

**CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE FISIOTERAPIA**

**MARIA EDUARDA ANDRADE DOS SANTOS
MIRELLA VANESSA GOMES DA SILVA**

**EFETIVIDADE DA VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA NA HIPOVENTILAÇÃO NOTURNA,
SOBREVIDA E FUNÇÃO PULMONAR EM PACIENTES COM ESCLEROSE LATERAL
AMIOTRÓFICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**RECIFE
2022**

**MARIA EDUARDA ANDRADE DOS SANTOS
MIRELLA VANESSA GOMES DA SILVA**

**EFETIVIDADE DA VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA NA HIPOVENTILAÇÃO NOTURNA,
SOBREVIDA E FUNÇÃO PULMONAR EM PACIENTES COM ESCLEROSE LATERAL
AMIOTRÓFICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Disciplina TCC II do Curso de Fisioterapia do Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Orientador(a): Prof. Ma. Mabelle Gomes de Oliveira Cavalcanti

RECIFE
2022

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 1745.

S237e Santos, Maria Eduarda Andrade dos
Efetividade da ventilação não invasiva na hipoventilação noturna,
sobrevida e função pulmonar em pacientes com esclerose lateral
amiotrófica: uma revisão integrativa. / Maria Eduarda Andrade dos Santos,
Mirella Vanessa Gomes da Silva. Recife: O Autor, 2022.
30 p.

Orientador(a): Prof. Ma. Mabelle Gomes de Oliveira Cavalcanti.

Trabalho De Conclusão De Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – Unibra. Bacharelado em Fisioterapia, 2022.

Inclui Referências.

1. Esclerose lateral. 2. Ventilação não invasiva. 3. Hipoventilação. I. Silva,
Mirella Vanessa Gomes da. II. Centro Universitário Brasileiro - Unibra. III.
Título.

CDU: 615.8

Dedicamos este trabalho a nós mesmas, pela coragem e persistência em ir até o fim.

AGRADECIMENTOS

Eu, Maria Eduarda, gostaria primeiramente de agradecer a Deus, por ter me mantido firme e com saúde durante esse projeto de pesquisa. Sou muito grata aos meus pais e ao meu noivo que sempre estiveram ao meu lado me apoiando ao longo de toda minha trajetória. Agradeço a orientadora, Mabelle Cavalcanti, por aceitar a conduzir o nosso trabalho. Agradeço a minha amiga, Mirella Vanessa, com quem convivi durante todo o curso, pelo companheirismo e pela troca de experiências que me permitiram crescer. Agradeço pelos ensinamentos de cada professor que passou por minha trajetória acadêmica, que de alguma forma fizeram diferença na minha vida.

Eu, Mirella Vanessa, agradeço primeiramente a Deus, por me manter sempre de pé e me dar forças para prosseguir até aqui e não desistir em meio as dificuldades surgidas. Agradeço ao meu pai por toda dedicação para que eu conseguisse dar continuidade com a graduação, pela contribuição e suporte que me deu, apesar de hoje não está fisicamente ao meu lado, permanece presente em minha memória. Agradeço a minha mãe por todo apoio e por acreditar em mim. Agradeço também a nossa querida orientadora, Mabelle Cavalcanti, pelo auxílio, paciência e incentivo na produção deste trabalho. Também agradeço aos professores que agregaram conhecimento durante minha jornada acadêmica e por contribuírem para o meu crescimento pessoal e profissional. Agradeço a minha amiga Maria Eduarda, por toda troca e cumplicidade desde o início da faculdade.

“A vida é tão sutil às vezes, que você mal se nota caminhando pelas portas que um dia orou para que se abrissem.”

Scarllat Morais

RESUMO

Introdução: A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma disfunção neurodegenerativa que aflige os neurônios motores, manifesta-se principalmente com a redução da força muscular e capacidade física. A perda de força inicia-se nos músculos periféricos, com o avanço ocorre acometimento dos músculos respiratórios, podendo desenvolver um quadro de insuficiência respiratória (IR) que é a principal causa de morte na ELA. Apesar desta afecção não possuir cura, as diretrizes recomendam a utilização da ventilação não invasiva (VNI) como suporte respiratório objetivando uma maior sobrevida, reduzido a hipoventilação noturna em pacientes sem disfunção bulbar grave. **Objetivo:** Identificar as evidências sob o uso da VNI no aumento da sobrevida, redução de hipoventilação noturna e atenuação da função pulmonar em pacientes adultos com ELA não bulbar. **Delineamento Metodológico:** Trata-se de uma revisão de literatura, sem recorte temporal, através das bases de dados PubMed, BVS e Cochrane. Os descritores foram: Esclerose Lateral Amiotrófica, Desordens Neuromusculares, Ventilação Não Invasiva, Hipoventilação Noturna com o operador booleano AND. **Resultados:** Foram encontrados 42 artigos, 34 foram excluídos e 8 foram selecionados para o estudo. O levantamento de dados evidenciou que a sobrevida dos pacientes foi o desfecho mais avaliado entre os estudos, tendo como verificação o aumento da sobrevida com VNI, de acordo com o tempo e a frequência utilizada. **Discussão:** Quando a VNI é administrada de forma precoce, possui forte implicação no declínio das alterações no sistema respiratório e hipoventilação noturna nos pacientes com ELA não bulbar. **Considerações finais:** Sugere-se que a VNI possui impacto positivo em indivíduos com ELA quanto ao aumento da sobrevida, redução da hipoventilação noturna, seguido de melhora da função pulmonar. Contudo, é necessário mais estudo científico, para uma maior repercussão clínica e aumento do rigor metodológico.

Palavras-chave: Esclerose Lateral Amiotrófica; Ventilação Não Invasiva; Sobrevida; Hipoventilação Noturna.

