto Motta, como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre em ciências da reabilitação.

Aprovado em: 11/03/2014.



Rio de Janeiro
2014

Agradecimentos

Acima de tudo a Deus por me amparar nos momentos difíceis, me dar força interior para superar as dificuldades, mostrar os caminhos nas horas incertas e me suprir em todas as minhas necessidades.

Durante estes anos, várias pessoas participaram da minha vida. Dentre estas pessoas algumas se tornaram muito especiais, cada uma ao seu modo, seja academicamente ou pessoalmente; e seria difícil não mencioná-las.

À minha orientadora professora Dra. Cristina Márcia Dias exemplo de pessoa e profissional, que dedicou muito do seu tempo me orientando. Obrigada pelos ensinamentos, atenção, dedicação, além da indiscutível amizade e compreensão ao longo deste período difícil.

Ao Prof. Dr. Arthur de Sá Ferreira, meu coorientador pelo incentivo, pela sua disponibilidade e apoio na elaboração e correção dessa dissertação. Sem a sua ajuda seria impossível concluir esse trabalho.

A Prof^a. Dra. Míriam Mainenti que se dedicou muito a este trabalho. Obrigada pela confiança, amizade, incentivo e dedicação.

A Coordenadora do Programa de Pós Graduação em Ciências da Reabilitação, Prof^a Dra. Sara Menezes por sempre me incentivar na busca do crescimento, sendo exemplo de competência, garra, determinação e disciplina.

As secretárias Erica e Dayene pelo carinho especial e competência no suporte das necessidades acadêmicas.

Agradeço de forma especial a Débora Pedroza Guedes e Jonas de Lima Santos, amigos fiéis que estiveram ao meu lado em momentos cruciais durante toda coleta de dados. Vocês foram simplesmente essenciais.

Agradeço ao Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, na pessoa da Dra. Alexandra Prufer, que com sua humildade e sabedoria sempre disposta a me ajudar de forma significativa.

Aos pacientes, pela gentileza, confiança e sensibilidades no compartilhamento deste meu aprendizado. Eles merecem meu eterno agradecimento.

Aos meus familiares em especial a minha mãe, minha sogra e meu sogro que sempre me incentivaram e apoiaram nessa jornada.

Obrigada a todos vocês por participarem desta minha etapa, pois direta, ou indiretamente me fizeram crescer, tanto pessoalmente como profissionalmente.

Em especial ao meu esposo Javert Azevedo agradeço pela disciplina, perseverança, amor e companheirismo. E compartilho a alegria e a satisfação desse trabalho concluído.

Enfim, obrigada a todos, afinal ninguém vence sozinho...

Resumo

Introdução: O presente estudo investigou os efeitos da insuflação-exsuflação mecânica (MI-E) para a assistência da tosse na distrofia muscular de Duchenne (DMD) e controles saudáveis e a associação da função autonômica cardíaca com função pulmonar e composição corporal. **Métodos:** estudo caso-controle incluindo 28 pacientes com DMD ($15,8 \pm 4,0$ anos) e 10 participantes saudáveis ($13,1 \pm 3,6$ anos). Todos os participantes foram submetidos a três fases de intervenção: pré-intervenção, durante o MI-E, e pós-intervenção. Registros eletrocardiográficos de curto prazo (5 minutos) foram feitos em cada fase. Também foram realizados teste de função respiratória (espirometria, força muscular respiratória, mobilidade torácica, pico de fluxo de tosse) e análise de composição corporal (antropometria, bioimpedância). **Resultados:** os principais efeitos multivariados significativos foram observados para os parâmetros da VFC para o grupo (λ de Wilk = 0,528, $F(13,75) = 5,149$, $P < 0,001$, $\eta^2 = 1,000$) e fase de intervenção (λ de Wilk = 0,474, $F(26,150) = 2.609$, $P < 0,001$, $\eta^2 = 1,000$), mas nenhum efeito significativo de interação. Parâmetros ventilatórios de espirometria também foram significativamente reduzidos em pacientes com DMD ($p = 0,002$ ou inferiores). Antropometria corporal apresentou redução significativa de massa corporal total, estatura corporal e IMC ($P < 0.050$ ou inferior) em pacientes com DMD. LF foi significativamente associada a quase todas as variáveis de função pulmonar e composição corporal (0,383-0,618). HF foi significativamente associada a PImax (-0,323) e percentual de gordura corporal (0,382). A LF / HF foi também associada à função pulmonar (0,323-0,370), mas não a composição corporal. **Conclusões:** a atividade simpática e vagal é reduzida transitoriamente durante MI-E tanto nos pacientes com DMD e quanto nos controles saudáveis. A função autonômica cardíaca está associada a testes de função pulmonar e composição corporal. Esses resultados sugerem que MI-E pode ser considerada segura para pacientes com DMD, sendo importantes novos estudos que avaliem os efeitos de longo prazo sobre a função autonômica do coração

Descritores: Fisioterapia respiratória; Insuflação-exsuflação mecânica; distrofia muscular;; reabilitação.

Abstract

Introduction: This study investigated the effects of mechanical insufflation-exsufflation (MI-E) for cough assistance in Duchenne's muscular dystrophy (DMD) patients and healthy controls and the association of cardiac autonomic function with pulmonary function and body composition. This cross-sectional study enrolled 28 subjects with DMD (15.8 ± 4.0 years) and 10 age-matched healthy subjects (13.1 ± 3.6 years) that were subjected to three intervention phases: pre-intervention, during the MI-E, and post-intervention. Electrocardiograms of short (5 minutes) were made at each stage. Pulmonary function testing (spirometry, respiratory muscle strength, thoracic mobility, peak cough flow) and analysis of body composition (anthropometry, bioimpedance) were also performed. **Results:** Significant multivariate main effects were observed for HRV parameters for the group (Wilk lambda = 0.528, $F(13,75) = 5.149$, $P < 0.001$, $\eta^2 = 1.000$) and intervention phase (lambda = Wilk 0.474, $F(26,150) = 2.609$, $P < 0.001$, $\eta^2 = 1.000$), but no significant interaction effect. Ventilatory parameters of spirometry were also significantly reduced in DMD patients ($p = 0.002$ or less). Body anthropometry showed a significant reduction of total body mass, body height and IMC ($P < 0.050$ or less) in patients with DMD. LF was significantly associated with almost all variables of pulmonary function and body composition (0,383 - 0,618). HF was significantly associated with PImax (-0,323) and body fat percentage (0,382). The LF / HF was also associated with lung function (0,323 - 0,370), but not the body composition. **Conclusions:** the sympathetic and vagal activity is reduced transiently during MI-E in both DMD patients and as in healthy controls. Cardiac autonomic function is associated with pulmonary function and body composition testing. These results suggest that ME can be considered safe for patients with DMD, further studies evaluating the long-term effects on autonomic function of the heart is important.

Descriptors: Respiratory therapy; Mechanical insufflation-exsufflation; muscular dystrophy; rehabilitation.

Sumário

Introdução	8
Capítulo 1	10
1.1 Distrofia muscular de Duchenne.....	10
1.1.1 Epidemiologia	10
1.1.2 Histórico da distrofia muscular de Duchenne.....	11
1.1.3 Diagnóstico e prognóstico.....	11
1.1.4 Complicações clínicas, respiratórias, cardíacas e nutricionais.....	12
1.2 Intervenção fisioterapêutica.....	15
1.2.1 Cuidados respiratórios	16
1.3 Justificativa.....	20
1.4 Objetivos.....	20
1.4.1 Objetivo geral.....	20
1.4.2 Objetivos específicos.....	20
Capítulo 2 Métodos	21
2.1 Função autonômica cardíaca.....	21
2.2 IN-Exsufflator ou Cough-assist.....	24
2.3 Função pulmonar.....	24
2.4 Composição corporal.....	27
2.5 Mobilidade torácica	27
2.6 Protocolo de pesquisa	28
Capítulo 3 Manuscrito	34
Carta de aceitação do Artigo submetido.....	58
Considerações finais	59
Referências	60
Apêndice 1 Termos de consentimento livre e esclarecido	68
Apêndice 2 Fichas de avaliação dos participantes	73
Anexo 1 Carta de aprovação do comitê de ética em pesquisa	77

Introdução

As distrofias musculares são miopatias primárias, geneticamente determinadas, que se caracterizam clinicamente por intensa variabilidade do fenótipo e da gravidade e fisiopatologicamente pelo padrão distrófico inespecífico na fibra muscular (REED, 2002). As distrofias possuem ainda uma especificidade que as distinguem das demais deficiências motoras, pois seja qual for o esforço muscular, mesmo que cause um mínimo de fadiga, observa-se deterioração do tecido muscular. Isto acontece porque o defeito genético ocorre pela ausência ou formação inadequada de proteínas essenciais à fisiologia da célula muscular (REED, 2002).

O enfraquecimento progressivo da musculatura esquelética causado por essas distrofias pode afetar o coração, a respiração, a tosse, a deglutição, a fala e os membros, provocando incapacidade funcional e comprometendo a qualidade de vida dos seus portadores. Dentre as miopatias primárias, as distrofias musculares progressivas são as que mais frequentemente acometem indivíduos, levando-os a um comprometimento grave, progressivo e irreversível da musculatura esquelética (FONSECA et al., 2007).

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), a mais grave das distrofias musculares, é a segunda doença hereditária progressiva mais comum em humanos (FONSECA et al., 2007) e constitui em distúrbio genético de caráter recessivo, com alta taxa de mutação, em um gene localizado no braço curto do cromossomo X, especificamente na região Xp21 (FREZZA, 2005; CAROMANO, 2010; GOMES, 2011; MELO, 2011). Este gene, em condições normais, é o responsável pela produção de uma proteína intracelular chamada distrofina, localizada nos sarcolema das fibras musculares e, portanto, presente nos músculos lisos, esqueléticos e cardíacos e indispensável para o funcionamento muscular (SANTOS, 2006). A mutação gênica mais comum é a deleção (perda de DNA), de tamanho inespecífico (GOMES, 2011). Portanto, a DMD é causada pela mutação do gene que codifica a proteína distrofina (SANTOS, 2006). Os portadores da DMD são sempre do sexo masculino e a mutação pode ser transmitida por mulheres assintomáticas (SANTOS, 2006). As portadoras de mutação no gene DMD têm em cada gestação 50% de chance de transmitir esta alteração, podendo gerar tanto um menino afetado como uma menina portadora. Esta, por sua vez, poderá transmitir a mutação a seus descendentes (ZATZ, 2002; SANTOS, 2006; GOMES, 2011).

O diagnóstico clínico é confirmado por exames complementares como a dosagem dos níveis séricos de enzimas creatinofosfoquinase (CPK), cuja dosagem encontra-se sempre muito elevada; análise de DNA para pesquisa de deleção no gene da distrofina e biópsia muscular para o estudo qualitativo e quantitativo da proteína distrofina no músculo (nos casos em que a análise de DNA não identifica a deleção no gene da distrofina) (ZATZ, 2002).

Clinicamente, a DMD manifesta-se entre 3 a 5 anos de idade, sendo as primeiras manifestações: quedas frequentes, dificuldade para correr e subir escadas. Com o aparecimento precoce de contraturas e retrações musculares, perde a marcha por volta dos oito aos doze anos de idade (ROBBINS et al., 2000). É frequente as crianças portadoras de DMD apresentarem comprometimento intelectual e terem disfunção cardíaca progressiva (CAROMANO, 2010). Com a progressão da doença, os problemas respiratórios e cardíacos vão se tornando mais graves e se tornam as causas mais comuns de morbidade e mortalidade em pacientes com distrofia muscular, responsáveis por cerca de 90% dos óbitos, o que ocorre geralmente antes dos 20 anos de idade (MELO, 2011).

Crianças portadoras de DMD evoluem com fraqueza progressiva da musculatura respiratória, portanto, têm a habilidade para tossir reduzida, apresentando assim, importante e evolutiva ineficiência para remover secreções das vias aéreas (GOMES, 2011). A indução da tosse assistida tem grande importância para melhorar a limpeza das vias aéreas nos indivíduos com doença neuromuscular e é essencial para produzir e manter o pico de fluxo de tosse elevado, evitando que as secreções retidas causem infecções respiratórias (DIAS & PEIXOTO, 2011; GONÇALVES & BARBOSA, 2012).

A limpeza do muco e a insuflação pulmonar podem ser realizadas através do método de tosse assistida induzida, por meio de um equipamento incentivador *Insuflação-Exsuflação Mecânica (MI-E)*. Esta técnica de respiração transmite uma pressão positiva seguida rapidamente de uma pressão negativa (sucção) aplicada através de máscara facial. A pressão positiva infla os pulmões e a pressão negativa suga (aspira) secreções para fora do trato respiratório, simulando um processo de tosse natural. Esse método terapêutico tem por finalidade de melhorar o fluxo de tosse e a limpeza das vias aéreas, prevenindo consequentemente as complicações pulmonares (MISKE, 2004).

Apesar do rápido avanço no conhecimento sobre genética na DMD, essa doença ainda não possui cura. Os objetivos do tratamento são reduzir as incapacidades, prevenir complicações, prolongar a mobilidade e melhorar a qualidade de vida (SANTOS, 2006).

Capítulo 1

1.1 Distrofia Muscular de Duchenne

A DMD é uma doença hereditária, causada por mutação genética, que resulta na redução ou ausência de distrofina, proteína que, ligada a uma glicoproteína, possibilita a interação entre o citoesqueleto e a matriz extracelular, mecanismo este, essencial na contração e relaxamento musculares (DIAS, 2010). A distrofina é uma proteína intracelular presente nos músculos lisos, esqueléticos e cardíacos, fazendo parte de um complexo de proteínas associadas ao sarcolema, sendo indispensável para o funcionamento muscular. Sua falta resulta no influxo de cálcio e outras moléculas provenientes do líquido extracelular para o interior das fibras musculares, promovendo fibrose e culminando com a necrose das mesmas (ROBBINS et al., 2000). O gene da distrofina é o maior gene do genoma humano (COSTA et. al., 2006), ele codifica a distrofina, que tem a principal função de conferir a integridade da membrana muscular, ligando a actina do citoesqueleto à matriz celular, promovendo estabilidade ao sarcolema (ZATS, 2002; FREZZA, 2005).

1.1.1 Epidemiologia

A DMD é caracterizada pela perda progressiva da força muscular, frequentemente resultando em perda da deambulação, fraqueza dos músculos respiratórios e morte por insuficiência respiratória. Cerca de 55 a 90% dos pacientes morrem entre dezesseis e dezenove anos de idade e, raramente, após os vinte e cinco anos (MELO, 2011). As manifestações clínicas estão presentes desde o nascimento, mas se tornam evidentes entre os 3 e 5 anos de idade. Caracterizam-se por perda progressiva da força muscular, com predileção pelos músculos proximais dos membros (PENA, 2008). Apresentam déficit de equilíbrio, demora em deambular, dificuldades em subir escadas, fraqueza progressiva em membros inferiores, quedas frequentes, bem como atraso do desenvolvimento psicomotor. Um dos achados do estágio inicial da DMD é o aumento do volume do músculo gastrocnêmio (FONSECA et al., 2007).

A DMD acomete cerca de 1 a cada 3.500 nascidos vivos do sexo masculino, sem apresentar qualquer variação étnica ou geográfica (ROWLAND 2002; FACHARDO, 2004; FREZZA et. al., 2005; MOREIRA, 2009). Sabe-se que cerca de 2/3 de todos os casos de DMD são herdados da mãe, denominada “portadora assintomática do gene”, e que no restante dos casos, ocorre uma “mutação nova” na criança com distrofia, sem que o gene tenha sido herdado (CAROMANO, 1999; COSTA et. al., 2006).

1.1.2 Histórico da distrofia muscular de Duchenne

O médico francês Guillaume Benjamin Amand Duchenne foi quem descreveu o primeiro caso de DMD em 1858: um menino de 9 anos que perdeu a capacidade de andar devido a uma doença muscular. Em 1868 publicou 13 casos e fez inúmeras observações importantes em relação a sinais e sintomas e ao fato de que a deterioração intelectual pode fazer parte da clínica da doença. Também através de suas observações concluiu-se que a patologia era transmitida por herança, afetando principalmente meninos e descreveu a diminuição progressiva da musculatura e atrofia muscular, sendo o primeiro a analisar o músculo através da biópsia com os pacientes vivos, facilitando assim o diagnóstico da doença ainda em vida (ROWLAND, 2002; THOMPSON et al., 2002). A partir desta data, a doença passou a ser conhecida como distrofia pseudohipertrófica (baseando-se na aparência superdesenvolvida do músculo da panturrilha), mas que atualmente atende pelo nome de “Distrofia Muscular de Duchenne”.

