

# BENEFÍCIOS DA VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA SOBRE A INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA CRÔNICA EM PACIENTES COM ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

*BENEFITS OF NON INVASIVE VENTILATION ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE IN PATIENTS WITH AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS*

**Carla Rocha Ferreira<sup>1</sup>, Carlos Alexandre Batista Metzker<sup>2\*</sup>, Filipe Tadeu Sant'Anna Athayde<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Curso de Fisioterapia, FACESM/Faculdade de Ensino de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

<sup>2</sup> Coordenador, Docente, Curso de Fisioterapia, FACESM/Faculdade de Ensino de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

<sup>3</sup> Docente, Curso de Fisioterapia, FACESM/Faculdade de Ensino de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

\*Correspondência: prof.metzker@yahoo.com.br

RECEBIMENTO: 15/05/18 - ACEITE: 14/08/18

## Resumo

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa de caráter progressivo que afeta o sistema nervoso central. Os pacientes são caracterizados por fraqueza muscular, disartria e disfagia, bem como pelo comprometimento respiratório. Quadros de Insuficiência Respiratória Crônica (IRpC) são a principal causa de morbimortalidade na ELA. O objetivo do estudo foi identificar os benefícios do uso da Ventilação Não Invasiva (VNI) no manejo da hipoventilação alveolar em pacientes com ELA em quadro de IRpC. Para tanto, foi realizada uma revisão bibliográfica por meio das bases de dados Scielo, PubMed e LILACS. O período de publicação dos artigos foi delimitado entre 2006 a 2016. Foram encontrados 247 artigos de aparente interesse, dos quais foram incluídos oito neste estudo de revisão. Os estudos apresentaram efeitos positivos da VNI em pacientes com ELA, com ênfase em qualidade de vida, qualidade e estrutura do sono, redução do gasto energético e aumento da sobrevida. A literatura investigada aponta para benefícios relacionados ao tratamento da hipoventilação alveolar pela utilização da VNI em pacientes com ELA. Efeitos positivos parecem ser limitados no caso de pacientes com o tipo bulbar, principalmente quanto à sobrevida.

Palavras-chave: Esclerose lateral amiotrófica. Ventilação não invasiva. Insuficiência respiratória crônica. Hipoventilação alveolar.

## Abstract

The Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative disease that affects the central nervous system. Patients are characterized by muscle weakness, dysarthria and dysphagia, as well as by respiratory impairment. Chronic Respiratory Failure (CRF) is the main cause of morbidity and mortality in ALS. The objective of the study was to identify the benefits of the use of Noninvasive Ventilation (NIV) in the management of alveolar hypoventilation in ALS patients with CRF. For this, a bibliographic review was carried out using the Scielo, PubMed and LILACS databases. The period of publication of articles was delimited between the years 2006 and 2016. It were found 247 articles of apparent interest, of which eight were included in this review. The studies showed positive effects of NIV in patients with ALS, with emphasis on quality of life, sleep quality and structure, reduction of energy expenditure and increase of survival. The investigated literature points to benefits related to the treatment of alveolar hypoventilation by the use of NIV in patients with ALS. Positive effects seems to be limited in case of bulbar ALS, mainly regarding survival.

Keywords: Amyotrophic lateral sclerosis. Noninvasive ventilation. Chronic respiratory failure. Alveolar hypoventilation.

## Introdução

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa de caráter progressivo que afeta o sistema nervoso central. É uma doença rara que acarreta grandes incapacidades, pois acomete os neurônios motores superiores (córtex cerebral e tronco encefálico) e os neurônios motores inferiores (corno anterior da medula espinhal).<sup>1</sup> Os pacientes apresentam baixa expectativa de vida após o diagnóstico e uma progressiva deterioração física. A doença está associada a um prognóstico ruim, mais desfavorável na ELA do tipo bulbar. Desta forma, representa um diagnóstico traumático que não afeta somente o paciente, mas também sua família e cuidadores.<sup>2</sup> Sua etiopatogenia não está completamente esclarecida, embora vários fatores contribuam para o seu desenvolvimento e evolução da neurotoxicidade, como características genéticas, ambientais e endógenas.<sup>3</sup>