RESUMO EM LÍNGUA ESTRANGEIRA

Introduction: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative dysfunction that afflicts motor neurons, and manifests itself mainly with the reduction of muscle strength and physical capacity. The loss of strength begins in the peripheral muscles, with the advancement occurs the involvement of the respiratory muscles, and may develop a picture of respiratory failure (RI), which is the main cause of death in ALS. Although there is no cure for this condition, the guidelines recommend the use of non-invasive ventilation (NIV) as ventilation support, aiming at greater survival and reducing nocturnal hypoventilation in patients without severe bulbar dysfunction. Objective: To identify the evidence on the use of NIV in increasing survival, reducing nocturnal hypoventilation and attenuating lung function in adult patients with non-bulbar ALS. Methodological Outline: This is a literature review, with no time frame, using PubMed, BVS and Cochrane databases. The descriptors were: Amyotrophic Lateral Sclerosis, Neuromuscular Disorders, Non-Invasive Ventilation, and Nocturnal Hypoventilation with the Boolean AND operator. Results: 42 articles were found, 34 were excluded and 8 were selected for the study. The data collection showed that patient survival was the most evaluated outcome among the studies, verifying the increase in survival with NIV, according to the time and frequency used. Discussion: When NIV is administered early, it has a strong implication in the decline of changes in the respiratory system and nocturnal hypoventilation in patients with non-bulbar ALS. Final considerations: It is suggested that NIV has a positive impact on individuals with ALS in terms of increased survival and reduction of nocturnal hypoventilation, followed by improvement in lung function. However, more scientific study is needed for greater clinical repercussions and increased methodological rigor.

Keywords: Amyotrophic Lateral Sclerosis; Noninvasive Ventilation; Survival; Nocturnal Hypoventilation.

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 10 |
| 2 REFERENCIAL TEÓRICO..... | 12 |
| 2.1 Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)..... | 12 |
| 2.1.1 Etiologia e Patogênese..... | 12 |
| 2.1.2 Repercussões clínicas..... | 13 |
| 2.1.3 Diagnóstico..... | 14 |
| 2.2 Tratamento..... | 15 |
| 2.2.1 Tratamento Medicamentoso..... | 15 |
| 2.2.2 Ventilação não invasiva (VNI) na ELA..... | 15 |
| 2.2.3 Aumentos da Sobrevida Associada à VNI..... | 16 |
| 3 DELINEAMENTO METODOLÓGICO..... | 17 |
| 3.1 Desenho e período de estudo..... | 17 |
| 3.2 Identificação e seleção dos estudos..... | 17 |
| 3.3 Critérios de elegibilidade..... | 18 |
| 4 RESULTADOS..... | 19 |
| 5 DISCUSSÃO..... | 25 |
| 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 28 |
| REFERÊNCIAS..... | 29 |

1 INTRODUÇÃO

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa que aflige os neurônios motores do trato corticoespinal e bulbar, tendo como principais manifestações clínicas a redução progressiva da força muscular nos músculos periféricos com decadência nos músculos respiratórios (SANCHO *et al.*, 2019; ANDREWS *et al.*, 2017).

Apesar das buscas pelos mecanismos patogênicos, a etiologia da ELA ainda possui causa desconhecida. Grande parte dos casos de ELA são esporádicos, ou seja, ocorrem de forma rara ou inesperada, e em média de 10% dos casos são familiares por herança autossômica dominante (SCARICAMAZZA *et al.*, 2021).

Efetivamente as doenças neurodegenerativas atingem milhares de indivíduos em todo o mundo, e os prejuízos que ocorrem de forma progressiva associados à perda neuronal apresentam consequências graves no que diz respeito a saúde mental e física do paciente. Nos dias de hoje, a Organização Mundial de Saúde (OMS), calcula-se que 6,8 milhões de pessoas falecem a cada ano, decorrente das doenças neurológicas (RADUNOVIC *et al.*, 2017).

A evolução severa dos indícios da ELA resulta em incapacidade funcional e morte, e o tempo de sobrevivência desde o começo da sintomatologia é de 2 a 4 anos (ANDREWS *et al.*, 2017).

Dentre as causas predominantes de morte na ELA, incluem-se: a asfixia, embolia pulmonar, parada cardíaca, suicídio e a IR, sendo esta última a com maior gravidade e mais frequência (BURKHARDT *et al.*, 2017). A IR sucede quando ocorre o envolvimento dos neurônios motores respiratórios, que são inervados pelo diafragma e músculos da caixa torácica (ANDREWS *et al.*, 2017).

Ainda que a ELA seja considerada uma doença incurável, as diretrizes recomendam o uso da ventilação mecânica não invasiva (VNI) para o manejo dos sinais clínicos (BURKHARDT *et al.*, 2017). Atualmente acredita-se que a VNI tem aumentado a sobrevivência, melhorado a qualidade de vida e a mecânica respiratória, além de reduzir a hipoventilação noturna em pacientes com ELA sem disfunção bulbar grave (GEORGES *et al.*, 2014).

Neste cenário, a VNI é definida pela condução de suporte pressórico aos pulmões sem que seja necessário a utilização de vias aéreas artificiais, conseguindo ser oferecida

através de aparelhos portáteis ou por meio de ventiladores mecânicos, no modo BILEVEL (Pressão Positiva Bifásica nas Vias Aéreas), com o objetivo de aumentar a ventilação alveolar, reduzir o número de internações por infecções respiratórias, melhorar a capacidade pulmonar impedindo intubações precoces, reverter atelectasias, postergar traqueostomias, além de aumento na qualidade de vida (PRESTO *et al.*, 2017).

Para quantificar estas variações respiratórias, as pesquisas acerca da utilização da VNI na ELA demonstram: o equilíbrio ácido básico e as trocas gasosas, através da gasometria arterial de hipoventilação noturna ($PCO_2 > 45$ mmHg), através da oximetria, a Saturação Periférica de Oxigênio (SpO_2), como indicação da VNI nos pacientes com ELA no momento em que há uma diminuição de 50% do valor previsto na Capacidade Vital Forçada (CVF) (PRESTO *et al.*, 2017), por esse motivo, pontuam-se como parâmetros de indicação para começar o uso do suporte ventilatório: $P_{Imax} < -30$ cmH₂O ou $< 60\%$ do esperado, Capacidade vital $< 50\%$ do esperado, Pico de Fluxo Expiratório (PFE) < 270 L/min (BIASI *et al.*, 2013).

Contudo, existe uma escassez literária de estudos controlados e randomizados, comparando os efeitos da VNI sobre a qualidade de vida e sobrevida, estudos apontam que além do suporte ventilatório, algumas técnicas fisioterapêuticas de desobstrução e de expansão pulmonar podem ser empregadas com a finalidade de reduzir as intercorrências respiratórias destes pacientes, porém o número de estudos relacionados ao assunto é pequeno e ainda não há uma definição do momento correto para iniciar a terapia do suporte ventilatório.

