



Pico de fluxo de tosse em crianças e jovens com atrofia muscular espinhal tipo II e tipo III

Peak cough flow in children and young people with spinal muscular atrophy type II and type III

El pico flujo de tos en niños y jóvenes con atrofia muscular espinhal tipo II y III

Carla Peixoto Vinha de Souza¹, Regina Kátia Cerqueira Ribeiro², Luana do Valle Lima³, Clemax Couto Sant'Anna⁴, Alexandra Pruffer de Queiroz Campos Araújo⁵

RESUMO | A atrofia muscular espinhal é uma doença neurodegenerativa, que pode cursar com insuficiência respiratória progressiva. O objetivo deste trabalho é descrever o pico de fluxo de tosse de crianças e jovens com atrofia muscular espinhal dos tipos II e III. Trata-se de um estudo transversal descritivo realizado em ambulatório de neuropediatria entre março de 2011 e maio de 2012, com pacientes com atrofia muscular e espinhal dos tipos II e III com mais de 5 anos de idade. Dos 53 pacientes elegíveis, 21 participaram da pesquisa. A medição do pico de fluxo de tosse foi realizada através do *peak flow meter* com os pacientes sentados e deitados. Após registradas três medidas, foi selecionada a maior entre elas. Os indivíduos do tipo III alcançaram valores de pico de fluxo de tosse superiores aos dos indivíduos do tipo II. As medidas tomadas em posição sentada (AME tipo II 159,4 l/min; AME tipo III 287,9 l/min) foram superiores às medidas em posição deitada (AME tipo II 146,9 l/min; AME tipo III 257,5 l/min), com diferença significativa (p-valor=0,008 posição sentada e p=0,033 posição deitada). Concluiu-se que indivíduos com AME tipo III apresentam maior PFT, principalmente quando sentados, em comparação com o tipo II.

Descritores | Atrofia Muscular Espinhal; Pico do Fluxo Expiratório; Tosse.

ABSTRACT | Spinal muscular atrophy is a neurodegenerative disorder, which may be associated with progressive respiratory

failure. Our aim is to describe the peak cough flow of children and young people with spinal muscular atrophy types II and III. This is a descriptive, cross-sectional study conducted at a neuropediatrics outpatient clinic between March 2011 and May 2012, with patients with spinal muscular atrophy types II and III, and aging more than 5 years. Out of the 53 eligible patients, 21 participated in the research. The measurement of peak cough flow was carried out through the peak flow meter, with patients sitting and lying down. After taking three measures, we selected the one with the highest value among them. Type-III individuals reached peak cough flow values higher than those of type-II individuals. Measures taken in the sitting position (SMA II 159.4 l/min; SMA III 287.9 l/min) were higher than those measured in the lying position (SMA II 146.9 l/min; SMA III 257.5 l/min), with significant difference (p-value=0.008 in sitting position, and p=0.033 in lying position). We concluded that individuals with SMA III manifest higher PCF, especially when sitting, in comparison with SMA II.

Keywords | Spinal Muscular Atrophy; Expiratory Peak Flow; Cough.

RESUMEN | La atrofia muscular espinal es una enfermedad neurodegenerativa, que puede presentarse con insuficiencia respiratoria progresiva. Este trabajo pretende describir el pico flujo de tos de niños y jóvenes con atrofia muscular espinhal tipo II y III. Se trata de un estudio descriptivo transversal realizado en la clínica ambulatoria de neuropediatría entre

Ambulatório de Pneumologia do Instituto de Pediatria e Puericultura Martagão Gesteira (IPPMG) do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

¹Mestre em Ciências pelo Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

²Mestre em Saúde Materno-Infantil pela Universidade Federal Fluminense (UFF), professora do Instituto Benjamin Constant (IBC), Departamento de Educação do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³Fisioterapeuta do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁴Professor associado do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina e docente dos programas de pós-graduação de Clínica Médica e de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁵Pós-doutora, professora associada de Neuropediatria, Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Carla Vinha – Avenida Marechal Rondon 320, bloco 2, apartamento 901, São Francisco Xavier – Rio de Janeiro (RJ), Brasil – CEP: 20950-004 – E-mail: carlavinha@yahoo.com.br – Fonte de financiamento: Nada a declarar – Conflito de interesses: Nada a declarar – Apresentação: 29 maio 2018 – Aceito para publicação: 17 out. 2018 – Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Pediatria e Puericultura Martagão Gesteira sob o parecer nº 40/10.