Os pacientes apresentam fraqueza muscular, disartria e disfagia que se agravam com a progressão da doença.<sup>2</sup> O comprometimento respiratório, mais precoce na forma bulbar, caracteriza-se pela fraqueza e fadiga da musculatura respiratória e dificuldade de *clearance* das vias aéreas. Desta forma, manifesta-se um quadro de Insuficiência Respiratória Crônica (IRpC) por um distúrbio restritivo com hipoventilação alveolar. Os sintomas de hipoventilação incluem fadiga, dispneia, dificuldade de despertar, cefaleia matinal bifrontal, despertares noturnos associados a dispneia ou taquicardia, pesadelos frequentes muitas vezes associados a sensação de sufocamento.<sup>2,4,5</sup>

A IRpC é a principal causa de morbimortalidade na ELA.<sup>6</sup> Deste modo, a avaliação respiratória é fundamental para monitorar a progressão da doença e determinar o momento apropriado para iniciar o suporte ventilatório.<sup>7</sup> Não existe um consenso sobre exames e parâmetros a serem avaliados, no entanto, exames de espirometria, gasometria arterial, capnografia e manovacuometria podem fornecer resultados que auxiliam na monitorização do quadro.<sup>5</sup> Também é utilizada a Polissonografia (PSG), que registra variáveis respiratórias e da estrutura do sono, possibilitando a identificação de distúrbios do sono e disfunções respiratórias.<sup>8</sup> Valores de Capacidade Vital (CV), Capacidade Vital Forçada (CVF), Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>), Pressões Inspiratória e Expiratória máximas (PI<sub>max</sub> e PE<sub>max</sub>, respectivamente) permitem acompanhar a deterioração do quadro respiratório e possibilitam uma intervenção mais adequada.<sup>4,5</sup>

Em pacientes com IRpC secundária a ELA, é crucial a instituição de medidas para o retardo de perdas relacionadas ao quadro respiratório, o que colabora para o aumento da sobrevida e melhora na qualidade de vida desses indivíduos. Para fornecer um suporte ventilatório ao paciente opta-se preferencialmente pela Ventilação Não Invasiva (VNI).<sup>9</sup> Pacientes com CV  $\leq$  40-50% do previsto, PI<sub>max</sub>  $\leq$  60% do previsto, hipercapnia e com dessaturações noturnas possuem indicação formal de VNI.<sup>5</sup>

A VNI consiste na aplicação de ventilação mecânica artificial sem a necessidade da utilização de próteses endotraqueais. A interface entre o paciente e o ventilador ocorre através da utilização de máscaras específicas.<sup>10,11</sup> O modo *Bilevel Positive Airway Pressure* é largamente utilizado com objetivo de fornecer suporte ventilatório não invasivo para pacientes com doenças neuromusculares, sendo constituído por dois níveis de pressão nas vias aéreas, um inspiratório e outro expiratório. Paralelamente, outras modalidades ventilatórias, com destaque para ventilação controlada a volume, também têm sido empregadas.<sup>6,10,12</sup>

Os sintomas da hipoventilação alveolar impactam negativamente sobre a condição clínica e funcional dos pacientes com ELA, com destaque para diminuição da qualidade do sono, limitação da realização de Atividades de Vida Diária (AVD) e deterioração da Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS).<sup>13-15</sup> Desta forma, preconiza-se a utilização da VNI com intuito de melhorar os sinais e sintomas da hipoventilação alveolar, diminuindo a repercussão sobre a funcionalidade desses pacientes.<sup>4,5</sup> Este trabalho teve por objetivo identificar os benefícios do uso da VNI no manejo da hipoventilação alveolar em pacientes com ELA em IRpC.

## Método

Foi realizada uma revisão de literatura por meio das bases de dados Scielo, PubMed e LILACS. Foram utilizados os descritores: esclerose lateral amiotrófica, ventilação não invasiva, insuficiência respiratória crônica, hipoventilação alveolar e seus análogos em inglês (amyotrophic lateral sclerosis, noninvasive ventilation, chronic respiratory failure, alveolar hypoventilation). O período de publicação dos artigos foi delimitado entre 2006 a 2016.