Portanto, esta revisão integrativa tem por objetivo identificar as evidências científicas sob o uso da VNI como suporte de vida em pacientes com ELA não bulbar, seus incrementos sobre o aumento da sobrevida, redução da hipoventilação noturna e atenuação da função pulmonar.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)

A ELA foi descrita em 1869, por Jean Martin Charcot como sendo uma doença isolada do neurônio motor, no entanto com novas buscas de estudos, atualmente a ELA é considerada uma doença neurodegenerativa com envolvimento multissistêmico, e com diferença no aspecto clínico, genético ou neuropatológico da doença (MASRORI e DAMME, 2020).

A degradação dos neurônios motores superiores e inferiores presentes no córtex motor, na medula espinhal e nos núcleos do tronco encefálico é responsável pela fraqueza muscular progressiva. Apesar da ELA atingir com maior número o sistema motor, as manifestações extra motoras (alterações comportamentais, de execução e relacionados a linguagem) estão cada vez maiores, compondo 50% dos casos (MASRORI e DAMME, 2020).

A ELA normalmente inicia-se de modo focal, mas rapidamente se espalha para outras regiões do corpo, progredindo com insuficiência dos músculos respiratórios e causando limitação na sobrevivência, normalmente entre 2 a 5 anos após o início da doença (MASRORI e DAMME 2020).

2.1.1 Etiologia e Patogênese

Embora não haja uma causa específica para a ELA, acredita-se que seja ocasionada por uma combinação de agentes genéticos, ambientais e disfunção associada ao envelhecimento. A nível genético, mais de 20 genes com mutações de alto poder de efetividade estão interligados à doença, no que explica cerca de 15% dos pacientes. Por outro lado, em casos de variantes de mutações genéticas com baixo poder de efetividade podem contribuir para o risco de desenvolvimento da ELA. De modo geral, a carga hereditária da ELA é ampla e aumenta em familiares de primeiro grau (MASRORI e DAMME, 2020).

A ELA é caracterizada pela desconexão neuromuscular, encolhimento do axônio, seguido de morte das células. A TDP-43 é um componente que está associado em mais de 95% dos indivíduos com ELA. TDP-43 é uma proteína interligada ao ácido ribonucleico (RNA) e ao ácido desoxirribonucleico (DNA), com envolvimento em processos como a

transcrição, sazonalidade de micro RNA, transporte de RNA e preparo de grânulos de estresse. O TDP-43 possui localização nuclear, mas pode se deslocar para o citoplasma. A falha na localização do citoplasma, consequente de redução nuclear e acúmulo de proteínas citoplasmáticas, é uma marca relacionada a ELA (MASRORI e DAMME, 2020).

As vias moleculares são altamente associadas à patogênese da ELA, dentre essas vias destacam-se a imprecisão de proteostase, estimulação excessiva de receptores do neurotransmissor glutamato e substâncias similares, inflamação das células do sistema nervoso central (SNC), alterações da mitocôndria, estresse oxidativo, anomalia de oligodendrócitos, citoesqueleto, transporte do axônio e núcleo citoplasmático, consequente de distúrbio no metabolismo de RNA e reparação de DNA (MASRORI e DAMME, 2020).

2.1.2 Repercussões clínicas

A característica clínica mais predominante da ELA é a fraqueza muscular progressiva, seguido de atrofia, rigidez e câibras musculares, além de lentidão nos movimentos e fasciculações. Geralmente inicia-se com fraqueza muscular focal e se propaga para regiões adjacentes do corpo. Esse tipo de padrão é conciliável com a ampliação da patologia e manifestações neuroanatômicas nas regiões do córtex motor e da medula espinhal (WIJESEKERA e LEIGH, 2009).

A doença progride com atrofia nos músculos bulbares (ELA bulbar) dos membros superiores ou inferiores e fraqueza dos músculos distais unilateral (ELA espinhal). Quando tem o início nos membros inferiores, caracteristicamente o músculo tibial anterior é afetado primeiro que o músculo gastrocnêmio, e o músculo isquiotibial é afetado antes do músculo quadríceps. Já no membro superior o acometimento é mais frequente na mão dominante (MASRORI e DAMME, 2020). Cerca de dois terços das pessoas com ELA típica têm o aspecto espinhal da doença (clássica "Charcot ALS") (WIJESEKERA e LEIGH, 2009).

Difícilmente é perceptível que a atrofia muscular focal ocorra primeiro que a fraqueza, alguns indivíduos podem desenvolver paraparesia espástica e as fasciculações e câibras podem percorrer durante meses ou anos. O início da fraqueza muscular geralmente é

insidioso, e pode advir de exacerbação dos sintomas com o clima frio (MASRORI e DAMME, 2020).

Gradualmente, o membro atrofiado pode apresentar espasmos que afetam a mobilidade e amplitude de movimento dos membros superiores (MMSS) e membros inferiores (MMII). Durante o percurso final da doença, os pacientes podem apresentar “espasmos flexores”, caracterizado como contrações involuntárias que ocorrem devido à super ativação dos arcos flexores no membro espástico (WIJESEKERA e LEIGH 2009).

A ELA bulbar apresenta maior frequência com sintomas de disfagia e disartria (MASRORI e DAMME, 2020). Dificilmente, os indivíduos podem ter dificuldade em engolir líquidos e sólidos antes que o comprometimento da fala tenha sido notado. Além disso, a maior parte dos pacientes com sintomas bulbares desenvolvem salivação excessiva (sialorreia) devido à dificuldade em engolir saliva e fraqueza facial bilateral leve do tipo UMN (neurônio motor superior) que afeta a parte inferior da face. Sintomas “pseudobulbares”, como labilidade emocional e bocejos excessivos, são observados em um número considerável de conjunções. Os sintomas nos membros podem ocorrer simultaneamente com os sintomas bulbares e, possivelmente dentro de 1 a 2 anos (WIJESEKERA e LEIGH, 2009).

Cerca de 5% dos casos de ELA demonstram fraqueza respiratória, fraqueza nos membros e disfunção bulbar. Estes pacientes expõem sintomas de hipoventilação noturna ou IR do tipo 2, como ortopneia, dispneia, distúrbios do sono, sonolência diurna excessiva, dores de cabeça matinais, anorexia, irritabilidade ou alterações de humor e diminuição da concentração (WIJESEKERA e LEIGH, 2009).

Em 1999, foi comprovado que a complicação por IR secundária se dá ao mau funcionamento do diafragma, no que resulta em sono prejudicado, dispneia, alterações na função da tosse, gerando quadros de congestões brônquicas constantes e infecções (PANZINI, BRUNETEAU e BERMEJO, 2019).