março de 2011 y mayo de 2012, con los pacientes con más de 5 años de edad con atrofia muscular espinhal tipo II y III. De los 53 pacientes elegibles, 21 participaron del estudio. La medición del pico flujo de tos se llevó a cabo a través de *peak flow meter* en pacientes en la posición sentada y supina. Después del registro de las tres medidas, se seleccionó la mayor. Los individuos con tipo III tuvieron valores pico flujo de tos mayores que los con tipo II. Las medidas registradas en la posición sentada (AME tipo II 159,4 l/min;

AME tipo III 287,9 l/min) fueron las más altas que la de posición supina (AME tipo II 146,9 l/min; AME tipo III 257,5 l/min), con diferencias significativas (p -valor=0,008 posición sentada y p =0,033 posición supina). Se concluyó que los individuos con AME tipo III presentan mayor PFT, especialmente en la posición sentada, comparados con los de tipo II.

Palabras clave | Atrofia Muscular Espinal; Pico Flujo Espiratorio; Tos.

INTRODUÇÃO

A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença neuromuscular com herança genética autossômica recessiva, causada por deleção ou mutação homozigótica do gene de sobrevivência motor (SMN1), localizado no cromossomo 5q13¹, na região centromérica, sendo o número de cópias de SMN2 responsável pela transcrição da mesma proteína SMN, que determina o fenótipo clínico da AME e a gravidade da doença². A degeneração dos neurônios motores do corno anterior da medula espinhal resulta em fraqueza e atrofia muscular progressiva³ e é classificada em três tipos, de acordo com a habilidade funcional: tipo I – os pacientes apresentam sintomas até 6 meses de idade e não se sentam sozinhos; tipo II – a fraqueza muscular inicia-se após 6 meses de idade, os pacientes sentam-se, mas não andam; tipo III – inicia-se após 18 meses de idade, os pacientes conseguem andar^{4,5}.

Na AME, a fraqueza muscular progressiva acomete os músculos respiratórios, resultando em disfunção na tosse, redução da velocidade do fluxo expiratório ou pico de fluxo de tosse (PFT), gerando morbidade respiratória e mortalidade nos doentes neuromusculares, quando não tratados. Essas disfunções ocorrem na AME tipos I e II, e em menor proporção no tipo III. O desenvolvimento do padrão respiratório restritivo é consequência da progressiva fraqueza da musculatura respiratória, e envolve ainda a diminuição da ventilação alveolar, causando hipoventilação durante o sono, e incapacidade de tossir, resultando em limpeza ineficiente das vias aéreas e subdesenvolvimento do pulmão e da caixa torácica, com infecções respiratórias recorrentes^{4,6}.

O diâmetro da traqueia depende da magnitude da alteração da pressão pleural⁷, e a tosse é o principal mecanismo fisiológico para eliminar secreções pulmonares. A velocidade do fluxo do ar no momento

da tosse é o principal fator responsável pela *clearance* da via aérea. Velocidades elevadas podem ser obtidas com fluxos altos ou estreitamento adequado da via aérea⁸. A velocidade do fluxo de ar pode ser dividida em quatro fases: nervosa, inspiratória, compressiva e explosiva⁹. O PFT é o fluxo expirado máximo medido durante uma manobra de tosse e permite medir a *clearance* de secreção nas vias aéreas¹⁰⁻¹². Durante a manobra de tosse normal, é necessário atingir no mínimo 60% da CV predita, a fim de alcançar de 6-16 l/s de fluxo expiratório. Nos indivíduos com acometimento neuromuscular, essa medida é reduzida em algum momento, devido à piora da eficiência da tosse, resultante da fraqueza muscular respiratória¹³. Cuidados com as vias respiratórias, como tosse assistida, procedimento não invasivo ou suporte ventilatório, procedimento invasivo e cuidado nutricional eficientes estão diretamente relacionados a maior sobrevida em AME tipo I¹⁴⁻¹⁶.

Segundo o *Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy* de 2007⁴, a avaliação respiratória, incluindo a medida do PFT, deve ser periódica, de acordo com o estado clínico e grau de progressão da AME. Medidas de PFT >160 l/min são preconizadas para manter a tosse efetiva e a via aérea pérvia^{17,18}. Um PFT <270 l/min oferece risco de o paciente desenvolver falência respiratória durante episódios de infecção pulmonar¹⁹. Os valores >270 l/min permitem detectar pacientes que se beneficiariam da técnica de tosse assistida²⁰. O PFT também é considerado um marcador de fraqueza muscular bulbar²¹.

