



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**DESEMPENHO NEUROMOTOR E FUNCIONAL NA DOENÇA DE
POMPE INFANTIL EM USO DE TERAPIA DE REPOSIÇÃO
ENZIMÁTICA**

Paula de Almeida Thomazinho

**Rio de Janeiro
Julho de 2017**



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**DESEMPENHO NEUROMOTOR E FUNCIONAL NA DOENÇA DE
POMPE INFANTIL EM USO DE TERAPIA DE REPOSIÇÃO
ENZIMÁTICA**

Paula de Almeida Thomazinho

Tese apresentada à Pós-Graduação em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Orientador: Dr. Juan Clinton Llerena Jr.

**Rio de Janeiro
Julho de 2017**

CIP - Catalogação na Publicação

Thomazinho, Paula de Almeida.

Desempenho Neuromotor e Funcional na Doença de Pompe Infantil em uso de terapia de reposição enzimática / Paula de Almeida Thomazinho. - Rio de Janeiro, 2017.
137 f.

Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2017.

Orientador: Juan Clinton Llerena Jr.

Bibliografia: f. 89-102

1. desenvolvimento infantil. 2. destreza motora. 3. doença de depósito de glicogênio tipo II. 4. crianças com deficiência. I. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Biblioteca da Saúde da Mulher e Criança/ICICT/IFF com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Para José Silvério A.Thomazinho, meu pai;
E para meus portos seguros,
minha mãe Artemisa e meu esposo Lúcio.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Juan Clinton Llerena Jr., responsável pelo Centro de Genética Médica do IFF/Fiocruz, orientador desta pesquisa, pelo incentivo para meu ingresso no doutorado, pela confiança depositada em mim, por acreditar no potencial do meu trabalho e, sobretudo, pela generosidade e carinho com os quais sempre fui recebida ao longo desses anos.

A Dr^a Kênnea Martins Almeida Ayupe e Dr^a Carmem Lia Moreira, amigas estimadas que participaram da banca de defesa deste trabalho; pelo apoio e contribuições.

A Dr^a Marisa Cotta Mancini e Dr^a Kátia Silveira da Silva pela gentileza em aceitar o convite de participação na banca de qualificação deste projeto de pesquisa e pelas enormes contribuições apresentadas.

Aos profissionais coparticipantes deste trabalho, pela receptividade, pelos esclarecimentos e apoio para a realização deste estudo, sem os quais pouco seria possível.

Aos pacientes e seus familiares, pela colaboração valorosa e inestimável. Espero que o presente trabalho possa contribuir na busca por uma melhor qualidade do atendimento fisioterapêutico e de saúde.

Aos professores do programa de Pós-Graduação em Pesquisa Aplicada à Saúde da Mulher e da Criança do IFF/Fiocruz, pela dedicação e pelos ensinamentos adquiridos durante o curso.

Aos professores, Vânia Matos e Saint Clair dos Santos Gomes Junior, pela atenção e contribuição ofertada durante os seminários avançados, pelos ensinamentos estatísticos e revisão da análise dos resultados deste estudo.

Aos membros da Secretaria Acadêmica do IFF por trabalharem de forma a garantir o adequado andamento dos planos de estudo e pesquisa.

Aos amigos e colegas da turma do Doutorado em Pesquisa Aplicada, com os quais pude dividir momentos de grande aprendizado, alegrias e expectativas. Em especial, à Anneliese Lopes Barth e Bruna de Souza Sixel, pela amizade, pelos estudos em conjunto e por tornarem mais fácil esta caminhada.

Aos colegas fisioterapeutas e à coordenação técnica de Fisioterapia Motora do IFF/Fiocruz, pelo incentivo e apoio nos momentos mais difíceis, em especial à Márcia Vinhaes, Maria Fernanda Vieira, Edna Vargas e Carlos Roberto Pereira.

Ao meu esposo, Lúcio Muniz, por entender as ausências frequentes durante esse período; pelo amor, parceria e companheirismo da nossa união.

À minha mãe estimada, por se fazer sempre presente, especialmente nos momentos mais difíceis; pelo exemplo de força, determinação e coragem.

À minha sobrinha, ao meu irmão, meus demais familiares e amigos, pelo apoio e incentivo necessários para que eu pudesse concluir mais essa etapa.

A Deus por estar comigo sempre, a cada passo, me ajudando a superar as adversidades; trazendo luz, alegria, acalento, paz e muitas bênçãos.

Apresentação

Esta tese tem como objeto o estudo do desempenho neuromotor e funcional na criança com Doença de Pompe Infantil (DPI) em terapia de reposição enzimática (TRE). Na elaboração deste trabalho optou-se por apresentá-lo em formato clássico. No capítulo 1, tem-se a abordagem geral do tema, incluindo a justificativa do trabalho no que concerne a área científica e de saúde pública. No capítulo 2, são abordados os aspectos teóricos relacionados ao objeto e demais aspectos pertinentes ao tema, que embasam o estudo a partir de uma revisão de literatura. O capítulo 3 refere-se aos objetivos, hipótese do estudo, métodos e técnicas adotadas na realização da pesquisa, assim como os aspectos éticos. O capítulo 4 trata dos resultados e das discussões, segmentados em três partes para melhor compreensão dos achados, a saber: PARTE 1 - Espectro clínico e dependência tecnológica de crianças brasileiras com Doença de Pompe tratadas por TRE; PARTE 2 – Aspectos do Desenvolvimento motor na DPI em TRE; PARTE 3 – Evolução do controle de tronco e do desempenho funcional de crianças com DPI em TRE. No último capítulo, têm-se as conclusões da tese.

O presente trabalho contém, como apêndices, a Carta de Anuência para Autorização de Pesquisa (Apêndice 1), o Questionário Clínico Sobre Desempenho Neuromotor e Funcional na DPI (Apêndice 2), a Ficha de Coleta de Dados (Apêndice 3) e o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 4). Na seção de anexos, tem-se os pareceres dos Comitês de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPs) dos centros proponente e coparticipantes (Anexo 1) e por fim, o artigo publicado (Anexo 2).

Sumário

| | |
|---|------|
| Apresentação | vi |
| Sumário | vii |
| Lista de Tabelas | xi |
| Resumo | xiii |
| Abstract | xiv |
| | |
| Capítulo 1. INTRODUÇÃO | 15 |
| Capítulo 2. REFERENCIAL TEÓRICO | 19 |
| 2.1. Doença de Pompe Infantil: Fisiopatologia, Manifestações Clínicas e Diagnóstico Diferencial | 19 |
| 2.2. Evolução natural da doença, Tratamento por TRE e Expectativa de Vida | 23 |
| 2.3. Fatores Prognósticos e Resposta terapêutica à TRE | 24 |
| 2.4. Desenvolvimento Neurosensoriomotor, Doença Muscular e outros aspectos do desempenho funcional na DPI | 26 |
| 2.5. Métodos de Avaliação para a Doença de Pompe Infantil | 31 |
| 2.6. Avaliação da Diferença Mínima Clinicamente Importante | 35 |
| Capítulo 3 – OBJETIVOS E HIPÓTESES | 37 |
| 3.1. Objetivos | 37 |
| 3.1.1. Objetivo geral | 37 |
| 3.1.2. Objetivos Específicos | 37 |
| 3.2. Hipótese | 37 |
| Capítulo 4. MATERIAIS E MÉTODOS | 38 |
| 4.1. Tipo de estudo | 38 |
| 4.2. Locais do estudo | 38 |
| 4.3. Casuística | 38 |
| 4.4. Coleta de Dados | 39 |

| | |
|---|-----|
| 4.4.1. Características clínicas e sociodemográficas | 40 |
| 4.4.2. Avaliação do Desenvolvimento Motor | 41 |
| 4.4.3. Avaliação de outros aspectos funcionais | 44 |
| 4.5. Plano de Análise Estatística | 48 |
| 4.6. Medidas de Proteção à Confidencialidade e Aspectos Éticos | 49 |
| Capítulo 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO | 50 |
| Considerações Preliminares | 50 |
| PARTE 1 - Espectro clínico e dependência tecnológica de crianças brasileiras com Doença de Pompe tratadas por TRE | 51 |
| 5.1. Resultados - Parte 1 | 51 |
| 5.2. Discussão - Parte 1 | 58 |
| PARTE 2 – Aspectos do Desenvolvimento motor na DPI em TRE | 67 |
| 5.3. O desenvolvimento motor até os 18 meses de idade na DPI em TRE | 67 |
| 5.4. Medida da Capacidade Motora na DPI em crianças > 18 meses | 69 |
| PARTE 3 – O controle de tronco e a evolução do desempenho funcional de crianças com DPI em TRE | 73 |
| 5.5. Resultados – Parte 3 | 73 |
| 5.6. Discussão – Parte 3 | 81 |
| Capítulo 6. CONCLUSÃO | 87 |
| Referências Bibliográficas | 89 |
| Apêndices | |
| 1. Carta de Anuência para Autorização de Pesquisa | 104 |
| 2. Questionário Clínico Sobre Desempenho Neuromotor e Funcional na Doença de Pompe Infantil | 106 |
| 3. Ficha de Coleta de Dados | 111 |
| 4. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido | 114 |

Anexos

1. Pareceres de liberação da pesquisa nos centros coparticipantes 118
2. Artigo: "Motor development as a potential marker to monitor Infantile Pompe Disease on enzyme replacement therapy 126

Lista de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1. Ciclo de degradação do glicogênio intracelular | 19 |
| Figura 2. Curva de sobrevivência dos pacientes com Doença de Pompe Infantil. | 23 |
| Figura 3. Distribuição dos centros participantes da pesquisa no território nacional com número de pacientes com DPI atendidos por UF..... | 50 |
| Figura 4. Desfecho em relação a melhor aquisição motora alcançada nas crianças brasileiras com DPI em TRE | 56 |
| Figura 5. Evolução do escore normativo das habilidades funcionais nos domínios mobilidade, autocuidado e função social das crianças com DPI em TRE acompanhadas entre 2009-2016..... | 75 |
| Figura 6. Evolução do escore normativo de independência funcional nos domínios mobilidade, autocuidado e função social das crianças com DPI em TRE acompanhadas entre 2009-2016..... | 75 |
| Figura 7. Evolução do escore contínuo das habilidades funcionais nos domínios mobilidade, autocuidado e função social das crianças com DPI em TRE acompanhadas entre 2009-2016..... | 76 |
| Figura 8. Evolução do escore contínuo de independência funcional nos domínios mobilidade, autocuidado e função social das crianças com DPI em TRE acompanhadas entre 2009-2016..... | 76 |
| Figura 9. Evolução da capacidade motora da paciente com DPI em TRE | 78 |
| Figura 10. Alinhamento de tronco dos pacientes acompanhados no estudo. | 80 |

Lista de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Diagnóstico diferencial da DPI | 22 |
| Tabela 2. Apresentação clínica da fraqueza muscular seletiva entre as formas de início precoce e tardio da Doença de Pompe. | 26 |
| Tabela 3. Conteúdo das escalas de habilidades funcionais do Inventário de Avaliação Pediátrica de Incapacidade (PEDI) | 45 |
| Tabela 4. Perfil demográfico e clínico das crianças com Doença de Pompe Infantil tratadas por TRE no Brasil a partir de 2009. | 53 |
| Tabela 5. Distribuição das condições de saúde, de dependência tecnológica e da capacidade motora na amostra de crianças com Doença de Pompe Infantil em TRE no Brasil. | 56 |
| Tabela 6. Comparativo para as características de crianças com DPI clássica e os resultados descritos entre os estudos internacionais..... | 61 |
| Tabela 7. Quantificação da capacidade motora (MFM-20) das crianças com DPI em TRE avaliadas. | 69 |
| Tabela 8. Correlação entre os escores das escalas MFM-20 e PEDI (Mobilidade) das avaliações de crianças com DPI em TRE (n=3). | 70 |
| Tabela 9. Apresentação das características clínicas e sociodemográficas das crianças com DPI acompanhadas entre 2009-2016 em um hospital de referência. | 73 |
| Tabela 10. Diferença de pontuação no PEDI (escore contínuo) entre as avaliações inicial e final ao seguimento das crianças com DPI em TRE. | 79 |
| Tabela 11. Apresentação do coeficiente de correlação entre as escalas de habilidade funcional e independência funcional do PEDI das avaliações realizadas em crianças com DPI em TRE. | 79 |

Lista de Abreviações

| | |
|------------------|---|
| AIMS | <i>“Alberta Infant Motor Scale”</i> |
| CK | creatinoquinase |
| CN | creatinina |
| CRIM | <i>“cross-reactive immunologic material”</i> |
| CVF | capacidade vital forçada |
| DAG | doença de acúmulo de glicogênio |
| DPI | Doença de Pompe Infantil |
| DMCI | Diferença mínima clinicamente importante <i>“Minimal Clinically Important Differences”</i> |
| FE | fração de ejeção |
| GAA | α -glicosidase ácida |
| Glc ₄ | tetrassacarídeo de glicose |
| GMFM | <i>“Gross Motor Functional Measure”</i> |
| IMVE | índice de massa do VE |
| MFM | Medida da Função Motora <i>“Motor Functional Measure”</i> |
| mm | músculos |
| MLPA | <i>“Multiplex Ligand Probe Amplification”</i> |
| p | percentil motor |
| PEDI | Inventário de Avaliação Pediátrica de Incapacidade <i>“Pediatric Evaluation of Disability Inventory”</i> |
| QMFT | Quick Motor Function Test |
| rhGAA | α -glicosidase ácida recombinante humana |
| TRE | terapia de reposição enzimática |
| VE | ventrículo esquerdo |

Resumo

Introdução – A Doença de Pompe (DP) é uma miopatia metabólica causada por deficiência na atividade da enzima alfa-glicosidase ácida (GAA), responsável pela quebra de glicogênio nos lisossomos. É caracterizada por dois tipos clínicos: infantil ou início precoce, mais grave e associado ao comprometimento cardíaco; o tardio, exclusivamente neuromuscular. Desde o tratamento por terapia de reposição enzimática (TRE), com a GAA recombinante humana, para o tipo infantil da DP (DPI), uma importante área de pesquisa clínica a partir do aumento da sobrevida, vem sendo amplamente documentada. Um novo fenótipo para as crianças com DPI vem sendo observado, entretanto as características motoras e funcionais não foram ainda estudadas em profundidade.

Objetivo – Descrever o desenvolvimento motor e funcional em uma série de pacientes brasileiros com a DPI.

Métodos – os pacientes brasileiros diagnosticados com DPI foram recrutados através de seus médicos participantes do Registro Internacional de doença de Pompe, de 2009 a 2016. Para cada paciente foram feitas avaliações funcionais e motoras, através da AIMS, do MFM-20 e do PEDI, com intervalos específicos a cada faixa etária.

Resultados – foram identificados 10 pacientes com IPD, a taxa de mortalidade foi de 30% e a taxa de dependência tecnológica foi de 80%. A análise do desenvolvimento do motor nos primeiros 18 meses de vida mostrou uma curva ascendente, esperada para a idade, em uma criança; e com capacidade de deambulação independente em quatro pacientes. No entanto, após o terceiro ano, houve perda das aquisições motoras em 50% dos pacientes deambulantes. O MFM-20 mostrou deficiências motoras na dimensão D1 (em pé e transferências). O PEDI mostrou “mobilidade” como o domínio funcional mais comprometido, com alta correlação entre habilidades e independência funcional. Ganhos foram observados na função social.

Conclusão – As características clínicas dos pacientes foram similares às descritas em estudos internacionais. Apesar dos efeitos positivos da TRE no envolvimento cardíaco, o comprometimento motor se manteve acentuado em crianças com DPI, com impacto funcional nas atividades diárias e elevada dependência de tecnologia, especialmente após três anos de idade.

Palavras-chave: desenvolvimento infantil, destreza motora, doença de depósito de glicogênio tipo II, crianças com deficiência.