2.1.3 Diagnóstico

O diagnóstico da ELA em pacientes com sinais típicos da doença (fraqueza e atrofia muscular, fadiga excessiva, câimbras constantes) é baseado na identificação de degeneração dos neurônios motores superiores (UMN) e neurônios motores inferiores (LMN). Em indivíduos com lentidão na progressão da doença a investigação se torna mais

desafiadora, pela maior amplitude. Dessa forma, o diagnóstico deve ser feito de forma minuciosa, pois pode ser confundido com as síndromes de imitação da ELA, com margem de erro presentes em cerca de 7% a 8% dos casos, o que propicia um maior atraso no tratamento (MASRORI e DAMME, 2020).

2.2 Tratamento

2.2.1 Tratamento medicamentoso

Duas moléculas, aderavona e riluzol, apresentaram-se eficientes no tratamento da ELA. Riluzol, bloqueia a liberação pré-sináptica de glutamato, aumenta a sobrevida média em 3 meses. Já a aderavona, tem propriedades antioxidantes e minimiza o comprimento funcional referente à doença, apesar de seu efeito ainda ser restrito e utilizado em parte dos pacientes (PANZINI, BRUNETEAU e BERMEJO, 2019).

Nos países europeus e ocidentais, o riluzol é considerado o único medicamento modificador da doença aprovado. Duas vezes ao dia utilizando riluzol de 50 mg resulta em efeitos antiglutamatérgicos e aumenta a sobrevida média do indivíduo em 3-6 meses. Os efeitos adversos mais comuns abrangem diarreia, náusea, fadiga, alterações no fígado e tontura (MASRORI e DAMME, 2020).

Riluzol demonstrou ter um resultado íntegro no prolongamento da vida em indivíduos com ELA, mas apesar de sua ação não ser completamente conclusiva, consta-se que inclua interferência nos resultados mediados pelo receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), estabilização da condição inutilizada de canais de sódio submetidos de voltagem, inibição do desbloqueio de glutamato de pré-terminais sinápticos e ampliação da captação extracelular de glutamato (WIJESEKERA e LEIGH, 2009).

2.2.2 Ventilação não invasiva (VNI) na ELA

A partir de 2006, há um consenso entre neurologistas e pneumologistas de que o auxílio ventilatório reduz a dispneia, hipoventilação, melhora a qualidade de vida, melhora o sono e prolonga a sobrevida (PANZINI, BRUNETEAU e BERMEJO, 2019).

A VNI refere-se à administração de suporte ventilatório por meio das vias aéreas superiores sem utilizar das vias aéreas artificiais invasivas, como traqueostomia ou tubos endotraqueais. É feito com a utilização de um dispositivo respiratório com máscara facial, facial completa ou nasal. Em razão da sua natureza flexível e não invasiva, normalmente

é bem aceito pelos cuidadores e pacientes. A VNI utiliza-se de ar ambiente, pois a ministração de oxigênio puro diminui o drive respiratório em indivíduos com doenças neuromusculares, por isso, consegue induzir narcose por dióxido de carbono (DORST e LUDOLPH, 2019).

O objetivo da VNI é corrigir a fraqueza do diafragma, diminuir os sintomas hipercápnicos, hipoventilatórios, recuperar o estado geral e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos. Como a IR limita a continuidade da vida, a VNI também prolonga significativamente a vida na ELA. Por causa da sua não invasividade e adequada tolerabilidade, a VNI é conceituada um componente terapêutico fundamental na ELA (DORST e LUDOLPH, 2019).

A VNI normalmente é utilizada primitivamente para suporte noturno intermitente para reduzir os sintomas de hipoventilação noturna, apesar de que à medida que o funcionamento respiratório piora, os pacientes necessitam de suporte diurno crescente e, ocasionalmente, suporte contínuo. Em indivíduos com comprometimento bulbar grave, a VNI alivia os sintomas associados ao sono, mas é incerto que possua um grande benefício na sobrevida (WIJESEKERA e LEIGH, 2009).

Mesmo com o uso da VNI ainda é possível ocorrer complicações respiratórias. Dessa forma, deve-se ordenar os parâmetros e tempos de utilização da VNI até que medidas exclusivas de tratamento surtam efeito. Pode ser fundamental aumentar a PEEP ou pressão inspiratória, ou dependendo do quadro clínico, prolongar o tempo de ventilação. Em casos críticos ou se o tratamento antibiótico fracassar, a condição respiratória consegue não ser mais compensada pela VNI e pode precisar ser considerada a ventilação mecânica invasiva (VMI) (DORST e LUDOLPH, 2019).

2.2.3 Aumentos da Sobrevida Associada à VNI

Compreende-se que com a decadência da doença a musculatura respiratória (diafragma e músculos acessórios) fica comprometida, seguido de IR. Os benefícios presentes na VNI, corresponde a uma possibilidade atrativa para pacientes com ELA, pela procedência no manejo e alívio de distúrbios respiratórios (CAMPOS, 2019).

Dessa forma, é de suma importância identificar que os benefícios ocorrem de forma global, ou seja, a nível respiratório, psicológico e emocional, além de condições como o adiamento da traqueostomia, a restrição de pneumonias, insuficiência respiratória aguda

(IRpA) e melhora significativa na função glótica, ainda vale ressaltar, o aumento da sobrevida, visto que a VNI possui potencial forte para tratamento do suporte de vida do indivíduo com ELA, principalmente pela elevação na qualidade de vida (DORST e LUDOLPH, 2019).

3 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

3.1 Desenho e período de estudo

Trata-se de um estudo de revisão integrativa, realizada no período de agosto a novembro de 2022.

3.2 Identificação e seleção dos estudos

A etapa de identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados foi realizada por três pesquisadores independentes, de modo a garantir um rigor científico. Para a seleção dos artigos que integrariam a amostra, foi realizada uma busca nas bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online - MEDLINE via PUBMED*, Biblioteca virtual em saúde - BVS, *Cochrane Collaboration- COCHRANE*. Foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) na língua portuguesa: esclerose lateral amiotrófica, desordens neuromusculares, ventilação não invasiva, hipoventilação noturna e de acordo com o *Medical Subject Headings (Mesh): amyotrophic lateral sclerosis, neuromuscular disorders, noninvasive ventilation e nocturnal hypoventilation*, os descritores foram utilizados para que remetessem a temática do nosso estudo através da construção de estratégias de busca da combinação desses descritores.

Para a busca utilizou-se o operador booleano AND em ambas as bases de dados, conforme estratégia de busca descrita no **Quadro 1**.