Os critérios de inclusão utilizados foram: artigos originais e disponíveis na íntegra nos idiomas inglês e português, estudos que incluíram pacientes com ELA sem associação de morbidades que geram

impacto na função pulmonar ou quadro ativo de infecção do trato respiratório. Por outro lado, não foram incluídos estudos dos tipos revisão de literatura e estudos de casos, estudos que utilizaram *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) ou que empregaram a VNI durante a realização de procedimentos cirúrgicos.

## Resultados

A partir da revisão de literatura foram encontrados 247 artigos nas bases de dados pesquisadas, sendo excluídos 239 estudos por não atenderem ao escopo da presente pesquisa e aos critérios adotados. Desta forma, a revisão foi composta por oito artigos publicados em periódicos indexados. Os estudos apresentaram efeitos positivos da VNI sobre a IRpC em pacientes com ELA, com ênfase em qualidade de vida, qualidade e estrutura do sono, gasto energético e sobrevida.

Por meio de um estudo experimental controlado randomizado, Bourke et al.<sup>16</sup> avaliaram o efeito da VNI em relação à sobrevida dos pacientes com ELA. Os pacientes foram divididos nos grupos controle (n=19) e VNI (n=22) e foram acompanhados durante 12 meses ou até o óbito. A VNI foi iniciada através da pressão de suporte no modo espontâneo e as pressões inspiratórias e expiratórias foram ajustadas por meio da oximetria e gasometria. Foi observado que a média de sobrevida foi influenciada pela utilização da VNI, sendo de 219 dias (75-1382) no grupo VNI *versus* 171 dias (1-878) no grupo controle (p=0,006). No entanto, quando analisados separadamente somente os pacientes com ELA bulbar, não foi identificada diferença significativa da mortalidade entre os grupos pelo uso da VNI (p=0,92). A sobrevida também foi objeto de avaliação de Carratú et al.<sup>9</sup> através de uma análise retrospectiva durante um ano. Neste estudo, os pacientes utilizaram a VNI *Bilevel*, sendo o modo configurado de acordo com a necessidade de cada paciente. O estudo foi composto por 72 pacientes com ELA em IRpC, divididos em três grupos: o grupo controle com CVF>75% (n=44), grupo CVF<75% tratados com VNI (n=16) e grupo CVF<75% que recusou ou foi intolerante à VNI (n=12). Foi encontrada diferença significativa entre os pacientes dos grupos CVF<75% tratado com VNI e o grupo CVF<75% intolerante a VNI (p= 0,02).

Ainda sobre o trabalho de Bourke et al.<sup>16</sup>, foi avaliada a QVRS dos pacientes com ELA por meio dos questionários *Medical Outcomes Study 36 - Short-Form* (SF-36) e *Sleep Apnea Quality of Life Index* (SAQLI). Na população total, os pacientes que receberam VNI, quando comparados ao grupo controle, tiveram melhores médias nos domínios

saúde mental, vitalidade e percepção geral da saúde do SF-36 (p<0,05). Porém, os domínios função física e dor não apresentaram melhora significativa com a VNI (p=0,96 e p=0,63, respectivamente). Quando analisados separadamente, os pacientes com ELA bulbar não apresentaram documentação de benefícios significativos em nenhum domínio do questionário SF-36. No SAQLI, foi encontrada melhora significativa da QVRS dos pacientes que receberam VNI em todos os domínios, o que também ocorreu separadamente nos pacientes com ELA não-bulbar e bulbar.

A influência da VNI sobre os volumes pulmonares foi analisada por Magalhães et al.<sup>17</sup> por meio de um estudo transversal. Nove pacientes com ELA não bulbar e nove indivíduos saudáveis (grupo controle) foram avaliados pela pletismografia optoeletrônica antes e após o uso de VNI, ofertada no modo *Bilevel Positive Airway Pressure* e realizada em modo espontâneo. Constatou-se um aumento significativo dos volumes do compartimento torácico (p=0,04) em pacientes com ELA pós-VNI, sendo esses o volume inspiratório final (p<0,01), o volume expiratório final (p<0,01) e o volume minuto (p=0,03).