Abstract

Introduction – Pompe disease (PD) is a rare inborn error of metabolism due to an abnormal alpha glucosidase acid (GAA) activity that comprises glycogen breakdown preferentially in the lysosomes. PD is mainly characterized by two types of clinical onset: the infantile form, severe and associated with cardiac involvement; and a late onset, characterized by a neuromuscular disorder. Since the introduction of enzymatic replacement therapy (ERT), with human recombinant GAA for the early onset PD patient, an important field of clinical research due to the benefits regarding survival rate has been widely documented. Since children are surviving longer, a “new phenotype” for treated PD has been proposed, but motor and functional characteristics have not fully studied.

Objective – This work consisted mainly in describing the motor and functional development in a cohort of Brazilian patients with infant PD (IPD) under ERT.

Methods – Brazilian patients diagnosed with early onset PD under ERT were recruited through their physicians participating of the International Pompe Disease Registry from 2009 to 2016. For each patient a series of functional and motor evaluations based on AIMS, MFM-20 and PEDI inventory were performed, in specific intervals to each age.

Results – 10 IPD patients were identified, the rate of death was 30% and the technology dependence rate was 80%. The motor development analysis under 18 month of age showed an ascendant curve expected for age in one child and within achievement of independent ambulation in four patients. However, after the third year, motor disabilities were getting lost in 50% of walking patients. The MFM-20 showed motor impairments in dimension D1 (Standing and transfers). The PEDI showed mobility as the most affected functioning field, with high correlation between abilities and functional independences. Gains were observed at social function.

Conclusion – Clinic characteristics are similar to children with IPD from different countries. Despite the ERT good effects in cardiac involvement, motor disabilities seem to be much compromised in IPD patients, with functional impact in daily activities and high technology dependence, especially after three years of age.

Key-Words: child development, motor skills, glycogen storage disease type II, disabled children.

Capítulo 1. INTRODUÇÃO

A Doença de Pompe (DP) (OMIM¹ #232300), ou Glicogenose tipo II, é uma miopatia metabólica de herança autossômica recessiva, primeiramente descrita em 1932 por Joannes Cassianus Pompe (Hirschhorn e Reuser, 2001; van Capelle, 2014). É decorrente da deficiência da enzima alfa-glicosidase ácida (GAA; 3.2.1.20), responsável pela quebra de glicogênio em glicose, acarretando depósito lisossomal de glicogênio de forma multissistêmica, principalmente na musculatura lisa, estriada e cardíaca; assim como, tecido nervoso e fígado (Hirschhorn e Reuser, 2001; Llerena *et al.*, 2009; Llerena *et al.*, 2016).

A idade de desenvolvimento dos sintomas caracteriza e classifica a DP nos tipos infantil e tardio de apresentação da doença. Alguns autores ainda categorizam a doença de Pompe infantil (DPI) nos subtipos clássico e atípico (i.e., não clássico) baseado na presença ou não de cardiomiopatia primária (Slonim *et al.*, 2000; van Capelle, 2014).

A incidência geral da DP é estimada em 1:40.000 a 1:300.000 nascidos vivos, sendo a forma infantil menos frequente (1:138.000) que a forma tardia (1:57.000) (Hirschhorn e Reuser, 2001). Foi identificada ainda uma influência étnica com maior incidência entre afro-americanos (1/14.000) e chineses (1/40.000-50.000) (*ibidem*). Estudo a partir da triagem neonatal realizado nos Estados Unidos mostra uma frequência combinada para DP de 1:27.800 nascidos vivos (Scott *et al.*, 2013).

Apesar de rara, a DP apresenta um impacto significativo, com alta morbidade e letalidade especialmente em sua forma infantil. As manifestações

¹ OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man. Trata-se de um compêndio dos genes humanos e doenças genéticas, com particular ênfase para a relação molecular entre variação genética e expressão fenotípica. A versão on-line foi criada em 1985 por uma colaboração entre a Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos e a Biblioteca Médica William H. Welch na Johns Hopkins University. Tornou-se amplamente disponível na internet através do National Center for Biotechnology Information (NCBI).

iniciam-se nos primeiros meses de vida e podem já existir por ocasião do nascimento. Incluem hipotonia e fraqueza muscular, com atraso do desenvolvimento motor, cardiomegalia maciça, macroglossia e graus variáveis de hepatomegalia. As enzimas musculares, como a creatinofosquinase e aldolase, costumam estar muito elevadas e podem ser encontradas alterações ao eletrocardiograma diante da presença da cardiomiopatia hipertrófica. Dificuldades de deglutição também são comuns, causando malnutrição, pneumonias aspirativas recorrentes e infecções do trato respiratório (Kishnani *et al.*, 2006^{a,b}; Howell *et al.*, 2006).

A história natural da DPI, na ausência de tratamento, é fatalmente o óbito, geralmente entre os primeiros 8 meses de vida até os 02 anos de idade, secundário ao comprometimento cardíaco/respiratório (van den Hout *et al.*, 2003; Kishnani *et al.*, 2006^b, Thurberg *et al.*, 2006).

Mudanças drásticas no prognóstico da doença, com o aumento da expectativa de vida, dos índices de comorbidades e preponderância de novas características fenotípicas (Case *et al.*, 2012; Prater *et al.*, 2012) ocorreram após a aprovação do tratamento por terapia de reposição enzimática (TRE) com a enzima recombinante humana GAA (rhGAA) pelas agências regulatórias americana (US Food and Drug Administration, 2006), europeia (European Medicines Agency, 2008) e brasileira (ANVISA - n.º 125430020, 2007).

Desde a implementação da TRE, o acompanhamento sistemático dos casos de DP tratados tornou-se imprescindível e vem sendo o foco dos estudos recentes. Embora mais de uma década tenha se passado, os resultados terapêuticos de longo prazo com a TRE continuam imprecisos (van Capelle, 2014). Alguns aspectos de desempenho motor e funcional já foram relatados (Prater *et al.*, 2012), porém os estudos ainda são insipientes.

O *estado da arte* das publicações sobre o tema utilizando como descritores "doença de depósito de glicogênio tipo II", "terapia de reposição enzimática" e "atividade motora" e as palavras chave "desenvolvimento motor" e "fenótipo", e seus correspondentes na língua inglesa ("Glycogen Storage Disease Type II", "enzyme replacement therapy", "motor activity", "motor development", "phenotype"), combinadas entre si, com os limites para idade de

1-18 anos foi avaliado por levantamento bibliográfico, realizado em 2015 e 2016, nas bibliotecas virtuais PUBMED, COCHRANE e BIREME, com as bases de dados SCIELO, LILACS e MEDLINE. Foram encontrados artigos sobre diagnóstico, história natural da doença antes da TRE e do tratamento atual. Apenas dois artigos sobre características fenotípicas de crianças com DP foram encontrados (Nicolino *et al.*, 2009; Prater *et al.*, 2012).

Considerando, portanto, tratar-se de tema ainda pouco explorado, a evolução motora na DPI em TRE assume papel fundamental para o planejamento dos programas de assistência, especialmente na ausência de consensos e uma casuística com acompanhamento sistemático de pacientes brasileiros com DPI. O tema mostra-se oportuno diante da atual política de assistência em saúde pública, a partir da Portaria Nº 199, de 30 de janeiro de 2014 que institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, no âmbito do Sistema Único de Saúde.

O interesse por estudar esta doença em particular, se justifica também por ser o IFF-Fiocruz um centro de referência no tratamento da criança e adolescente com doenças genéticas, segundo a Portaria SAS nº 745 (Ministério da Saúde, 2005). Com este estudo, espera-se contribuir não apenas com o papel do Instituto Nacional de Saúde Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, como centro de referência para a saúde infantil na esfera de saúde pública, e recentemente credenciado como centro de referência para o atendimento integral do indivíduo com doença rara pela Portaria MS nº 3.123 (Ministério da Saúde, 2016), mas também como centro multiplicador de conhecimento para a DPI a partir do papel que desempenha na pesquisa científica.

Acredita-se que, o conhecimento referente às características de desempenho motor e funcional emergentes na DPI pós TRE sirva de base para novas abordagens terapêuticas e para o planejamento das ações de intervenção no Sistema Única de Saúde (SUS) referente a doenças genéticas crônicas consideradas *doenças órfãs*.

Assim, esse projeto de pesquisa assume uma importância bastante particular sobre a natureza investigativa das modificações de desempenho motor e funcional da DPI pós TRE e das possíveis ações de assistência e

propedêuticas de acompanhamento clínico, articuladas para o conhecimento das necessidades emergentes e planejamento da intervenção terapêutica.

As características do desenvolvimento motor e do desempenho funcional dos pacientes com DPI em tratamento no território brasileiro foram objetos de estudo desta tese.

Capítulo 2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Doença de Pompe Infantil: Fisiopatologia, Manifestações Clínicas e Diagnóstico Diferencial

O mecanismo fisiopatológico principal da DPI é o acúmulo de glicogênio intralisossômico, decorrente da deficiência congênita da enzima α -glicosidase ácida (GAA), resultando em um acúmulo intracelular maciço de glicogênio (Hirschhorn e Reuser, 2001; Raben *et al.*, 2002) (figura 1).

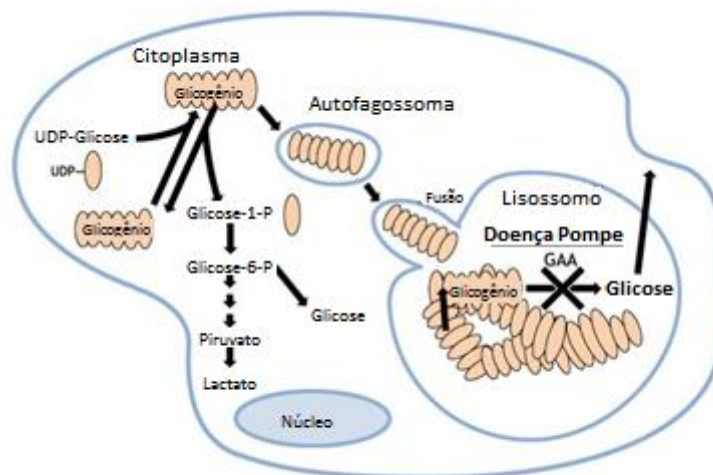


Figura 1. Ciclo de degradação do glicogênio intracelular

Fonte: traduzido de Raben *et al.*, 2002.

Com o avançar da doença, ocorre ruptura dos lisossomos e formação de “lagos de glicogênio” intracelulares, que estimulam a liberação de outras hidrolases no citoplasma, causando morte celular e distúrbios das vias autofágicas (Raben *et al.*, 2010 e 2012; Raval *et al.*, 2015).

O início dos sintomas até os 12 meses de vida caracteriza a forma infantil clássica da DP. Esses pacientes são completamente incapazes de formar qualquer tipo de enzima nativa ou sintetizam uma forma não funcional de GAA, e apresentam deficiência total ou quase total de GAA, com níveis residuais de atividade enzimática inferiores a 1% (Kishnani *et al.*, 2010). Essa

característica é responsável por uma apresentação clínica relativamente homogênea e mais grave, em comparação ao tipo tardio da doença.

Na forma infantil atípica, há semelhança da apresentação clínica com a forma clássica, porém com sintomas emergindo um pouco mais tardiamente, a hipertrofia cardíaca é menos grave e a velocidade de progressão é mais lenta, podendo também não existir (van Capelle, 2014). A diferenciação das formas infantil e tardia em relação aos sintomas está, sobretudo, na presença de comprometimento cardíaco (*ibidem*).

As principais manifestações apresentadas na DPI são: hipotonia e fraqueza muscular progressivas, cardiomiopatia hipertrófica, arreflexia, macroglossia, déficit de sucção e deglutição, déficit pondero estatural, hepatomegalia, insuficiência respiratória progressiva e atraso no desenvolvimento motor (Kishnani *et al.*, 2006^{a,b}; Howell *et al.*, 2006).

Os tecidos muscular e nervoso são os mais atingidos. A patologia do músculo esquelético inclui a destruição das fibras musculares, vacúolos lisossomais e anormalidades autofágicas, especialmente em fibras com pequeno acúmulo lisossomal (Prater *et al.*, 2013). Há substituição das miofibrilas por glicogênio, perda da contratilidade, hipotonia e consistência endurecida à palpação. No tecido nervoso, a infiltração do glicogênio é proeminente das células de Schwann e oligodendrócitos, em axônios mielinizados e não mielinizados; nos neurônios motores do corno anterior da medula, núcleos motores do tronco cerebral e gânglios espinhais, além das células de Purkinje do cerebelo, neurônios corticais (Hirschhorn e Reuser, 2001; Chen *et al.*, 2004). Já foi relatado espessamento multifocal da dura mater por depósito de glicogênio em lactente, de forma semelhante ao observado em outra doença de depósito (mucopolissacaridose) (Lee *et al.*, 1996). Há também relatos de atrasos de mielinização (Chien *et al.*, 2006; Messinger *et al.*, 2012) e de neuropatia de fibras pequenas (neuropatia periférica) em pacientes com DP, causando uma variedade de sintomas que incluem parestesia dolorosa nas extremidades, disfunções autonômicas, disfunção gastrointestinal, olhos secos e câimbras musculares, que parecem começar na mesma época em que a fraqueza muscular se torna aparente (Hobson-Webb *et al.*, 2015).

As manifestações cardíacas incluem cardiomegalia hipertrófica progressiva com aumento de espessura das paredes dos ventrículos e do septo interventricular e diminuição marcante do tamanho das cavidades ventriculares. Com a evolução da doença pode haver miocardiopatia dilatada por destruição das fibras musculares cardíacas, comprometendo significativamente a fração de ejeção (FE) (Hirschhorn e Reuser, 2001; Roberts e Burch, 2008). O acúmulo de glicogênio também compromete as células de condução cardíaca e os padrões de despolarização e repolarização, com mudanças nas características eletrocardiográficas, com intervalo PR aumentado, aumento da dispersão QT e da amplitude do complexo QRS (Cook *et al.*, 2006). Devido a essas alterações, os pacientes podem desenvolver taquiarritmias ventriculares e morte súbita, principalmente em situações de infecção, febre, desidratação e anestesia geral (Roberts e Burch, 2008).

Os pacientes com DPI podem apresentar também perda auditiva por comprometimento coclear (neurosensorial) e/ou do aparato condutivo (condução). O déficit de condução é mais comum e pode ocorrer devido à disfunção crônica do ouvido médio, relacionada com a fraqueza dos músculos faciais, principalmente à fraqueza do músculo tensor do véu palatino, que é responsável pelo controle da abertura da trompa de Eustáquio. A fraqueza deste músculo, em específico, determina uma diminuição da pressão interna no ouvido médio predispondo assim ao aparecimento de processos inflamatórios, como a otite média crônica (Kamphoven *et al.*, 2004; van Capelle *et al.*, 2010).

Outras complicações vêm sendo reconhecidas com a evolução da DPI pós TRE tais como ptose palpebral, fala anasalada, refluxo gastroesofágico e osteopenia (Prater *et al.*, 2012; van den Berg *et al.*, 2010).

O diagnóstico etiológico definitivo é realizado através do ensaio da atividade enzimática da GAA e da genotipagem pelas técnicas da biologia molecular (Oba-Shinjo *et al.*, 2009). A cromatografia de oligossacarídeos com o achado de tetrassacarídeo de glicose (Glc₄) na urina pode auxiliar no diagnóstico (Young *et al.*, 2009; Young *et al.*, 2012).

O diagnóstico diferencial da forma infantil inclui: atrofia muscular espinhal tipo I; doenças neuromusculares; doenças mitocondriais; deficiência

de carnitina; glicogenoses tipos III e IV; cardiomiopatia hipertrófica idiopática, fibroelastose endocárdica e miocardite (Tabela 1).