Quadro 1 – Estratégia de busca

| Base de dados | Estratégia de busca |
|---------------|---------------------|
|---------------|---------------------|

| | |
|--------------------|---|
| MEDLINE via PUBMED | <p>((Amyotrophic Lateral Sclerosis) AND (Neuromuscular Disorders)) AND (Noninvasive Ventilation)</p> <p>((Amyotrophic Lateral Sclerosis) AND (Neuromuscular Disorders)) AND (Nocturnal Hypoventilation)</p> |
| BVS | <p>((Amyotrophic Lateral Sclerosis) AND (Neuromuscular Disorders)) AND (Noninvasive Ventilation)</p> <p>((Amyotrophic Lateral Sclerosis) AND (Neuromuscular Disorders)) AND (Nocturnal Hypoventilation)</p> |
| COCHRANE | <p>((Amyotrophic Lateral Sclerosis) AND (Neuromuscular Disorders)) AND (Noninvasive Ventilation)</p> <p>((Amyotrophic Lateral Sclerosis) AND (Neuromuscular Disorders)) AND (Nocturnal Hypoventilation)</p> |

3.3 Critérios de elegibilidade

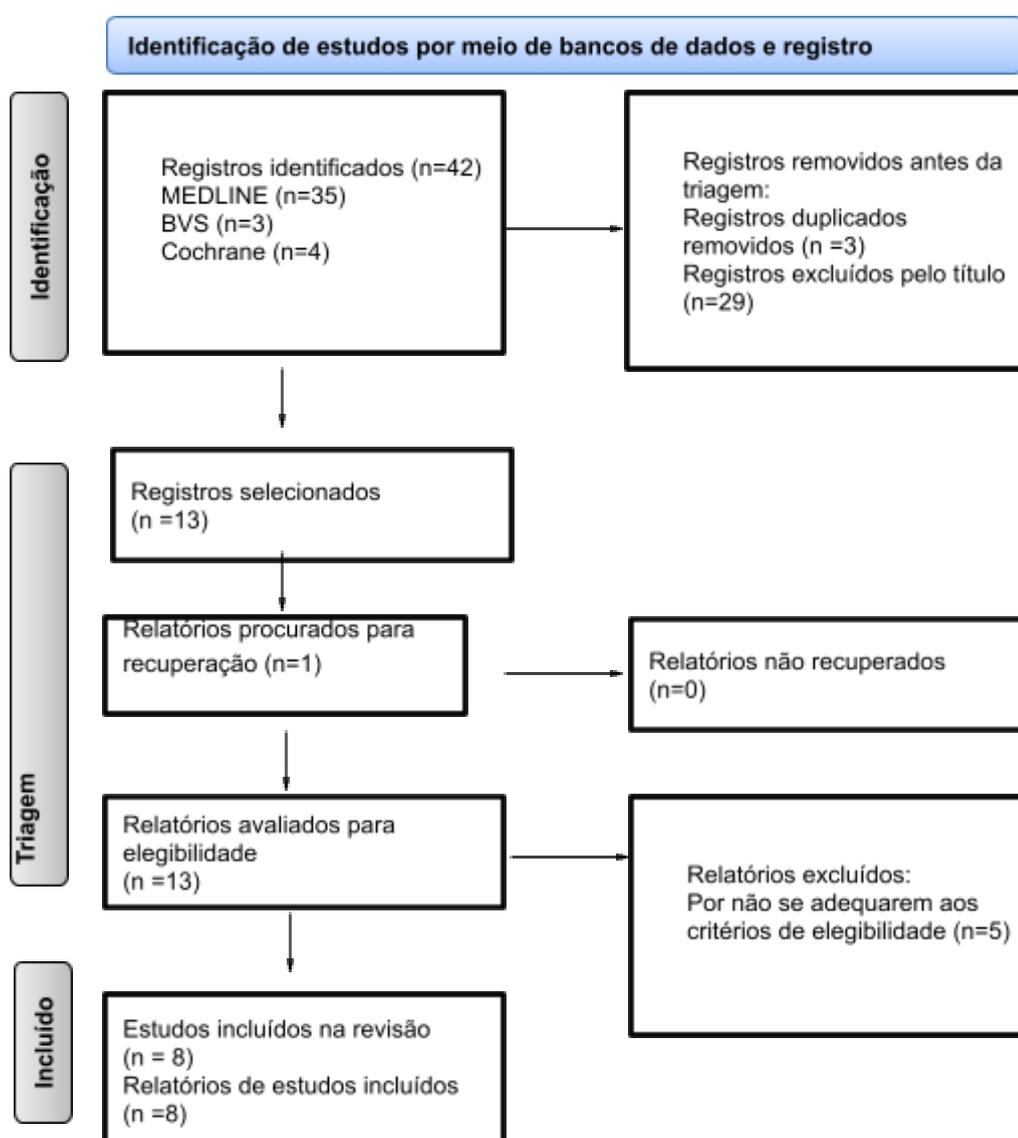
Os critérios de inclusão estabelecidos para a seleção dos artigos, foram artigos publicados na língua inglesa e portuguesa na íntegra e disponibilizados online, sem restrição temporal, com delineamentos dos tipos, ensaios clínicos randomizados, controlados ou aleatórios, cegos ou duplos cegos, na qual retratassem como principais desfechos o uso da VNI em pacientes adultos de ambos os sexos, com ELA não bulbar, sob o aumento da sobrevida, redução da hipoventilação e atenuação da função pulmonar.

Foram excluídos, os estudos realizados em pacientes com a ELA na forma bulbar, os que apresentavam pacientes em vias aéreas artificiais ou em ventilação mecânica invasiva, os com instabilidade hemodinâmica e os que não abordassem o VNI como recurso de intervenção na hipoventilação em pacientes com ELA.

4 RESULTADOS

Após a busca dos estudos, foram selecionados 42 artigos subdivididos nas bases de dados MEDLINE com 35 artigos, BVS com 3 e COCHRANE 4. Conseqüentemente foram excluídos 34 artigos, por não se encaixarem nos critérios de elegibilidade, por duplicação ou por fuga ao objetivo proposto desta revisão, totalizando 8 artigos analisados na íntegra, conforme mostra o fluxograma de seleção dos estudos exposto na **Figura 1**.

Figura 1- Fluxograma de seleção dos estudos



Para a exposição dos resultados foi utilizado o **Quadro 2** que permitiu a organização das informações obtidas em coluna com nome dos autores, ano de publicação, tipo de estudo, objetivos, protocolos e conclusão.