Em 1879, o neurologista inglês Willian Gowers descreveu o modo característico com o qual os meninos afetados por DMD tentavam se levantar. Essa manobra ficou conhecida como “Sinal de Gowers” ou “manobra de Gowers” (ROWLAND, 2002). Nos anos 50 houve importantes progressos, incluindo a fundação da Associação de Distrofia Muscular e estabeleceu uma classificação mais fidedigna da distrofia muscular.

Em 1986, com a técnica de DNA recombinante descobre-se que um gene, quando defeituoso, causa a Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) e Becker. Em 1987 é identificada a ausência ou diminuição da proteína distrofina nos meninos afetados.

1.1.3 Diagnóstico e prognóstico

O diagnóstico da DMD é baseado no exame físico, história familiar, achados clínicos com foco no sistema músculo-esquelético e deficiências funcionais relacionadas, e continuado pela dosagem sérica das enzimas creatinofosfoquinase (CPK). Também são realizadas a eletromiografia, eletrocardiograma, exame de DNA e biópsia muscular (GOMES, 2011). Dentre as enzimas, a mais importante continua sendo a CPK. (BORGES et al., 2010).

A biópsia muscular não é necessária se o diagnóstico genético é garantido em primeiro lugar, especialmente como alguns famílias pode ver o processo como traumático. No entanto, se o exame de DNA foi feito e nenhuma mutação identificada, mas as concentrações de creatinofosfoquinase são aumentados e estão presentes sinais ou sintomas

consistentes com DMD, então o próximo passo necessário para o diagnóstico é uma biópsia muscular. Este também é o caso, se houver um histórico familiar de DMD e uma suspeita de diagnóstico, mas nenhuma mutação familiar é conhecida (BUSHBY et al., 2010).

A presença de "Sinal de Gower" em uma criança do sexo masculino deve acionar o diagnóstico para investigação da DMD, especialmente se a criança tem também um bamboleante marcha (BUSHBY et al., 2010).

O prognóstico está relacionado com a idade em que a criança fica confinada à cadeira de rodas, ou seja, quanto mais cedo a criança parar de andar, pior o prognóstico (MARIANO, 2009).

1.1.4 Complicações clínicas, respiratórias, cardíacas e nutricionais

Estudos pré-operatórios de miopáticos mostraram que 73% dos pacientes têm restrição pulmonar grave, 83% apresentam alterações no eletrocardiograma (ECG), 26% insuficiência cardíaca e 31% alterações à radiografia de tórax (TONELLI, 2003).

Os sintomas pulmonares habitualmente são discretos na fase precoce da evolução. Os pacientes com restrição pulmonar acentuada sem adequada limpeza das secreções traqueobrônquicas, frequentemente evoluem para falência respiratória, necessitando de internação, intubação traqueal para sucção de secreções e ventilação mecânica invasiva (BRITO, 2009).

O fator primordial para as alterações respiratórias decorrentes da DMD é a fraqueza dos músculos diafragma, intercostais e acessórios, o que predispõe à redução da capacidade vital (CV) e, conseqüentemente, da capacidade inspiratória (CI), evoluindo para distúrbio respiratório restritivo com hipoventilação alveolar crônica, áreas de microatelectasias, falta de força para tossir, ocasionando infecções respiratórias de repetição e, posteriormente, insuficiência respiratória (SANTOS, 2006; FONSECA, 2007; FARIA, 2008; BEZERRA, 2010). Os principais sintomas de hipoventilação são: sono inquieto, fadiga, dificuldade em despertar do sono, dispneia, cefaleia matutina, dificuldade de concentração nas tarefas mentais, declínio no desempenho escolar e depressão. Em casos severos, hipersonolência e alterações do estado mental podem ocorrer (FONSECA et al., 2007).

Segundo Ramos e colaboradores (2008), a redução da complacência pulmonar, o avanço da escoliose e das deformidades torácicas e a ineficiência para tosse, observada nos pacientes com doenças neuromusculares aumenta a carga mecânica sustentada a cada respiração pela musculatura já enfraquecida. A quantificação da pressão inspiratória máxima

(PI_{max}) e da pressão expiratória máxima (PE_{max}) pode apresentar reduções de 50% ou mais, antes que seja observada queda da capacidade vital (CV) e do volume expiratório no primeiro segundo (VEF₁).

A presença de taquipneia, respiração superficial e irregular, aumenta o espaço morto e reduzem a ventilação alveolar efetiva causando hipercapnia (GONÇALVES & BARBOSA, 2012). A hipercapnia diurna tende a ocorrer quando os valores de VC estão menores do que 40% do predito (GONÇALVES & BARBOSA, 2012).

A progressão das complicações respiratórias para insuficiência respiratória crônica surge em geral como consequência direta de dois principais fatores: fraqueza e fadiga dos músculos respiratórios (inspiratórios, expiratórios e de vias aéreas superiores) e incapacidade de se manter as vias aéreas livres de secreções (PASCHOAL, 2007; BEZERRA, 2010). Torna-se evidente aproximadamente aos 8-10 anos de idade (MOCHIZUKI, 2008). Entre 15 e 17 anos, ocorre comprometimento respiratório crescente, com possível necessidade de ventilação assistida, sendo tal recurso capaz de contribuir para prolongar a vida desses pacientes (GOMES, 2011).

Os músculos respiratórios enfraquecidos não podem expandir completamente os pulmões até a capacidade máxima, nem reduzi-los até o ponto de menor volume residual, acarretando comprometimento da mobilidade da parede torácica através do encurtamento, da rigidez do tecido encurtado e da fibrose dos músculos distróficos. O desempenho dos pulmões também é reduzido pelo aumento das áreas de microcolapsos pulmonares. Esta deficiência respiratória diminui a capacidade do pulmão e causa debilidade na habilidade de tossir (KANG, 2006).

Nas situações em que a força para tossir praticamente não existe, está formalmente indicada a utilização de um aparelho capaz de fazer insuflação com pressão positiva e aspiração, com pressão negativa, imediatamente após a expansão pulmonar. Este aparelho é conhecido como IN-Exsufflator Mecânico (BRITO, 2009; PASCHOAL, 2007). A comparação dos picos de fluxo da tosse produzidos com estes aparelhos e aqueles produzidos pela máxima insuflação e tosse manualmente assistida revela a superioridade da reprodução mecânica da tosse. A disponibilidade de um destes aparelhos facilita consideravelmente o cuidado de pacientes com doença neuromuscular, mesmo em fases não muito avançadas de comprometimento da força muscular respiratória (PASCHOAL, 2007).

A maioria dessas crianças vai a óbito antes dos 20 anos, geralmente por infecção respiratória, que evolui rapidamente para insuficiência respiratória. Porém, sabe-se que, em

cerca de 10% dos casos, o óbito é decorrente de causas cardíacas, sobretudo por disfunção ventricular, o que exige cuidadosa investigação cardiológica (SANTOS, 2010).

O comprometimento cardíaco é a segunda causa de morte dos pacientes portadores de DMD (FREZZA, 2005). O músculo cardíaco é afetado em praticamente todos os pacientes que sobrevivem por maior tempo à DMD, devido à fibrose miocárdica e infiltração por tecido adiposo, apresentando diversas anormalidades eletrocardiográficas, podendo causar morte súbita por arritmias cardíacas (SANTOS 2006).

Santos e colaboradores (2010) realizaram uma análise eletrocardiográfica com 131 pacientes portadores de DMD, destes 78,3% apresentaram anormalidades no eletrocardiograma (ECG), como alterações da repolarização ventricular decorrentes de diversos tipos de agressão ao miocárdio, ondas QS anormais em paredes inferior e/ou lateral alta e distúrbios da condução pelo ramo direito. Esse padrão eletrocardiográfico é praticamente uma marca registrada da doença; ocorre principalmente pela degeneração dos miócitos, com consequente fibrose e deposição de gordura. A parede posterolateral do coração sofre maior estresse funcional em suas fibras (SANTOS e col., 2010).

Os pacientes com DMD também podem apresentar comprometimento cardíaco decorrente de alterações da contratilidade do ventrículo esquerdo, como também na função do ventrículo direito. A falência do ventrículo esquerdo é causada pela falta de distrofina no miocárdio, levando à fraqueza desta musculatura que resulta em cardiomiopatia dilatada. Quando o ventrículo direito entra em falência, pode ser devido à hipoventilação pulmonar. Ou ainda, pode ser resultado da fraqueza dos músculos inspiratórios e da incapacidade de manter a ventilação normal dos pulmões. A cardiomiopatia dilatada pode levar à dispneia e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (FREZZA, 2005).

O desenvolvimento de cardiomiopatia geralmente precede o aparecimento de sintomas sendo importante a sua identificação precoce (ÁLVARES, 2010). A avaliação cardíaca é realizada através do eletrocardiograma e do ecocardiograma (MORAES et al; 2011). Essa avaliação é recomendada entre os 6 e os 10 anos, ou à data da apresentação, e a periodicidade de avaliação deve ser de bienal até os 10 anos e, posteriormente, anual ou mais frequente dependendo das alterações encontradas (ÁLVARES, 2010).

A DMD é uma desordem muscular progressiva, cujo curso pode ser afetado por graves problemas nutricionais. A obesidade, pode afetar a vida cotidiana de meninos pré-adolescentes, muitas vezes ocorre na mesma época que a perda da deambulação, que pode ocorrer entre 7 e 12 anos de idade (CAROMANO, 2010).

Pacientes com DMD aumentam de peso conforme a doença progride, não sendo incomum que os meninos tenham maior peso e menor massa muscular que garotos normais da mesma idade (CAROMANO, 2010). A obesidade é comum na DMD, pode ser desencadeada pelo desequilíbrio entre o consumo e o gasto de energia dessas crianças, e acentuada pelo sedentarismo, a partir do momento que os movimentos da criança se tornam comprometidos.

Berlit e colaboradores (1990), através de análise de composição corporal por bioimpedância em 21 meninos portadores de DMD e 20 saudáveis (grupo controle), descreveram que a massa de gordura corporal era maior no grupo de DMD, enquanto que a massa livre de gordura diminuiu em comparação com o controle. Concluiu haver uma correlação significativa entre gordura corporal e a duração de vida das crianças portadoras de DMD, demonstrando que quanto maior a porcentagem de gordura corporal, menor o tempo de vida. Sendo assim, a porcentagem de gordura corporal pode então ser um preditor de sobrecarga e expectativa de vida.

Caromano (2010), em seu estudo com 68 indivíduos com diagnóstico DMD, com faixa etária de idade mínima de 5 anos e máxima de 20, descreveu a porcentagem e a massa de gordura avaliada por meio de bioimpedância. Dividiu os indivíduos pesquisados em quartis: Constatando que nas crianças de 5 a 8 anos de idade (grupo 1) a DMD não interferiu no crescimento e no peso dessas crianças, no entanto, já iniciavam o acúmulo de gordura. No grupo 2, entre 9 e 11 anos houve o aumento na porcentagem de gordura e na massa com quadro de obesidade, provavelmente desencadeada pela diminuição da atividade física. Os indivíduos com idades entre 12 e 13 anos (grupo3) apresentaram diminuição no crescimento e peso adequado para faixa etária. A porcentagem e a massa de gordura encontraram acima dos valores normais. E os participantes com idade entre 14 e 20 anos (grupo 4) também apresentaram uma diminuição no crescimento, peso e IMC compatíveis com a idade e aumento na porcentagem e na massa de gordura. Concluiu que conforme a idade e o grau de sedentarismo imposto pela doença, os participantes passaram a acumular gordura corporal.

1.2 Intervenção fisioterapêutica

O acompanhamento fisioterapêutico visa prolongar a mobilidade e reduzir complicações associadas à DMD, tais como contraturas e deformidades osteomioarticulares, escoliose, cardiomiopatia e insuficiência respiratória (BEZERRA, 2010). Os indivíduos com DMD apresentam sequelas, como dificuldade na marcha e quedas frequentes. O

acometimento motor é simétrico e proximal, ocorre inicialmente na cintura pélvica (do segundo ao quarto ano de vida) e por volta dos seis anos de idade a cintura escapular também é acometida (FERNANDES, 2012).

Pacientes portadores de DMD necessitam da atuação interdisciplinar, visto que as complicações se dão nos campos ortopédico e cardiorrespiratório (sem contar outras necessidades, de acompanhamento psicológico e nutricional) (FREZZA, 2005). Particularmente, o programa de tratamento fisioterapêutico é modificado conforme a evolução da doença, e o mesmo deve ter sua continuidade no domicílio do paciente.

A abordagem fisioterapêutica deve ser recomendada precocemente, capacitando a criança para realizar suas atividades diárias e um melhor prognóstico (CARBONERO, 2012). Com base nos objetivos fundamentais que consistem em: capacitar a criança a adquirir domínio sobre seus movimentos; equilíbrio e coordenação geral; retardar a fraqueza da musculatura da cintura pélvica e escapular; corrigir o alinhamento postural (em pé, sentado, deitado ou durante os movimentos); evitar a fadiga; desenvolver a força contrátil dos músculos respiratórios e o controle da respiração pelo uso correto do diafragma; prevenir o encurtamento muscular precoce, ou seja, reduzir as incapacidades, prevenir complicações, prolongar a mobilidade e melhorar a qualidade de vida. (COHEN, 2001; HALLUM, 2004; SANTOS, 2006).

1.2.1 Cuidados respiratórios

A restrição ventilatória nos pacientes com distrofias neuromusculares é agravada pela progressão da escoliose. Essa deformidade leva à redução da capacidade vital e da complacência da caixa torácica em virtude da rigidez articular e dos encurtamentos musculares (GONÇALVES & BARBOSA, 2012). A assistência inclui técnicas manuais e/ou mecânicas que promovem ventilação adequada, expansão pulmonar e tosse eficaz (GONÇALVES & BARBOSA, 2012). A capacidade de insuflação máxima pode ser atingida ao se realizar uma série de manobras inspiratórias sem exalar entre elas, de modo a acumular ar nos pulmões (PASCHOAL, 2007).

- Capacidade de Insuflação Máxima Pulmonar - Air Stacking

Máxima capacidade de insuflação (CIM) é a denominação que se refere ao máximo volume de ar que pode ser retido dentro do pulmão com a glote fechada, e depende da força muscular da orofaringe e da laringea (DIAS, 2010). O aumento do volume de ar dentro dos

pulmões resulta maior volume expiratório, o que ajuda o paciente a gerar fluxos expiratórios eficazes para a mobilização de secreções (PASCHOAL, 2007).

Para prevenção de contraturas da caixa torácica, preservação da amplitude de movimentos e diminuição das restrições pulmonares, há necessidade de exercícios regulares de *Air Stacking* (AS), "empilhamento de ar", que corresponde ao volume máximo de ar obtido pela sustentação de insuflações consecutivas com a glote fechada (GONÇALVES & BARBOSA, 2012). A técnica inicia com a tomada de uma inspiração profunda (espontânea por ressuscitador manual, AMBU). Em seguida, o paciente recebe volumes repetidos do ressuscitador manual, abrindo a glote para receber o novo volume e fechando-a logo a seguir (PASCHOAL, 2009). O empilhamento de ar como parte da técnica de tosse assistida é eficiente na geração de picos de fluxo de tosse (PFT) suficientes para melhorar a eliminação da secreção de vias aéreas de pacientes com grave comprometimento da musculatura inspiratória e da musculatura expiratória (PASCHOAL, 2009). Para que o fluxo gerado pela tosse assistida manualmente seja eficaz, é necessário que a CIM seja no mínimo de 1 L, e sempre maior que a CV (DIAS, 2010).

- Tosse Assistida (Manual e Mecânica)

A tosse é um reflexo de proteção essencial que remove corpos estranhos e o excesso de secreções das vias aéreas durante infecções virais, prevenindo doenças pulmonares como pneumonia, atelectasia e falência respiratória. A tosse normal é um processo de três etapas: (1) fase inspiratória; (2) fase de compressão; e (3) fase expulsiva. Em pacientes com doença neuromuscular, não só os músculos inspiratórios estão muito fracos para realizar uma inspiração profunda, mas também os músculos expiratórios podem não gerar força suficiente contra uma glote fechada para criar um fluxo de ar que seja funcional. Portanto, para assistir a tosse, são necessários métodos que auxiliem os músculos expiratórios a gerar altas pressões intratorácicas, tais como o treinamento muscular, a estimulação elétrica dos músculos abdominais e/ou a compressão toracoabdominal (BRITO 2009).

Segundo Paschoal (2009), a avaliação da eficiência da tosse por meio da medida do Pico de Fluxo de Tosse (PFT) é de fundamental importância nos pacientes com doenças neuromusculares. Constatada a deficiência, as manobras de auxílio da tosse são mandatórias, em especial durante episódios de infecções respiratórias, mesmo as mais banais, como resfriados. O PFT normal varia entre 360 e 1.020 L/min. Os pacientes com PFT menor do que 160 L/min não possuem fluxo adequado para a remoção de secreções e necessitam auxílio para viabilizar essa função, sendo indicada a tosse manualmente assistida ou

mecanicamente assistida a partir de um aparelho de insuflação-exsuflação (Cough Assist) (PASCHOAL, 2009; GONÇALVES & BARBOSA, 2012).