Tabela 1. Diagnóstico diferencial da DPI

| Patologia | | Sinais e Sintomas comuns |
|--------------------------------------|---|--|
| Distrofia | Distrofia muscular congênita | Hipotonia e fraqueza muscular graves |
| | Doença de Danon | Cardiomegalia, miocardiopatia, miopatia, armazenamento vacuolar de glicogênio. |
| Miopatias | Metabólica | DAG tipo IIIa (Doença de Cori ou Forbes) DAG tipo IV (Doença de Anderson) |
| | Endócrina | Hipotireoidismo |
| | | Hipotonia e macroglossia |
| Distúrbio do neurônio motor inferior | Atrofia muscular espinhal I (Doença de Werding-Hoffman aguda) | Hipotonia, miopatia proximal progressiva e arreflexia |
| Distúrbios Cardíacos | Fibroelastose endocardial | Dificuldades respiratórias e alimentares, cardiomegalia e insuficiência cardíaca |
| | Miocardiopatia Hipertrófica Idiopática | Hipertrofia biventricular |
| | Miocardite | Cardiomegalia |
| Outras doenças Metabólicas | Doenças Peroxissomais | Hipotonia |
| | Distúrbios da cadeia mitocondrial/respiratória | Hipotonia, insuficiência respiratória, miocardiopatia, fraqueza muscular e aumento da CK |

CK: creatinoquinase; DAG: doença de acúmulo de glicogênio.

Fonte: Adaptado de Kishnani *et al.*, 2006 ^a

Numerosas mutações no gene GAA já foram descritas para pacientes com DP, inclusive na população brasileira; a relação genótipo-fenótipo baseada nos tipos de mutação ainda permanece em fase de construção (Kross *et al.*, 2007, 2008 e 2012a; Oba-Shinjo *et al.*, 2009 - www.pompecenter.nl). Outros fatores genéticos ou ambientais podem contribuir para a variabilidade fenotípica como já descrito por vários autores (Cho *et al.*, 2011; Pittis *et al.*, 2008; Montalvo *et al.*, 2006).

A progressão mais lenta na DP é observada nos pacientes com níveis enzimáticos residuais maiores, embora a correlação entre a atividade enzimática e o fenótipo não seja tão linear. A variabilidade de resposta clínica

parece ser influenciada também por fatores moduladores, além do tipo de mutação presente (Kroos *et al.*, 2007 e 2012b).

2.2. Evolução natural da doença, Tratamento por TRE e Expectativa de Vida

A história natural da DPI registra início dos sintomas por volta dos 1,6 meses, com hospitalização entre 2,8 e 4 meses, em média. O tempo entre o diagnóstico e o óbito era de 2 meses entre os casos estudados, com morte por volta dos 6 meses de idade, sendo raros os casos com sobrevida maior de 1 ano nos pacientes com deficiência grave da GAA, conforme apresentado na Figura 2 (van den Hout *et al.*, 2003).

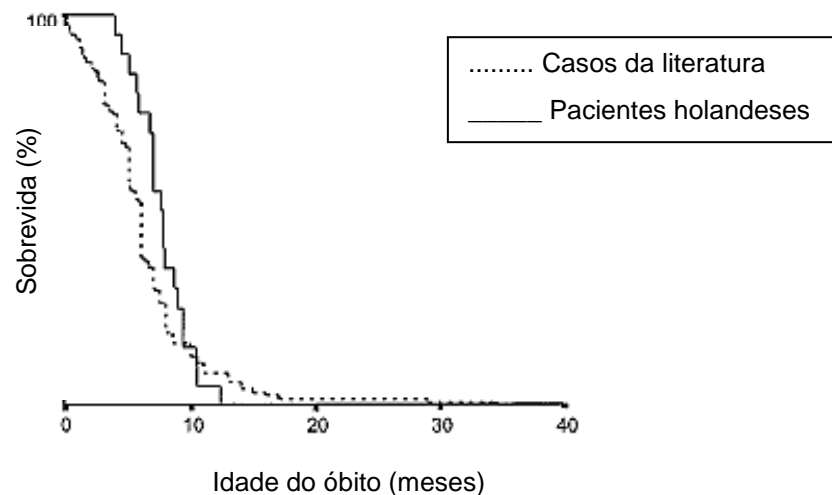


Figura 2. Curva de sobrevivência dos pacientes com Doença de Pompe Infantil.

Fonte: Extraído de van den Hout *et al.*, 2003.

A introdução da TRE com a α -glicosidase ácida recombinante humana (rhGAA), em 2006, alterou o prognóstico da doença de forma significativa, mostrando-se capaz de estabilizar, ou até mesmo reverter as lesões causadas pelo acúmulo intracelular de glicogênio no músculo cardíaco. Esta nova perspectiva de tratamento da DP potencializou a necessidade do diagnóstico e tratamento precoces para prevenir o aparecimento de lesões irreversíveis e

proporcionar aos pacientes uma melhor qualidade de sobrevida (Kishnani e Howell, 2004; Klinge *et al.*, 2005; Koeberl *et al.*, 2007)

Estudos farmacológicos e de biossegurança demonstram que a maioria dos pacientes em tratamento por TRE desenvolve anticorpos IgG anti-rhGAA (Banugaria *et al.*, 2011). A correlação destes anticorpos com reações adversas leves (urticaria, rubor, agitação, vômitos, taquipnéia, taquicardia) ou com a inativação da rhGAA (Myozyme®) não está ainda totalmente estabelecida. (Bali *et al.*, 2012; Kishnani *et al.*, 2010).

As reações alérgicas leves podem ser controladas com a diminuição da velocidade de infusão do medicamento. Em caso de reação grave, é necessária a interrupção da infusão e o tratamento dos sintomas; ou, ainda novas modalidades terapêuticas como a imunomodulação e imunossupressão (Lacana *et al.*, 2012).

No Brasil, o primeiro caso de DPI tratado por TRE foi publicado em 2008. Foi registrada a evolução dos 10 meses iniciais de tratamento, com boa resposta clínica e melhora importante do quadro cardiológico, remissão da insuficiência respiratória e alguma recuperação parcial dos movimentos dos membros, embora sem descrição funcional pormenorizada (Pereira *et al.*, 2008).

Uma série retrospectiva com 21 casos de crianças brasileiras com DPI sem tratamento por TRE foi apresentada em 2009 (Oba-Shinjo *et al.*, 2009), com descrição molecular e clínica direcionadas ao estudo genotípico e ao tempo de sobrevida dos pacientes. Não há relato detalhado sobre outras características fenotípicas.

2.3. Fatores Prognósticos e Resposta terapêutica à TRE

Diversos fatores prognósticos, determinantes de uma melhor resposta terapêutica, vêm sendo estudados em pacientes com DPI, dentre os quais podemos citar: níveis enzimáticos residuais, idade de início do tratamento por TRE (< 6 meses); menor extensão do dano muscular e alterações importantes na biópsia muscular ao início da TRE; manutenção de baixos títulos de anticorpos rhGAA; genótipo e tipo de fibras musculares predominantes; e,

ausência de distúrbios graves de deglutição (Kroos *et al.*, 2012; Kishnani *et al.*, 2010). A gravidade da hipertrofia concêntrica do miocárdio é um outro fator apresentado como influenciador do resultado terapêutico na DPI (van den Hout *et al.* 2003); assim como, o status do material de reação imunológica cruzada (“cross reactive immunological material” – status CRIM) (Kishnani *et al.*, 2010; Banugaria *et al.*, 2011).

Os pacientes CRIM negativos não produzem proteína GAA; conseqüentemente, seu sistema imunológico apresenta células virgens ou “naive” em relação a essa proteína. Na resposta imunológica desenvolvem, portanto, altos títulos de anticorpos de forma persistente à TRE, com inativação enzimática que torna o tratamento ineficiente. Atualmente sabe-se que a razão para essas diferentes respostas de status CRIM está baseada na mutação genômica apresentada. Pacientes CRIM negativo apresentam dois alelos que impedem por completo a produção do GAA (Bali *et al.*, 2012).

Déficits motores residuais vêm sendo documentados em crianças com DPI apesar da continuidade do tratamento por TRE (van Gelder *et al.*, 2012; Prater *et al.*, 2012). Os impactos em longo prazo da TRE na melhora relativa da patologia lisossomal e autofágica e no dano da musculatura esquelética não estão completamente esclarecidos (Prater *et al.*, 2013). Em contraste com as observações anteriores em seres humanos e ratos (van den Berg *et al.*, 2013; Fukuda *et al.*, 2006), pesquisa recente não evidenciou qualquer diferença apreciável no envolvimento ou na resposta da TRE entre fibras musculares tipos I e II (Prater *et al.*, 2013).

Além disso, o padrão peculiar de comprometimento muscular na DPI tratada por TRE sugere que o fenótipo da doença infantil é distinto do padrão de início tardio e não apenas relacionado à mudança esperada pela diminuição dos sintomas com o tratamento (Case *et al.*, 2012). A tabela 2 apresenta o comparativo entre os comprometimentos musculares típicos da doença.

Tabela 2. Apresentação clínica da fraqueza muscular seletiva entre as formas de início precoce e tardio da Doença de Pompe. (modificada de Case *et al.*, 2012)

| Características | Forma Infantil (em TRE) | Forma Tardia (com ou sem TRE) |
|---|---|---|
| Fraqueza dos músculos faciais | Comum Comprometimento bulbar | Quando presente é menos intensa |
| Ptose Palpebral | Comum e geralmente bilateral | Quando presente é menos pronunciada e geralmente unilateral |
| Fraqueza dos músculos flexores do pescoço | Comum e mais grave* Fraqueza dos mm. flexores > mm. Extensores do pescoço. | Quando presente é menos grave |
| Fraqueza dos músculos dorsiflexores do pé | Comum e grave* | Não é característica Contraturas por desuso |
| Fraqueza dos músculos extensores do quadril | Comum e pode ser grave, com menor fraqueza nos extensores da coluna vertebral; e fraqueza grave dos mm. extensores de joelho. | Comum, mas menos intensa; com maior fraqueza relativa nos mm. extensores da coluna vertebral, e maior força residual de extensores do joelho. |

mm.: músculos

* Observações recentes

2.4. Desenvolvimento Neurosensoriomotor, Doença Muscular e outros aspectos do Desempenho Funcional na DPI

O desenvolvimento neurosensoriomotor está relacionado à capacidade do ser em realizar funções cada vez mais complexas (Petersen, 1988). Pode ser descrito de acordo com algumas habilidades, que são: o desenvolvimento sensorial (somatossensitivo, visual e vestibular); o desenvolvimento motor amplo ou grosso, que se refere à utilização dos grandes músculos do corpo; o desenvolvimento motor fino e adaptativo, relacionado ao uso dos pequenos músculos das mãos e linguagem; o desenvolvimento social, emocional e cognitivo, que se referem aos processos mentais como o pensamento, a memória, a percepção e o aprendizado. Essas funções são interdependentes, cada uma delas influenciando e sendo influenciada pelas demais (Flehmg, 2002; Madeira e Silva, 2007; Resegue e Sarrubo, 2001; Shumway-Cook e Woollacott, 2003).

Goldberg e Sant (2002) definem o desenvolvimento motor como o processo de mudança da postura e do movimento que compõem o comportamento motor e estão relacionados à idade do indivíduo. Relaciona-se a modificações complexas e interligadas de crescimento e maturação dos aparelhos e sistemas do organismo, como o sistema nervoso central, musculoesquelético e cardiorrespiratório, com influência constante do ambiente, em uma combinação não-linear de fatores dos vários níveis da interface indivíduo-ambiente (Barros et al., 2003; Burns e MacDonald, 1999; Vagman e Miller, 2003).

Os repertórios comportamentais funcionais, desta forma, estão relacionados a uma complexidade de processos de desenvolvimento, que não se relacionam apenas à maturação neural e envolvem níveis elevados de variabilidade do movimento, descontinuidade, saltos, instabilidades e regressões (Savelsbergh *et al.*, 2006). No decorrer dos primeiros anos de vida, observa-se a ocorrência gradativa de transformações de movimentos globais em seletivos e a organização dos movimentos em ações motoras coordenadas, associadas à integração das funções cerebrais, com aumento gradativo da capacidade funcional (Hassano *et al.*, 1999). Assim, a criança vai adquirindo a capacidade de controlar o grau de liberdade do movimento, de forma que os segmentos corporais possam realizar movimentos mais apropriados e eficientes (Hassano *et al.*, 1999; Vagman e Miller, 2003).

É essencial a evolução simultânea dos sistemas postural, locomotor e de manipulação para o surgimento e o refinamento das habilidades motoras em todas as áreas (motor grosso e fino). Um sistema postural imaturo é um fator limitador para o surgimento de outros comportamentos. De acordo com Shumway-Cook e Woollacott (2003), o desenvolvimento alterado do sistema postural pode restringir a habilidade da criança de desenvolver independência nas habilidades de mobilidade e manipulação. E além de alterações no sistema musculoesquelético, o surgimento do controle postural inclui o desenvolvimento ou construção de estruturas coordenadas ou sinergias de resposta muscular, utilizadas para manter o equilíbrio, e o desenvolvimento de mecanismos adaptativos e antecipatórios (*ibidem*).

O Desenvolvimento Neurosensoriomotor representa, portanto, o processo dinâmico, progressivo e sucessivo da estruturação motora, física, mental e emocional da criança, com aquisição de novas habilidades, aperfeiçoamento de outras, e integração ao seu repertório comportamental; tendo como fatores determinantes a percepção, a cognição, o ambiente e a experiência (Thomazinho, 2010).

O acompanhamento do desenvolvimento tem um papel fundamental na saúde da criança, inclusive como eixo integrador de outras intervenções estratégicas de saúde para a redução da morbimortalidade infantil (Ministério da Saúde, 2002). A avaliação periódica da criança permite o acompanhamento do seu progresso individual, identificando fatores de maior risco de morbi/mortalidade e a presença de várias condições de agravos da saúde infantil (ibidem).

O processo contínuo de coleta e organização de informações relevantes, para planejamento e implantação de ações efetivas de orientação e/ou tratamento, fundamenta-se no conhecimento das etapas do desenvolvimento neuropsicomotor normal (Coelho, 1999; Ministério da Saúde, 2001; Brenneman, 2002). O conhecimento de alguns parâmetros do processo de desenvolvimento neuromotor pode servir de referencial para a avaliação, porém esta deve ser um processo individualizado e dinâmico de cada criança (Flehmig, 2002).

Para determinar a evolução do desenvolvimento motor são utilizados questionários com os pais, aplicação de outros instrumentos de triagem e/ou de escalas de avaliações padronizadas (Formiga e Linhares, 2009). O processo de avaliação inclui não somente o uso de testes e de outras fontes de informação, mas também a aplicação de raciocínio clínico. A capacidade da criança de antecipar e adaptar-se ao ambiente mutável, evidenciada pela variabilidade do desempenho, também está incluída na análise do desenvolvimento (Shumway-Cook e Woollacott, 2003). Para isso são observados a atividade espontânea e voluntária, as coordenações sensoriomotoras, o tônus muscular de repouso e de movimento, as posturas assumidas em repouso e em movimento, assim como a avaliação de algumas estruturas corporais através das medidas cefálicas e da identificação de

malformações, deformidades e agenesias que possam comprometer a capacidade motora (Flehmg, 2002; Chagas e Mancini, 2008).

Em relação às doenças neuromusculares, não é recente a ideia de que a avaliação das estruturas osteomusculares envolvidas através da quantificação da força muscular e da amplitude dos movimentos, por si só, não permitem uma adequada compreensão das alterações funcionais (Walton, 1974). Diversas atividades motoras podem ser realizadas a partir de posturas e movimentos compensatórios, mesmo com perda de força muscular e mobilidade. Frente à presença de alterações posturais e compensatórias, as avaliações por meio de testes e escalas de avaliação funcional fornecem dados mais refinados (*ibidem*).

Estudos realizados em pacientes com outras doenças musculares justificam e reforçam a não correlação da força muscular ao desempenho funcional a partir da ideia de que cada dimensão motora avaliada nas escalas de funcionais analisa uma série de movimentos que exigem a ativação de vários grupos musculares, e não de um único músculo em específico, especialmente em atividades complexas (Parreira, 2005; Dawes *et al.*, 2006; Iwabe, 2009).