Quadro 2- Características dos estudos incluídos

| Autor e Ano | Tipo de Estudo | Grupos e amostra | Objetivos | Intervenções | Resultados | Conclusão |
|------------------------------|-----------------------|--|---|---|--|---|
| Bourke <i>et al.</i> , 2006 | ECR | G1= 20 pts com função bulbar leve a moderada ; G2 (GC)= 21 pts com função bulbar grave | Avaliar a efetividade da VNI na sobrevida em pacientes com ELA | Uso de VNI na modalidade PSV no modo S | A VNI foi eficaz no tempo mantido acima de 75% da melhora na sobrevida e qualidade de vida no grupo com melhor função bulbar, já no grupo com função bulbar grave, a VNI melhorou apenas a qualidade de vida | A VNI demonstrou eficácia no aumento da sobrevida e melhora da qualidade de vida em pacientes sem distúrbio bulbar grave, enquanto em indivíduos com disfunção bulbar grave, a VNI é benéfica na atenuação de sintomas referente ao sono e melhora da qualidade de vida |
| Vrijsen <i>et al.</i> , 2017 | ECR | 13 pts. 7 pts no modo S e 6 no modo ST | Identificar qualificações da VNI e comparar as reações dos modos S e ST nas mudanças gasosas, qualidade do sono e APV | VNI por polissonografia, oximetria e medição de CO2 | Não houve diferenças consideráveis em ambos os grupos quanto a arquitetura do sono, por outro lado, no modo ST houveram resultados mais satisfatórios quanto as trocas gasosas | A introdução da VNI acarretou uma desaceleração significativa do declínio nas taxas anuais de CV, Pimáx e Pemáx |

| | | | | | | |
|-------------------------------|---------------------------------------|---|---|--|--|--|
| Coco <i>et al.</i> , 2006 | EC | G1= 44 pts tolerantes a VNIPP; G2= 27 pts intolerantes a VNIP | Identificar a tolerância na VNIPP quanto à função pulmonar e sobrevida em pts com ELA | Utilização de VNIPP com o ventilador em BIPAP, no modo ST | Pacientes com disfunção bulbar leve e moderada foram mais flexíveis ao uso da VNIPP do que os indivíduos com alteração bulbar grave. | Os pacientes tolerantes possuíam uma menor probabilidade de ocorrer um envolvimento bulbar grave no começo da VNI, no entanto ambos os grupos tiveram uma sobrevida prolongada |
| Jacobs <i>et al.</i> , 2016 | Estudo piloto, controlado por placebo | G1= 28 pts com VNI ativa; G2 (GC)= 26 pts com VNI simulada | Verificar o uso e tolerância da VNIPP em pts com ELA, comparando a VNI ativa e VNI simulada | Uso da VNIPP ativa (4 cm de pressão no EPAP e 8 no IPAP) e simulada (4 cm de pressão no EPAP e IPAP) | Não houve diferença nos grupos em relação a sobrevivência e variação na P _l max e P _E max, no entanto a mudança na CVF favoreceu a VNI ativa. | A VNI demonstrou reduzir o declínio quanto à função respiratória e aumentar a sobrevida dos pts com ELA |
| Atkeson <i>et al.</i> , 2011 | EC | 23 Pacientes com ELA de início bulbar e não bulbar | Verificar o uso da VNI noturna em pacientes com APV na ELA | Uso da VNIPP noturna com uma CVF de 50% do esperado | A média do IA foi 69,46. O tempo comum de assincronia com o percentual de RT (17% a 19%). Quanto a regressão múltipla, não houve variável demográfica de VNI consideravelmente e preditiva dos níveis de APV | A APV noturna é comum na ELA associado ao uso de VNI com os parâmetros conforme a AAN, no entanto ainda é improvável que esse método forneça aos indivíduos com ELA um auxílio ventilatório noturno ideal. |
| Bertella <i>et al.</i> , 2017 | ECR | G1= 25 pts a nível ambulatorial G2 (GC)= 25 pts | Efetividade e da VNI com início em ambiente ambulatorial em relação a | Uso da VNI com teste de início diurno e noturno com ventiladores na modalidade PCV, com a | Não houve diferença em ambos os grupos em relação ao avanço das manifestações da doença, qualidade do | O uso da VNI em nível ambulatorial não é menos elevado quanto ao início da internação na aceitação dos pacientes |

| | | | | | | |
|----------------------------|---|---|--|--|---|---|
| | | com internação hospitalar | aceitação dos pcts com ELA | pressão inspiratória exercida conforme o IAH | sono e sintomas respiratórios | |
| Pinto <i>et al.</i> , 2009 | ECR | G1 (GC): 44 pcts em uso de VNI por sinais de IR; G2: 20 pcts em uso de VNI após dessaturações noturna | Identificar os efeitos da ONP para determinar o momento ideal para início de VNI | Uso da VNI associado à ONP | A saturação de O2 foi mais baixa no grupo 1, Por outro lado, a duração de VNI foi menor no grupo 2, juntamente com o aumento da sobrevida | A VNI aumenta a sobrevida e reduz quadro de dessaturação noturna quando utilizada precocemente em pcts com ELA. |
| Gruis <i>et al.</i> , 2006 | Ensaio clínico randomizado e controlado | G1= 20 pcts com VNI ativa G2 (GC)= 20 pcts com VNI placebo | Avaliar o tratamento placebo utilizando VNI no modo CPAP em indivíduos com ELA. | Uso da VNI no modo CPAP | A Mediana da CVF atingiu 81% do esperado. Não houve diferenciação nas características basais por grupo de tratamento | O CPAP subterapêutico é um monitoramento placebo favorável ao se tratar de VNI na ELA. |

Legendas: AAN: Academia Americana de Neurologia; APV: Assincronia paciente-ventilador; BIPAP: Pressão positiva nas vias aéreas em dois níveis; CO2: Dióxido de carbono CPAP: Pressão positiva contínua nas vias aéreas; CV: Capacidade vital; Capacidade vital forçada; EC: Ensaio clínico; ECR: Ensaio clínico randomizado; EPAP: Pressão positiva expiratória; G1: Grupo 1; G2: Grupo 2; GC: Grupo controle; IA: Índice de apneia; IAH: Índice de apneia-hipopneia; IPAP: Pressão positiva inspiratória; IR: Insuficiência respiratória; O2: Saturação de oxigênio; ONP: Oximetria de pulso noturna; PCTS: Pacientes; PCV: Ventilação com pressão controlada; PEmax: Pressão expiratória máxima; PImax: Pressão inspiratória máxima; PSG: Polissonografia; PSV: Ventilação com suporte pressórico; RT: Tempo de gravação; S: Modo espontâneo; ST: Modo espontâneo temporizado; VNI: Ventilação mecânica não-invasiva; VNIPP: Ventilação não invasiva com pressão positiva

De acordo com os estudos selecionados, notou-se que as amostras utilizadas em sua maior parte foram pacientes a partir de 18 anos. Para garantir um maior rigor metodológico, a maioria dos estudos inseridos trouxeram grupos controle. O total de participantes encontrados foi de 356 indivíduos.