Georges et al.<sup>18</sup> conduziram um estudo exploratório para avaliar o Gasto Energético em Repouso (GER) dos pacientes com ELA em ventilação espontânea e em VNI. Uma amostra de 16 pacientes com sinais de disfunção diafragmática teve o GER mensurado por meio de calorimetria indireta. A VNI foi fornecida através de ventiladores domésticos no modo de disparo inspiratório e expiratório, com pressão de suporte em modo espontâneo. O suporte ventilatório diminuiu significativamente o GER quando comparado à ventilação espontânea (p=0,03). A VNI corrigiu a hipoventilação alveolar diurna e noturna, reduzindo significativamente a hipercapnia, e melhorou o volume minuto (p<0,001), em relação à ventilação espontânea. O uso da musculatura acessória observado em toda amostra durante a ventilação espontânea, foi abolido com o emprego da VNI.

Os benefícios da introdução precoce da VNI foram analisados por Terzano e Romani.<sup>19</sup> Os pacientes foram divididos em dois grupos: o primeiro iniciou a VNI precocemente (n=20) e o segundo apenas após agravamento de sinais e sintomas da doença (n=16). Para ofertar a VNI foram utilizados um ventilador volumétrico e um ventilador de pressão *Bilevel*. Os pacientes foram acompanhados durante quatro meses, sendo analisados parâmetros preditores do declínio funcional e da diminuição de força da musculatura respiratória. O resultado evidenciou uma diminuição significativa dos parâmetros P<sub>Imáx</sub>, P<sub>Emáx</sub>, CVF e VEF<sub>1</sub> do grupo que iniciou a VNI tardiamente em

relação ao grupo VNI precoce ( $p < 0,007$ ;  $P < 0,008$ ;  $p < 0,02$  e  $p < 0,05$ , respectivamente).

Um estudo realizado por Katzberg et al.<sup>20</sup> avaliou os efeitos da VNI durante o sono. Os pacientes com ELA ( $n=12$ ) com indicação para VNI por disfunção respiratória e comprometimento do sono foram submetidos ao exame de polissonografia e responderam à Escala de Sonolência de Epworth (ESE). Todos os pacientes utilizaram VNI com pressão positiva em dois níveis (com média de ventilação de pressão de suporte com garantia de volume). Após o uso da VNI foi encontrado um aumento significativo da saturação mínima de oxigênio durante a fase de sono REM ( $p=0,012$ ). Não houve alteração da parcela de sono reparador ( $p=0,40$ ), em resposta à VNI. Os escores da ESE não se alteraram significativamente antes e após a intervenção ( $p=0,24$ ).

Os efeitos da VNI sobre o sono em pacientes com ELA também foram pesquisados por Vrijsen et al.<sup>21</sup> por meio de um estudo observacional prospectivo. Vinte e quatro pacientes com ELA, sendo dez do tipo bulbar, foram submetidos à VNI durante um mês. Os pacientes foram acostumados a utilizar a VNI *Bilevel* no modo espontâneo. Foi encontrada, pelo PSG, uma diminuição do índice de despertares (37 pré-VNI e 17 pós-VNI;  $p < 0,01$ ) e um aumento do tempo de sono REM (9% pré-VNI e 18% pós-VNI;  $p < 0,05$ ). No entanto, quando analisados somente os pacientes com ELA bulbar, não foi encontrada melhora significativa desses aspectos. Os pacientes com ELA não bulbar apresentaram melhora da sonolência diurna mensurada pela ESE ( $p < 0,05$ ), o que não ocorreu nos indivíduos com o tipo bulbar.

Boentert et al.<sup>22</sup> conduziram um estudo longitudinal para avaliar a curto e longo prazo os efeitos da VNI sobre o sono de pacientes com ELA. Foi utilizada a VNI *Bilevel* com modo configurado de acordo com a necessidade de cada paciente. O acompanhamento foi iniciado com 65 pacientes e finalizou com apenas onze. Em curto prazo, foi observado um aumento do tempo do sono REM ( $p < 0,001$ ), uma melhora na eficiência do sono e uma redução do índice de apneia-hipopneia (12,9/h para 4,7/h com VNI;  $p=0,05$ ). Em longo prazo, os resultados da qualidade do sono foram mantidos, entretanto, não foram observados novos indicadores de melhora significativa em relação aos resultados obtidos a curto prazo.

## Discussão

Os estudos realizados por Bourke et al.<sup>16</sup> e Carratú et al.<sup>9</sup> corroboram sobre o efeito positivo da VNI em relação à sobrevivência, mesmo com a utilização de delineamentos de características

opostas. Porém, somente Bourke et al.<sup>16</sup> consideraram o envolvimento bulbar ao analisar os resultados obtidos.