Em cerca de 90% dos casos, a falência respiratória dos pacientes portadores de distrofia muscular ocorre associada a episódios gripais devido à ineficiência da tosse. Sem a adequada conduta clínica, pacientes portadores de doença neuromuscular evoluem para a falência respiratória e podem morrer precocemente. Recentemente, comprovou-se que a melhora da sobrevida em pacientes com DMD ocorre não só com a terapia aliada à ventilação mecânica não invasiva, mas também com medidas para a limpeza das secreções traqueobrônquicas (BRITO, 2009). A utilização de técnicas de tosse assistida diminui a incidência de complicações respiratórias associadas ao acúmulo de secreções. Essas técnicas podem auxiliar a fase inspiratória da tosse (manobra de insuflação máxima), a fase expiratória (tosse assistida manualmente) ou ambas (tosse assistida mecanicamente) (DIAS, 2010).

- Tosse Manualmente Assistida: através da compressão abdominal e/ou torácica durante a fase expiratória (forçada), a fim de se obter um aumento da velocidade do fluxo expiratório (BRITO, 2009; GONÇALVES & BARBOSA, 2012). Se a capacidade vital (CV) estiver abaixo de 1,5 L, é importante insuflar o paciente até a capacidade de insuflação máxima (CIM). Para aperfeiçoar os fluxos de tosse, realiza-se o Air Stacking (AS) seguido de compressão abdominal e/ou torácica simultânea à abertura glótica, conforme o paciente inicia a tosse (BRITO, 2009; GONÇALVES & BARBOSA, 2012).

- Tosse Mecanicamente Assistida: Método Insuflação-Exsuflação Mecânica: A pressão de insuflação-exsuflação e o tempo entre ciclos são ajustados de forma independente (GONÇALVES & BARBOSA, 2012).

Em situações em que a força para tossir praticamente não existe, está formalmente indicado um aparelho capaz de fazer insuflação com pressão positiva e aspiração, com pressão negativa, imediatamente após a expansão pulmonar. Este aparelho é conhecido como IN-Exsufflator (MI-E). A disponibilidade de uma desta máquina facilita sobremaneira o cuidado de pacientes com doença neuromuscular, mesmo em fases não muito avançadas de comprometimento da força muscular respiratória (PASCHOAL, 2007).

Os objetivos primordiais desta prática são manter a amplitude de movimento, aumentar a capacidade de insuflação máxima para maximizar o PFT, manter ou aumentar a complacência pulmonar e torácica, prevenir ou eliminar atelectasias, manter a possibilidade de uso de ventilação não invasiva (SANTOS, 2006).

Suporte Ventilatório Não Invasiva (VNI):

Insuficiência ventilatória é a presença de hipercapnia devido à falência de ventilação normal (LANGER, 2003). Os músculos inspiratórios e expiratórios podem ser auxiliados por dispositivos e técnicas que envolvam aplicação manual ou mecânica de forças ao corpo ou variações de pressão intermitentes nas vias respiratórias, auxiliando em sua função. A pressão negativa, aplicada às vias respiratórias durante a expiração ou a tosse, auxilia os músculos expiratórios, ocorrendo uma expiração forçada, assim como a pressão positiva aplicada às vias respiratórias durante a insuflação (ventilação não invasiva) auxilia os músculos inspiratórios (GONÇALVES & BARBOSA, 2012). A VNI inicialmente pode ser necessária apenas nos episódios gripais. Com a evolução da fraqueza da musculatura respiratória, seu uso passa a ser necessário no período noturno, por 8 horas, e progressivamente o número de horas vai aumentando até atingir 24 horas do dia (LANGER, 2003). Está indicada na presença de sinais de hipoventilação alveolar, apresentando um dos seguintes critérios (LANGER, 2003; DIAS, 2010):

- Oximetria noturna demonstrando saturação de oxigênio $\leq 88\%$ por 5 minutos consecutivos;
- $\text{PaCO}_2 \geq 45\text{mmHg}$;
- Pressão inspiratória máxima $< 60 \text{ cmH}_2\text{O}$;
- Capacidade vital forçada $< 50\%$ do predito.

O suporte ventilatório diurno deve ser considerado quando a $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$ ou $\text{SatO}_2 < 92\%$, enquanto os pacientes estão despertos (DIAS, 2010). A VNI noturna deve-se a fatores como prevenção de fadiga, redução da hipoventilação e, conseqüentemente, da hipercapnia noturna prevenindo retenção diurna de CO_2 . Com a utilização da VNI noturna, aumenta PO_2 diurna, P_{Imax} e a CV, diminui a PaCO_2 e o bicarbonato, melhorando assim consideravelmente a qualidade do sono e aumentando significativamente a resposta ventilatória ao CO_2 (DIAS, 2010).

Estudos têm demonstrado que a VNI aplicada na DNM pode melhorar a qualidade de vida, reduzir a taxa de hospitalização e conseqüentemente reduzir a taxa de mortalidade (GONÇALVES & BARBOSA, 2012; DIAS, 2010).

1.3 Justificativa

A DMD caracteriza-se por fraqueza muscular progressiva, com comprometimento da mobilidade geral, da função respiratória e da função cardíaca. A avaliação detalhada de portadores de DMD possibilita a elaboração adequada da abordagem fisioterapêutica a ser definida para essa população.

O conhecimento da função ventilatória determina quais recursos devem ser utilizados, assim como, quando esses recursos devem ser inseridos no arsenal terapêutico. As principais técnicas direcionadas ao controle das complicações respiratórias incluem as manobras de tosse assistida manual ou mecanicamente e a ventilação não invasiva. A técnica de tosse assistida mecanicamente, através do equipamento Cough-Assist, vem sendo utilizada nessa população como forma de promover a limpeza de secreções, reduzindo a incidência de pneumonia e atelectasia.

Uma vez que a análise da VFC tem sido de grande valia no prognóstico de inúmeras doenças cardiorrespiratórias crônicas, a análise da interação dos ciclos respiratórios e das oscilações periódicas da FC por meio dessa manobra pode também fornecer importante índice prognóstico. Nesse sentido, seria lícito supor que certas disfunções que provoquem alterações nos ciclos respiratórios podem produzir indiretamente modificações autonômicas da FC (PANTONI et al., 2007).

No entanto, nenhum estudo avaliou as repercussões da técnica de tosse assistida mecanicamente, através da Insuflação-Exsuflação Mecânica (MI-E), sobre a função autonômica do coração. Tal análise se justifica pelo fato da cardiopatia ser uma complicação inerente à DMD, sendo importante estabelecer a segurança da técnica.

1.4 Objetivos

1.4.1 Geral

Avaliar a função respiratória e a função autonômica do coração em portadores de Distrofia Muscular de Duchenne.

1.4.2 Específicos

- Avaliar o comportamento da função autonômica cardíaca antes, durante e após a realização da técnica Insuflação-Exsuflação Mecânica (MI-E) em pacientes com DMD na posição sentada e em indivíduos saudáveis;
- Correlacionar a função autonômica cardíaca com a função pulmonar e a composição corporal nos pacientes com DMD controle em indivíduos saudáveis.

Capítulo 2

Métodos: Apresentação das Avaliações e da Intervenção utilizadas.

2.1 Função autonômica cardíaca

A avaliação da atividade do sistema nervoso autônomo através da VFC tem permitido estimar a contribuição desse sistema nas respostas alteradas associadas à DMD (ANGELIS, 2004).

O sistema nervoso autonômico influencia tônica e reflexamente o sistema cardiovascular, uma vez que, tanto a noradrenalina como a acetilcolina liberadas no coração modificam o débito cardíaco por alterar a força de contração das fibras miocárdicas e a frequência cardíaca. Nos vasos de resistência da circulação sistêmica, a liberação de noradrenalina modifica o estado contrátil do músculo liso vascular e, assim, a resistência vascular periférica. Além disto, o simpático pode exercer efeito trófico sobre as células musculares lisas e miocárdicas.

Variabilidade da Frequência Cardíaca

Esta análise é utilizada como um método não invasivo para se avaliar a integridade da função neurocardíaca, quantificando a modulação simpática e parassimpática em condições fisiológicas e patológicas de doenças cardíacas primárias e secundárias (MARÃES, 2010).

A Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) descreve as variações nos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos RR) do eletrocardiograma (ECG), os quais estão relacionados às influências do sistema nervoso autônomo (SNA) sobre o nódulo sinusal, podendo ser realizada tanto no domínio do tempo (DT) quanto no domínio da frequência (DF) (PANTONI et al, 2007).

O coração não possui a regularidade de um relógio, portanto a VFC é esperada e indica a habilidade do coração em responder aos múltiplos estímulos fisiológicos e ambientais, dentre eles: respiração, exercício físico, estresse mental, alterações hemodinâmicas e metabólicas, sono e ortostatismo, bem como em compensar desordens induzidas por doenças (PASCHOAL et al., 2002). O controle autonômico da FC também é modulado pelos ciclos respiratórios. Durante a respiração espontânea, ocorre interação sincrônica entre a fase inspiratória e o aumento da FC devido à retirada vagal e entre a fase expiratória e a redução da FC, pela retomada da atividade vagal no nódulo sinusal. Esse fenômeno é chamado de arritmia sinusal respiratória (ASR), a qual é caracterizada pelas

oscilações fisiológicas da FC em sincronismo com a respiração (BARBOSA, 2003). Em condições experimentais, a ASR pode ser acentuada por meio de manobras respiratórias controladas (M-ASR). A partir do processamento dos valores de FC e dos iR-R é possível extrair os índices da M-ASR, que refletem o efeito modulatório da respiração, essencialmente provocado pelo eferente parassimpático sobre o nódulo sinusal (REIS et al., 2010).

Para escolher a forma de análise da variabilidade da frequência cardíaca a ser utilizada em determinada condição fisiológica, deve-se considerar o tipo de registro que foi realizado. Estes podem ser de curta duração (5 a 30 minutos) ou de longa duração (24 horas) e realizados durante o repouso ou durante um estímulo, como as manobras respiratórias ou o exercício físico (MARÃES, 2010).

Várias medidas de análise, agrupadas em métodos lineares e métodos não lineares, podem ser utilizadas para avaliação da VFC. Os métodos não lineares baseiam-se na teoria do caos (fenômenos altamente irregulares, mas não ao acaso). Quanto aos métodos lineares, existem basicamente dois tipos de análise da VFC: análise no domínio do tempo e análise no domínio da frequência (RASSI, 2003).

Os métodos do domínio do tempo mensuram a variabilidade presente nos intervalos R-R (iRR), por meio de cálculos da média destes intervalos e das variações do desvio-padrão da FC ao longo do tempo enquanto que, os métodos de domínio da frequência utilizam-se da análise espectral para decompor a série temporal em diferentes componentes de frequência. O coeficiente de variação do intervalo RR (CV_{rr}) reflete a atividade parassimpática e tem correlação com a função respiratória (MOCHIZUKI, 2008).

- Métodos lineares

Análise no Domínio do Tempo: Os índices de VFC calculados por meio de métodos estatísticos podem ser divididos em duas categorias: índices baseados na medida dos intervalos RR individualmente (Mean RR, Mean HR, STD RR e STD HR) e índices baseados na comparação entre dois intervalos RR adjacentes (pNN50 e RMSSD) representam atividade parassimpática. Como a estimulação parassimpática resulta numa resposta rápida e de curta duração, faz notar já no primeiro ou segundo batimentos subsequentes, índices baseados na comparação entre a duração de dois ciclos adjacentes, refletindo predominantemente o tônus vagal.

A estimulação simpática, tarda alguns segundos para se manifestar. Após período latente de cerca 5 segundos, a frequência cardíaca vai aumentando gradativamente até atingir um estado estável após 20 a 30 segundos. Desta forma, índices baseados na medida dos

intervalos RR individualmente, como Mean RR, Mean HR, STD RR e STD HR representam a variabilidade global e refletem a atividade de ambos, parassimpático e simpático.

Baseados em intervalos RR, individualmente:

- Mean RR (Média dos intervalos RR normais)
- Mean HR (Média dos desvios padrões dos intervalos RR normais calculada em intervalos de 5 min, expresso em milissegundos);
- STD RR (Desvio-padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos);
- STD HR (Desvio-padrão das médias dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 min, expresso em milissegundos);

Baseados em intervalos RR adjacentes:

- pNN50 (Percentual de intervalos RR adjacentes que diferem mais que 50 milissegundos do seu adjacente);
- RMSSD (Raiz quadrada da soma das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes ao quadrado) (VANDERLEI, 2009).

Análise no Domínio da Frequência: Dentre os procedimentos disponíveis no domínio da frequência, a transformada rápida de Fourier, permite a obtenção da densidade espectral de potência. A densidade espectral de potência do sinal de VFC pode ser obtida por meio da análise de sucessivas séries de intervalos RR obtidos, a partir do sinal eletrocardiográfico (BARBOSA, 2004; MARÃES, 2010). Essa análise decompõe a VFC em componentes oscilatórios fundamentais, sendo que os principais são:

- Banda de baixa frequência (LF) apresentam limites de 0,04 a 0,15 Hz; elas expressam a intensidade da modulação simpática sobre o coração.
- Bandas de alta frequência (HF) apresentam limites inferiores variando entre 0,15 a 0,4 Hz; elas são devidas à modulação vagal atuante sobre o nódulo sinoatrial (OLIVEIRA, 2006).

- *Métodos não lineares*

Na análise não linear, a abordagem da teoria do caos considera os sistemas como dinâmicos, determinísticos, regidos por equações não lineares e sensíveis às condições iniciais (VANDERLEI, 2009). Essa forma de análise pode refletir mais adequadamente as alterações na modulação autonômica dos sistemas biológicos, pois existem evidências de que os mecanismos envolvidos na regulação cardíaca provavelmente interagem entre si de modo não linear (BRUNETTO, 2005).

O gráfico de Poincaré é um método geométrico para análise da dinâmica da VFC, que representa uma série temporal dentro de um plano cartesiano no qual cada intervalo RR é correlacionado com o intervalo antecedente e definem um ponto no gráfico. A análise do gráfico de Poincaré pode ser feita de forma qualitativa ou quantitativa, onde se obtém três índices: SD1, SD2 e a razão SD1/SD2 (VANDERLEI, 2009).

- SD1 representa a dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade e parece ser um índice de registro instantâneo da variabilidade batimento a batimento;

- SD2 representa a dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade e representa a VFC em registros de longa duração.

- A relação de ambos SD1/SD2, mostra a razão entre as variações curta e longa duração dos intervalos RR (VANDERLEI, 2009).

2.2 Insuflação-Exsuflação Mecânica (MI-E)

Nas situações em que a força para tossir praticamente não existe, está formalmente indicado um aparelho capaz de fazer insuflação com pressão positiva e aspiração, com pressão negativa, imediatamente após a expansão pulmonar. Este aparelho é conhecido como IN-Exsufflator[®] ou Cough-assist[®] (PASCHOAL, 2007). Seu funcionamento pode ser acionado através do modo automático ou manualmente, em que se determina um nível de pressão que vai entrar e o nível de pressão que vai sair dos pulmões. Essas pressões são oferecidas em sincronia com a respiração espontânea do pacientes onde na inspiração o paciente enche o pulmão de ar e na expiração realiza uma tosse.

2.3 Função pulmonar

Os testes de função pulmonar têm importante papel no diagnóstico, na quantificação da intensidade do acometimento dos distúrbios ventilatórios e no manejo de pacientes com doenças pulmonares. Em geral, a partir de seis anos de idade as crianças são capazes de realizar manobras de inspiração e expiração forçadas, indispensáveis a uma avaliação confiável da função pulmonar (RUCHKYS, 2000).

Espirometria

A espirometria é o estudo da função pulmonar, por meio das medidas de fluxo e volumes gerados nos ciclos respiratórios basais e forçados. Esse exame exige compreensão e colaboração do paciente, equipamentos exatos e emprego de técnicas padronizadas aplicadas

por profissionais capacitados. Os valores obtidos são comparados a valores previstos, adequados para a população avaliada (KNUDSON, 1983). Testes de função pulmonar regulares são necessários para monitorar a progressão da falência respiratória. A *American Academy of Neurology* recomenda avaliar a CVF no dia do diagnóstico e a cada três meses (SANTA MARIA, 2007).