Grande parte da amostra é estudo de Coco *et al* (2006) e a menor amostra é do estudo de Vrijssen *et al* (2017). Todos os estudos retrataram a VNI como principal intervenção das disfunções respiratórias. Os estudos de Coco *et al* (2006), Jacobs *et al* (2016) e Atkeson *et al* (2011), utilizaram a VNI com 2 níveis de pressão (IPAP e EPAP), já o estudo de Gruis *et al* (2006), aplicaram a VNI com CPAP.

Bertella *et al* (2017) utilizou a VNI no período diurno e noturno, com o ventilador na modalidade PCV, enquanto Bourke *et al* (2006), utilizou a VNI no modo espontâneo e na modalidade PSV.

A sobrevida dos pacientes com ELA foi o desfecho mais avaliado entre os 8 estudos. Os métodos de verificação do aumento ou diminuição da sobrevida foram realizados por meio do tempo e frequência de utilização de VNI. Além disso, no estudo de Pinto *et al* (2009) foi possível observar que a VNI reduziu quadros de dessaturação noturna.

5 DISCUSSÃO

A partir do levantamento de dados, o presente estudo identificou que o uso da VNI como suporte de vida, em pacientes com ELA não bulbar, houve incrementos sobre a redução da hipoventilação noturna, aumento da sobrevida e diminuição de complicações respiratórias. A partir dos resultados encontrados, ficou evidenciado que o manejo da VNI de forma precoce é de suma importância no tratamento a pacientes com ELA, entretanto não houve padronização acerca dos parâmetros ventilatórios.

Em relação ao uso da VNI, o estudo de Pinto *et al* (2009), diz que a VNI é uma estratégia considerada padrão para pacientes com ELA, por prolongar a sobrevida quando ocorre um rebaixamento a nível da função respiratória, ou seja, na presença da IR. A sobrevida se intensifica com a quantidade de horas de uso no ventilador e diagnóstico precoce da IR, enquanto a capacidade vital forçada (CVF) pouco se relacionou. Já no estudo de Gruis *et al* (2006), os autores sugerem que a VNI com início após queda abaixo de 50% da CVF, pode reduzir a decadência da CVF. Por outro lado, Coco *et al* (2006) também reforça a mesma relação da VNI e afirma que a diminuição do percentual da CVF ocorre quando a VNI é utilizada 4 horas por dia.

Neste cenário, Bourke *et al* (2006) e Atkeson *et al* (2011), reforçam a ideia de que a VNI é uma estratégia capaz de reduzir o declínio da função respiratória, melhora da sobrevida e qualidade de vida em pacientes com ELA, desde que os indivíduos sejam toleráveis ao seu uso, sem a presença de desconforto. Neste cenário, incluem-se pacientes com ELA não bulbar ou a nível bulbar moderado, enquanto que em indivíduos com ELA bulbar grave, não é possível identificar progressão quanto ao uso da VNI. Refutando esses dados, Jacobs *et al* (2016), recomenda que para garantir os benefícios da VNI, seu uso deve ser executado de forma precoce.

Assim, para Pinto *et al* (2009), em seu ensaio randomizado realizado com um grupo controle (44 indivíduos com idade média de 60/13 anos) e uma amostra (20 indivíduos, com idade média 56/11 anos). Ambos os grupos possuíam ELA e foi aplicado VNI juntamente com oximetria de pulso noturna (ONP) para avaliar quadros de dessaturações nesse período, sendo considerado um parâmetro de confiabilidade da

progressão clínica. Foi constatado que a ONP é um teste de seleção para a análise precoce de IR na ELA, visto que a ELA tem fortes indícios de começo durante o sono. Os autores relatam que a saturação média noturna de oxigênio (O₂) foi menor no grupo controle, considerando a ideia que a diminuição na saturação de O₂ é um parâmetro importante com grande relação à sobrevivência e hipoventilações noturnas.

O estudo de Loewen *et al* (2014) relata que as diretrizes da Academia Americana de Neurologia (AAN) e da Federação Europeia de Ciências Neurológicas aprovam a utilização de VNI nos pacientes com ELA, porém não existe recomendações diretas de como esse recurso de tratamento deve ser iniciado. Já as orientações da *Canadian Thoracic Society (CTS)* para ventilação mecânica domiciliar mostram que embora a ONP e a PSG (exame para avaliar a qualidade do sono e identificar possíveis complicações) sejam favoráveis para detectar de forma precoce a hipoventilação noturna e otimização da sincronia paciente-ventilador, o uso não é imprescindível. Por outro lado, os autores reforçam que a PSG permite a monitorização de parâmetros fisiológicos sem interrupção durante as horas de sono. E que, de forma essencial deve estar incluso a eletroencefalograma (EEG) (registro de atividade elétrica do cérebro) contendo três meios, o eletrooculograma (EOG) e eletromiograma submental (EMG) com o intuito de verificar a qualidade do sono e um eletrocardiograma (ECG) para verificar a frequência e ritmo cardíaco, passagem de ar nasal e oral, esforço respiratório e ONP.

No contexto referente à disfunção do sono Katzberg *et al* (2013), ressalta que ocorre mais tarde em relação a progressão da doença, em particular quando ocorre disfunções diafragmáticas tornando-se evidente o comprometimento respiratório. Os mecanismos subjacentes às disfunções respiratórias durante o sono na ELA dependerá de múltiplos fatores, dentre eles o estágio da doença e se há comprometimento do diafragma.

Bertella *et al* (2017), retrata em seu estudo uma forma afim de evitar hospitalizações em pacientes com ELA e diminuir risco de complicações, bem como redução de gastos e melhoria do bem-estar, com o uso da VNI em ambiente pessoal domiciliar e o ajuste sendo feito por meio do telemonitoramento, comparado com a aceitação dos pacientes em ambientes hospitalares, no entanto ainda não existem recomendações suficientes quanto a configuração para VNI neste cenário. Além de

reforçarem que pacientes com ELA estáveis com hipoventilação noturna, a VNI pode ser aplicada ainda a nível ambulatorial, desde que se tenha um suporte adequado e assistido.