Desfechos diferentes foram encontrados por Bourke et al.<sup>16</sup>, ao analisarem a influência da VNI na QVRS. Os distintos instrumentos utilizados podem ter ocasionado os diferentes resultados encontrados. Enquanto o questionário SF-36 avalia o impacto da doença na QVRS do indivíduo de modo generalista, o SAQLI é mais específico e avalia a QVRS relacionada aos distúrbios do sono. A hipoventilação alveolar parece estar diretamente relacionada à piora da QVRS dos pacientes com ELA, uma vez que o emprego da VNI parece desencadear um desfecho mais satisfatório. Entretanto, os pacientes com ELA bulbar só obtiveram melhora na QVRS avaliada pelo SAQLI, o que pode estar relacionado ao fato da VNI oferecer benefícios significativos à qualidade do sono, porém sem expressivo efeito na percepção geral da saúde desses indivíduos.

Apesar de utilizar uma amostra pequena, o estudo de Magalhães et al.<sup>17</sup> contribuiu de forma a demonstrar que a VNI pode ser um recurso para retardar a progressão da deterioração pulmonar e não somente ofertar QVRS. Através dos resultados significativos alcançados que revelam a contribuição da VNI acerca de um aumento expressivo dos volumes pulmonares.

O estudo de Georges et al.<sup>18</sup> enfatiza que o efeito benéfico da VNI pode contribuir para diminuição da desproporção do balanço energético, visto que os pacientes com ELA apresentam um gasto energético aumentado quando comparados a indivíduos saudáveis, devido a um maior trabalho respiratório para manutenção da ventilação.

O resultado obtido no estudo de Terzano e Romani<sup>19</sup> pode estar relacionado ao tempo adicional sem VNI no segundo grupo, que encontrava-se com um maior agravamento de sinais e sintomas de deterioração da função pulmonar, evidenciando o benefício obtido em pacientes que a VNI foi introduzida de forma precoce.

No estudo de Katzberg et al.<sup>20</sup> a VNI parece não ter proporcionado os benefícios esperados, tendo em vista que a correção da hipoventilação alveolar realizada pelo suporte ventilatório pode auxiliar no tratamento de distúrbios do sono. O pequeno número amostral e o tempo reduzido entre avaliação e reavaliação devem ser considerados no julgamento acerca dos resultados apontados.

O estudo de Vrijsen et al.<sup>21</sup> confirma benefícios da VNI sobre a qualidade e estrutura do sono para os pacientes com ELA não bulbar, o que diverge dos resultados encontrados por Katzberg et al.<sup>20</sup>, em que tal efeito não foi observado e pode ser atribuído ao pequeno tempo de intervenção e à pequena amostra avaliada neste estudo. Também

pode ser identificada uma média de idade superior no trabalho de Katzberg et al.<sup>20</sup>, o que sugere uma associação com um pior prognóstico.

Diferentemente dos outros estudos, Boentert et al.<sup>22</sup> identificaram benefício na estrutura e qualidade do sono em pacientes com ELA bulbar, o que pode estar associado a uma melhor adaptação à VNI e a avaliação de um tamanho amostral maior. O comprometimento dos resultados a longo prazo pode estar ligado a grande perda amostral ocorrida na pesquisa ao longo do seguimento.

Os benefícios apontados por esta revisão estão mais consistentemente relacionados aos pacientes com ELA não bulbar, visto que aqueles com comprometimento bulbar têm limitados efeitos reportados pela literatura. Novos estudos que avaliem o momento ideal para o início da intervenção com VNI nos pacientes com ELA bulbar

fazem-se relevantes. Também seriam relevantes a realização de trabalhos que buscassem abordar as repercussões da ELA bem como o efeito da VNI sobre as AVD, a capacidade de realização de exercício e outros aspectos funcionais que englobem a atividade e participação social.

## Conclusão

A literatura investigada aponta para benefícios relacionados ao tratamento da hipoventilação alveolar pela utilização da VNI em pacientes com ELA, especificamente pela melhora da sobrevida, QVRS, qualidade do sono, GER e volumes pulmonares. Efeitos positivos parecem ser limitados no caso de pacientes com o tipo bulbar, principalmente quanto à sobrevida.