A repercussão ventilatória nos pacientes neuromusculares com AME é pouco explorada, gerando desconhecimento sobre em qual momento deve-se atuar com assistência ao paciente. O presente estudo descritivo do PFT visa contribuir para a melhoria dos cuidados respiratórios na AME em crianças e jovens.

METODOLOGIA

Estudo transversal descritivo, com amostra de conveniência de pacientes com diagnóstico de AME selecionados no ambulatório de Neuropediatria do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG), da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), no período de março de 2011 a maio de 2013. Foram incluídos pacientes com mais de 5 anos, com AME tipos II e III confirmada pelo quadro clínico e pelo menos um dos exames complementares: eletroneuromiografia, biópsia muscular e biologia molecular. Foram excluídos pacientes com infecção respiratória aguda \leq três semanas ou com traqueostomia e aqueles que não consentiram ou cujos responsáveis não concordaram em participar, assinando os termos de consentimento e assentimento livre e esclarecido.

Métodos de avaliação

Os pacientes com AME tipos II e III foram classificados de acordo com o *Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy*⁴.

Estudaram-se as seguintes variáveis: idade, sexo, medidas antropométricas (altura ou estatura e peso) e medida de PFT, por meio do *peak flow meter* (Mini-Wright AFS, EU Scale 30 à 400 L/min), com pacientes deitados e sentados.

Para as medidas de peso e altura, foi utilizada uma balança eletrônica (Welmy W110 H), com régua antropométrica para quem alcançava a postura ortostática. A pesagem foi realizada com o avaliado sendo sustentado pelo avaliador ou pelo responsável, com a subtração do peso destes para se chegar ao peso real do paciente. Quando não era possível a postura ortostática, para estimar a estatura do paciente foi utilizada a envergadura, que é o comprimento da ponta do dedo mais longo com o braço estendido horizontalmente até a fúrcula esternal, mensurado com uma fita métrica²².

Antes de terem o PFT mensurado (em posição deitada e sentada), os indivíduos receberam orientações e demonstrações de como as manobras deveriam ser realizadas. Duas pesquisadoras treinadas e capacitadas aplicaram os testes segundo as diretrizes da *European Respiratory Society*²²⁻²⁴.

Para analisar os resultados e montar os gráficos, foi utilizado o software Excel (Microsoft Office Home and Business 2013). A estatística descritiva, com medidas de frequência, percentuais, valores mínimos

e máximos, médias, medianas, desvio-padrão e cálculo de p-valor (nível de significância $<0,05$), foi feita com o programa SigmaStat® 3.1 (Systat Software Inc., Richmond, Califórnia, EUA). O *boxplot* foi construído com o programa SigmaPlot® 9.01 (Systat Software Inc., Richmond, Califórnia, EUA).

RESULTADOS

De um total de 53 pacientes, 32 foram excluídos devido ao não consentimento dos pais, a dados pessoais incompletos nos prontuários ou falta de colaboração nos testes. Um paciente desistiu de realizar os testes de avaliação respiratória, permitindo obter apenas suas medidas antropométricas. Assim, foram estudados 21 pacientes com AME: 9 do tipo II e 12 do tipo III. As características gerais da casuística estão expressas na Tabela 1.

Tabela 1. Caracterização dos pacientes com atrofia muscular espinhal tipo II e III

Variáveis	Atrofia muscular espinhal (AME)	
	Tipo II (n=9)	Tipo III (n=12)
Sexo (M/F)	6/3	8/4
Idade (anos)		
Mínimo-máximo	6-22	8-25
Mediana	9	13
Média	11,6 ($\pm 5,8$)	14 ($\pm 14,1$)
Peso (Kg)		
Mínimo-máximo	13-58	23-60,2
Mediana	30	29,5
Média	33,14 (± 15)	37,33 ($\pm 14,3$)
Estatura (cm)		
Mínimo-máximo	102-162	117-174
Mediana	127	153,5
Média	130,8 ($\pm 19,1$)	149,7 ($\pm 17,6$)

Valores expressos em mínimo, máximo, média, mediana e desvio-padrão.

A média de idade entre os tipos foi de $13 \pm 4,9$ anos. Dois indivíduos considerados adultos apresentaram idade acima de 20 anos (AME tipo II=22 anos e AME tipo III=25 anos), representando 9% da amostra. A estatura média foi de $141 \pm 20,2$ cm; a média de peso dos tipos II e III foi de $35,5 \pm 14,4$ kg.