Ao avaliar a função pulmonar nas DNMs através da espirometria, o parâmetro mais importante é a Capacidade Vital (CV). Pode ser considerada relativamente sensível como indicador da fraqueza dos músculos respiratórios. Em geral, quando a CV cai, a força muscular está abaixo de 50% do previsto (GONÇALVES & BARBOSA, 2012). A CV representa o maior volume de ar mobilizado em manobra expiratória, após o enchimento máximo dos pulmões. Pode ser medida lentamente (CV lenta) ou de maneira rápida forçada (Capacidade Vital Forçada - CVF), onde se mede a quantidade de ar que pode ser expelida, o mais rapidamente possível, após uma inspiração profunda (PEREIRA, 1996).

- VEF_1 é o volume de ar exalado no primeiro segundo da manobra da CVF.
- $VEF_1/CVF\%$ – Razão entre volume expiratório forçado no primeiro segundo (cronometrado) e capacidade vital forçada.

Pico do Fluxo Tosse (PFT)

A tosse é um mecanismo complexo de proteção da árvore brônquica, tendo um importante papel na manutenção da via aérea livre de secreção e de corpos estranhos, podendo ser iniciada de forma reflexa ou voluntária.

O PFT é a forma mais reprodutível de mensurar a força da tosse, além de ser indicado para avaliar e estimar a função glótica e o risco de complicações pulmonares em pacientes com doenças neuromusculares (FREITAS et al, 2010).

A velocidade do fluxo do ar, no momento da tosse, é o principal fator responsável pela limpeza da via aérea. Velocidades elevadas podem ser obtidas com fluxos altos ou estreitamento adequado da via aérea, sendo o diâmetro da traqueia dependente da magnitude da alteração da pressão pleural.

Em 2002, Suárez et al., compararam a pressão expiratória máxima (PE_{máx}), o PFE e o PFT em pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) e Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) e em um grupo controle. Concluíram que o PFE e a diferença PFT-PFE são importantes para avaliar a fraqueza da musculatura expiratória, o comprometimento bulbar e sua evolução nos pacientes com doença neuromuscular.

A força da musculatura expiratória está relacionada com a compressão dinâmica da via aérea e, consequentemente, a fraqueza desta musculatura no portadores de DMD pode promover redução da velocidade linear do gás e diminuição da eficácia da tosse (FREITAS et al, 2010).

Segundo Paschoal (2007) valores abaixo de 160 L/min. estão associados à limpeza inadequada da árvore traqueobrônquica.

Força muscular respiratória

As mensurações das pressões respiratórias máximas dependem da compreensão das manobras a serem executadas e da vontade do indivíduo em cooperar, realizando movimentos e esforços respiratórios realmente máximos. Asseguradas a compreensão das manobras e a colaboração do indivíduo, os valores de pressão inspiratória máxima (PImáx) e de pressão expiratória máxima (PEmáx) dependem não apenas da força dos músculos respiratórios, mas também do volume pulmonar em que foram feitas as mensurações e do correspondente valor da pressão de retração elástica do sistema respiratório (Prs), que resulta da soma algébrica das pressões de retração elástica dos pulmões (PL) e da pressão da caixa torácica (PW) (SOUZA, 2002).

- Mensuração de PImáx: o indivíduo deve expirar até alcançar seu volume residual; em seguida, conecta-se imediatamente à peça bucal e efetua um esforço inspiratório máximo contra a via aérea ocluída (manobra de Müller). Atualmente, a tendência é recomendar que: a) seja de cinco o número máximo de manobras; b) sejam obtidas três manobras aceitáveis (sem vazamentos e com duração de pelo menos dois segundos); c) de cada manobra, anote-se a pressão mais elevada (mais negativa) alcançada após o primeiro segundo; d) haja, entre as manobras aceitáveis, pelo menos duas manobras reprodutíveis, com valores que não difiram entre si por mais de 10% do valor mais elevado.

- Mensuração de PEmáx: o indivíduo primeiramente inspira até alcançar sua capacidade pulmonar total e, em seguida, efetua um esforço expiratório máximo contra a via aérea ocluída (manobra de Valsalva). A posição expiratória alcançada deve ser mantida por um a três segundos; períodos mais longos devem ser evitados, pois a elevada pressão intratorácica pode reduzir o débito cardíaco e causar síncope. O valor da PEmax CPT é habitualmente expresso em cmH₂O (SOUZA, 2002).

2.4 Composição corporal

Dentre as técnicas para avaliar a composição corporal em crianças, destaca-se a bioimpedância elétrica como uma forma não invasiva e indolor, já utilizada por outros autores na avaliação de indivíduos com DMD, assim como em crianças e adolescentes em geral (SOUSA et al., 2013). Consiste em uma técnica simples e de rápida aplicação. Se realizada em condições padronizadas, fornece dados confiáveis e reproduzíveis, permitindo a quantificação detalhada dos componentes da estrutura corporal, sendo registrados os valores de gordura percentual, impedância e reatância corporal (CAROMANO, 2010).

2.5 Mobilidade torácica

A fraqueza da musculatura respiratória altera os volumes pulmonares, dificultando a expansão pulmonar até sua capacidade total. Além da dificuldade para gerar volume pulmonar, essa perda, associada à fraqueza muscular, também leva à dificuldade para gerar mecanismos de defesa, como a tosse. As alterações progressivas respiratórias também podem levar essas crianças a gerar adaptações ventilatórias e a ajustarem a cinemática respiratória com o agravamento da doença, como adotar predominantemente um padrão respiratório abdominal (GARCIA JÚNIOR, 2013).

Juntamente com a fraqueza simultânea progressiva dos músculos respiratórios, ocorre insuficiência pulmonar restritiva por alteração postural, alterando a expansibilidade pulmonar. A maioria dos pacientes com DMD desenvolvem escoliose progressiva quando deixam de deambular e passam a fazer uso da cadeira de rodas. Nessa fase, também desenvolvem ou acentuam as deformidades torácicas e pélvicas (GARCIA JÚNIOR, 2013).

Cirtometria ou perimetria toracoabdominal é definida como um conjunto de medidas das circunferências do tórax e do abdome, coletadas durante os movimentos respiratórios. Utiliza-se o termo toracometria no sentido de focar unicamente os movimentos do tórax (GARCIA JÚNIOR, 2013).

Medidas antropométricas de perímetros corporais são bastante utilizadas na prática profissional, em virtude de sua praticidade e baixo custo (SOUSA et al., 2013).

2.6 Protocolo de pesquisa

Local do estudo

O estudo foi realizado no Laboratório de Desempenho dos Sistemas Cardiovascular e Respiratório do Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM).

Tipo de estudo

Trata-se de um estudo transversal, com avaliação quantitativa dos dados amostrais. O estudo foi aprovado (anexo 1) pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNISUAM (CAAE: 0028.0.307.000-11).

Sujeitos

Grupo DMD: Foram analisados 28 pacientes com idade 15.8 ± 4.0 , oriundos do ambulatório de neuropediatria do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Grupo controle: Foram analisados 10 voluntários saudáveis com idade 13.1 ± 3.6 , sexo masculino, filhos de acadêmicos e funcionários da Universidade Iguaçu.

Crítérios de Inclusão

- 1 – Pacientes com diagnóstico de DMD com idade superior a 6 anos;
- 2 – Presença de estabilidade clínica;
- 3 – Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelo representante legal.

Crítérios de Exclusão

- 1 – Incapacidade de realizar a prova de função pulmonar;
- 2 – Incapacidade de realizar o MI-E;
- 3 – Agudização do quadro de insuficiência respiratória nos últimos dois meses.

Coleta de Dados

Inicialmente, foi realizada a leitura do termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 1) sendo este assinado pelo responsável legal, em seguida a leitura do termo de assentimento para a criança e quando possível assinada pelo mesmo. Posteriormente, o acompanhante respondeu um questionário semiestruturado com dez perguntas claras e

objetivas (Apêndice 2). Todos os dados registrados foram armazenados em um arquivo específico (tabelas) e posteriormente processados em um novo arquivo de Word/Excel.

Variabilidade da Frequência Cardíaca

Para a captação dos sinais do ECG foi utilizado o programa WinCardio 6.003, da marca Micromed que é composto por um eletrocardiógrafo digital USB em 12 derivações simultâneas, software compatível com Windows XP (32 bits) e filtros digitais, foram utilizados 10 eletrodos (distribuídos seis eletrodos do esterno até a linha axilar anterior entre o 6º e 7º espaço intercostal – V1 a V6, um eletrodo em cada MSD/MSE e um eletrodo em cada MID/MIE na região do maléolo medial), sendo os sinais armazenados em computador para análise posterior da VFC. A análise da VFC foi realizada através do programa Kubios HRV, versão 2.0. Concomitantemente, foi realizado o MI-E.

Foram realizados os registros de curta duração do sinal eletrocardiográfico para análise das seguintes variáveis:

- Método linear (Domínio de tempo): a média RR, média HR, STD RR , STD HR, RMSSD, pNN50; (Domínio de frequência) sendo a densidade de potência espectral mais utilizada, quando se trata de estudos com indivíduos em condições de repouso: LF, HF, LF/HF.

- Método não linear: Através do método geométrico para análise da dinâmica da VFC, o gráfico de Poincaré, obtém três índices: SD1, SD2 e SD1/SD2.

Toda análise foi registrada em três momentos consecutivos: 1) pré-intervenção por 5 minutos em repouso e em respiração espontânea, 2) durante a realização do MI-E por 10 minutos e, 3) pós-intervenção, em respiração espontânea por 5 minutos em repouso. O procedimento foi feito com o paciente na postura sentada, mantendo as costas retas, apoiadas no encosto. Os braços ao longo do corpo com as mãos sobre a coxa, os ombros relaxados, os pés apoiados no chão, formando um ângulo de 90° dos joelhos em relação aos quadris. Após a filtragem dos ruídos, o dados da coleta foram registrados e armazenados em ficha própria, sendo tabulada em uma planilha, contendo todas as variáveis nos três momentos (pré, durante e pós), utilizando o software-Excel (Microsoft, EUA).

Insuflação-Exsuflação Mecânica (MI-E)

O Cough Assist® (marca Philips Respironics) foi realizado por um período total de 10 minutos. Sendo distribuídos com 1 minuto de intervenção correspondendo com sequências de vários ciclos de tosse que consiste em uma inspiração, uma expiração e uma fase de pausa.

Após esse minuto de uso do aparelho, ocorreu 1 minuto de descanso. Sendo totalizados 5 minutos utilizando o aparelho e 5 minutos de descanso, intercalados. Os parâmetros foram ajustados da seguinte forma: modo automático, pressões inspiratória e expiratória ajustadas de acordo com o conforto do paciente, com média de valores de 30 cmH₂O, confirmada através do manômetro (figuras 1; 2) e pausa do ciclo de tosse de 2 segundos.



Figura 1 e 2: Paciente com DMD, utilizando o Cough Assist, concomitantemente está sendo captado os sinais eletrocardiográficos:

Durante todos os procedimentos, foi registrada a saturação periférica de oxigênio (SpO₂) através do oxímetro de pulso (Modelo 2500A, Nonin Medical Inc., Plymouth, MN, USA).

Teste Espirométrico

A prova de função pulmonar foi realizada com o aparelho Pony Fx® spirometer (Cosmed; Roma, Itália). No equipamento utilizado, durante a realização do teste, gráficos em tempo real das curvas de fluxo-volume e volume-tempo eram fornecidos, com um sinal indicando a aceitação para os critérios de final de curva, automaticamente mostrava três resultados com indicação da melhor amostra obtida.

Os valores de referência foram determinados utilizando o predito de Knudson (1983). Os voluntários receberam orientações sobre os procedimentos previamente à realização das manobras e, durante a espirometria, permaneceram sentados, com um clipe nasal ocluindo as narinas.

Foi solicitado que o paciente inspirasse profundamente até encher os pulmões (capacidade pulmonar total) e, em seguida, realizasse uma expiração, soprando todo o volume

de ar contido nos pulmões até o maior tempo possível (geralmente, não menos que seis segundos) (figura 3). Foram obtidas 3 curvas expiratórias. As principais variáveis estudadas foram a CVF, que é a capacidade do volume máximo de ar eliminado com esforço máximo, a partir do ponto de máxima expiração, o volume expiratório no primeiro segundo da manobra expiratória forçada (VEF1) e a razão entre o volume expiratório forçado e a capacidade vital forçada (VEF1/CVF).



Figura 3: Paciente DMD, realizando teste espirométrico.

Manovacuometria

A força da musculatura respiratória foi avaliada com um manovacuômetro a partir da mensuração PImáx e PEmáx. Para a determinação da PImáx, os indivíduos foram orientados a realizar um esforço inspiratório máximo a partir do volume residual (VR); para a determinação da PEmáx, os indivíduos foram orientados a realizar um esforço expiratório máximo a partir da CPT. (COSTA, 2010).

Durante a realização de todos os testes, cada indivíduo foi orientado a permanecer na posição sentada, mantendo as costas retas, apoiadas no encosto. Os braços ao longo do corpo com as mãos sobre a coxa, e os ombros relaxados. Os pés apoiados no chão, formando um ângulo de 90° dos joelhos em relação aos quadris. E um dos pesquisadores apoiou firmemente o bocal contra os lábios evitando vazamento de ar perioral. Utilizando um bocal acoplado a cavidade oral e um clipe nasal para ocluir a via aérea e evitando escape de ar.

Pico de Fluxo de Tosse

A avaliação do pico de fluxo de tosse foi medida através de um dispositivo chamado peak flow meter, com amplitude de registro variando de 60 a 850 L/min, com o uso de um bocal descartável e um clipe nasal, onde o paciente realizou uma inspiração profunda, seguida de um sopro forte e rápido, resultando no pico de fluxo expiratório (PFE).

Com o mesmo equipamento, foi mensurado o PFT, solicitando-se ao indivíduo que realizasse manobra inspiratória até capacidade pulmonar total, fechamento da glote e, em seguida, realizasse tosse vigorosa (figura 4). Todas as medidas foram feitas na posição sentada. Para maior representatividade das mensurações todos os testes foram realizados três vezes, sendo que somente o maior valor foi considerado.



Figura 4: Paciente com DMD, realizando teste de Pico de Fluxo de Tosse - na posição sentada

Composição Corporal

Os indivíduos foram submetidos à medição de peso e altura no momento da coleta, utilizando uma balança antropométrica mecânica calibrada em quilogramas (Filizola®, Brasil), durante o período da manhã. O avaliado foi instruído a manter ambos os pés sobre a base, sem suporte e com o peso dividido nos dois membros inferiores, mantendo a postura ereta.

Para os que não conseguiam ficar em ortostatismo, a medida foi realizada com o avaliado sendo sustentado por uma pessoa auxiliar e, após pesar apenas o auxiliar, foi feita subtração para identificar o peso do paciente. Em virtude de muitos pacientes não

conseguirem permanecer na posição ortostática, foi realizada estimativa da estatura para todos os participantes do estudo a partir da aplicação da fórmula proposta na literatura para dados brasileiros (RABITO et al., 2006): $\text{Estatura (cm)} = (S) - (A) + (HS)$, sendo S = sexo (masculino = 1; feminino = 2); A = idade (anos) e HS = semienvergadura (cm, distância entre o esterno e a falange distal do dedo médio, passando a fita métrica paralelamente à clavícula) (REZENDE et al., 2009).

A verificação da composição corporal foi feita através do Analisador de Bioimpedância BIA 310 e (Biodynamics, Seattle, Washington, USA). Foram colocados dois eletrodos na mão e no pé (região dorsal), antes da colocação dos eletrodos na pele dos adolescentes, era feita limpeza dos pontos de contato com algodão embebido em álcool. O exame foi realizado em decúbito dorsal, sem portar qualquer objeto metálico e os avaliados receberam recomendações pré-teste, como não realizar exercícios, não tomar líquidos contendo cafeína, não se alimentar nas últimas quatro horas e urinar pelo menos 30 minutos antes do teste (SOUSA et al., 2013). Os valores de resistência e reatância detectados no teste foram aplicados em uma fórmula específica para crianças. A fim de estudar a massa magra e o percentual de gordura (% G).

Mobilidade Torácica

Para medir o tórax, braços ligeiramente abduzidos, foi alinhada a fita métrica na região do tórax, ao nível mesoesternal. Para os indivíduos que não conseguiam ficar em posição ortostática, a medida foi feita com o indivíduo sentado, preferencialmente sem encosto. Foram feitas três medidas de tórax: 1) Padrão: durante expiração normal; 2) Inspiração máxima: durante inspiração forçada; e 3) Expiração máxima: durante expiração forçada. A diferença entre a perimetria em inspiração máxima e aquela em expiração máxima foi chamada de expansão torácica (ISAK, 2001).