No desfecho sobre função pulmonar, Bukhardt *et al* (2017), incluiu pacientes com força muscular inspiratória diminuída (pressão inspiratória máxima) $P_{Imax} < 60$ cmH₂O, função pulmonar restritiva (capacidade vital) $CV < 80\%$ do valor previsto e pelo menos um dos seguintes critérios receberam VNI: sintoma de hipoventilação alveolar noturna, aumento do dióxido de carbono arterial diurno $PaCO_2 > 45$ mmHg ou aumento > 10 mmHg no dióxido de carbono transcutâneo ($P_{tc}CO_2$) durante o sono em comparação com seu valor supino em vigília > 40 mmHg. Após um mês o uso da VNI melhorou além da troca gasosa, o sono e a qualidade de vida registrados pelo exame de polissonografia.

Portanto a VNI deve ser utilizada em pacientes com ELA não bulbar, para atenuação dos sintomas, visto que as repercussões trazidas pela característica clínica da doença remetem um impacto negativo na saúde física dos indivíduos e principalmente uma forte desregulação do sistema respiratório.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A literatura sugere que a VNI usada precocemente reduz a hipoventilação noturna, o declínio da função pulmonar e possui impacto na sobrevida de pacientes ELA não bulbar.

Quando titulada, a VNI deve ser realizada com uma frequência e tempo ideal de acordo com as condições clínicas individuais de cada paciente.

No entanto, existe uma escassez de estudos que retratam acerca da utilização da VNI na ELA, dessa forma, torna-se necessário a construção de novas pesquisas com maior rigor metodológico e tamanho amostral, além de sugestões de protocolos assistenciais, maior quantidade de diretrizes quanto ao manejo, condições favoráveis à expansão desta técnica, condições essas, que não passam unicamente pela divulgação dela, mas também por uma mudança de atitudes e práticas clínicas.

REFERÊNCIAS

ANDREWS, J. et al. Association Between Decline in Slow Vital Capacity and Respiratory Insufficiency, Use of Assisted Ventilation, Tracheostomy, or Death in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Jama neurology**, Nova York, v. 75, n. 1, p. 58-64, 27 de nov. 2017.

ATKESON, A. et al. Patient-ventilator asynchrony with nocturnal noninvasive ventilation in ALS. **American Academy of Neurology**, v. 77, n. 6, p. 549-555, Nova York, 9 de agos. 2011.

BERTELLA, E. et al. Early initiation of night-time NIV in an outpatient setting: a randomized non-inferiority study in ALS patients. **European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 53, n. 6, p. 892-900, Itália, 4 de abril. 2017.

BIASI, A. et al. **Diretrizes brasileiras de ventilação mecânica**, 2013.

BOURKE, S. et al. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. **Lancet neurology**, v. 5, n. 7, p. 140-147, Reino Unido, 9 de jan. 2006.

BURKHARDT, C. et al. Is survival improved by the use of NIV and PEG in amyotrophic lateral sclerosis (ALS)? A post-mortem study of 80 ALS patients. **Plos one**, v. 5, n.12, p.1-12, Suíça, 23 mai. 2017.

CAMPOS T. **A ventilação não invasiva no tratamento do paciente com esclerose lateral amiotrófica**. Artigo de revisão, Goiania, 2019.

COCO, D. et al. Noninvasive positive-pressure ventilation in ALS: predictors of tolerance and survival. **American Academy of Neurology**, v. 67, n. 5, p. 761-765, Itália, 12 de set. 2006.

DORST, J. e LUDOLPH, A. Non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 12, n. 14, p. 1-14, Alemanha, 21 de jun. 2019.

GEORGES, M. et al. Noninvasive ventilation reduces energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis, **BioMed Central**, Paris, França, v. 14, n. 17, p. 1-8, 7 de fev. 2014

GRUIS, K. et al. Evaluation of sham non-invasive ventilation for randomized, controlled trials in ALS. **Amyotrophic Lateral Sclerosis**, v. 7, n. 2, p. 96-99, 10 de jul. 2009

JACOBS, T. et al. Trial of early noninvasive ventilation for ALS: A pilot placebo-controlled study. **American Academy of Neurology**, v. 87, n. 6, p. 1-6, Cambridge, 1 de nov. 2016.

KATZBERG, D. et al. Effectson Noninvasive Ventilation on Sleep Outcomes in Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Journal of clinical Sleep Medicine**, [S.I.], p. 345-351, 30 de abr. 2013.

LOEWEN, A. et al. Limitations of split-night polysomnography for the diagnosis of nocturnal hypoventilation and titration of non-invasive positive pressure ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration**, v. 15, n. 7-8, p. 494-498, Canadá, dez. 2014.

MASRORI, P. e DAMME, V. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. **European Journal of Neurology**, v. 27, n. 10, p. 1918-1929, Leuven, Bélgica, 11 de jun. 2020.

PANZINI, C., BRUNETEAU, G. e BERMEJO, J. NIV in amyotrophic lateral sclerosis: The 'when' and 'how' of the matter. **Respirology**, v. 24, n. 6. P. 521-530, Paris, França, 25 de mar. 2019.

PINTO, A. et al. Nocturnal pulse oximetry: a new approach to establish the appropriate time for non-invasive ventilation in ALS patients. **Amyotrophic Lateral Sclerosis**, v. 4, n. 1, p. 31-35, Portugal, 10 de jun. 2009.

RADUNOVIC, A. et al. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2017.

SANCHO, J. et al. Unstable control of breathing can lead to ineffective noninvasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. **ERJ open research** v. 5, n. 2, p. 1-8, Espanha, 30 de mai. 2019.

SCARICAMAZZA, S. et al. Skeletal Muscle in ALS: An Unappreciated Therapeutic Opportunity? **MDPI**, v. 10, n. 3, p. 525. Itália, 2 de mar. 2021.

VRIJSEN, B. et al. Randomized cross-over trial of ventilator modes during non-invasive ventilation titration in amyotrophic lateral sclerosis. **Respirology**, v. 22, n. 6, p. 1212-1218, Italia, 4 de abr. 2017.

WIJESEKERA, L. e LEIGH, P. Amyotrophic lateral sclerosis. **Orphanet journal of Rare Diseases**, v.4, n. 3, p. 1-22 Londres, 3 de fev. 2009.