O desempenho funcional, a partir dos aspectos da funcionalidade preconizados pela Classificação Internacional de Funcionalidade e Incapacidade (CIF) (OMS, 2003) e por sua extensão para crianças e jovens (CIF-CJ) (OMS, 2007), além da mobilidade, inclui a pesquisa de outras tarefas dos domínios de atividade e participação, identificados como constructos de grande importância para as crianças e suas famílias, incorporando tanto fatores internos relacionados à fisiopatologia das doenças, como também fatores externos como elementos estruturantes (Coster e Khetani, 2008; OMS, 2003).

Em um conceito ampliado desses constructos, *atividades* são tarefas simples executadas por indivíduos; enquanto *a participação* é estruturada a partir de sequências de atividades que servem a um propósito comum, como rotinas (por exemplo, refeições ou eventos especiais), estão associados com configurações específicas (por exemplo, casa ou escola), em que as crianças estariam envolvidas com outros (cuidadores ou pares), ou num contexto social (por exemplo, participação na escola) (Coster e Khetani, 2008). A participação

envolve “conjunto de sequências organizadas de atividades direcionadas para um objetivo pessoal ou socialmente significativo” (Chien *et al.*, 2014).

Na DPI, entretanto, não há estudos que apresentem uma ampla descrição dos déficits funcionais, em especial relacionados às limitações de atividade e restrições de participação, após a atual terapêutica ter sido instituída em 2006. O único estudo publicado que aborda o tema foi realizado antes desse período, com apenas 3 casos de DPI suspeitos no total de 30 pacientes avaliados (Haley *et al.*, 2003). As pontuações funcionais médias da amostra para as áreas de mobilidade e de autocuidado apresentaram valores próximos da média de itens da escala utilizada, apesar de haver uma grande variabilidade. Os intervalos de ambos os domínios eram muito amplos e englobavam quase toda a gama de conteúdos de cada escala de competências funcionais avaliadas (*ibidem*).

2.5. Métodos de Avaliação para a Doença de Pompe Infantil

Tem sido crescente o interesse por uma documentação objetiva no processo de avaliação motora, por meio de testes padronizados. Inúmeras ferramentas têm sido utilizadas para auxiliar os profissionais da área de saúde da criança a fazerem uma avaliação funcional mais precisa em diferentes condições, como na ECNP, síndrome de Down, malformações neurológicas (Harris e Heriza, 1987; Chagas e Mancini, 2008; Gabbard e Rodrigues, 2006).

A escolha do teste leva em consideração vários aspectos que englobam desde razões práticas, informações sobre administração e interpretação de seus resultados, até sua adequação à população de interesse, restrições e propriedades psicométricas (Harris e Heriza, 1987; Chagas e Mancini, 2008; Heineman e Hadders-Algra, 2008). De forma geral, as ferramentas de avaliação padronizadas ajudam na identificação dos atrasos de desenvolvimento e no encaminhamento para avaliação e intervenção especializadas; e podem ser usadas para todas as crianças, mesmo quando não há risco estabelecido (Edwards e Sarwark, 2005).

O acompanhamento motor e funcional através de escalas padronizadas é fundamental para avaliação dos resultados da TRE. O consenso brasileiro para acompanhamento da DP (Llerena *et al.*, 2009) recomenda a avaliação inicial e monitoramento das crianças menores de 5 anos em intervalos semestrais, assim como o uso de escalas e protocolos de avaliação do desenvolvimento infantil. Dentre as escalas recomendadas (Kishnani *et al.*, 2006^a), destacam-se nas pesquisas de DPI: *Alberta Infant Motor Scale* (AIMS), Inventário de Avaliação Pediátrica de Incapacidade (PEDI) e sua adaptação Pompe-PEDI (Savegnago *et al.*, 2012).

A AIMS é um teste diagnóstico criado no Canadá para atender à necessidade de acompanhamento do desenvolvimento motor sequencial, 0 a 18 meses de vida ou até a aquisição de marcha independente (Piper e Darrach, 1994). Trata-se de uma medida observacional da performance motora infantil ampla que avalia o controle da musculatura antigravitacional, a postura e a descarga de peso corporal. É composta por 58 itens agrupados em quatro subescalas que descrevem o desenvolvimento da movimentação espontânea e

das habilidades motoras em quatro posturas básicas: prono (21 itens), supino (9 itens), sentada (12 itens) e de pé (16 itens) (Pipe e Darrah, 1994; Piper *et al.*, 1992). É considerado um teste rápido e de fácil aplicação e, já validado para a população brasileira (Almeida *et al.*, 2008, Gontijo, 2012; Gontijo *et al.*, 2014; Sacconi, 2009; Sacconi *et al.*, 2016; Sousa, 2011). Entretanto, esta escala foi desenvolvida para triagem de atrasos motores e não é indicada para o acompanhamento entre aquelas crianças mais gravemente comprometidas, além do uso restrito após os 18 meses de idade.

O PEDI é um instrumento de avaliação do desempenho funcional da criança, documentando suas mudanças longitudinais em três áreas funcionais (domínios): autocuidado, mobilidade e função social, relacionadas à independência nas atividades de vida diária desempenhadas pela criança em ambientes específicos ((Haley *et al.*, 1992; Dumas *et al.*, 2002^b). Permite a avaliação de crianças com idades entre 6 meses a 7,5 anos ou mais, desde que seu desempenho funcional esteja dentro dessa faixa etária (Haley *et al.*, 1992). É um instrumento de referência para a avaliação funcional de crianças com diferentes condições de saúde (Brito e Pinheiro, 2016; Calder *et al.*, 2017).

A avaliação é composta por três escalas distintas: a escala de Habilidades Funcionais, que caracteriza a capacidade de realizar atividades básicas; a escala de Assistência do Cuidador, que caracteriza a quantidade de ajuda requerida durante as atividades complexas, e a escala de Modificações, que identifica o número de atividades funcionais para as quais são necessárias modificações do ambiente da criança (Haley *et al.*, 1992; Mancini, 2005).

Uma extensão das principais habilidades de autocuidado e mobilidade desde a infância até 14 anos de idade foi realizada com intuito de avaliar o impacto funcional da Doença de Pompe (Halley *et al.*, 2004). Além dessa, há ainda uma versão atualizada, ampliada e computadorizada do teste - Pediatric Evaluation of Disability Inventory: Computer Adaptive Test (PEDI-CAT) - que avalia aspectos da funcionalidade em pacientes até os 21 anos, com diversas condições de saúde (Halley *et al.*, 2012).

Apenas a versão original norte-americana (Haley *et al.*, 1992) havia sido traduzida e adaptada no Brasil (Mancini, 2005), até o período de coleta de dados desta pesquisa, seguindo todos os critérios e procedimentos descritos

na literatura. Seus dados normativos, que constituíram a amostra de padronização brasileira, foram obtidos através da avaliação de 276 crianças da Região Metropolitana de Belo Horizonte, o que permite a análise comparativa à amostra estudada. A versão adaptada e traduzida do PEDI-CAT foi recém-concluída; ainda em fase de pesquisa está o desenvolvimento dos dados normativos do teste para a população brasileira (Mancini *et al.*, 2016).

Apesar de não esgotar o exame de todos os aspectos da funcionalidade preconizados pela CIF (OMS, 2003) e pela CIF-CJ (OMS, 2007), por não avaliar as estruturas e funções corporais, o PEDI fornece um bom subsídio para a avaliação funcional a partir da pesquisa de itens de atividade e participação, que pode ser complementada por observação criteriosa e conversa com os familiares (Mancini, 2005; Santos *et al.*, 2014).

Entre as aplicações do instrumento, o PEDI permite a avaliação individual do desempenho funcional com relação ao atraso e à evolução em resposta à terapêutica realizada; a construção de uma descrição detalhada do desenvolvimento de uma habilidade funcional específica em grupos de crianças com deficiências; e a investigação da relação entre a aquisição de habilidades discretas e independência nas tarefas diárias amplas (Haley *et al.*, 2010).

Outro instrumento amplamente utilizado em pesquisas do desenvolvimento motor, a Medida da Função Motora Grossa (“*Gross Motor Functional Measure*” - GMFM), já traduzido e validado para a população brasileira (Almeida *et al.*, 2016; Russell *et al.*, 2011; Nunes, 2008), também aparece como método de avaliação em alguns estudos na DPI (Prater *et al.*, 2012; van Capelle, 2014). Este teste pontua a qualidade do movimento de crianças com repercussões neuromotoras, em específico a paralisia cerebral, entretanto, é bastante longo e por vezes precisa ser feito em etapas, o que dificulta seu uso nas doenças neuromusculares, em que a fadiga é um importante fator limitador para a atividade motora ampla dos pacientes, sendo por esse motivo talvez menos utilizado.

Ferramentas como o Quick Motor Function Test (QMFT) (van Capelle *et al.*, 2014), o teste de caminhada de 6 minutos, o teste da função muscular por tempo e teste de força muscular quantitativo (Lachmann e Schoser, 2013), não se aplicam à avaliação da criança pequena e/ou apresentam alta

variabilidade interexaminadores, sendo seu uso mais referido em estudos da DP na forma tardia. Já a escala de Walton Gardner-Medwin (Gardner-Medwin e Walton, 1974), também bastante utilizada na DP (Lachmann e Schoser, 2013), é apenas classificatória da capacidade de marcha e não permite que aspectos motores mais detalhados sejam identificados.

Outras escalas de avaliação para doenças neuromusculares (Diniz *et al.*, 2010), como a Medida da Função Motora (MFM-32) (Iwabe *et al.*, 2009) e Medida da Função Motora - versão reduzida (MFM-20) (Pedrosa, 2015) também são ferramentas com potencial de uso para estudos na DPI, ainda não exploradas.

Apesar da escala ser relativamente nova, a MFM-20 traz como vantagens a fácil aplicabilidade, independente do estágio de evolução do comprometimento motor; especificidade, baixo custo, fácil reprodução e grande aceitação pelos pacientes, com possibilidade de continuidade do uso na vida adulta. Vários estudos com outras doenças neuromusculares apontam para possibilidade de avaliação do paciente ao longo de um período de tratamento e ainda com a vantagem de permitir a obtenção de informações em relação a cada dimensão da função motora (i.e., de pé e transferências, função motora axial e proximal, função motora distal) (Silva, 2010; Vuillerot *et al.*, 2009; Diniz, 2010).

2.6. Avaliação da Diferença Mínima Clinicamente Importante

A “diferença mínima clinicamente importante” (DMCI) (“*Clinically Important Change*”, *Minimal Clinically Important Differences* – MCID ou “*Minimal Important Difference*” – MID ou *Minimal Detectable Change* – MDC ou “*Reliable Change Index*” – RCI ou “*Clinically Significant Difference*” – CSD) pode ser descrita como a menor diferença na função do paciente ou do escore em um domínio de interesse percebido como benéfico ou que efetivamente altera o foco do planejamento de uma intervenção terapêutica (Jaeschke *et al.*, 1989; Osoba *et al.*, 1998; Liang, 2000; Haley e Fragala-Pinkham, 2006).

Vem sendo amplamente utilizado com o objetivo de traduzir as mudanças de escore aferidas pelos instrumentos de avaliação em termos clinicamente significativos, sendo crucial para a interpretação dos resultados dos estudos de efeitos terapêuticos na prática clínica (*ibidem*).

O cálculo da DMCI é baseado na medida de erro padrão, por uma fórmula matemática, a partir da consistência interna ou da confiabilidade teste-reteste. A estabilidade do teste utilizado em repetidas avaliações contribui para DMCI com menores valores (Haley e Fragala-Pinkham, 2006). Assim como o número de questões avaliadas em um domínio parece estar relacionado ao valor do DMCI, de forma diretamente proporcional (Jaeschke *et al.*, 1989).

Em alguns grupos em que perdas de capacidades motoras são esperadas, como nas doenças progressivas, a avaliação da DMCI pode ser usada em número absoluto e interpretada pela avaliação de melhora ou deterioração (Haley e Fragala-Pinkham, 2006).

Um estudo que estabelece o escore da DMCI para o PEDI a partir da opinião externa de especialistas em reabilitação foi desenvolvido para crianças e adolescentes entre 0-22 anos, com incapacidades variadas, atendidos em um centro de reabilitação por Iyer e col. (2003). Este estudo permite identificar a magnitude clínica das diferenças de escores apresentados por crianças em tratamento em relação ao seu estado inicial para efeitos de benefício ou de prejuízo da funcionalidade (*ibidem*). Foi considerada uma diferença de escore contínuo de 11 pontos para a ocorrência de mudança clínica significativa pelos profissionais de saúde neste grupo (*ibidem*). Em amostra de crianças com

grave lesão cerebral, a mudança na habilidade funcional na escala contínua de mobilidade do PEDI apresentou DMCI de 5,1 pontos (Dumas *et al.*, 2002^a).

Um importante aspecto esperado que merece destaque é que pacientes com menor pontuação inicial possam alcançar mudanças mais significativas em relação à DMCI do que aqueles que já tenham altos níveis funcionais de base (Haley e Fragala-Pinkham, 2006).

Apesar das limitações de generalização, pelas grandes variações entre pacientes ou grupos de pacientes, qualquer estimativa de DMCI aparece associada à redução dos graus de incertezas (Haley e Fragala-Pinkham, 2006) e é um importante passo na direção de dar significado ao conceito de mudança funcional (Iyer *et al.*, 2003).

Capítulo 3 – OBJETIVOS E HIPÓTESES

3.1. Objetivos

3.1.1. Objetivo geral

Registrar as características motoras amplas e o desempenho funcional das crianças com DPI tratadas por TRE em uma série de casos brasileiros.

3.1.2. Objetivos Específicos

Descrever as características clínicas e sociodemográficas dos pacientes com DPI da amostra;

Descrever as comorbidades associadas (musculares, respiratórias, cardíacas, imunológicas, nutricionais, etc.) apresentadas pelas crianças com DPI em tratamento por TRE;

Identificar as aquisições motoras amplas em crianças com DPI em TRE;

Identificar as aquisições de habilidades funcionais e manutenção de independência funcional até oito anos de idade em crianças com DPI.

3.2. Hipótese

Os pacientes com DPI em TRE apresentam características semelhantes aos estudos internacionais, com perdas de mobilidade e independência funcional com a evolução da doença.

Capítulo 4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Tipo de estudo

Trata-se de um estudo observacional longitudinal.

4.2. Locais do estudo

Essa pesquisa foi realizada nos centros clínicos de acompanhamento dos pacientes com DPI em TRE, no território brasileiro, entre 2009 e 2016 (ver Resultados pág.30).

4.3. Casuística

A pesquisa utilizou amostra de conveniência dos pacientes com diagnóstico de DPI, conforme critérios estabelecidos nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Doença de Pompe (Kishnani *et al.*, 2006^a; Llerena *et al.*, 2009), atendidos nos Hospitais e Centros de Tratamento e Infusão Enzimática do território nacional, identificados a partir dos médicos responsáveis pelo tratamento por TRE, através do Registro Internacional da Doença de Pompe (Pompe Disease Registry)².

Esta pesquisa constou de duas etapas, a saber: 1- levantamento das características clínicas, sociodemográficas, dependência tecnológica e mortalidade dos pacientes em tratamento por TRE entre 2009 a 2016; 2 – avaliação longitudinal do desenvolvimento motor e funcional.

A primeira etapa foi realizada em todos os pacientes incluídos na amostra através da aplicação de questionário de triagem aos médicos responsáveis, a partir dos critérios a saber:

² O Registro Internacional da Doença de Pompe é um programa estritamente observacional que rastreia os desfechos clínicos de rotina para pacientes com DP. Nenhuma intervenção experimental está envolvida; os pacientes no registro são submetidos à avaliação clínica e recebem cuidados, conforme determinação do seu médico responsável.

Critérios de Inclusão: pacientes com diagnóstico de DPI, por baixa atividade de GAA em fibroblastos (padrão ouro) ou em papel filtro e/ou presença de duas mutações patogênicas na análise genética; tratados por TRE entre 2009-2016³, com dose recomendada de 20mg/kg a cada duas semanas, conforme estabelecido pelo Consenso Brasileiro para o Manejo da DP (Llerena *et al.*, 2009) e pela bula medicamentosa.