## Referências

1. Azuma Y, Mizuta I, Tokuda T, Mizuno T. Amyotrophic lateral sclerosis model. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1076:79-95.
2. Oliveira A, Pereira R. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS): three letters that change the people's life forever. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009;67(3-A):750-82.
3. Vázquez CJF, Martínez MM, Fernández PM, Fornés FV, Frassetto CM, Sevilla MT. *Neurologia.* 2018;S0213-4853(18):30157-9.
4. Paula PB, Lasmar LMLBF, Fonseca MTM, Carvalhais MB, Machado MGRM. Atualização sobre a abordagem da fisioterapia respiratória nas doenças neuromusculares. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde (impr.).* 2010;23(1):92-8.
5. Paschoal IA, Villalba WO, Pereira MC. Insuficiência respiratória crônica nas doenças neuromusculares: diagnóstico e tratamento. *J Bras Pneumol.* 2007;33(1):81-92.
6. Ambrosino N, Carpenè N, Gherardi. Chronic respiratory care for neuromuscular diseases in adults. *Eur Respir J.* 2009;34(2):444-51.
7. Orsini M, Lopes AJ, Menezes SLS, Oliveira AB, Freitas MRG, Nascimento OJM et al. Current issues in the respiratory care of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015;73(10):873-6.
8. Bustamante, GO. Monitorização polissonográfica: aspectos gerais. *Medicina (Ribeirão Preto).* 2006;39(2):169-84.
9. Carratù P, Spicuzza L, Cassano A, Maniscalco M, Gadaleta F, Lacedonia D. et al. Early treatment with noninvasive positive pressure ventilation prolongs survival in amyotrophic lateral sclerosis patients with nocturnal respiratory insufficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;10:4-10.
10. Diaz AM, Brown JE. Use of volume-targeted noninvasive bilevel positive airway pressure ventilation in a patient with amyotrophic lateral sclerosis. *J Bras Pneumol.* 2014;40(4):443-7.
11. Hess DR. The growing role of noninvasive ventilation in patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Respir Care.* 2012;57(6):900-20.
12. Bach JR, Bakshiyev R, Hon A. Noninvasive respiratory management for patients with spinal cord injury and neuromuscular disease. *Tannaffos.* 2012;11(1):7-11.
13. Togueiro AMGP, Fontes, FH. Hipoventilação relacionada ao sono. *J Bras Pneumol.* 2010;36(2):47-52.
14. Facchinetti LD, Orsini M, Lima MASD. Os riscos do exercício excessivo na esclerose lateral amiotrófica: atualização da literatura. *Rev Bras Neurol.* 2009;45(3):33-8.
15. Ferrareso A, Pereira MC. Doença neuromuscular terminal: o cruzamento da pneumologia com a terapia intensiva. *Pulmão RJ.* 2015;24(3):44-8.
16. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. Effects of noninvasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized controlled trial. *Lancet Neurol.* 2006;5:140-7.
17. Magalhães CM, Fregonezi GA, Vidigal-Lopes M, Vieira BSPP, Vieira DSR, Parreira VF. Effects of noninvasive ventilation and posture on chest wall volumes and motion in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a case series. *Braz J Phys Ther.* 2016;20(4):336-44.
18. Georges M, Morélot PC, Similowski T, Gonzalez BJ. Noninvasive ventilation reduces energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Pulm Med.* 2014;14:17.
19. Terzano C, Romani S. Early use of noninvasive ventilation in patients with amyotrophic lateral

- sclerosis: what benefits? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19:4304-13.
20. Katzberg HD, Selegiman A, Guion L, Yuan N, Cho SC, Katz JS, *et al.* Effects of noninvasive ventilation on sleep outcomes in amyotrophic lateral sclerosis. *J Clin Sleep Med.* 2013;9(4):345-51.
  21. Vrijnsen B, Buyse B, Belge C, Robberecht W, Van Damme P, Decramer M, *et al.* Noninvasive ventilation improves sleep in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective polysomnographic study. *J Clin Sleep Med.* 2015;11(5):559-66.
  22. Boentert M, Brenscheidt I, Glatz C, Young P. Effects of non-invasive ventilation on objective sleep and nocturnal respiration in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol.* 2015;262:2073-82.