O PFT em posição sentada atingiu média de 287,9 l/min na AME tipo III e 159,4 l/min na AME tipo II (Tabela 2 e Figura 1).

Tabela 2. Valores médios de pico de fluxo de tosse em pacientes com atrofia muscular espinhal tipos II e III, em posição sentada e deitada

	AME Tipo II	AME Tipo III	p* valor
	PFT (L/min)	PFT(L/min)	
Sentada	159,4(±98,1)	287,9(±100,3)	0,008
Deitada	146,9(±80,3)	257,5(±106,4)	0,033

AME: atrofia muscular espinhal. Valores expressos em média, desvio-padrão e p*≤ 0,05

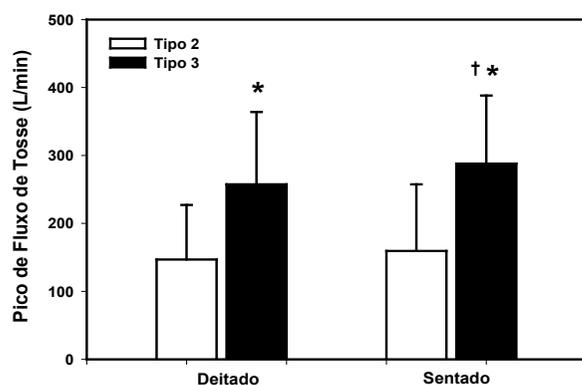


Figura 1. Pico de fluxo de tosse em posição deitada e sentada na AME tipos II e III

Valores expressos: l/min; tipos de AME: II e III. *: diferença significativa entre os tipos de AME na mesma posição p-valor=0,023 e p=0,011, respectivamente em posições deitada e sentada; †: diferença significativa com p valor=0,048 para o tipo III em posição sentada.

DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou maior PFT em pacientes com AME do tipo III do que no tipo II. Isso sugere que a tosse seja um mecanismo mais preservado nas formas brandas da doença. Fatores como perda do ortostatismo e deambulação, deformidades da coluna vertebral e fraqueza muscular inspiratória e expiratória podem se associar à menor efetividade da tosse³.

Em relação à idade dos participantes, a maior variação do PFT ocorreu na AME tipo III, em que os sintomas ocorrem mais tardiamente e com progressão mais lenta, atingindo diferentes faixas de idade⁴. Os participantes mais velhos, com AME tipo III, confirmam a classificação da patologia, que acomete de forma mais suave indivíduos a partir de 18 meses de idade, podendo alcançar a fase adulta, diferentemente da AME tipo II, que afeta indivíduos mais novos e não alcança a fase adulta. Indivíduos com AME tipo III apresentaram melhor desempenho nos

testes de função pulmonar, com valores superiores de acordo com a idade, o que pode se justificar também pela melhor condição física e pela maior cooperação e atenção durante os testes.

O peso dos pacientes variou de 13 a 60kg entre os tipos II e III, com médias de peso próximas entre os dois tipos. A estatura foi maior no tipo III, pois em geral, neste grupo, os indivíduos são mais velhos.

Neste estudo, o tipo III apresentou maior PFT nas duas posições avaliadas, com desvio-padrão maior, por se tratar de um grupo mais heterogêneo, composto de indivíduos que mantêm a deambulação, cadeirantes e pessoas com e sem deformidades espinhais^{24,25}.

O tipo III ultrapassou o limite de PFT 160 l/min, gerando eficiência da manobra de tosse, e ultrapassou a medida de 270 l/min, o que gera risco mínimo de insuficiência respiratória durante crises de infecção do trato respiratório^{10,18,26}. As medidas de PFT têm sido relacionadas ao sucesso ou fracasso da extubação e ao risco de falência respiratória aguda em doentes neuromusculares. As principais estratégias terapêuticas visam otimizar a tosse através de técnicas que aumentam os valores de PFT²⁵. A medida do PFT em posição deitada foi menor do que na posição sentada. No entanto, deve-se assinalar que a literatura já demonstrou que há perda de 20% do volume na medida de capacidade vital quando o indivíduo está deitado, pois as estruturas abdominais são deslocadas em direção cranial, dificultando o movimento do diafragma, o qual também é um músculo que cursa com fraqueza^{27,28}.