Para a segunda etapa da pesquisa - avaliação do desenvolvimento neuromotor e funcional – foram selecionados dentro da amostra do estudo os pacientes vivos, a partir dos critérios, a saber:

Ausência de complicações neurológicas não relacionadas à doença base (asfixia perinatal⁴, convulsão, infecções do sistema nervoso, hemorragias do sistema nervoso, etc.), de malformação congênita ou outras síndromes genéticas associadas, de infecções (STORCH-HIV) diagnosticadas no período neonatal ou parada cardiorrespiratória (PCR) com seqüela cognitiva e motora, idade < 8 anos⁵.

4.4. Coleta de Dados

Os médicos responsáveis pelos pacientes com DPI tratados no Brasil, identificados através do Registro Internacional da DP, foram informados sobre a pesquisa e após assinatura da carta de anuência (Apêndice 1), responderam a um questionário de triagem inicial online, criado através da ferramenta

³ O período de estudo foi determinado de modo a não replicar informações de pacientes com óbito já descritos em estudo anterior realizado para pesquisa genômica na população brasileira por Oba-Shinjo *et al.* (2009).

⁴ Os critérios para caracterização da asfixia perinatal são: acidose metabólica ou mista profunda (pH<7) em sangue arterial de cordão umbilical, escore de APGAR de 0 a 3 por mais de 5 minutos, manifestações neurológicas neonatais e disfunção orgânica multissistêmica (Procianoy e Silveira, 2007).

⁵ O limite de idade foi definido em conformidade ao instrumento de avaliação e coleta de dados utilizado (PEDI). Conforme já mencionado anteriormente, o PEDI pode ser utilizado com crianças de idade superior ao limite indicado apenas quando seu desempenho funcional permaneça aquém dessa idade.

Google Drive, para a identificação do perfil clínico, motor e de dependência tecnológica das crianças com DPI (Apêndice 2).

Seguiu-se a avaliação presencial das crianças da pesquisa, conforme ficha de coleta de dados e instrumentos de medida, realizada pela pesquisadora principal a partir dos critérios de indicação previamente mencionados (Apêndice 3).

Nesta etapa os pacientes foram acompanhados através de avaliações periódicas. Foi realizada no mínimo uma avaliação de cada criança, e para o seguimento foi estabelecido intervalos de 15 dias até os 8 meses de vida, mensal entre 8-18 meses de vida e semestral após os 18 meses.

O seguimento foi interrompido no caso de suspensão, pela equipe médica, do tratamento por TRE ou por óbito. As informações coletadas até o momento da interrupção do estudo integraram os resultados e a análise dos dados.

Compôs o universo de análise desta pesquisa as características clínicas dos pacientes, fatores sócio demográficos, aspectos de seu desenvolvimento motor e funcional (atividade e participação). Foram utilizados concomitantemente dados retrospectivos e atuais dos pacientes, registrados no prontuário clínico, nos laudos de exames complementares e avaliações de especialistas, assim como os obtidos por entrevista com os responsáveis pelos pacientes desta amostra e demais instrumentos conforme descrição a seguir.

4.4.1. Características clínicas e sociodemográficas

Em relação às características clínicas e sociodemográficas, foram coletadas do prontuário clínico, quando disponíveis, informações de identificação (nome – iniciais, data de nascimento, sexo), condições de nascimento e intercorrências neonatais, idade ao diagnóstico e início da TRE, tempo de tratamento por TRE, análise enzimática e molecular, outros aspectos da doença atual e internações (Número de hospitalizações no 1º ano de vida e anos subsequentes, duração e motivos das internações, presença de comorbidades, dependência de tecnologia), laudos de exames

complementares e outras avaliações especializadas, perfil das funções musculoesqueléticas relacionadas ao movimento no diagnóstico, durante o período de tratamento e no estágio atual.

4.4.2. Avaliação do Desenvolvimento Motor

A avaliação do desenvolvimento motor amplo foi realizada por meio da observação e registro das habilidades motoras apresentadas pelas crianças. Além das informações fornecidas por cada equipe médica responsável pelo seguimento dos pacientes e pelos pais/cuidadores, foi realizada avaliação presencial pela pesquisadora principal.

Foram identificados os períodos de aquisição dos marcos de desenvolvimento motor, considerando-se a idade cronológica e corrigida dos pacientes, durante o seguimento; e do repertório de habilidades motoras, através da Alberta Infant Motor Scale (AIMS) (Piper e Darrah, 1994) para crianças até 18 meses e da Medida da Função Motora – Versão reduzida (“*Motor Functional Measure – Short Form*”) (MFM-20) para crianças entre 2-7 anos; além da avaliação de tronco e de outras atividades funcionais – marcha livre, subir e descer escadas que compuseram a avaliação fisioterapêutica.

Através da AIMS foi avaliada a performance motora infantil ampla a partir do desenvolvimento do controle da musculatura antigravitacional, da postura e da descarga de peso corporal em quatro posturas básicas (subescalas): prono (21 itens), supino (9 itens), sentada (12 itens) e de pé (16 itens) (Pipe e Darrah, 1994; Piper *et al.*, 1992).

Cada item da AIMS foi pontuado como “O” (observado) e “NO” (não observado); sendo o escore total bruto do teste obtido pela soma dos itens observados durante a avaliação de cada subescala. Foi ainda convertido em percentil de desempenho motor, estabelecido com base na amostra normativa do teste (canadense) (Piper e Darrah, 1994). Atraso do desenvolvimento motor foi considerado quando as crianças obtiveram resultado abaixo do percentil 10, em qualquer idade; e do percentil 5, especificamente aos 8 meses de idade utilizando as normas canadense e brasileira (Darrah *et al.*, 1998 e 2014; Gontijo *et al.*, 2014).

A MFM-20 foi elaborada especificamente para avaliação de pacientes com comprometimento neuromuscular, por Lattre e colaboradores (2013) a partir da versão completa (MFM-32) (Bérard *et al.*, 2005). A redução dos itens da MFM permitiu adequar a escala à capacidade das crianças em relação ao seu desenvolvimento cognitivo e motor. Os itens considerados inadequados e excluídos do teste foram aqueles em que menos de 80% dos participantes alcançaram a pontuação máxima do item, ou aqueles cuja realização não permitiu graduação de forma clara, conforme as recomendações do manual (Lattre *et al.*, 2013). Ambas versões (MFM-20 e MFM-32) foram traduzidas e validadas para uso em crianças brasileiras (Iwabe, 2008; Pedrosa, 2015).

Através da MFM-20 foi avaliada as funções motoras nas posições deitada, sentada e em ortostatismo das crianças de 2-7 anos. A escala é composta por 20 itens distribuídos em três dimensões (D1: posição em pé e transferências com oito itens; D2 – função motora axial e proximal com oito itens; D3 – função motora distal com 4 itens), relacionadas às especificações clínicas de crianças com doença neuromuscular (Pedrosa, 2015).

Cada item de teste da MFM-20 é pontuado de 0 (zero) a 3 (três), com base nas melhores habilidades das crianças:

0 (zero) – não inicia o movimento ou a posição inicial não pode ser mantida;

1 – completa parcialmente a atividade;

2 – completa a atividade com compensação, de forma lenta ou sem controle do movimento; e

3 – completa o movimento de forma adequada.

Ao somar os 20 itens avaliados, a pontuação máxima varia de 0 a 60 pontos. O escore total e os subescores são expressos em porcentagem do escore máximo possível (Pedrosa 2015).

A MFM-20 (Pedrosa, 2015) permite o acompanhamento preciso nos primeiros anos de curso da doença tanto para cadeirantes quanto para deambulantes, com a possibilidade de transição de utilização para versão completa (MFM-32) (Iwabe, 2009) a partir do sétimo ano de vida. Orientações do manual atualizado afirmam que todos os pacientes podem realizar o teste

independentemente de seu nível de fraqueza muscular e gravidade clínica ou da forma como desempenham as atividades (Iwabe *et al.*, 2012). Não foi evidenciada fadiga durante as testagens nos estudos de validação, mesmo nos pacientes com comprometimento motor mais grave (Lattre *et al.*, 2013; Pedrosa, 2015). A MFM-32 mostrou alta confiabilidade e mínima variabilidade na sua aplicação no estudo de validação para a população brasileira (Iwabe *et al.*, 2008).

Para compilar a avaliação do controle de tronco foi utilizada a escala Segmental Assessment of Trunk Control (SATCo), que permite identificar com boa especificidade os discretos níveis de controle – torácicos superior, médio e inferior; lombares superior e inferior (Butler *et al.*, 2010). O controle estático é creditado quando a criança consegue manter uma posição neutra de tronco acima do nível de apoio manual fornecido pelo examinador, na postura sentada no banco com a pelve em posição neutra, os joelhos a 90° e pés apoiados no chão. O controle ativo é identificado pela posição neutra de tronco acima do nível de apoio manual fornecido pelo examinador durante movimentos da cabeça; e o controle reativo se o segmento avaliado acima do apoio se mantém estável durante uma perturbação externa (*ibidem*).

As demais atividades funcionais que compuseram a propedêutica de avaliação incluem a observação direta e análise por filmagem da marcha livre e do subir e descer de degraus; e foram realizadas em todas as crianças pela mesma profissional.

Para todos os testes, nos dias de avaliação, as crianças deveriam mostrar-se clinicamente estáveis, sem febre ou quadros de infecção aguda, para que os escores motores não fossem subestimados. Em vigência de condições clínicas não adequadas, a avaliação foi adiada e realizada imediatamente após a melhora do quadro clínico geral da criança.

4.4.3. Avaliação de outros aspectos funcionais

Foram também avaliados o grau de independência funcional, a realização de atividades de vida diária e a participação social por meio do Inventário de Avaliação Pediátrica de Incapacidade (PEDI versão 1.0 Port) (Mancini, 2005) e da inserção escolar.

O PEDI foi administrado no formato de entrevista estruturada a um dos responsáveis pela criança, nas escalas – Habilidades funcionais (parte I) e Assistência do Cuidador (parte II).

As habilidades funcionais compõem a parte I e incluem atividades de: autocuidado (73 itens que incluem tarefas de alimentação, higiene pessoal, banho, vestir, uso do banheiro e controle esfinteriano), mobilidade (59 itens com atividades de transferências, locomoção em ambiente interno e externo e uso de escadas) e função social (65 itens que envolvem compreensão e expressão funcional, resolução de problemas, brincar, autoinformação, orientação temporal, participação na rotina e autoproteção) (Tabela 3).

Tabela 3. Conteúdo das escalas de habilidades funcionais do Inventário de Avaliação Pediátrica de Incapacidade (PEDI)

| Autocuidado | Mobilidade | Função Social |
|--|---|--|
| Textura dos alimentos | Transferências no banheiro | Compreensão do significado das palavras |
| Uso de utensílios | Transferências de cadeira/ cadeira de rodas | Compreensão de sentenças complexas |
| Uso de recipientes para beber | Transferências no carro | Uso funcional da comunicação |
| Higiene oral | Transferências no ônibus | Complexidade da comunicação expressiva |
| Cuidados com os cabelos | Mobilidade na cama/ transferências | Resolução de problema |
| Cuidados com o nariz | Transferências no chuveiro | Jogo social interativo (adultos) |
| Lavar as mãos | Locomoção em ambiente interno: métodos | Interação com crianças de idade semelhante |
| Lavar o corpo e a face | Locomoção em ambiente interno: distância/velocidade | Brincadeira com objetos |
| Agasalho/vestimentas abertas na frente | Locomoção em ambiente interno: arrasta/ carrega objetos | Auto informação |
| Fechos | Locomoção em ambiente externo: métodos | Orientação temporal |
| Calças | Locomoção em ambiente externo: distância/velocidade | Tarefas domésticas |
| Sapatos/meias | Locomoção em ambiente externo: superfícies | Autoproteção |
| Tarefas de toalete | Subir escadas | Função comunitária |
| Controle urinário | Descer escadas | |
| Controle intestinal | | |

Fonte: Mancini, 2005

O escore da parte I foi obtido pelo somatório dos escores nas atividades incluídas em cada área avaliada, atribuindo-se “1” (quando a criança foi capaz de executar a atividade funcional) ou “0” (zero) (quando a criança não foi capaz de executar a atividade funcional) (Mancini, 2005).

A parte II (Assistência do cuidador) documenta a independência da criança, através do registro inverso da quantidade de ajuda fornecida pelo cuidador de referência em 20 tarefas funcionais, de 0 (zero) (assistência total) a 5 (independente) (Tabela 4). Por esse motivo para descrição dos resultados da Parte II do PEDI, foi adotado o termo ‘Independência Funcional’ ao invés de

'Assistência do Cuidador' para apresentar de forma direta o constructo estudado. O escore da parte II foi obtido pelo somatório dos escores das atividades avaliadas em cada área (Mancini, 2005).

Tabela 4. Conteúdo das escalas de Assistência do Cuidador do Inventário de Avaliação Pediátrica de Incapacidade (PEDI)

| Autocuidado | Mobilidade | Função Social |
|-------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| Alimentação | Transferências no banheiro/ cadeiras | Compreensão funcional |
| Higiene Pessoal | Transferências no carro/ônibus | Expressão funcional |
| Banho | Mobilidade na cama/ transferências | Resolução de problemas em parceria |
| Vestir – parte superior | Transferências no chuveiro | Brincar com companheiro |
| Vestir – parte inferior | Locomoção em ambiente interno | Segurança |
| Banheiro | Locomoção em ambiente externo | |
| Controle urinário | Escadas | |
| Controle intestinal | | |

Fonte: Mancini, 2005

A partir dos escores totais de cada subescala (Partes I e II) foram obtidos: o escore normativo, que permitiu a análise do padrão evolutivo do desempenho funcional conforme as características esperadas para a idade; e o escore contínuo ou escalonado que permitiu identificar o perfil evolutivo da criança com o nível de capacidade e independência funcional em relação as suas condições de saúde, em complexidade gradativa de tarefas. A identificação de atraso no repertório funcional das crianças com DPI, comparadas a outras crianças de mesma faixa etária com desenvolvimento normal, foi realizada quando o escore normativo obtido fosse inferior a 30 (Mancini, 2005).

Para identificar a magnitude clínica das diferenças de escores contínuos apresentados nas avaliações foram utilizados os resultados propostos por Iyer e col. (2003), em que a obtenção uma diferença de escore contínuo de 11 pontos foi considerada para DMCI pelos profissionais de saúde para crianças em tratamento de reabilitação. Este parâmetro de corte foi utilizado para análise dos resultados nesse estudo. Crianças identificadas como tendo mudança moderada apresentam variação média de 27,1 ($\pm 7,1$)

pontos e aquelas classificadas como obtendo grandes mudanças tiveram uma variação média de 51,2 (\pm 14,6) pontos nas escalas de habilidades funcionais do PEDI para as categorias da escala Likert⁶ (Iyer *et al.*, 2003).

Em relação às atividades mais comprometidas do repertório funcional de cada paciente, foi feita análise das habilidades não pontuadas (parte I) em relação ao esperado para o escore contínuo obtido a partir da sua distribuição no mapa de itens, que apresenta as tarefas funcionais por nível de complexidade.

Apesar de já estar descrita uma adaptação do PEDI para uso exclusivo na doença de Pompe (Pompe PEDI) (Haley *et al.*, 2004), nesta pesquisa ela não foi utilizada por não possuir adaptação transcultural para uso com a população brasileira.

A aplicação dos instrumentos foi realizada segundo as recomendações dos manuais e feita pela pesquisadora, treinada e habilitada para este fim. A coleta de dados foi realizada preferencialmente nos dias agendados de consulta médica ou de TRE com intuito de minimizar dificuldades para o comparecimento das crianças ao serviço de referência.

A ordem de aplicação dos instrumentos na coleta de dados foi selecionada de modo a evitar fadiga, não prejudicar o tratamento medicamentoso e permitir uma completa avaliação das crianças. Fez-se inicialmente a avaliação motora (escalas e avaliação fisioterapêutica de rotina) e em seguida a aplicação dos questionários aos pais/cuidadores (escala de funcionalidade e ficha de anamnese e coleta de dados).