Capítulo 3 Manuscrito

Mechanical insufflation-exsufflation reduces the sympathovagal activity in children with Duchenne's muscular dystrophy: A controlled, cross-sectional study

Elaine AP Azevedo, PT, MSc¹, Arthur S Ferreira, PT, PhD², Alexandra PQC Araújo, MD, PhD³, Débora PG Silva, PT, MSc⁴, Jonas L Santos, PT⁴, Míriam RM Mainenti, PT, PhD¹, Cristina M Dias, PT, PhD⁴

¹Laboratory of Human Motion Analysis, Postgraduate Program in Rehabilitation Science, Augusto Motta University Center/UNISUAM, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

²Laboratory of Computational Simulation and Modeling in Rehabilitation, Postgraduate Program in Rehabilitation Science, Augusto Motta University Center/UNISUAM, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

³Department of Pediatrics, Federal University of Rio de Janeiro/UFRJ, RJ, Brazil

⁴Laboratory of Cardiovascular and Respiratory Performance, Postgraduate Program in Rehabilitation Science, Augusto Motta University Center/UNISUAM, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Specific contributions of each contributor to the paper

Elaine AP Azevedo: Literature search, data collection and manuscript preparation.

Arthur S Ferreira: Study design, analysis of data, and review of manuscript.

Alexandra PQC Araújo: Study design and review of manuscript.

Débora PG Silva: Literature search, data collection and manuscript preparation.

Jonas L Santos: Literature search, data collection and manuscript preparation.

Míriam RM Mainenti: Study design, data collection and review of manuscript.

Cristina M Dias: Study design, data collection, analysis of data, and review of manuscript.

Conflict of interest statement

We declare that we have no conflict of interests.

Corresponding author:

Cristina Márcia Dias, PT, Ph.D.

Postgraduate Program in Rehabilitation Science, Centro Universitário Augusto Motta

Praça das Nações 34, Bonsucesso

Rio de Janeiro, CEP: 21041-010, Brazil

Phone: +55 (21) 3882-9797 (extension 1015)

E-mail: crismdias@gmail.com

Funding: Study conducted at the Postgraduate Program in Rehabilitation Science, Augusto Motta University Center (UNISUAM), RJ/Brazil, with financial support by the Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

Abstract

Introduction: This study investigated the effects of mechanical insufflation-exsufflation (MI-E) for cough assistance in Duchenne's muscular dystrophy (DMD) patients and healthy controls and the association of cardiac autonomic function with pulmonary function and body composition. **Methods:** This cross-sectional study enrolled 28 subjects with DMD (15.8 ± 4.0 years) and 10 age-matched healthy subjects (13.1 ± 3.6 years) that were subjected to three intervention phases: pre-intervention, during the MI-E, and post-intervention. Short-term (5 minutes) electrocardiographic recordings were registered for assessment of heart rate variability (HRV). Respiratory function (spirometry test, respiratory muscles strength, thoracic mobility, cough peak flow) and body composition analysis (anthropometry, bioimpedance analysis, predictive equations) were also performed. **Results:** Significant main effects were observed for HRV parameters for group, $P < 0.001$, and intervention phase $P < 0.001$, but no significant interaction effect. Both groups demonstrated decreased HRV only during MI-E. Spirometry and ventilometry parameters were significantly reduced in DMD patients ($P = 0.002$ or lower). Body anthropometry presented significantly reduced total body mass, body stature, and BMI ($P < 0.050$ or lower) in DMD patients. Low Frequency (*LF*) was significantly associated to almost all pulmonary function and body composition variables ($r = 0.383$ - 0.618). High Frequency (*HF*) was significantly associated to body fat percentage ($r = 0.382$). The *LF/HF* was also associated to pulmonary function ($r = 0.370$), but not to body composition. **Conclusions:** Sympathovagal activity is transiently reduced during MI-E for cough assistance in both DMD patients and healthy controls. Cardiac autonomic function is associated to pulmonary function tests and body composition.

Keywords: mechanical insufflation-exsufflation; muscular dystrophy; respiratory physical therapy; rehabilitation.

Introduction

Duchenne's muscular dystrophy (DMD) is a hereditary, X-linked neuromuscular disease characterized by a genetic mutation that results in a reduction or absence of dystrophin, which ultimately compromises both muscle contraction and relaxation.^{1,2} The DMD is known to yield progressive impairment of the nutritional, respiratory, and cardiac status, and others organ dysfunctions. Both respiratory tract infection due to reduced airway clearance and pulmonary function and left ventricular dysfunction are the top-two causes of death among DMD patients up to 20 years old,³ and therefore both constitutes the major focus for research. Respiratory physical therapy for airway clearance is frequently necessary in this population for improvement of functionality. For instance, mechanical insufflation-exsufflation (MI-E) by means of a mechanical cough assistance device was considered to be of good tolerance and short-term physiological benefits for children with neuromuscular disease in a stable clinical condition.⁴ The MI-E improves airway secretion clearance in patients with neuromuscular disease receiving noninvasive ventilation⁵ and increases peak cough flow more than other cough enhancement methods.⁶

Heart rate variability (HRV) describes the variations of both instantaneous heart rate (HR) and RR intervals.⁷ It has been widely used for assessment of cardiac autonomic function because it is noninvasive and easy to perform.⁸ The development of autonomic dysfunction in DMD has received considerable attention recently. A nine-year follow-up study using long-term (24hours) HRV as a predictor of adverse cardiovascular events observed a significant increase in sympathetic activity and decreased parasympathetic activity in DMD patients.⁹ Two cross-sectional studies analyzed the long-term HRV and reported an involvement of the parasympathetic branch with apparent multifactorial origin¹⁰ and abnormal autonomic function.¹¹ More recently, short-term (5 minutes) HRV measures were used to compare the cardiac autonomic function of 124 children (5-10 years) with DMD

with that of 50 age-matched controls. The results suggested a loss of vagal tone and increased sympathovagal balance in DMD children and reinforced that HRV is a good tool to investigate cardiac autonomic dysfunction in DMD children.¹²

Although there is evidence of autonomic dysfunction in DMD patients,¹³ literature on HRV during respiratory physical therapy interventions in this population is limited. In particular, the effects of MI-E on the cardiac autonomic function of DMD patients remain uninvestigated. Therefore, the aims of this study are two-fold: 1) to investigate the immediate effects of MI-E on the cardiac autonomic function in DMD patients as compared with healthy counterparts, and 2) to evaluate the association of cardiac autonomic function with pulmonary function and body composition in this DMD patients.

Methods

Study design and outcomes

This is a controlled, cross-sectional study. The primary outcome of this study is HRV as a surrogate measure of cardiac autonomic function. Secondary outcomes include respiratory function (as assessed with spirometry test, respiratory muscles strength, thoracic mobility, and peak cough flow) and body composition (as assessed with body anthropometry, bioimpedance analysis, and predictive equations).

Ethics and participants

The institutional Research Ethics Committee of Augusto Motta University Center approved this study before its execution (CAAE: 0028.0.307.000-11). All participants' legal representative signed an informed consent form after being explained the aims and procedures of the study. Data collection and analysis were conducted at the Laboratory of

Cardiovascular and Respiratory Performance (Augusto Motta University Center, RJ, Brazil) under controlled temperature (21-23 °C) and lighting conditions during the morning.

Twenty-eight subjects (15.8 ± 4.0 years) with DMD from Martagão Gesteira Institute of Child Care and Paediatrics - IPPMG (Rio de Janeiro Federal University, RJ, Brazil) and 10 age-matched healthy subjects (13.1 ± 3.6 years, $P=0.083$) volunteered to participate in this study. Patients were included after a clinical screening to assess their clinical stability and to check for the absence of respiratory failure in the last two months. DMD diagnosis was confirmed by needle muscle biopsy, immunohistochemical studies, deletion studies, and electromyography.¹⁴ Six (21%) patients used BIPAP as ventilator support. Echocardiographic analysis showed mild left ventricular dysfunction in 5 (18%) patients. Medications in use during the experiment included ACE inhibitors ($n=19$, 68%), corticoids ($n=9$, 32%), calcium supplement ($n=4$, 14%), digoxin, vitamin C or D supplement ($n=2$, 7%), and diuretics or beta-blockers ($n=1$, 4%).

Intervention using mechanical insufflation-exsufflation

Intervention was performed during 10 minutes, distributed as 1-minute interventions of several mechanically assisted cough cycles using the Cough-assist device (JH Emerson Company, Cambridge, MA). Each cough cycle comprised an inspiration, expiration, and inspiratory pause followed by 1-minute rest intervals. The device parameters were adjusted as follows: automated mode, inspiratory and expiratory pressures around ± 30 cmH₂O (adjusted to provide comfort to the participant and confirmed by visual inspection on a manometer), and a 2-second pause after the inspiratory cycle. Peripheral arterial blood saturation (SpO₂) was registered during all intervention using a pulse oximeter (Model 2500A, Nonin Medical Inc., Plymouth, MN, USA).

Primary outcome: Cardiac autonomic function

HRV was assessed from the continuous electrocardiographic (ECG) signal recorded at a sampling frequency of 100 Hz using a 10-electrode digital system (WinCardio 6.003, Micromed, DF, Brazil) for off-line processing and analysis. Short-time (5 minutes) ECG signals were recorded in the three consecutive intervention phases with the participant in the seated position: 1) pre-intervention in spontaneous breathing; 2) during the MI-E intervention, and 3) post-intervention in spontaneous breathing. Because it is inappropriate to compare time-domain measures obtained from recordings of different durations,⁷ the ECG recording was paused at each 1-minute rest period to sum up 5 minutes of actual MI-E intervention. The same examiner (EAPA) performed all data recording.

Data processing was conducted with the HRV analysis software Kubios 2.1.^{15,16} The software detected each QRS complex to determine all intervals between adjacent QRS complexes resulting from sinus node depolarizations – the normal-to-normal (NN) intervals. Noise reduction was performed by manual deletion of abnormal RR intervals.⁷ Spectral parameters were derived from the autoregressive spectrum. Mean RR (*meanRR*) and mean HR (*meanHR*) – as measures of instantaneous HR – and the following HRV parameters were calculated for each intervention phase, per group:

- 1) Standard deviation of the selected RR intervals (*stdRR*) and HR series (*stdHR*), reflecting all the cyclic components responsible for variability in the period of recording;⁷
- 2) The root mean square of differences of successive RR intervals (*RMSSD*) and the percentage value of consecutive RR intervals that differ more than 50 ms (*pNN50*) as time-domain estimates of high-frequency variations in HR;⁷

- 3) The standard deviation of the Poincaré plot perpendicular to the line-of-identity ($SD1$) as an estimate of instantaneous beat-to-beat variability, the standard deviation along the line-of-identity ($SD2$) as an estimate of long-term HRV, and the ratio $SD1/SD2$ as the proportion between short- and long-term RR intervals;⁸
- 4) The power in low frequency band (LF : 0.04-0.15 Hz) as either a marker of sympathetic modulation or as a parameter that includes both sympathetic and vagal (sympathovagal) influences;⁷
- 5) The power in high frequency band (HF : 0.15-0.40 Hz) as a major measure of efferent vagal activity;⁷
- 6) The ratio LF/HF considered to mirror sympathovagal balance or to reflect sympathetic modulations.⁷

Secondary outcomes: Respiratory function and body composition analysis

Spirometry was performed with the Pony Fx® spirometer (Cosmed, Rome, Italy). All subjects were informed previously about the test maneuvers and were asked to remain seated and to wear a nasal clip during the procedure. The subject was instructed to perform a forced inspiration up to the total lung capacity (TLC) and then to exhale the maximal air volume during no more than six seconds. This test was repeated three times and the spirometer automatically showed the results of each repetition as well as the flow-volume and time-volume curves of the ‘best-effort’ test. The following parameters were used for subsequent analysis: forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1 second (FEV_1), and FEV_1/FVC . Reference values were estimated using predictive equations.¹⁷

Respiratory muscles strength was determined using an analogical manometer (Instrumentation Industries, PA, USA) with the subject seated with arms along the body sides

and wearing a nasal clip. The device's mouthpiece was firmly held inside the subject's mouth to avoid air leakage during the test. To determine the maximal inspiratory pressure (P_Imax) the subject's performed an inspiratory effort maneuver starting from residual volume, and for determination of maximal expiratory pressure (P_Emax) expiratory effort began from the TLC.¹⁸

Peak cough flow (PCF) was measured in the sitting position using a peak flow meter (range 60 to 850 L/min), a disposable mouthpiece and by asking the subject's to inhale up to the TLC, to close their glottis, and to cough vigorously in sequence.^{19,20} This procedure was repeated three times and the 'best effort' value was chosen as representative.

Thoracic mobility was assessed by measuring the thoracic perimeter at the midsternal line. The participants were in a seated position without back support and the arms abducted for measurement in three different conditions: 1) expiration at rest, 2) maximal forced inspiration, and 3) maximal forced expiration. The difference between thoracic perimeter during maximal expiration and inspiration was also calculated and analyzed as the thoracic expansion.²¹

Body anthropometry was assessed using analog scales and predictive equations. Total body mass was measured using an analog scale (R110, Welmy - Santa Bárbara d'Oeste, São Paulo, Brazil) while the participant remained with both feet on the scale in an upright stance. Twenty-one (75%) participants were unable to keep the upright position without assistance and therefore their measurement was made by subtraction of the auxiliary person's total body mass. Because of the large proportion of DMD patients unable to remain in the upright position, body stature for all participants was estimated using a predictive equation²² derived from a national sample using sex and armspan as predictors as in other studies.⁴

Body composition analysis was performed using the BIA 310e monofrequency tetrapolar bioelectrical impedance analysis (BIA) device (Biodynamics, Seattle, Washington, USA) and predictive equations. Pairs of electrodes were placed on the dorsal aspect of the subject's right hand and foot after skin preparation with alcohol and cotton while resting in the dorsal decubitus position. All subjects were informed about the study protocol 24 h before the study and were requested not to perform physical exercises, not to ingest liquids containing caffeine, not to eat 4 h prior to the examination, and to urinate at least 30 minutes before BIA.²³ The obtained values of body's resistance and reactance were used in a predictive equation²⁴ to derive muscle mass, fat mass, and related indexes. The Quetelet's body mass index was also calculated as $BMI = \text{total body mass} / \text{estimated body stature}^2$.

Statistical analysis

Statistical analysis was conducted with SPSS 17 (SPSS Inc., Illinois, U.S.A.). Continuous variables are presented using mean $\pm$ SD. A multivariate analysis-of-variance (MANOVA) was conducted using the general linear model to test the null hypothesis of no main or interaction effects of factors *group* (levels: DMD; control) and *intervention phase* (levels: pre-MI-E; during MI-E; post-MI-E) on HRV parameters. Dunnet's *t* test was used for post-hoc analysis of factor intervention phase (reference: pre-MI-E). Student's *t*-tests were used to assess the null hypothesis of no difference on clinical, anthropometric, and pulmonary parameters between groups. Partial correlation coefficients controlled for age were calculated to test the linear-to-linear association of baseline HRV spectral parameters with pulmonary function and body composition variables. The strength of the association was qualitatively described in text according to its respective correlation value as 0.00 (no correlation); 0.01 to 0.20 (negligible); 0.21 to 0.40 (weak); 0.41 to 0.70 (moderate); 0.71 to 0.99 (strong); and

1.00 (perfect correlation) (WHO, 2001). Statistical significance was considered at $P < 0.05$ (two-tailed).

Results

Table 1 summarizes the analysis of the cardiac autonomic function using HRV in both DMD and control participants. The MANOVA revealed significant multivariate main effects for group ($P < 0.001$) and intervention phase ($P < 0.001$), but no significant interaction effect between group and intervention phase ($P = 0.974$). Significant univariate main effects for group were observed as decreased values of *meanRR* ($P = 0.001$), *LF* ($P < 0.001$), and *LF/HF* ($P = 0.008$) and increased values of *meanHR* ($P < 0.001$) and *stdHR* ($P = 0.006$) in the DMD group. Significant univariate main effects for intervention phase were observed as decreased values of *LF* ($P = 0.002$) and *LF/HF* ($P = 0.020$) during the MI-E intervention phase. Post-hoc analysis showed significant intervention phase pairwise comparisons between pre- and during MI-E phases, with both groups presenting reduced both *meanRR* ($P = 0.046$) and *LF* ($P = 0.050$) and increased *meanHR* ($P = 0.028$) during the intervention with MI-E.

Table 2 exhibits the descriptive analysis of clinical characteristics of the DMD patients and the comparison with the control group. Assessment of pulmonary function showed preserved SpO_2 but significantly reduced *PImax*, *PEmax*, *PCF* ($P = 0.004$ or lower), measured and predicted *FVC* ($P = 0.001$ or lower), and *FEV₁* ($P = 0.005$ or lower) in DMD patients. Results on body anthropometry presented significantly reduced total body mass and body stature ($P < 0.030$ or lower) but not BMI ($P = 0.099$) in DMD patients. Finally, BIA analysis for assessment of body composition revealed a significantly reduced muscle mass

and lean mass index ($P=0.001$), but no significant differences in parameters of fat mass ($P=0.239$ or higher).