O *Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy* de 2007⁴ indica cuidados respiratórios de acordo com o marco motor alcançado pelos pacientes: os que não sentam, os que sentam e os que deambulam. São recomendadas avaliações periódicas (com menor frequência naqueles que andam) do PFT e testes de função pulmonar (que incluam capacidade vital e capacidade de inspiração máxima), permitindo direcionar a escolha das técnicas fisioterapêuticas⁴. Marques et al.²⁹ concluíram, a partir da observação de pacientes com doença neuromuscular, que o uso de reanimador manual (*air stacking*) otimiza o PFT, inclusive em pacientes com AME³⁰. Jeong e Yoo³⁰ corroboraram esse achado.

Como limitações da presente pesquisa destacam-se alguns aspectos: por ser um estudo transversal, não foi possível acompanhar a perda progressiva do PFT dos pacientes, segundo a evolução de sua doença. Alguns exames podem ter sido prejudicados, pois a fraqueza muscular pode gerar escape aéreo ao redor dos lábios

durante a medida de PFT, além da fraqueza para o fechamento da boca, com necessidade de descarte da avaliação. Houve ainda a exclusão de pacientes por dificuldades de compreensão do teste e perdas no quantitativo destes, tendo em vista que muitos não podiam se locomover até o ambulatório e outros tinham poucos recursos financeiros para se deslocar até o local das avaliações. O não consentimento de alguns responsáveis pelos pacientes, bem como a dificuldade de estabelecer contato em virtude da desatualização dos dados dos prontuários, também foi um contratempo.

Foram observados piores parâmetros ventilatórios de acordo com a classificação da doença e com a postura na avaliação funcional. O tipo III de AME apresentou menor prejuízo na medida de PFT comparado ao tipo II, que necessitaria de maior acompanhamento do quadro respiratório, principalmente pela restrição do PFT, que leva à ineficiência da tosse.

Medidas terapêuticas deveriam ser empregadas para otimizar o fluxo expiratório, alcançando *clearance* de secreção das vias aéreas e evitando agudizações respiratórias. Essas estratégias provavelmente serão mais eficientes em posição sentada, já que em posição deitada a desvantagem mecânica do diafragma é evidente.

A análise dos parâmetros ventilatórios ao longo da história natural do paciente com AME pode definir marcos de acompanhamento e intervenção terapêutica. As repercussões sobre estes aspectos respiratórios é de fundamental importância para a equipe multidisciplinar que acompanha pacientes com AME, visando a melhora de sua qualidade de vida^{31,32}.