As crianças com repercussões motoras graves, com ausência de movimentos ativos de cabeça e nos demais segmentos corporais e restritas ao

⁶ **A Escala Likert** é um tipo de escala de resposta psicométrica, usada para medir o grau de concordância com uma afirmação. No estudo mencionado (Iyer *et al.*, 2003), a escala Likert foi utilizada para identificar a eficiência do tratamento através da classificação das diferenças de escores avaliados, nas categorias: sem melhora clínica, melhora clínica minimamente importante, melhora moderada e melhora acentuada para as habilidades funcionais estudadas.

leito, não participaram da avaliação funcional pelo evidente comprometimento apresentado, não sendo necessária a aplicação de instrumentos de medida.

A infraestrutura necessária para a pesquisa foi composta de sala de avaliação com espaço disponível para a observação direta da criança, com brinquedos adequados a diversas idades, nos respectivos locais de tratamento; material de higiene para assepsia das mãos, do ambiente e dos brinquedos utilizados; mesa com cadeira de altura adequada para o apoio em 90° dos membros inferiores; além de custeio de despesas como transporte, hospedagem e alimentação para a pesquisadora, durante as visitas.

4.5. Plano de Análise Estatística

As variáveis estudadas estão descritas na tabela 6.

Tabela 6. Descrição das variáveis usadas no estudo

| Categoria | Subcategorias | Listagem preliminar de variáveis | Fonte dos dados |
|--|---|--|--|
| Características clínicas | Aspectos da doença atual | Idade de início dos sintomas e diagnóstico; comprometimento cardíaco, pulmonar, hepático, nutricional, muscular. | Prontuário, laudos de exames complementares |
| | Internações e outros tratamentos especializados | Número de internações e tempo de hospitalização, dependência de tecnologia, tratamentos especializados (fisioterapia, fonoaudiologia, terapia ocupacional) | Prontuário |
| Desenvolvimento motor e desempenho funcional | Aquisições motoras | Evolução das aquisições motoras e marcos de desenvolvimento | Instrumento de avaliação: Alberta Infant Motor Scale (AIMS); Medida da Função Motora – Versão reduzida (MFM-20); Segmental Assessment of Trunk Control (SATCo), teste motores. |
| | Desempenho Funcional | Habilidades funcionais e assistência do cuidador nas áreas de autocuidado, mobilidade e função social; frequentar escola regular | Instrumento de avaliação: Inventário de Avaliação Pediátrica de Incapacidade (PEDI), questionário de triagem |

Os dados coletados foram armazenados em um banco de dados do Microsoft Excel® 2010 e então analisados no programa Epi Info® versão 7.1.2.

Para análise descritiva, foram utilizadas medidas de posição, com cálculo dos valores de média, mediana, percentil e desvio padrão para as variáveis contínuas e frequência absoluta para as variáveis discretas.

Para aferição das medidas de associação entre as variáveis numéricas foi utilizado o teste de correlação de Pearson. A construção dos gráficos foi realizada pelo programa Microsoft Office Excel®, 2010.

4.6. Medidas de Proteção à Confidencialidade e Aspectos Éticos

O projeto encontra-se em consonância com o estabelecido na Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e com o Código de Ética Médica de 1988 (Artigos 122 a 130) e seguiu os aspectos regulatórios do IFF, que incluiu a submissão ao Departamento de Pesquisa e ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IFF antes de sua execução (Parecer nº 1.728.295), assim como dos demais centros coparticipantes (Anexo 1).

A participação das famílias foi voluntária e seguiu as instruções normativas do CEP/IFF e das demais Instituições com a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 4) e do termo de liberação do uso de imagem. A desistência na participação da pesquisa pôde ocorrer em qualquer momento, sem que isso afetasse a relação destes com a pesquisadora ou a instituição responsável pela pesquisa.

Para os casos de óbito, houve dispensa de assinatura do TCLE aos responsáveis, por tratar-se de levantamento retrospectivo de dados em prontuário, sendo considerada a liberação de pesquisa pelos CEPs coparticipantes do estudo.

Capítulo 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Considerações Preliminares

Foram identificados 13 centros com atendimento de pacientes com DPI no território brasileiro (RJ (2); SP (2); RS (2); SC (1); MT (1); MS (1), DF (1), PA (1), MG (1), RN (1)), compreendendo um total de 18 pacientes. A amostra do estudo compreendeu pacientes com DPI em TRE no Brasil cujos médicos responsáveis preencheram tanto as formalidades éticas quanto as de adesão à entrega dos questionários clínicos e de colaboração com as demais etapas da pesquisa. Obtivemos a adesão de nove centros para coparticipação na pesquisa, distribuídos em oito estados do território brasileiro (Figura 3).



Figura 3. Distribuição dos centros participantes da pesquisa no território nacional com número de pacientes com DPI atendidos por UF.

Entre os centros excluídos eram atendidos seis pacientes. Também dois casos de óbito registrados por dois centros coparticipantes não foram incluídos, um por impossibilidade de acesso ao prontuário e outro porque o paciente não chegou a iniciar tratamento por TRE.

Dez pacientes participaram do estudo e suas características clínicas e demográficas serão descritas a seguir (Parte 1).

O acompanhamento motor e funcional foi elegível para os pacientes com DPI a partir dos critérios de seleção (*ver item 4.3. Casuística, em Materiais e Métodos*) para 30% das crianças (pacts 1, 3, 8), conforme protocolo descrito na metodologia do estudo. Apesar de preencher os critérios iniciais para o seguimento, a paciente 4 não pôde ser avaliada por estar em internação hospitalar permanente durante o período de coleta de dados, inviabilizando as condições ideais para aplicação do protocolo de avaliação motora e, especialmente, de avaliação funcional. Foi incluída a avaliação da paciente 2, por se tratar de caso de DPI atípica. Por questões extrínsecas à metodologia de pesquisa, neste grupo de crianças selecionadas só foi possível estudo longitudinal em duas delas; as demais realizaram avaliação única. Esses resultados e discussão serão descritos nas Partes 2 (acompanhamento motor amplo) e Parte 3 (aspectos do desempenho funcional) das avaliações realizadas. Para minimizar os fatores culturais potencialmente envolvidos no desenvolvimento motor e funcional (Magalhães *et al.*, 2015), optou-se pelo uso de escalas de avaliação que fossem validadas para a população brasileira ou que fizessem apenas comparação interna de resultados (antes-depois).

PARTE 1 - Espectro clínico e dependência tecnológica de crianças brasileiras com Doença de Pompe tratadas por TRE

5.1. Resultados - Parte 1

Participaram do estudo 10 crianças com DPI, tratadas por TRE no território brasileiro; sendo 70% (n=7) do sexo masculino e 30% (n=3) do sexo feminino.

Os sintomas clínicos se iniciaram antes dos cinco meses de idade em 70% dos casos. Entre os sintomas iniciais mais prevalentes foram identificados: déficit de desenvolvimento motor (100%), miocardiopatia hipertrófica (90%), hipotonia (80%), fraqueza muscular (80%) e macroglossia (80%).

A média de idade de diagnóstico foi de 8,9 meses (1-36 meses), com mediana de 4,5 meses. Apesar de dois pacientes da amostra apresentarem idades ao diagnóstico superior a 12 meses, suas características clínicas eram

compatíveis com a forma infantil da DP e por esse motivo foram mantidos na pesquisa (pact 3 e 4). As características demográficas e clínicas da amostra estão apresentadas na tabela 4.

Tabela 4. Perfil demográfico e clínico das crianças com Doença de Pompe Infantil tratadas por TRE no Brasil a partir de 2009.

| N | Gênero | Sintomas Iniciais | Idade ao Diagnóstico (meses) | Idade ao Início da TRE (meses) | Mutações GAA | | História familiar previa | Status CRIM** | Intercorrências e Comorbidades | Óbito/ Idade Atual *** |
|----|--------|---|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|---------------|--|------------------------|
| | | | | | Alelo 1 | Alelo 2 | | | | |
| 1 | F | MH, DDM | 2 | 2 | c.2560 C>T, p.R854X | c.2481+102_2646+31del | Sim | Positivo | PMT, PNM, fratura tíbia direita, osteop., Déficit visual e auditivo; bexigoma; cifoescoliose | 8a 2m |
| 2 | F | macroglossia, hipotonia e FM, DSG, DDM, IR | 3 | 4 | c.1504 A>G, p.Met502Val | Normal (MPLA# não realizado) | Não | Positivo | Displasia coxofemoral; lordose e escoliose; espinha bífida oculta; PNM | 5a 11m |
| 3 | M | MH, macroglossia, hipotonia e FM, DSG, DDM, IR, hepatomegalia | 36 | 37 | c.1408_1410 del; p.N470del | c.1556T>C; p.M519T | Não | Positivo | PNM; cifoescoliose | 5a 5m |
| 4 | F | MH, macroglossia, hipotonia e FM, DSG, DDM, IR, hepatomegalia | 21 | 23 | c.692+2T>C | c.692+2T>C | Não | Positivo | PNM | 4a 2m |
| 5 | M | MH, macroglossia, hipotonia e FM, DSG, DDM, IR | 4 | 5 | c. 2560 C>T p.R854 | c.2501_2502 del CA, p.T834 Rfs*49 | Não | Negativo | PCR, Atrofia cerebral, PNM, Convulsões, Déficit cognitivo | 3a 6m |
| 6 | M | MH, macroglossia, DSG, DDM, IR | 5 | 7 | c.1941C>G p.C647W | c.2501_2502 del CA, p.T834 Rfs*49 | Não | Positivo+ | PCR, PNM, escoliose | 3a |
| 7 | M | MH, macroglossia, hipotonia e FM, DDM, IR, hepatomegalia | 8 | 8 | c.236_246del11b p; p.P79Rfs*13 | c.2560 C>T; p.R854* | Não | Positivo | PCR | † 2a 6m |
| 8 | M | MH, macroglossia, hipotonia e FM, DDM, hepatomegalia | 1 | 4 | c.1941 C>G (p.Cys647Trp) | c.1941C>G (p.Cys647Trp) | Não | Positivo | PNM, cifoescoliose | 1a 11m |
| 9 | M | MH, hipotonia e FM, DDM, IR, hepatomegalia | 4 | 5 | C 2560 C>T p.R854 | C 2560 C>T p.R854 | Sim | Negativo | Convulsões, PNM | † 1a 1m |
| 10 | M | MH, macroglossia, hipotonia e FM, DSG, DDM | 5 | 8 | c.2560 C>T (p.Arg854*) | c.1912 G>T (p.Gly638Trp) | Não | Positivo+ | PMT, APN | † 9m |

* Identificação presente no exame genético; ** Por predição ou Western Blot; ***Foi calculada a idade das crianças em tratamento até o fim da coleta de dados (dezembro de 2016).

MLPA – *Multiplex Ligand Probe Amplification*: investiga perdas/ganhos completos ou parciais do gene não identificadas pelo sequenciamento; + A combinação exibida não apresenta registros prévios em relação ao status CRIM, mas foi considerada positiva com base em um dos alelos identificado previamente em população hispânica.

N: número do paciente do estudo; MH: miocardiopatia hipertrófica; FM: fraqueza muscular; APN: asfixia perinatal; DSG: déficit de sucção/ deglutição; DDM: déficit de desenvolvimento motor; IR: insuficiência respiratória; PCR: parada cardiorrespiratória; PMT: prematuridade; PNM: pneumonia; osteop.: osteopenia; † óbito; Ø: ausente.

Entre as crianças incluídas na amostra, 10% (n=1) apresentam DPI atípica (pact 2), com cardiomiopatia ausente e padrão genotípico em heterozigose⁷ com mutação única identificada; porém, a DPI foi confirmada pelas demais características clínicas, início precoce de sintomas e baixa atividade de GAA em cultura de fibroblastos (3,50 nmoles/h/mg prot), este último considerado “padrão ouro” para o diagnóstico de DP. Para os demais pacientes do estudo, todas as mutações apresentadas na avaliação genotípica foram previamente descritas na literatura (www.pompecenter.nl); embora em duas delas não haja registros prévios das combinações apresentadas (pct. 6 e 10). 60% dos casos (6:10) eram heterozigotos compostos. A mutação *nonsense*⁸ c.2560C>T, associada à alta gravidade de doença, foi encontrada com maior frequência, estando presente em 50% da amostra (5:10). O status CRIM+ foi identificado em 80% dos pacientes. Em um dos casos CRIM- (pact 5) foi realizada imunomodulação com Rituximab (anticorpo monoclonal) e Methotrexato (imunossupressor) para impedir a produção de anticorpos anti-rhGAA (Messinger *et al.*, 2012; Mendelsohn, *et al.*, 2009).

O tratamento por TRE foi realizado com dose padrão de 20mg/kg em intervalos quinzenais em todas as crianças da amostra. Apenas 10% das crianças (1:10) iniciaram o tratamento antes dos 3 meses de vida. A mediana da idade ao início do tratamento foi de 5,5 meses, com intervalo médio entre o diagnóstico e o início da TRE de 1,3 meses (0–3 meses). O tempo de tratamento até o fim da coleta de dados teve média de 2,75 anos e mediana de 2,25 anos com variação de 1 a 96 meses (8 anos).

A taxa de mortalidade encontrada nas crianças com DPI em TRE no Brasil durante o período do estudo foi de 30% (3:10), com idade média de óbito de 1,44 anos (0,75-2,5 anos). Pneumonia foi a causa de óbito mais prevalente. O tempo médio de tratamento por TRE antes do óbito foi de 11 meses (1-24

⁷ O genótipo em homozigose identifica que os dois alelos cromossômicos apresentam a mesma mutação e em heterozigose que há mutações diferentes em cada um dos alelos (Matsunaga, 2009).

⁸ As mutações do tipo *nonsense* (troca de base nitrogenada gerando códon de parada prematura) são mais deletérias do que as do tipo *missense* (troca de base nitrogenada com troca de aminoácido) (Matsunaga, 2009).

meses), com mediana de 8 meses. A média de idade dos pacientes com DPI ainda em TRE ao término da coleta de dados (n=7) foi de 4,63 anos (1,95-8,23 anos).

A sobrevida livre de suporte ventilatório é importante desfecho no estudo da DPI em TRE. Ao diagnóstico, 70% das crianças (n=7) já apresentavam sinais de insuficiência respiratória embora ainda mantivessem alimentação por via oral. Piora da disfunção respiratória durante o tratamento foi observada em 60% dos pacientes estudados, com necessidade de traqueostomia (6:10) e dependência de assistência ventilatória contínua (6:10) (Tabela 5).

Outro importante desfecho clínico nos estudos da DPI em TRE está relacionado à capacidade motora. Pouca ou nenhuma melhora motora foi observada em metade das crianças, com importante restrição de atividade funcional. Entre aquelas que alcançaram marcha livre ou com suporte (4:10), metade das crianças perdeu essa função com a evolução da doença e estavam restritos à cadeira de rodas (2:4). A idade média de perda da função de marcha foi de 4,25 anos (3,0-5,5 anos) (ver resultados parte 3). No total das crianças da amostra 30% (3:10) tiveram alguma perda das aquisições motoras alcançadas.

A tabela 5 apresenta o perfil das condições de saúde, de dependência tecnológica e da capacidade motora das crianças da amostra.

Tabela 5. Condições de saúde, de dependência tecnológica e da capacidade motora na amostra de crianças com Doença de Pompe Infantil em TRE no Brasil.

| N | Condição de Saúde Recente/ Atual | | | Capacidade Motora | |
|----|----------------------------------|-----------------|-----------|---------------------------|----------------|
| | Atendimento | Respiratória | Alimentar | Máxima aquisição atingida | Recente/ Atual |
| 1 | Hospitalizada | TQT, VM | GTT | Andar sem suporte | CR |
| 2 | Ambulatorial | Resp. espont. | Via oral | Andar sem suporte | Andar |
| 3 | Internação domiciliar | TQT, VM | GTT | Andar com suporte | CR |
| 4 | Hospitalizada | TQT, VM | GTT | RL | RL |
| 5 | Internação domiciliar | TQT, VM | GTT | RL | RL |
| 6 | Internação domiciliar | TQT, VM | GTT | CC | RL |
| 7 | † | TQT, VM noturna | GTT | Em pé sem apoio | † RL |
| 8 | Ambulatorial | Resp. espont. | Via oral | Andar | Andar |
| 9 | † | VM | GTT | CC | † CC |
| 10 | † | Resp. espont | SNG | CC | † CC |

N: número do paciente do estudo, TQT: traqueostomia, VM: ventilação mecânica; GTT: gastrostomia; SNG: sonda nasogástrica, CC: controle de cabeça; RL: restrito ao leito; CR: cadeira de rodas, † óbito.