Table 3 presents the results of the association of HRV spectral parameters with pulmonary function and body composition variables. *LF* was significantly associated to almost all variables related to pulmonary function and body composition, with correlation strength ranging from weak (*LF* vs. Thoracic expansion: $r=0.383$, $P=0.044$) to moderate (*LF* vs. FEV_1 : $r=0.618$, $P<0.001$). *HF* was significantly and weakly associated to body fat percentage ($r=0.382$, $P=0.034$). Finally, *LF/HF* was also weakly associated to pulmonary function (*LF/HF* vs. FEV_1 , $r=0.370$, $P=0.044$), but not to body composition.

Discussion

This is the first study to investigate the immediate effects of MI-E on the cardiac autonomic function in DMD patients and controls and to evaluate its association with pulmonary function and body composition. The main findings of this study are: 1) sympathovagal activity is transiently reduced during MI-E for cough assistance in both DMD patients and healthy controls in a similar fashion, and 2) cardiac autonomic function is associated to pulmonary function tests and body composition in DMD patients.

The results of our study on HRV are in accordance to previous studies on cardiac autonomic function that explored either long-term or short-term HRV to characterize DMD patients that observed low *LF/HF* ^{9,12} compared to controls. Our data showed lower *LF* and *LF/HF* in DMD patients at pre-intervention phase. The parasympathetic influence on HR is mediated via release of acetylcholine by the vagus nerve, while the sympathetic influence is mediated by release of epinephrine and norepinephrine. Under resting conditions, vagal tone

prevails and variations in RR interval are largely dependent on vagal modulation. As the sinus node is rich in acetylcholinesterase, the effect of any vagal impulse is brief because the acetylcholine is rapidly hydrolysed. Therefore, *LF* and *LF/HF* are considered markers of sympathovagal balance.⁷ Collectively, all of these results strongly suggest a lower basal sympathovagal activity in DMD patients.

Most importantly, our results showed a further transitory reduction in sympathovagal activity when participants were subjected to MI-E as interpreted from the lower *LF/HF* values during intervention in both groups. The explanation for this transient reduction in sympathovagal activity remains uncertain, but maybe related to the muscle reflex involvement in DMD patients.¹³ The respiratory muscle's effort required during MI-E cough assistance therapy may stimulate the exercise pressor reflex – a peripheral feedback input emanating from skeletal muscle that transmits signals to autonomic centers within the brainstem.²⁵ The type of muscle contraction performed influences this reflex; tetanic contractions promote a larger increase in sympathetic activity as compared to rhythmic contractions. Moreover, the greater the muscle tension the greater the reflex effect and the amount of muscle mass engaged likewise impacts the amplitude of the reflex response.¹³ Therefore, it is speculated that the exercise pressor reflex due to respiratory muscle effort influenced the transient sympathovagal effect observed during cough assistance, which needs further investigation for more conclusive evidences.

The association of HRV spectral parameters with pulmonary function and body composition variables yielded interesting findings. The *LF*, a marker of sympathetic activation, was significantly correlated to pulmonary function and body composition; *LF/HF*, a surrogate measure of sympathovagal balance, was correlated to pulmonary function but not to body composition. Similarly weak correlations were found between *FVC* and *HF* ($r = 0.4$, $P=0.007$) and *FVC* and *LF/HF* ($r = -0.32$, $P=0.026$) in DMD patients.¹⁰ Likewise, *HF* was

positively with body fat percentage. These results confirm that the sympathovagal balance, albeit moderately, is correlated to both the severity of respiratory failure and nutritional status. Further studies are required to determine whether these relationships have a causal relationship or if both are consequences of DMD progression.

Some limitations need to be addressed for a correct interpretation of this study's findings. Firstly, the reliability of parameters derived from HRV analysis in healthy children (11-12 years) at rest and light exercise was considered low, with intraclass correlation coefficients in range 0.14 (*LF/HF* ratio) to 0.49 (*stdRR*).²⁶ However, because only one trained examiner performed all procedures and the extraneous influences during signal acquisition were controlled we consider our results reliable. Secondly, the possible effects of medication therapy on HRV cannot be completely ruled out because patients were using ACE inhibitors (n=19, 68%) or beta-blockers (n=1, 4%) therapy, which have been shown that in combination can reverse signs of congestive cardiac failure in DMD patients.²⁷ However, since only one patient was in combination therapy these effects may be considered small, if any. Thirdly, the cross-sectional design does not allow the assessment of cause-effects on the association outcomes, which should be exploited applying longitudinal designs. Finally, the effects of positive-pressure ventilation on the autonomic modulation of heart rate cannot be ruled out,²⁸ although its effects might remain comparable between groups, if any. Nonetheless, the results of this study are considered as representative of DMD outpatients under respiratory physical therapy intervention for airway clearance. Most importantly, the results of our study reinforce the safety of the MI-E procedure in this population.

Conclusions

Sympathovagal activity is transiently reduced during MI-E for cough assistance in both DMD patients and healthy controls. Cardiac autonomic function is associated with pulmonary function tests and body composition.

References

1. Manzur AY, Muntoni F. The Management of Duchenne Muscular Dystrophy. *Cur Pediatr* 2002;12:261-268.
2. Laghi F, Tobin MJ. Disorders of the Respiratory Muscles. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:10-48.
3. Santos MAB, Costa FA, Travessa AF, Bombig MTN, Fonseca FH, Filho BL, et al. Distrofia muscular de Duchenne: análise eletrocardiográfica de 131 Pacientes. *Arq Bras Cardiol* 2010;94(5):620-4.
4. Fauroux B, Guillemot N, Aubertin G, Nathan N, Labit A, Clément A, Lofaso F. Physiologic Benefits of Mechanical Insufflation-Exsufflation in Children With Neuromuscular Diseases. *Chest* 2008;133(1):161-181.
5. Chatwin M, Simonds AK. The addition of mechanical insufflation/exsufflation shortens airway-clearance sessions in neuromuscular patients with chest infection. *RespirCare* 2009; 54(11):1473-1479.
6. Chatwin M, Ross E, Hart N, Nickol AH, Polkey MI, Simonds AK. Cough augmentation with mechanical insufflation/exsufflation in patients with neuromuscular weakness. *EurRespir J* 2003;21(3):502-508.

7. Malik M, Bigger JT, Camm AJ, Kleiger RE, Malliani A, Moss AJ, Schwartz PJ. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Eur Heart J* 1996;17(3):354-381.
8. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2009;24(2):205-217.
9. Yotsukura M, Fujii K, Katayama A, Tomono Y, Ando H, Sakata K, Ishihara T, Ishikawa K. Nine-year follow-up study of heart rate variability in patients with Duchenne-type progressive muscular dystrophy. *Am Heart J* 1998;136(2):289-296.
10. Lanza GA, Dello Russo A, Giglio V, De Luca L, Messano L, Santini C, et al. Impairment of cardiac autonomic function in patients with Duchenne muscular dystrophy: relationship to myocardial and respiratory function. *Am Heart J* 2001;141(5):808-812.
11. Inoue M, Mori K, Hayabuchi Y, Tatara K, Kagami S. Autonomic function in patients with Duchenne muscular dystrophy. *PediatrInt* 2009;51(1):33-40.
12. Dhargave P, Nalini A, Abhishekh HA, Meghana A, Nagarathna R, Raju TR, Sathyaprabha TN. Assessment of cardiac autonomic function in patients with Duchenne muscular dystrophy using short term heart rate variability measures. *Eur J PaediatrNeurol* 2014;18(3):317-320.
13. Smith SA, Downey RM, Williamson JW and Mizuno M. Autonomic Dysfunction in Muscular Dystrophy: A Theoretical Framework for Muscle Reflex Involvement. *Front Physiol* 2014;5:47.
14. Moreira ASS, Araújo APQ. Duchenne Muscular Dystrophy: lack of early symptoms

recognition on primary care and diagnosis delay. *Rev Bras Neurol* 2009;45(3):39-43.

15. Niskanen JP, Tarvainen MP, Ranta-aho PO, Karjalainen PA. Software for advanced HRV analysis. *Comp Methods Programs Biomed* 2004;76:73-81.

16. Tarvainen MP, Niskanen JP, Lipponen JA, Ranta-aho PO, Karjalainen PA. Kubios HRV - Heart rate variability analysis software. *Comp Methods Programs Biomed* 2014;113(1):210-220.

17. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983;127(6):725-734.

18. Costa D, Gonçalves HA, Lima LP, Ike D, Cancelliero KM, Montebelo MIL. Novos valores de referência para pressões respiratórias máximas na população brasileira. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2010;36(3):306-312.

19. Brito MF, Moreira GA, Pradella-Hallinan M, Tufik S. Empilhamento de ar e compressão torácica aumentam o pico de fluxo da tosse em pacientes com distrofia muscular de Duchenne. *J Bras Pneumol* 2009;35(10):973-979.

20. Melo APF, Carvalho FA Efeitos da fisioterapia respiratória na Distrofia Muscular de Duchenne - Relato de Caso. *Rev Neurociências* 2011;19(4):686-693.

21. ISAK – International Society for the Advancement of Kinanthropometry. *International Standards for Anthropometric Assessment*. Australia: ISAK, 2001.

22. Rabito EI, Vannucchi GB, Suen VMM, Castilho Neto LL, Marchini JS. Weight and height prediction of immobilized patients. *Rev Nutr* 2006;19(6):655-661.

23. Sousa RCM, Dias CM, Costa SO, Ferreira AS, Souza CPV, Araújo APQC, Mainenti

MRM. Body composition and chest expansion of type II and III spinal muscular atrophy patients. *Rev Bras Crescimento Desenvolv Hum* 2013;23(2):164-169.

24. De Lorenzo A, Sorge SP, Iacopino L, Andreoli A, De Luca PP, Sasso GF. Fat-free mass by bioelectrical impedance vs dual-energy Xray absorptiometry (DXA). *Appl Radiat Isot*. 1998;49:739-41.

25. McCloskey DI, Mitchell JH. Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle. *J Physiol* 1972;224:173-186.

26. Winsley RJ, Armstrong N, Bywater K, Fawcner SG. Reliability of heart rate variability measures at rest and during light exercise in children. *Br J Sports Med* 2003;37(6):550-552.

27. Fayssol A, Nardi O, Orlikowski D, Annane D. Cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: pathogenesis and therapeutics. *Heart Fail Rev* 2010;15(1):103-107.

28. Fietze I, Romberg D, Glos M, Endres S, Theres H, Witt C, Somers VK. Effects of positive-pressure ventilation on the spontaneous baroreflex in healthy subjects. *J Appl Physiol* 2004;96(3):1155-1160.

Table 1: Heart rate variability analysis during mechanical insufflation-exsufflation for cough assistance.

Group	Control group (n = 10)			Case group (n = 28)			P-values		
Intervention phase	Pre-MI-E	During MI-E	Post-MI-E	Pre-MI-E	During MI-E	Post-MI-E	Group	Intervention	Interaction
Time domain, linear measures									
meanRR, ms	749.8 ± 99.9	710.8 ± 82.9	755.1 ± 108.5	669.5 ± 135.0	616.4 ± 103.9	653.4 ± 123.0	0.001	0.114	0.830
meanHR, beat/s	81.6 ± 10.0	86.2 ± 9.3	81.2 ± 10.3	93.4 ± 15.3	102.6 ± 12.3	95.4 ± 15.1	<0.001	0.083	0.743
stdRR, ms	54.6 ± 16.1	69.5 ± 12.4	53.9 ± 15.8	61.0 ± 38.1	73.0 ± 46.0	60.4 ± 41.6	0.399	0.609	0.660
stdHR, beat/s	6.0 ± 1.5	8.3 ± 1.7	5.8 ± 1.5	7.8 ± 4.4	11.0 ± 5.4	8.0 ± 4.2	0.006	0.069	0.891
RMSSD, ms	42.5 ± 24.5	47.8 ± 16.7	40.6 ± 22.4	56.2 ± 57.7	62.1 ± 49	57.2 ± 61.9	0.176	0.980	0.747
pNN50, %	19.4 ± 18.6	21 ± 11.2	17.1 ± 16.7	27.7 ± 23.8	20.0 ± 16.7	19.7 ± 17.2	0.574	0.536	0.483
Time domain, nonlinear measures									
SD1, ms	30.1 ± 17.3	33.8 ± 11.8	28.7 ± 15.9	43.9 ± 43.1	40.6 ± 31.5	40.5 ± 43.8	0.130	0.936	0.693
SD2, ms	70 ± 19.6	91.7 ± 16.5	70 ± 18.1	72.2 ± 37	94.9 ± 56.5	73 ± 43.5	0.681	0.230	0.714
SD1/SD2	0.43 ± 0.22	0.37 ± 0.11	0.4 ± 0.13	0.55 ± 0.28	0.41 ± 0.19	0.5 ± 0.3	0.054	0.346	0.794

Frequency domain measures

LF (0.04-0.15 Hz),%	46.8 ± 17.3	34.5 ± 12.6	50.8 ± 14.4	32.1 ± 12.6	27.6 ± 11	39.2 ± 14.2	< 0.001	0.002	0.641
HF (0.15-0.40 Hz), %	28.7 ± 17.5	32.8 ± 17.2	25.1 ± 10.9	38 ± 18.2	32 ± 13.9	30.3 ± 16.2	0.071	0.456	0.401
LF/HF (ms ²)	2.28 ± 1.84	1.28 ± 0.58	2.66 ± 1.99	1.28 ± 1.18	1.07 ± 0.73	2.29 ± 2.48	0.008	0.020	0.424

MI-E: mechanical insufflation-exsufflation. n.u.: normalized units. stdRR: standard deviation of the selected RR intervals; stdHR: standard deviation of HR series; RMSSD: root mean square of differences of successive RR intervals; pNN50: percentage of differences between adjacent RR intervals that are >50msec; SD1 and SD2: the standard deviation of the Poincaré plot perpendicular and along the line of identity, respectively; LF: the power in low frequency band; HF: the power in high frequency band. Bold text formatting indicates statistical significance at $P < 0.050$ for main or interaction effects, as well as for post-hoc analysis of the factor *intervention phase* (reference level: pre-MI-E).

Table 2:**Table 2: Descriptive analysis of the studied samples.**

Variable	Control group (n = 10)	Case group (n = 28)	P-value
Pulmonary function test			
Maximal inspiratory pressure, cmH ₂ O	-106 ± 22	-56 ± 21	<0.001
Maximal expiratory pressure, cmH ₂ O	100 ± 18	42 ± 30	<0.001
Peak cough flow, L/s	311 ± 71	133 ± 45	<0.001
Thoracic expansion, m	0.06 ± 0.02	0.04 ± 0.01	0.004
Chest circumference			
Forced inspiration, m	0.92 ± 0.12	0.83 ± 0.14	0.096
Normal expiration, m	0.88 ± 0.12	0.80 ± 0.14	0.125
Forced expiration, m	0.86 ± 0.12	0.79 ± 0.14	0.152
Peripheral O ₂ saturation, %	98 ± 1	98 ± 1	0.659
Forced vital capacity (FVC)			
Measured, L	3.54 ± 0.84	1.75 ± 0.72	<0.001
Predicted, L	5.03 ± 1.17	3.23 ± 1.05	0.001
Predicted, %	71 ± 10	60 ± 28	0.089
Forced expiratory volume in 1 s (FEV ₁)			

Measured, L	3.08 ± 0.75	1.51 ± 0.63	<0.001
Predicted, L	3.96 ± 0.84	2.66 ± 0.68	0.001
Predicted, %	78 ± 10	60 ± 25	0.005
FEV ₁ /FVC			
Measured, %	87 ± 5	85 ± 14	0.639
Predicted, %	79 ± 2	81 ± 4	0.049
Body anthropometry and composition			
Total body mass, kg	63.1 ± 20.8	45.4 ± 16.6	0.030
Body stature, m	1.68 ± 0.10	1.56 ± 0.09	0.008
Body mass index, kg/m ²	22.0 ± 5.4	18.5 ± 5.5	0.099
Fat free mass, kg	42.5 ± 10.6	28.7 ± 6.5	0.002
Lean mass index, kg/m ²	14.9 ± 2.3	11.5 ± 2.0	0.001
Fat mass, kg	20.6 ± 11.3	19.4 ± 11.0	0.781
Fat mass, %	30.9 ± 7.8	35.9 ± 16.3	0.239
Fat mass index, kg/m ²	7.1 ± 3.4	7.5 ± 4.2	0.771

Table 3: Partial correlation coefficients (controlled for age) for assessment of the association of heart rate variability parameters with pulmonary function and body composition variables.