REFERÊNCIAS

1. Araújo AP, Ramos VG, Cabello PH. Dificuldades diagnósticas na atrofia muscular espinhal. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(1):145-9. doi: 10.1590/S0004-282X2005000100026
2. Russman BS. Spinal muscular atrophy: clinical classifications and disease heterogeneity. *J Child Neurol*. 2007;22(8):946-51. doi: 10.1177/0883073807305673
3. Swoboda KJ, Prior TW, Scott CB, McNaught TP, Wride MC, Reyna SP, et al. Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. *Ann Neurol*. 2005;57(5):704-12. doi: 10.1002/ana.20473
4. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2007;22(8):1027-49. doi: 10.1177/0883073807305788
5. Markowitz JA, Singh P, Darras BT. Spinal muscular atrophy: a clinical and research update. *Pediatr Neurol*. 2012;46(1):1-12. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.09.001
6. Kang SW. Pulmonary rehabilitation in patients with neuromuscular disease. *Yonsei Med J*. 2006;47(3):307-14. doi: 10.3349/ymj.2006.47.3.307
7. Ross BB, Gramiak R, Rahn H. Physical dynamics of the cough mechanism. *J Appl Physiol*. 1955;8(3):264-8. doi: 10.1152/jappl.1955.8.3.264
8. Evans JN, Jaeger MJ. Mechanical aspects of coughing. *Pneumologie*. 1975;152(4):253-7.
9. Sharma GD. Pulmonary function testing in neuromuscular disorders. *Pediatrics*. 2009;123(Suppl 4):S219-21. doi: 10.1542/peds.2008-2952D
10. Freitas FS, Parreira VF, Ibiapina CC. Aplicação clínica do pico de fluxo da tosse: uma revisão de literatura. *Fisioter Mov Curitiba*. 2010;23(3):495-502. doi: 10.1590/S0103-51502010000300016
11. King M, Brock G, Lundell C. Clearance of mucus by simulated cough. *J Appl Physiol*. 1985;58(6):1776-82. doi: 10.1152/jappl.1985.58.6.1776
12. Iannaccone ST. Modern management of spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2007;22(8):974-8. doi: 10.1177/0883073807305670
13. Gozal D. Pulmonary manifestations of neuromuscular disease with special reference to Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Pediatr Pulmonol*. 2000 Feb;29(2):141-50. doi: 10.1002/(SICI)1099-0496(200002)29:2<141::Y
14. Chung BH, Wong VC, Ip P. Spinal muscular atrophy: survival pattern and functional status. *Pediatrics*. 2004;114(5):e548-53. doi: 10.1542/peds.2004-0668
15. Chatwin M, Bush A, Simonds AK. Outcome of goal-directed non-invasive ventilation and mechanical insufflation/exsufflation in spinal muscular atrophy type I. *Arch Dis Child*. 2011;96(5):426-32. doi: 10.1136/adc.2009.177832
16. Salam A, Tilluckdharry L, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Neurologic status, cough, secretions and extubation outcomes. *Int Care Med*. 2004;30(7):1334-9. doi: 10.1007/s00134-004-2231-7
17. Mier-Jedrzejowicz A, Brophy C, Green M. Respiratory muscle weakness during upper respiratory tract infections. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(1):5-7. doi: 10.1164/ajrccm/138.1.5
18. Ishikawa Y, Bach JR, Komaroff E, Miura T, Jackson-Parekh R. Cough augmentation in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil*. 2008;87(9):726-30. doi: 10.1097/PHM.0b013e31817f99a8
19. Bach JR. Management of patients with neuromuscular disease. Philadelphia: Hanley & Belfus; 2004. 350 p.
20. Bach JR, Ishikawa Y, Kim H. Prevention of pulmonary morbidity for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest*. 1997 Oct;112(4):1024-8. doi: 10.1378/chest.112.4.1024
21. Suárez AA, Pessolano FA, Monteiro SG, Ferreyra 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. doi: 10.1097/00002060-200207000-00007

22. Pereira CAC, Jansen JM, Barreto SSM, Marinho J, Sulmonett N, Dias RM, et al. Espirometria. *J Pneumol*. 2002;28(Suppl. 3):S1-82.
23. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. doi: 10.1183/09031936.05.00034805
24. Bach JR, Saporito LR. Criteria for extubation and tracheostomy tube removal for patients with ventilatory failure: a different approach to weaning. *Chest*. 1996;110(6):1566-71. doi: 10.1378/chest.110.6.1566
25. Bianchi C, Baiardi P. Cough peak flows: standard values for children and adolescents. *Am J Phys Med Rehabil*. 2008;87:461-7. doi: 10.1097/PHM.0b013e318174e4c7
26. Kang SW, Kang YS, Moon JH, Yoo TW. Assisted cough and pulmonary compliance in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Yonsei Med J*. 2005;46(2):233-8. doi: 10.3349/ymj.2005.46.2.233
27. Summerhill EM, El-Sameed YA, Glidden TJ, McCool FD. Monitoring recovery from diaphragm paralysis with ultrasound. *Chest*. 2008 Mar;133(3):737-43. doi: 10.1378/chest.07-2200
28. Fromageot C, Lofaso F, Annane D, Falaize L, Lejaille M, Clair B, et al. Supine fall in lung volumes in the assessment of diaphragmatic weakness in neuromuscular disorders. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001;82(1):123-8. doi: 10.1053/apmr.2001.18053
29. Marques TB, Neves JC, Portes LA, Salge JM, Zanoteli E, Reed UC. Air stacking: effects on pulmonary function in patients with spinal muscular atrophy and in patients with congenital muscular dystrophy. *J Bras Pneumol*. 2014;40(5):528-34. doi: 10.1590/S1806-37132014000500009
30. Jeong J, Yoo W. Effects of air stacking on pulmonary function and peak cough flow in patients with cervical spinal cord injury. *J Phys Ther Sci*. 2015;27(6):1951-2. doi: 10.1589/jpts.27.1951
31. Oskoui M, Kaufmann P. Spinal muscular atrophy. *Neurotherapeutics*. 2008;5(4):499-506. doi: 10.1016/j.nurt.2008.08.007
32. Swoboda KJ, Kissel JT, Crawford TO, Bromberg MB, Acsadi G, D'Anjou G, et al. Perspectives on clinical trials in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2007;22(8):957-66. doi: 10.1177%2F0883073807305665