Para verificar se a capacidade motora impactou na sobrevida livre de assistência ventilatória, esse último parâmetro foi avaliado em relação a melhor aquisição motora alcançada durante o tratamento por TRE (Figura 4).

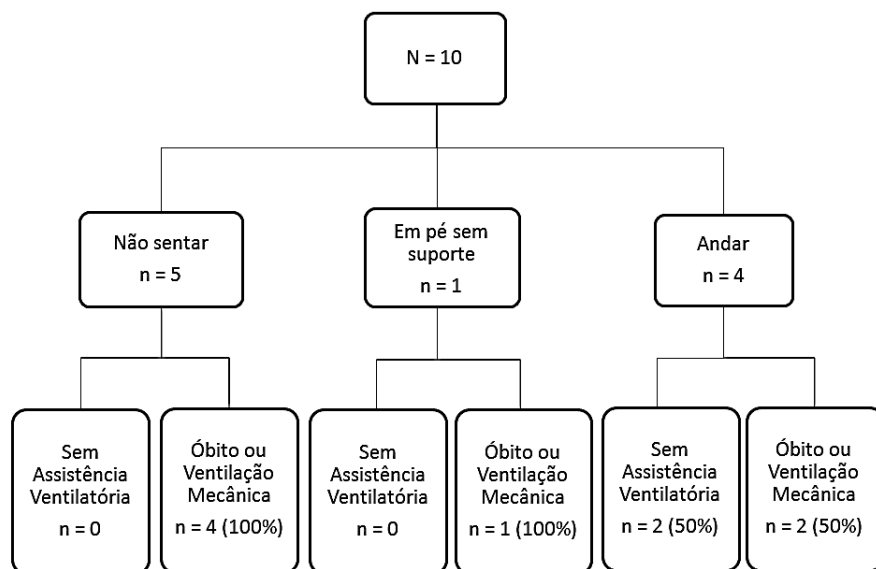


Figura 4. Desfecho em relação a melhor aquisição motora alcançada nas crianças brasileiras com DPI em TRE

A paciente 2 parece ter tido uma melhor evolução clínica em resposta ao tratamento, por manter tanto sua condição de saúde estável quanto de motricidade máxima alcançada, após os cinco anos de TRE. Isto pode estar relacionado ao perfil genotípico atípico em comparação às demais crianças da amostra. Esta paciente teve diagnóstico de malformação congênita de quadris e coluna durante o tratamento (displasia acetabular e espinha bífida oculta).

A medida dos títulos de anticorpos GAA não foi sistematicamente avaliada em todos os pacientes em TRE, o que não permitiu a análise e a contribuição deste fator nos desfechos motores e/ou funcionais estudados. Como referido na literatura, pacientes com DPI CRIM+ tendem a ter baixa produção de anticorpos anti-rhGAA por estarem imunologicamente já sensibilizados de forma inata, por conta da presença de um dos alelos com mutação do tipo *missense*; embora o período do início da exposição à rhGAA influencie esta resposta (Kishnani *et al.*, 2010; Banugaria *et al.*, 2012; Yang *et al.*, 2016).

Entre as complicações clínicas associadas à DPI, foram encontradas escoliose (50% dos casos; 5:10), deformidade articular dos tornozelos (40%; 4:10), fratura e osteopenia (10%; 1:10); bexigoma e déficit visual e auditivo (10%; 1:10). Em apenas um dos casos com deformidades articulares identificadas (25%; 1:4) foi registrado uso de órteses para manutenção da amplitude de movimento e do alinhamento articular. Pneumonia foi a intercorrência mais prevalente (80%; 8:10) nos pacientes estudados.

A dependência tecnológica encontrada nos pacientes em TRE deste estudo foi elevada. 80% das crianças precisaram de algum tipo de suporte para alimentação e/ou respiração e/ou mobilidade; sendo que 60% realizaram traqueostomia e 70%, gastrostomia. Considerando apenas as crianças com DPI maiores de 1 ano (7:9), 77,4% realizaram gastrostomia durante o tratamento.

5.2. Discussão - Parte 1

Uma vez que ainda são pouco descritos na literatura os aspectos de morbidade e dependência tecnológica dos pacientes com DPI tratados pela rhGAA fora dos ensaios clínicos (van Gelder *et al.*, 2015), e sendo limitados os estudos da eficácia da TRE em longo prazo (Nicolino *et al.*, 2009; Chakrapani *et al.*, 2010; Rohrbach *et al.*, 2010; van Gelder *et al.*, 2015), buscou-se compilar as informações de uma série de casos brasileiros de pacientes com DPI, que nasceram e iniciaram o tratamento por TRE com rhGAA (Myozyme®) entre 2009 e 2016.

O tamanho amostral é uma dificuldade no estudo das doenças raras, em especial quando associado à alta morbimortalidade como é o caso na DPI. Somado a isto o desconhecimento desta doença pelos profissionais de saúde favorece também o subdiagnóstico. Considerando o levantamento de nascidos vivos no Brasil apenas no ano de 2015, com uma taxa de 3.017.668 bebês (MS/SVS/DASIS - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos – SINASC), haveria uma incidência estimada de 21 casos de crianças com DPI apenas para este período (DATASUS 2015), enquanto nesta pesquisa foram identificados em tratamento somente 2 pacientes com estas características.

A complexidade da assistência, com um manejo clínico rigoroso e multiprofissional, necessário na DPI, exige um centro coordenador para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento desses pacientes (Kishnani *et al.*, 2006^a e 2009). A falta deste centro coordenador torna as pesquisas nessa população especialmente difícil no Brasil, considerando ainda sua grande extensão territorial como fator limitador adicional.

Esta pesquisa buscou superar essas barreiras e relatar informações das repercussões funcionais na DPI especialmente importantes e ainda pouco descritas na literatura.

Em relação às diferenças de prevalência de DPI entre os participantes deste estudo, a literatura aponta uma igualdade de acometimento entre gêneros (Hirschhorn e Reuser, 2001). Esta distinção também não foi observada entre a maioria dos resultados apresentados com populações de outros países, nem em estudo brasileiro anterior (Oba-Shinjo *et al.*, 2009), com exceção de

recente estudo no Reino Unido (Broomfield *et al.*, 2016). Assim essa diferença pode ser atribuída ao tamanho amostral.

Os sintomas clínicos iniciais predominantes na amostra foram os comumente descritos na DPI (Kishnani *et al.*, 2006^a). Estudo de van Gelder e colaboradores (2015) descreveu uma prevalência de atraso motor de 54,6% (11 pct), segundo a escala AIMS, ao início da TRE. As prevalências de fraqueza muscular, hipotonia e macroglossia encontradas foram superiores a estudo de Moravej *et al.*, 2016.

A mediana de idade no diagnóstico e início do tratamento na DPI foi equivalente a maioria encontrada pelos estudos realizados nos países desenvolvidos (ver tabela 6). Em relação aos índices da série de 21 casos de crianças brasileiras com DPI, publicada em 2009 (Oba-Shinjo *et al.*, 2009), a mediana da idade ao diagnóstico foi discretamente inferior (4,5 meses vs 5 meses). Este dado aponta para a necessidade de divulgação da DPI entre os profissionais de saúde brasileiros, assim como do aprimoramento na realização de exames de diagnóstico; para precocidade no diagnóstico e início terapêutico.

Considerando que o tempo da instituição da TRE é importante para resultados mais favoráveis (Kishnani e Beckemeyer, 2014), o diagnóstico e o início do tratamento precoces são fundamentais na DPI. Neste estudo o início tardio do tratamento pode ter sido fator decisivo para os desfechos clínicos apresentados. Corrobora para esta observação os desfechos apresentados após uma nova abordagem para o teste do pezinho, realizada em Taiwan (Yang *et al.*, 2016), que possibilitou início precoce e pré sintomático do tratamento com 11 dias de idade, com melhores resultados do desenvolvimento aos 2 anos de idade. No Brasil, o teste no pezinho realizado como rotina pelo sistema único de saúde não contempla a triagem neonatal para a DP.

A mutação mais frequentemente encontrada no estudo, já havia sido reportada como mais prevalente entre crianças brasileiras com DPI (50% vs 33,33%) (Oba-Shinjo *et al.*, 2009).

Em relação ao status CRIM, os pacientes CRIM- não são imunologicamente tolerantes à GAA e desenvolvem altos títulos de anticorpos

contra a rhGAA exógena, que eventualmente reduz a eficácia da TRE, em comparação aos pacientes CRIM+ ; são mais propensos a perdas funcionais e rápido declínio clínico, com maior taxa de mortalidade (Kishnani *et al.*, 2010; van Gelder *et al.*, 2015). Entre os casos CRIM- da amostra, apenas aquele que realizou terapia de imunomodulação permaneceu vivo ao final do estudo, apesar da elevada dependência tecnológica necessária devido a complicações prévias ao diagnóstico.

A taxa de óbito encontrada no nosso estudo foi menor do que apontada pelo estudo prévio realizado na população brasileira (Oba-Shinjo *et al.*, 2009) (30%; n=3 vs. 86%; n=18); com idade média de óbito ligeiramente superior (1,44 anos (0,75-2,5 anos) vs. 0,96 anos (0,33-2,33 anos)). Isso se justifica pelo fato do estudo atual incluir apenas pacientes tratados, diferentemente do estudo anterior. A taxa de óbito foi equivalente a encontrada em pesquisas internacionais (Van Gelder *et al.*, 2015; Chakrapani *et al.*, 2010; Kishnani *et al.*, 2009), porém inferior ao estudo realizado na Alemanha com um mesmo tamanho amostral (Hahn *et al.*, 2015) e a um levantamento recente realizado no Reino Unido (Broomfield *et al.*, 2016). A mediana da duração do tratamento antes do óbito se mostrou discretamente superior aos estudos com pacientes ingleses (8 meses vs. 5,52 meses e 6,7 meses) (Chakrapani *et al.*, 2010; Broomfield *et al.*, 2016).

A descrição das características clínicas e demográficas da amostra de crianças com DPI do nosso estudo é equivalente às apresentadas pelos estudos internacionais (Tabela 6).

Tabela 6. Comparativo das características clínicas e epidemiológicas das crianças com DPI clássica entre os estudos internacionais.

| Estudos (autores) | Thomazinho <i>et al</i> | Broomfield <i>et al</i> ⁺ | Moravej <i>et al</i> | Hahn <i>et al</i> | van Gelder <i>et al</i> | Chakrapani <i>et al</i> | Kishnani <i>et al</i> | Nicolino <i>et al</i> |
|--|-------------------------|--------------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|
| País origem | Brasil | Reino Unido | Iran | Alemanha | Holanda | Reino Unido | Estados Unidos | Multicêntrico |
| Ano publicação | Estudo atual | 2016 | 2016 | 2015 | 2015 | 2010 | 2009 | 2009 |
| Características demográficas e clínicas | | | | | | | | |
| Total amostra | 10 | 33 | 5* | 23 | 11 | 20 | 18 | 21 |
| Sexo masculino | 7 (70%) | 21 (63%) | ND | 13 (57%) | 5 (45%) | ND | ND | 10 (48%) |
| Idade máxima da amostra (meses) | 98 | 169,2 | 29,25 | 122,1 | 171,6 | 108 | 36 | 80,3 |
| Idade ao diagnóstico (meses) | 4,5 (1-36) | 4,5 | 5 (2-7) | 2,8 (0-8,4) | <3,5 | 5,75 (0,25-31) | ND | 6, 8 (1,5- 22,6) |
| Início TRE (meses) | 5,5 (2-37) | 5,0 | 5,5 (3-7,5) | 3,3 (0-9,3) | 3,0 (0,1-8,3) | 6,5 (0,5-32) | ND | 13 (3,7-43,1) |
| Status CRIM + | 8/10 (80%) | 16/29 (55%) | ND | 9/11 (81,8%)** | 8/11 (72,7%) | 3/5 (60%)*** | 14 (77,7%) | 19/21 (90,47%) |
| Dose rhGAA padrão | 10 (100%) | 10 (30%) | 5 (100%) | 11 (48%) | 3 (27,3%) | ND | 9 (50%) | Misto [#] |
| Resultados | | | | | | | | |
| Óbito | 3 (30%) | 13 (40%) | 3 (60%) | 10 (43%) | 3 (27,3%) | 7 (35%) | 5 (28%) | 6 (29%) |
| Vivo com suporte ventilatório | 5 (50%) | 7 (20%) | 0 | 4 (17%) | 3 (37,5%) | 6 (30%) | 4 (22%) | 8 (38%) |
| Vivo sem suporte ventilatório | 2 (20%) | 13 (40%) | 2 (40%) | 9 (40%) | 5(62,5%) | 7 (35%) | 9 (50%) | 7 (33%) |
| Idade de óbito (meses) | 17,33 (9-30) | 19,2 (6-64,9) | ND | 21,1 (8,0-41,8) | 51 (7,2- 52) | 10 (5,75-15) | 31,36 (19,8-40,7) | 9,8 (5,9-47,9) |
| Melhor marco motor alcançado | | | | | | | | |
| Nenhum e/ou mínimos | 5 (50%) | 12 (36%) | ND | 7 (30%) | 3 (27,3%) | ND | 7 (39%) | 8(38%) |
| Sentar sem suporte | 1 (10%) | 4 (12%) | ND | 7 (30%) | 2 (18,2%) | ND | 4 (22%) | 8(38%) |
| Andar | 4 (40%) | 12 (36%) | ND | 9 (40%) | 6 (54,6%) | 4 (20%) ^{##} | 7 (39%) | 5 (24%) |
| Perda secundária das aquisições motoras | 3 (30%) | 1 (3%) | ND | 5 (22%) | 2 (18,2%) | ND | 3 (16,6%) | ND |

Dados apresentados em valores absolutos ou pela mediana, com valores percentuais ou amplitude entre parênteses. **ND: não disponível.**

⁺ O estudo de Broomfield, *et al.* (2016) é uma atualização do estudo de Chakrapani, *et al.* (2010).

^{*} A amostra incluía do estudo um paciente com óbito que não havia recebido tratamento por TRE. Para esta análise os cálculos foram refeitos com exclusão deste caso.

^{**} Neste estudo, apenas 11 pacientes (47,82%) da amostra apresentavam status CRIM determinado, sendo 9 (CRIM+) e 2 (CRIM-). O status CRIM+ foi desta forma preponderante entre os pacientes avaliados, representando 81,81% dos casos identificados.

^{***} Status CRIM determinado em apenas 25% da amostra deste levantamento em crianças do Reino Unido.

[#] Os pacientes iniciaram a TRE com dose padrão de 20 mg/kg quinzenalmente. Após a semana 26 de tratamento, aumento de dose foi disponibilizado para os pacientes com deterioração da condição clínica em relação ao baseline.

^{##} Apenas metade da amostra (n=10) tinha idade compatível com a aquisição de marcha (>1 ano), sendo este marco presente em 40% das crianças com DPI estudadas neste grupo etário (n=4).

Os pacientes com DPI podem apresentar graves complicações respiratórias, como ocorreu com a maioria das crianças da amostra. Com o avanço da doença, muitos pacientes podem se tornar dependentes de suporte ventilatório. Um estudo em crianças com DPI em TRE apontou como fator de mau prognóstico para a função respiratória em relação à dependência de suporte a necessidade de assistência ventilatória por mais de 2 semanas (Chakrapani *et al.*, 2010). A sobrevida livre de suporte ventilatório na DPI decresceu ao longo do tempo de evolução da doença de 88,9% após 1 ano de TRE para 66,7% aos 2 anos e 49,4% aos 3 anos segundo dados do estudo de extensão ao ensaio clínico original da rhGAA (Kishnani *et al.*, 2010).