		<i>LF</i>	<i>HF</i>	<i>LF/HF</i>
Pulmonary function				
Thoracic expansion	Correlation	.383	.029	.204
	<i>P</i> (1-tailed)	.044	.883	.298
FVC	Correlation	.511	-.118	.277
	<i>P</i> (1-tailed)	.003	.520	.124
FEV ₁ measured	Correlation	.618	-.215	.370
	<i>P</i> (1-tailed)	<.001	.254	.044
FEV ₁ /FVC measured	Correlation	-.002	-.093	.056
	<i>P</i> (1-tailed)	.994	.624	.768
PI _{max}	Correlation	-.475	.245	-.348
	<i>P</i> (1-tailed)	.008	.191	.060
PE _{max}	Correlation	.462	-.323	.349
	<i>P</i> (1-tailed)	.010	.082	.058
Peak cough flow	Correlation	.534	-.296	.214
	<i>P</i> (1-tailed)	.002	.056	.240
Body composition				
Total body mass	Correlation	.193	-.002	.186
	<i>P</i> (1-tailed)	.281	.993	.300

Fat free mass	Correlation	.455	-.146	.290
	<i>P</i> (1-tailed)	.010	.433	.114
Fat mass	Correlation	-.035	.182	.011
	<i>P</i> (1-tailed)	.853	.328	.953
Fat percentage	Correlation	-.403	.382	-.270
	<i>P</i> (1-tailed)	.025	.034	.142

LF: the power in low frequency band; HF: the power in high frequency band; FVC: forced vital capacity; FEV1: forced expiratory volume in 1 s; PImax: maximal inspiratory pressure; PEmax: maximal expiratory pressure.

Carta de aceitação do Artigo submetido

----- Mensagem encaminhada -----

De: sara.moore@aacrc.org

Para: elainepazevedo@terra.com.br

CC: Assunto: Respiratory Care - Account Created in ScholarOne Manuscripts

Data: 21/10/2014 16h52min41s UTC

21-Oct-2014

Dear Elaine Azevedo:

A manuscript titled Mechanical insufflation-exsufflation reduces the sympathovagal activity in children with Duchenne's muscular dystrophy: A controlled, cross-sectional study (RC-03834) has been submitted by Prof. Elaine Azevedo to Respiratory Care.

You are listed as a co-author for this manuscript. The online peer-review system, ScholarOne Manuscripts, automatically creates a user account for you. Your USER ID and PASSWORD for your account is as follows:

Site URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/rcare>

USER ID: elainepazevedo@terra.com.br

PASSWORD:

To enter your account, please do the following:

1. Go to: <http://mc.manuscriptcentral.com/rcare>
2. Log in using this information:

Your USER ID is elainepazevedo@terra.com.br

Your case-sensitive PASSWORD is hnby29yr

You can use the above USER ID and PASSWORD to log in to the site and check the status of papers you have authored/co-authored. This password is case-sensitive and temporary. Please log in to <http://mc.manuscriptcentral.com/rcare> to update your account information and change your password.

If you are also interested in joining our reviewer pool, when you get to the page "User ID & Password," choose the categories in which you feel comfortable reviewing. It is a fairly intuitive process. When you have finished editing your account, please respond to this email, and we will grant you permission for the role of reviewer in ScholarOne Manuscripts. Your name will then appear in the list of possible reviewers for the next submission; the editor assigns reviewers from this list. (For example, if you choose "Mechanical Ventilation" as one of your categories, your name will appear in the list of potential reviewer for the next paper on MV.)

Any questions, please reply to this email and we will try to help.

Thank you for your participation.

Sincerely,

Considerações finais

Tendo em vista a alta prevalência de infecções pulmonares, a ineficácia da tosse e as manifestações cardíacas nos pacientes portadores da Distrofia Muscular de Duchenne, faz-se necessária avaliação rigorosa individual da função respiratória com a determinação do momento exato para indicação dos recursos terapêuticos a serem utilizados, assim como, das repercussões das intervenções fisioterapêuticas. A análise da composição corporal é fundamental para traçar o perfil clínico do paciente e auxiliar no plano terapêutico, podendo ser utilizados diversos métodos de análise, dentre eles, a Bioimpedância que foi utilizada no presente estudo. Em decorrência da fraqueza muscular resultando na ineficácia da tosse e, conseqüentemente, acúmulo de secreções, é imprescindível o uso da técnica de tosse assistida que pode ser realizada manual ou mecanicamente. A tosse mecanicamente assistida, realizada através de insuflação-exsuflação mecânica (MI-E), vem sendo amplamente utilizada nessa população sendo importante estabelecer as repercussões dessa manobra. Uma vez que as complicações cardíacas estão presentes, com a evolução do quadro clínico de pacientes com DMD, a compreensão acerca dos efeitos das técnicas utilizadas sobre o sistema cardiovascular, possibilitará que seja estabelecida a segurança da manobra de tosse.

Os resultados deste estudo, considerados representativos para os pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne, demonstram que há redução transitória na atividade simpática e vagal, durante a realização da técnica, e que, posteriormente, essas variáveis retornam aos valores basais observados nessa população. Esses resultados sugerem que MI-E pode ser considerada segura para pacientes com DMD sendo importantes novos estudos que avaliem os efeitos de longo prazo sobre a função autonômica do coração. Os estudos relacionados à abordagem terapêutica na DMD devem buscar estabelecer os efeitos clínicos das técnicas utilizadas, visando, adicionalmente, conhecer as repercussões sobre a morbidade e mortalidade e sobre a qualidade de vida.

Referências

Álvares S. Manifestações Cardíacas nas Doenças Neuromusculares, **Revista do Hospital de Crianças Maria Pia**, vol. XIX, n.º 2, 2010.

Barbosa B; Filho B; Cordovil I. Efeito da respiração oscilatória sobre a variabilidade dos intervalos RR e sua importância prognóstica em indivíduos com disfunção sistólica global do ventrículo esquerdo. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, 2003; 80(5): 551-557.

Barbosa EC, Barbosa PRB, Bomfim AS, Boghossian SHC, Ribeiro RL, Veloso HH, Ginefra P. Eletrocardiograma de Alta Resolução: fundamentos e metodologia. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOCERJ)** – 2004.

Berlit P, Lutzman D, Kuhn C, Leweling H. Bioelectric impedance analysis: method for diagnosis and follow-up of muscular dystrophies. **Proceedings VII International Congress on Neuromuscular Diseases**, 16-22 September, 1990; Munich. Springer Netherlands; 1990.

Bezerra PP, Borges APO, Brunherotti MAA, Treino muscular respiratório em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne, **Revista de Neurociências** 2010;18(4):491-497.

Borges DM, Moraes SR, Rezende C. Distrofia Muscular de Duchenne: Diagnóstico e Tratamento, **NewsLab** - edição 101 – 2010, 128-132.

Brito MF; Moreira GA; Pradella-Hallinan M; Tufik S., Empilhamento de ar e compressão torácica aumentam o pico de fluxo da tosse em pacientes com distrofia muscular de Duchenne. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, 2009; 35(10): 973-979.

Brunetto AF, Roseguini BT, Silva BM, Hirai DM, Guedes DP. Limiar ventilatório e variabilidade de frequência cardíaca em adolescentes. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, 2005; 11(1):22-27.

Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, McDonald C, Pandya S, Poysky J, Shapiro F, Tomezsko J, Constantin C,. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and

psychosocial management. **The Lancet Neurology**, Volume 9, Issue 1, Pages 77 - 93, January 2010.

Carbonero FC, Zago GM, Campo D., Tecnologia Assistiva na Distrofia Muscular de Duchenne: Aplicabilidade e Benefícios. **Revista de Neurociências**, 2012;20(1):109-116.

Caromano, FA Características do portador de distrofia muscular de Duchenne (DMD): revisão. **Arquivo de Ciências da Saúde** 1999; 3(3):211-218.

Caromano FA, Gomes ALO, Pinto AN, Góes ER, Hirouse LN, Assis SMB, Carvalho EV. Correlação entre massa de gordura corporal, força muscular, pressões respiratórias máximas e função na Distrofia Muscular de Duchenne. **Conscientiae Saúde**, 2010; 9(3):423-429.

Costa D, Gonçalves HA, Lima LP, Ike D, Cancelliero KM, Montebelo MIL, Novos valores de referência para pressões respiratórias máximas na população brasileira, **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. 2010; 36(3):306-312

Costa MF, Feitosa-Santana C, Lago M, Zatz M, Ventura, DF. Aspectos da visão de cores em Distrofia Muscular de Duchenne. In: 2006 **Reunião Anual da Associação de Pesquisa em Visão e Oftalmologia**, 2006.

Costa JLV, Amaral LR, Neto MACA, Silva LTT, Araújo TTD, Alcântara EC. Saturação periférica de oxigênio em adultos com diferentes cores de esmaltes de unha, **ASSOBRAFIR Ciência**, 2011 Dez; 2(2):37-46.

DeAngelis K, Santos MSB, Irigoyen MCL, Sistema Nervoso Autônomo e Doença Cardiovascular, **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul** - Ano XIII 03Set/Out/Nov/Dez2004

Dias, CM. **Tratamento Fisioterapêutico no Paciente Clínico - Doenças Neuromusculares**. In: George Jerre Vieira Sarmiento; Joaquim Minuzzo Vega; Newton Sergio Lopes. (Org.). **Fisioterapia em UTI**. São Paulo: Atheneu, 2010, 477-497.

Fachardo GA, Carvalho SCP, DFM Vitorino. Tratamento hidroterápico na Distrofia Muscular de Duchenne: Relato de um caso. **Revista Neurociências** 2004; 12(4): 217-221.

Faria ICB, Abate AK, Rezende IMO, Silva IMM, Ávila TRO. Avaliação da Capacidade Inspiratória em Crianças com Distrofia Muscular Progressiva, **Revista Fisioterapia em Movimento**, 2008; 21:57-63.

Faria ICB, Dalmonch RM, Função Respiratória e Mecanismo da Tosse na Distrofia Muscular de Duchenne, **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, 2009; 22(2):113-119.

Fernandes NA, Troise DC, Fávero FM, Fontes SV, Oliveira ASB. A Importância das Órteses de Membros Inferiores na Distrofia Muscular de Duchenne – Revisão. **Revista de Neurociências** 2012; in press.

Freitas FS, Parreira VF, Ibiapina CC. Aplicação clínica do pico de fluxo da tosse: uma revisão de literatura. **Fisioter. Mov.**, Curitiba, v. 23, n. 3, p. 495-502, jul./set. 2010.

Frezza, RM; Silva, SRN; Fagundes, SL. Atualização do tratamento fisioterapêutico no tratamento das distrofias musculares de Duchenne e de Becker. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, 2005; 18(1):41-49.

Garcia Júnior A, Caromano FA, Contesini AM, Escorcio R; Fernandes LAY.; João SMA. Toracometria em crianças com Distrofia Muscular de Duchenne - expansão do método. **Brazilian Journal of Physical Therapy**. 2013, 17(1): 1-8.

Gomes ALO, Pinto AN, Góes ER, Hirosue LN, Peixoto BO, Caromano FA, Assis SMB. Desempenho motor e funcional na Distrofia Muscular de Duchenne: estudo de um caso. **Journal of Health Sciences Institute**, 2011; 29(2):131-135.

Gonçalves MR, Barbosa RCGA, Fisioterapia Respiratória e Ventilação Não Invasiva das Doenças Neuromusculares, **PROFISIO**. 2012; 2(3): 133-166.

Hallum, A. Doenças Neuromusculares. In: UMPHRED, D.A. (Org.). **Reabilitação Neurológica**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2004. p. 384–436.

Inoue M, Kazuhiro M, Hayabuchi Y, Tatara K, Kagami S. Autonomic function in patients with Duchenne muscular dystrophy. **Pediatrics International**. 2009, 51:33-40.

ISAK – International Society for the Advancement of Kinanthropometry. **International Standards for Anthropometric Assessment**. Australia: ISAK, 2001.

Júnior ASM, Moreira HG, Daher MT. Variabilidade da frequência cardíaca em hipertensos, **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2004; 83(2):165-168.

Kang SW, Yeoun-Seung Kang, Hong-Seok Sohn, Jung-Hyun Park, and Jae-Ho Moon, Respiratory Muscle Strength and Cough Capacity in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy, **Yonsei Medical Journal**, 2006, 47(2), 184:190.

Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, et al. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. **American Review of Respiratory Disease** 1983; 127:725–734.

Langer AL, Manuseio Ventilatório nas Doenças Neuromusculares, **J Pediatr** (Rio J), 2003.

Marães VRFS. Frequência cardíaca e sua variabilidade: análises e aplicações. **Revista Andaluza de Medicina del Deporte** 2010; 3(1):33-42.

Mariano WS, Sevilha RCCC, Souto A. Aspectos genéticos, fisiológicos e clínicos de um paciente com Distrofia Muscular de Duchenne, **Revista Ensaios e Ciência - Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**, Vol. XIII, Nº. 1, Ano 2009, pp. 107-123.

Melo APF, Carvalho FA Efeitos da fisioterapia respiratória na Distrofia Muscular de Duchenne - Relato de Caso. **Revista Neurociências** 2011;19(4):686-693.

Miske LJ, Hickey EM, Kolb SM, Weiner DJ, Panitch HB. Use of the mechanical inextufflator in pediatric patients with neuromuscular disease and impaired cough. **Chest**, 2004; 125(4):1406-1412.

Mochizuki H, Okahashi S, Ugawa Y, Tamura T, Suzuki M, Miyatake S, Shigeyama T, Ogata K, and Kawai M, Heart Rate Variability and Hypercapnia in Duchenne Muscular Dystrophy, **Inter Med**, 2008; 47:1893-1897.

Moreira ASS, Araújo APQC. Não reconhecimento dos sintomas iniciais na atenção primária e a demora no diagnóstico da Distrofia Muscular de Duchenne. **Revista Brasileira de Neurolologia**, 2009; 45(3): 39-43.

Oliveira DJ, Gomes MED, Guimarães HN, Aguirre LA, Síntese de sinais de variabilidade da frequência cardíaca baseada em modelagem não-linear, **Revista Brasileira de Engenharia Biomédica**, v. 22, n. 1, p. 51-62, abril 2006.

Pantoni CBF; Reis MS; Martins LEB; Catai AM; Costa D; Borghi-Silva A, Estudo da modulação autonômica da frequência cardíaca em repouso de pacientes idosos com doença pulmonar obstrutiva crônica, **Revista Brasileira de Fisioterapia**. 2007; 11(1):35-41.

Paschoal MA, Petrelluzzi KFS, Gonçalves NVO. Estudo da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. **Revista Ciências Médicas**. 2002; 11(1):27-37.

Paschoal IA, Villalba WO, Pereira MC, Insuficiência Respiratória Crônica nas Doenças Neuromusculares: Diagnóstico e Tratamento, **Jornal Brasileiro Pneumologia**, 2007; 33(1):81-92.

Paschoal IA. Mais do que bons pulmões! **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, 2009; 35(10): 947-948.

Pena FF, Rosolém FC, Alpino AMS. Contribuição da Fisioterapia para o bem-estar e a participação de dois alunos com Distrofia Muscular de Duchenne no ensino regular. **Revista Brasileira de Educação Especial** 2008;14(3):447-462.

Pereira CAC, Consenso sobre espirometria, **Jornal de Pneumologia** 22(3) 1996.

Pereira CAC, Espirometria, **Jornal de Pneumologia** 28(Supl 3) – outubro de 2002.

Rabito EI, Vannucchi GB, Suen VMM, Castilho Neto LL, Marchini JS. Weight and height prediction of immobilized patients. **Rev Nutr.**2006; 19 (6):655-661.

Ramos FAB, Ordonho MC, Pinto TCVR, Lima CA, Vasconcelos CR, Silva DAL. Avaliação da força muscular respiratória e do *peak flow* em pacientes com distrofia muscular do tipo Duchenne submetidos à ventilação não invasiva e à hidroterapia. **Pulmão RJ**; 2008; 17(2-4):81-86.

Rassi FJ. Compreendendo melhor as medidas de análise da variabilidade da frequência cardíaca. **Diagnósticos em Cardiologia**, Ano 6 – n.º 20, 2007.

Reed UC. **Doenças Neuromusculares**. Jornal de Pediatria, 2002; 78:S89-S103.

Fonseca JG; Machado MJF; FERRAZ CLMS. Distrofia Muscular de Duchenne: complicações respiratórias e seu tratamento. **Revista Ciência Médica**, 2007; 16(2): 109-120.

Reis MS, Deus AP, Simões RP, Aniceto IAV, Catai AM, Silva AB. Controle autônomo da frequência cardíaca de pacientes com doenças cardiorrespiratórias crônicas e indivíduos em repouso e durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, 2010; 14(2):106-113.

Rezende FAC, Rosado LEFPL, Franceschini SCC, Rosado GP, Ribeiro RCL. Avaliação da aplicabilidade de fórmulas preditivas de peso e estatura em homens adultos. **Rev Nutr.** 2009;22(4): 443-451.

Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. **Fundamentos de Robbins: patologia estrutural e funcional**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

Rowland, LP. **Tratado de Neurologia** – Merrit. 10ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

Ruchkys VC, Dias RM, Sakurai E, Camargos PAM, Acurácia de medidores do pico do fluxo expiratório (peak-flow) da marca MiniWright, **Jornal de Pediatria**, 2000; 76(6): 447-452.

Santa Maria NN, Zanelli EM, Silva MB, Asa SKP, Fávero FM, Fukujima MM, Oliveira AB, Fontes SV. Testes Utilizados para Avaliação Respiratória nas Doenças Neuromusculares, **Revista Neurociências** v15, n1 - jan/mar, 2007

Santos CMT; Pereira CU; Moraes AA; Santos EAS; Monteiro JTS. A prática clínica em doenças reumáticas - Distrofia Muscular de Duchenne. **Revista Brasileira de Medicina**, 611:615.

Santos MAB, Costa FA, Travessa AF, Bombig MTN, Fonseca FH, Filho BL, et al. Distrofia muscular de Duchenne: análise eletrocardiográfica de 131 Pacientes. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia** 2010;94(5):620-4.

Sousa RCM, Dias CM, Costa SO, Ferreira AS, Souza CPV, Araújo APQC, Mainenti MRM. Composição corporal e expansão torácica em indivíduos que vivem e convivem com atrofia muscular espinhal tipo II e III. **Journal of Human Growth and Development** 2013; 23(2): 1-00.

Suárez AA, Pessolano FA, Monteiro SG, Ferryra G, Capria ME, Mesa L, et al. 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;81(7):506-11.

Thompson MW, WILLARD HF, MCINNES RR. **Thompson & Thompson genética médica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

Vianna; José Correia de Vasconcellos, TSA; Raquel Vasconcelos de Souza; Sidney Umakoshi. Anestesia em Paciente com Distrofia Muscular de Duchenne. Relato de Caso, **Revista Brasileira de Anestesiologia**, 2003, 53(3):392–395.

Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF, Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular** 2009; 24(2): 205-217.

Vilozni D, Barker M, Jellouschek H, Heimann G, Blau H. An interactive computer-animated system (SpiroGame) facilitates spirometry in preschool children. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. 2001;164(12):2200-2205.

Yamaguti WPS, Alves LA, Kauss IAM, Galvan CCR, Brunetto AF. Comparação entre a Pressão Inspiratória Máxima Medida pelo Método da Válvula Unidirecional e pelo Convencional em Pacientes Submetidos ao Processo de Desmame da Ventilação Mecânica Invasiva, **RBTI - Revista Brasileira Terapia Intensiva**, 2004;16(3).

Zats M. A biologia molecular contribuindo para a compreensão e a prevenção das doenças hereditárias. Importância do Aconselhamento Genético na Distrofia Muscular de Duchenne, **Revista Ciência e Saúde Coletiva**, 2002; 7(1):85-99.

Apêndice 1 – Termos de consentimento livre e esclarecido



Centro Universitário Augusto Motta
Pró-reitoria de Pós-Graduação
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação

ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PORTADORES DE DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

Nome do Voluntário: _____

AUTORIZAÇÃO:

Seu filho (a) está sendo convidado a participar de um estudo sobre fisioterapia respiratória. Este estudo tem o objetivo de ampliar o conhecimento sobre algumas funções pulmonares presentes em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne, assim aprofundaremos nossos conhecimentos para que possamos contribuir para ampliar as pesquisas envolvidas nessa doença.

O estudo será realizado no Laboratório de Desempenho dos Sistemas Cardiovascular e Respiratório, pertencente ao Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM), onde serão avaliadas as funções do pulmão e do coração, através de alguns aparelhos utilizados de rotina na fisioterapia.

OBJETIVO DO ESTUDO

Não existe um estudo que compare os efeitos cardíacos das técnicas de fisioterapia que são frequentemente utilizadas, esse estudo tem como objetivos avaliar a função pulmonar, avaliar a variação dos batimentos cardíacos, durante a utilização da técnica de Fisioterapia de auxílio da tosse, e identificar a composição corporal em relação ao peso, altura e quantidade de gordura desses pacientes.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Se você autorizar a participação do seu filho, ele iniciará o exercício de fisioterapia proposto. Em primeiro lugar ele fará uma série de medidas para avaliar a quantidade de ar que ele consegue respirar e quanto ele consegue tossir. Para isso, ele terá que soprar em bucal que será ligado ao aparelho de medida. Em seguida, uma máscara será adaptada à face e conectada a uma máquina de tosse que encherá os pulmões com uma determinada quantidade de ar, e em seguida fará um vácuo. Na sequência, será feito registro do eletrocardiograma, para registrar os batimentos do coração, através de eletrodos que serão colocados no peito. Esse registro será feito por 5 minutos antes da realização do exercício, 10 minutos durante a realização do exercício com a máquina de tosse e por 5 minutos após a realização da manobra. As medidas serão feitas na posição sentada. Além disso, seu filho será pesado e submetido a medidas de algumas partes do corpo com fita métrica. Sua composição corporal será verificada com a

técnica da bioimpedância que consiste na colocação de eletrodos nos braços e pernas pelos quais passa uma corrente imperceptível e indolor.

RISCOS

Todo o atendimento será supervisionado por um fisioterapeuta. Não há riscos conhecidos ou relatados sobre a aplicação dos testes.

BENEFÍCIOS

Sua participação neste projeto irá ajudar na compreensão dos efeitos das técnicas de fisioterapia e ajudará a selecionar a melhor maneira de realizá-las.

CARÁTER CONFIDENCIAL DOS REGISTROS

Além da equipe de saúde que avaliará seu filho, seus registros poderão ser consultados pelo Comitê de Ética da UNISUAM e pela equipe de pesquisadores envolvidos. Seu nome não será revelado ainda que informações de seu registro médico sejam utilizadas para propósitos educativos ou de publicação, que ocorrerão independentemente dos resultados obtidos.

CUSTOS (Ressarcimento e indenização)

Não haverá qualquer custo ou forma de pagamento para o paciente pela sua participação no estudo.

BASES DA PARTICIPAÇÃO

É importante que você saiba que a participação neste estudo é completamente voluntária e que você pode recusar-se a participar ou interromper sua participação a qualquer momento sem penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Em caso de você decidir interromper a participação no estudo, a equipe assistente deve ser comunicada e a coleta de amostras para os exames relativos ao estudo será imediatamente interrompida.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

Nós estimulamos a você ou seus familiares a fazer perguntas a qualquer momento do estudo. Neste caso, por favor, ligue para a Dra. Cristina Márcia Dias - Fisioterapeuta no telefone (21) 9122.9368 ou (21) 3868.5063 ou para a Dra. Elaine Aparecida Pedrozo Azevedo – Fisioterapeuta no telefone (21) 7838.4192 ou (21) 9638.6800.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO E ASSINATURA

Eu, _____, responsável pelo paciente
_____, declaro que concordo que o mesmo participe do estudo.

Declaro que li todas as informações contidas no termo de consentimento livre e esclarecido, tive a oportunidade de fazer perguntas e de pensar sobre os esclarecimentos que me foram dados. Entendi que a qualquer momento posso desistir de participar do estudo, e que a minha participação ou do paciente em questão é voluntária.

Eu recebi uma cópia assinada deste formulário de consentimento.

(Assinatura do Responsável)

____ / ____ / ____
dia mês ano

(Nome do Paciente)

(Assinatura de Testemunha, se necessário)

____ / ____ / ____
dia mês ano

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes.

TERMO DE ASSENTIMENTO PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Centro Universitário Augusto Motta
Pró-reitoria de Pós-Graduação
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação

**ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM
PORTADORES DE DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE**

Nome do Voluntário: _____

Você está sendo convidado a participar de um estudo sobre avaliação da respiração em crianças e adolescentes maiores de 5 anos de idade. Você está sendo convidado a responder algumas perguntas sobre seu nome, idade e sexo e a realizar testes de soprar e tossir para análise respiratória, através de alguns aparelhos utilizados de rotina na fisioterapia. Durante a avaliação, uma máscara será adaptada à sua face e conectada a um aparelho chamado máquina de tosse que encherá seus pulmões com uma quantidade de ar, e depois fará um vácuo que produzirá tosse. Em seguida, será feito registro do batimento do seu coração, através de eletrodos que serão colocados no seu peito. Esse registro será feito por 5 minutos antes da realização do exercício, 10 minutos durante a realização da manobra de tosse e por 5 minutos após a realização da manobra. As medidas serão feitas na posição sentada. Além disso, você será pesado e submetido a medidas de algumas partes do corpo com fita métrica. Sua composição corporal será verificada com a técnica da bioimpedância que consiste na colocação de eletrodos nos braços e pernas pelos quais passa uma corrente imperceptível e indolor.

A sua participação neste estudo poderá ajudar a melhorar o tratamento de crianças e adolescentes com doenças neuromusculares.

Você não precisa participar da pesquisa se não quiser. É você quem decide. Se decidir não participar é seu direito e nada mudará em seu tratamento de saúde. Até mesmo se disser “sim” agora, poderá mudar de ideia depois, sem nenhum problema. Você poderá fazer perguntas sobre este estudo a qualquer momento.

Não falaremos para outras pessoas que você está nesta pesquisa e também não mostraremos suas respostas para pessoa que não trabalhe na pesquisa.

Fisioterapeuta: Elaine Aparecida Pedrozo Azevêdo Crefito2: 64.111F

Eu li e entendi que a pesquisa é sobre a avaliação respiratória de pessoas com doença neuromuscular e aceito participar deste estudo.

Nome da criança/adolescente: _____

Assinatura: _____

Assinatura do responsável: _____

Assinatura da pesquisadora: _____

Data: ____/____/____

Apêndice 2 – Fichas de avaliação



Centro Universitário Augusto Motta
Pró-reitoria de Pós-Graduação
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação

Nº _____

DATA AVALIAÇÃO: ____ / ____ / 2012.

Paciente:		Nasc.: ____ / ____ / ____	
Responsável:			
Tel. Resid.: ()		Tel. Cel.: ()	
Escolaridade:		Cidade:	
Endereço:			
Estatura (cm)		Envergadura (cm)	
Escoliose: SIM () NÃO ()		Peso (Kg)	IMC:
Estado funcional atual:	Incapaz de sentar () Senta mas não anda ()		
	Anda () Cadeirante () desde de _____		
QUESTIONÁRIO			
1 - Apresentou algum evento respiratório (gripe) nas últimas 2 semanas? SIM () NÃO ()			
2 – Realizou algum exame de avaliação da função respiratória? SIM () NÃO ()			
Espirometria ()		Polissonografia ()	
3 – Realizou algum exame de avaliação radiológica? SIM () NÃO ()			
Radiografia de tórax ()		Radiografia panorâmica da coluna ()	
4 – Atualmente faz uso de equipamentos para auxílio da respiração e/ou para tossir?			
SIM () NÃO ()		Ventilação não invasiva () Aparelho de Tosse ()	
5 – Vacinas antigripal e/ou antipneumocócica:			
Recomendada mas não feita ()		Feita este ano () Não recomendada ()	
6 – Internou-se nos últimos meses? SIM () NÃO ()			

Há quantos meses atrás? _____	Tempo de hospitalização: _____
7 – Realiza Fisioterapia? SIM () NÃO () Respiratória () Motora () Hidroterapia ()	
8 – Consegue dormir bem à noite? SIM () NÃO () Faz uso de quantos travesseiros? _____	
9 – Medicamentos em uso:	
10 – Data do último Ecocardiograma: _____ / _____ / _____. Resultado: FE:	



Centro Universitário Augusto Motta
Pró-reitoria de Pós-Graduação
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação

VARIÁVEIS:	SENTADO		
	1 ^a coleta	2 ^a coleta	3 ^a coleta
SpO ₂ (%)			
FC (bpm)			
Pimáx (cmH ₂ O)			
Pemáx (cmH ₂ O)			
CV (mL)			
CIM (L)			
PFE (L/s)			
PFT (L/s)			
PFT A (L/s)			

ESPIROMETRIA			
PARÂMETROS	MEDIDA	PREDITO	% PREDITO
CVF (L)			
VEF1			
VEF1/CVF (L)			
PFE			

VARIÁVEIS:	DEITADO		
	1 ^a coleta	2 ^a coleta	3 ^a coleta
CV (mL)			



Coleta de Dados de Composição Corporal (Laboratório LAMH)

Análise da Composição Corporal - BIA e Perimetria

Ficha para coleta de dados - Projeto Doenças Neuromusculares

Dados Gerais			
Nome: _____			
Data	_____	Hora:	_____
Idade:	_____	MCT:	_____
Estatura:	_____	Semi-enverg:	_____
Medicamentos últimos 7 dias: _____			
Hora da última refeição: _____			
Avaliador (a): _____			

Resultados	
Resistência: _____	Reatância: _____

Perimetria (cm)	
Exp. Normal:	_____
Insp. Profunda:	_____
Exp. Forçada	_____

Anexo 1 – Carta de aprovação do comitê de ética em pesquisa



UNISUAM
COMMITÊ DE ÉTICA PARA A VIDA TODA

Sociedade Unificada de Ensino Augusto Motta
Centro Universitário Augusto Motta

PRÓ REITORIA DE PESQUISA E PÓS GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP UNISUAM

PARECER CONSUBSTANCIADO N.º. 027 /11

I - Identificação:

- CAAE - 0028.0.307.000-11
- Protocolo no. 027 / 11 – CEP

TÍTULO DO PROJETO: ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PORTADORES DE DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE E AMIOTROFIA ESPINHAL TIPO II E TIPO III

Pesquisador (a) Responsável: Cristina Márcia Dias

- Instituição onde se realizará: Centro Universitário Augusto Motta
- Data da apresentação ao CEP: 11/10/2011

II – Objetivos:

Objetivo Geral:

Avaliar os efeitos agudos da técnica de *air-stacking* sobre a variabilidade da frequência cardíaca e a composição corporal em portadores de Distrofia Muscular de Duchenne e de Amiotrofia Espinhal Tipo II e Tipo III.

Objetivos Específicos:

1. Avaliar a capacidade de insuflação máxima (CIM) em portadores de Distrofia Muscular de Duchenne e de Amiotrofia Espinhal Tipo II e Tipo III.
2. Comparar os efeitos da técnica de *air-stacking* sobre a variabilidade da frequência cardíaca nas posturas sentada e decúbito dorsal.
3. Quantificar a composição corporal através da análise de bioimpedância elétrica de pacientes com doenças neuromusculares;
4. Verificar o nível de gordura corporal através do índice de adiposidade corporal (IAC) de pacientes com doenças neuromusculares;
5. Verificar a existência de associação entre o percentual de gordura medido pela bioimpedância elétrica e o IAC em pacientes com doenças neuromusculares.
6. Avaliar a variação da expansão torácica, através da perimetria, em pacientes com doenças neuromusculares, correlacionando com os dados da espirometria.

III – Sumário do Projeto:

Descrição do projeto: A disfunção autonômica tem sido descrita em portadores de Distrofia Muscular de Duchenne, sendo observado que as miocardiopatias são

determinantes da causa de morte em pacientes com maior sobrevida por controle das complicações respiratórias. Em relação à Amiotrofia Espinhal, não há estudos avaliando a função autonômica do coração.

As técnicas para tratamento das alterações ventilatórias têm sido amplamente utilizadas nessa população, no entanto, os efeitos dessas técnicas sobre o controle autonômico do coração ainda são desconhecidos. Dessa forma, a avaliação da VFC durante a realização da manobra de *air-stacking* poderia trazer contribuições importantes para a abordagem terapêutica desses pacientes, assim como, para estabelecer os riscos relacionados à aplicação da técnica. O conhecimento da composição corporal possibilitará a identificação de fatores que possam influenciar as funções respiratória e cardiovascular.

- **Caracterização da amostra:** Os pacientes serão recrutados no ambulatório de pediatria do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG) da Universidade Federal do Rio de Janeiro e serão eleitos para participação no estudo de acordo com os critérios de inclusão e exclusão abaixo descritos:
- **Critérios de Inclusão:** crianças com diagnóstico confirmado de Distrofia Muscular de Duchenne e Amiotrofia Espinhal Tipo I e Tipo II, com idade superior a 5 anos.
- **Critérios de Exclusão:** pacientes com quadro respiratório agudo no período de duas semanas antes da coleta de dados, pacientes portadores de marca-passo, pacientes com implantes metálicos e o não consentimento dos responsáveis em participar do estudo frente ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

IV – Parecer do CEP: **APROVADO**

V - Data de reunião: 14/12/2011


 Profa. Miriam Mainenti
 Coordenadora CEP UNISUAM
 CREF: 012674-G/RJ

Profa. Miriam Raquel Meira Mainenti
 Coordenadora do Comitê de Ética em pesquisa
 CEP - UNISUAM