Alguns autores assinalam que a gravidade do comprometimento respiratório não se encontra sempre relacionada ao grau de fraqueza musculoesquelética (Pellegrini, 2005), embora esse fator seja um dos preditores de pior prognóstico da função respiratória (Van der Beek *et al.*, 2011). Diferentemente de outras doenças neuromusculares nas quais a perda da capacidade de deambulação precede a insuficiência ventilatória, na DP os sintomas respiratórios podem se manifestar precocemente (van der Beek *et al.*, 2012; Fuller *et al.*, 2013; Kishnani *et al.*, 2014). Estudos com pacientes adultos com DP mostraram heterogeneidade no comprometimento dos sistemas respiratório e locomotor, não apresentando correlação entre a capacidade de locomoção pelo teste de caminhada de 6 minutos (TC6) e a gravidade do comprometimento respiratório (Pellegrini *et al.*, 2005; Sixel *et al.*, 2017).

O comprometimento respiratório pode ocorrer devido à hipotrofia das fibras dos músculos respiratórios, principalmente o diafragma, e/ou em consequência de cifoescoliose (ver resultados Parte 3), que diminui progressivamente a capacidade pulmonar.

O predomínio do acometimento diafragmático na disfunção respiratória ainda não está claro, mas estudos em modelo animal sugerem que a lesão muscular esteja associada à fisiopatologia da DPI nos motoneurônios espinhais, em especial do motoneurônio frênico, que contribui para o déficit motor diafragmático de forma mais acentuada (DeRuisseau *et al.*, 2009; Falk *et al.*, 2015; Fuller *et al.*, 2013). A fisiopatologia da insuficiência respiratória crônica nas doenças neuromusculares inclui ainda alterações do controle

central respiratório e da deglutição, que, por sua vez, são os responsáveis pela ineficácia da tosse, hipoventilação alveolar, movimento paradoxal da musculatura abdominal, apneia do sono, atelectasias, hiper-reatividade de vias aéreas e pneumonias de repetição (Khatwa e Dy, 2015).

Pesquisa realizada em pacientes com DP da forma tardia não tratados, incluindo crianças, identificou também alterações de gênero na progressão do comprometimento respiratório, com pior evolução, declínio na capacidade vital e dependência ventilatória no sexo masculino (van der Beek *et al.*, 2011). Considerando o perfil da amostra deste estudo, este fator deve ser levado em consideração.

É válido ressaltar que não houve registro de descontinuidade do tratamento pela TRE nos pacientes deste estudo. Os efeitos da cessão da TRE - de três meses a cinco anos - foram avaliados por um estudo suíço (Hundsberger *et al.*, 2014), em que se observaram declínios na função respiratória e na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, que foram estabilizados ou parcialmente recuperados após a retomada do tratamento.

Não existe associação significativa na DP entre alterações da força muscular ou da função pulmonar em relação à atividade enzimática residual (van der Beek *et al.*, 2012), especialmente na DPI em que níveis próximos a zero de atividade enzimática da GAA são comumente encontrados (van Capelle, 2014).

Em relação às funções musculoesqueléticas e à atividade de mobilidade, já ao diagnóstico foi observada com alta prevalência a hipotonia muscular, associada a outros sinais de comprometimento neuromotor, como fraqueza muscular e déficit do desenvolvimento. O grau do dano muscular antes do início do tratamento por TRE é apontado pela literatura como um dos importantes fatores relacionados ao prognóstico (Kroos *et al.*, 2012; Kishnani *et al.*, 2010). Alguns estudos avaliaram essa característica através da biópsia muscular (Matsunaga, 2009; Prater *et al.*, 2013; van den Berg *et al.*, 2013); entretanto, por se tratar de exame invasivo, pelas dificuldades de realização do procedimento e pela variabilidade de resultados, poucos centros realizaram esta investigação. Diferentemente da espasticidade, não há uma escala

específica para avaliação clínica que quantifique o grau de hipotonia muscular, especialmente para uso em lactentes, que sirva como medida não invasiva desta variável e ajude o profissional de saúde a avaliar a repercussão do dano muscular inicial. Apenas medidas indiretas são rotineiramente utilizadas a partir das escalas de avaliação do desenvolvimento motor infantil. De maneira geral a média entre os estudos (Broomfield *et al.*, 2016; Hahn *et al.*, 2015; van Gelder *et al.*, 2015; Kishnani *et al.*, 2009) incluindo as crianças brasileiras avaliadas, aponta uma evolução motora satisfatória após o início da TRE para 40% das crianças com DPI, até os três primeiros anos de vida.

Neste estudo, 50% das crianças com DPI que alcançaram marcha livre (2:4) perderam essa capacidade ao longo da evolução da doença. Esse perfil também é descrito por outras pesquisas de crianças com DPI e boa resposta inicial à TRE (Amartino e Cavagnari, 2012; Hahn *et al.*, 2015; van Gelder *et al.*, 2015). Assim, a identificação da estabilidade e/ou da melhora do quadro motor deve ser considerada como resultado extremamente positivo, em função da evolução marcadamente progressiva e desfavorável na DPI, especialmente pelas dificuldades em prover TRE adequada à musculatura esquelética, assim como para o início precoce do tratamento (Fukuda *et al.*, 2006).

Neste estudo, a prevalência de algumas complicações associadas à DPI, como alterações sensoriais (auditivas e visuais) e musculoesqueléticas (deformidades articulares e de coluna, alterações de densidade óssea), relatadas pelos médicos responsáveis, foi baixa em relação ao apontado na literatura. Isso pode ser causado por um menor tempo de evolução da doença entre as crianças da amostra e/ou pelo pequeno número de casos estudados, assim como por este item de pesquisa não ser obrigatório no questionário de triagem fato que pode ter contribuído para o não preenchimento das informações solicitadas.

A osteopenia, embora seja descrita como altamente prevalente na DPI (>80%), inclusive com correlação significativa entre a força muscular proximal de membros superiores e inferiores tanto em pacientes deambulantes como entre usuários de cadeira de rodas e entre adultos com DP (Krishnamurthy *et al.*, 2005; van den Berg *et al.*, 2010), foi pouco encontrada nesta amostra. Isto pode ser devido a pouca idade das crianças, a dificuldade de avaliação deste

parâmetro pelos centros de tratamento e/ou pela escassez de parâmetros de comparação da densidade óssea nesse grupo etário. A perda de massa óssea já pode ser observada inclusive a partir dos 4 meses de idade, sendo comumente atribuída à imobilização crônica e fraqueza muscular, entretanto é também observada entre pacientes com boa nutrição e força adequada (Krishnamurthy *et al.*, 2005; Kishnani *et al.*, 2006^a). Embora não seja possível afirmar a causa da fratura apresentada por um dos casos deste estudo, pela falta de avaliação prévia da densidade óssea, fraturas de ossos longos são comorbidades à DPI já descrita na literatura (Case *et al.*, 2007). A diminuição da densidade mineral óssea, com deterioração da sua microarquitetura, aumento da fragilidade esquelética e do risco de fraturas especialmente em ossos longos na DPI, ocorre pela redução da formação e remodelamento ósseos impostos pela ausência de forças compressivas, de torção, deslizantes e tensivas, que ação muscular e a descarga de peso corporal proporcionam sobre tecido ósseo e conectivo durante a realização das atividades diárias em período de maior influência de forças mecânicas sobre esse tecido (van den Berg *et al.*, 2010).

Deformidades articulares são observadas em muitos distúrbios genéticos, sobretudo quando há comprometimento do tônus e força muscular (Vialle *et al.*, 2013; Moreira, 2012). A baixa prevalência de deformidades articulares observada entre as crianças com DPI desta pesquisa (30%, n=3) podem ser decorrentes da tenra idade dos pacientes, como também pela alta taxa de mortalidade. A deformidade dos tornozelos em equino é uma complicação relacionada à fraqueza da musculatura anterior da perna comumente identificada na DPI (Case *et al.*, 2012) (ver tabela 2).

A prevalência de escoliose entre crianças com DPI é apontada na literatura como baixa pela não atenção clínica dada à avaliação postural nesse grupo etário (Roberts *et al.*, 2011). Os valores da taxa de prevalência aqui encontrados são semelhantes ao estudo com crianças com DP tardia (van Capelle *et al.*, 2016), e superior a outro estudo (50% vs. 33%) (Roberts *et al.*, 2011); porém, cabe ressaltar que, em apenas um dos casos (10%) havia acompanhamento ortopédico regular para essa comorbidade, pela paciente também apresentar malformação de coluna. Dada a importância do adequado

alinhamento postural para a manutenção da função respiratória, é de fundamental importância que os pacientes também sejam monitorados desde o início da TRE sobre este aspecto, além de reforçar o valor da equipe multidisciplinar para os cuidados de saúde deste grupo de pacientes.

Em relação ao déficit auditivo, a literatura registra até 90% de prevalência de alteração auditiva sensorio-neural entre crianças com DPI clássica, com perda auditiva persistente durante o tratamento por TRE, não correlacionada à idade do paciente (van Capelle *et al.*, 2010). Neste estudo, entretanto, esta condição foi notada apenas na criança mais velha e com maior tempo de tratamento. Os demais pacientes não apresentavam alterações auditivas clinicamente perceptíveis, fato que pode ter contribuído para a não realização de avaliação audiológica, embora as considerações apontadas na literatura embassem o acompanhamento de rotina para esta condição.

A dependência tecnológica entre as crianças com DPI em TRE foi bastante elevada, tal como é observada em outras condições crônicas. A prevalência de dependência de suporte para alimentação (uso de sonda ou alimentação via gastrostomia) foi inclusive superior à descrita em outro estudo de crianças com DPI (80% vs 40%) (Bromfield *et al.*, 2016), provavelmente relacionada a uma menor taxa de óbito encontrada no nosso estudo em relação ao estudo citado. Também pode refletir as práticas de realização antecipada e preventiva de gastrostomia, pelos centros brasileiros, em idade bem precoce nas crianças com DPI, frente aos indícios de grave distúrbio de deglutição, por comprometimento do sistema bulbar, associado à fisiopatologia da doença. Relacionado à diferença entre essas taxas de prevalência, também pode ser destacado o fato do estudo referido não apresentar informações pertinentes ao uso dessa tecnologia durante o tratamento dos pacientes que evoluíram com óbito.

PARTE 2 – Aspectos do Desenvolvimento motor na DPI em TRE

“...o movimento para a vida é fundamental, pois ele produz sentido, significado e marca a presença do corpo em todas as suas dimensões.”
(Moreira, 2012)

5.3. O desenvolvimento motor até os 18 meses de idade na DPI em TRE

Foi comum entre os relatos maternos das crianças com DPI em TRE a presença de atraso na aquisição dos principais marcos do desenvolvimento motor, em especial a postura sentada e/ou de pé. Entretanto, entre as crianças avaliadas, que alcançaram a postura ortostática com marcha independente ou com apoio (4/10), 75% (3/4) o fizeram nas idades adequadas ou próximas do esperado.

O registro sequencial das etapas do desenvolvimento motor foi realizado em um dos casos. O estudo que se segue trata da descrição do desenvolvimento motor amplo dessa criança (pact 1), acompanhada desde o início do tratamento até os 18 meses de vida, e publicado na revista *Open Journal of Clinical Diagnostics* (Thomazinho *et al.*, 2017) (Anexo 2).

Em relação à escala AIMS, utilizada neste artigo, é necessário destacar que foram encontrados dois estudos de validação das curvas de referência de pontuação para crianças brasileiras, com amostras em populações de tamanhos e aspectos diferentes - Saccani e Valentini (2012) e Gontijo e col. (2014). A primeira referência (n=795 crianças, mínimo 30 por faixa etária) sugere que o desempenho motor amplo é inferior quando comparada às médias da pontuação que compõe a norma canadense e apresenta uma lista de pontuação separada por sexo não utilizada na versão original (Piper e Darrah, 1994). A segunda referência (n=660 crianças), mostra alguns pontos de destaque para menor pontuação, sobretudo nos pontos de corte dos percentis de 5 e 10 para algumas idades, o que reforça a necessidade de uso das normas locais para a identificação de atraso motor; mas conclui, em linhas

gerais, que os pontos brutos obtidos são muito semelhantes entre as crianças brasileiras e canadenses quanto ao seu desenvolvimento motor. Assim para nosso estudo, optou-se por utilizar tanto a norma original canadense como os resultados de Gontijo e colaboradores (2014) para caracterização do percentil 10 e 5 que servem de ponto de corte para identificação do atraso motor na avaliação através da AIMS.

5.4. Medida da Capacidade Motora na DPI em crianças > 18 meses

Neste tópico é abordado o desenvolvimento motor de três crianças com DPI em TRE (pact 2, 3 e 8), maiores de 18 meses, num recorte transversal utilizando a escala MFM-20 (Pedrosa, 2015), conforme as normas metodológicas e demais considerações descritas anteriormente (*ver Materiais e Métodos - item 4.4.2. Avaliação do desenvolvimento motor; e Resultados e Discussão – item Considerações Preliminares*). Este estudo foi realizado como teste piloto para a aplicação prática do instrumento, validado para as doenças neuromusculares e adequado por satisfazer as necessidades clínicas desta pesquisa, mas sem registro prévio de uso em casos com DPI.

5.4.1. Resultados – Parte 2

Três crianças do estudo (pact 2, 3 e 8) foram avaliadas através da MFM-20. Suas características clínicas já foram apresentadas nas tabelas 4 e 5.

A capacidade motora avaliada nos pacientes do estudo está apresentada na tabela 7.

Tabela 7. Quantificação da capacidade motora (MFM-20) das crianças com DPI em TRE avaliadas.

| N | D1(%) | D2(%) | D3(%) | Escore total (%) | Idade |
|---|-------|-------|-------|------------------|-------|
| 2 | 87,5 | 100 | 100 | 95 | 6a4m |
| 3 | 0 | 62,5 | 75 | 40 | 5a4m |
| 8 | 83,3 | 100 | 91,6 | 91,6 | 2a3m |

N: número de registro; D1: *postura em pé e transferências*; D2: *função motora axial e proximal*; D3: *função motora distal*; a: anos; m: meses; N: paciente da amostra.

Entre as repercussões motoras apresentadas, a dimensão D1 (postura em pé e transferências) foi a mais comprometida nos pacientes avaliados, mesmo na criança com padrão atípico de DPI (pact 2).

Todas apresentavam escoliose na postura sentada na cadeira com pés apoiados no chão, com diferença apenas pela presença de lordose lombar aumentada na paciente 2; enquanto nos demais, foi identificada cifose lombar.

Essa diferença postural está relacionada à malformação congênita da coluna lombar, que foi identificada em concomitância à DPI. Apesar das alterações de alinhamento postural dinâmico, esta criança (pact 2) apresentou o melhor escore da capacidade motora entre os casos avaliados, com manutenção da capacidade de marcha independente, sem uso de órteses, como era previsto. Apenas uma das crianças avaliadas era cadeirante, não apresentava dorsiflexão ativa e tinha deformidade em equinovaro rígido dos pés (pact 3).

Todas as crianças tiveram colaboração de moderada a ótima à avaliação; e não foi observada fadiga durante a aplicação dos testes, inclusive para o paciente cadeirante.

Foi possível identificar durante a aplicação da MFM-20 o comprometimento assimétrico de membros superiores em um dos casos, com maior prejuízo funcional à direita. Levantar do colchonete sem apoio e correr por 10 metros foram os itens com maior dificuldade para as crianças deambulantes avaliadas.

A correlação entre as escalas MFM-20 e PEDI (Mobilidade) na amostra de crianças com DPI em TRE está apresentada na tabela 8.

Tabela 8. Correlação entre os escores das escalas MFM-20 e PEDI (Mobilidade) das avaliações de crianças com DPI em TRE (n=3).

| Mobilidade (PEDI) | MFM-20 | | | |
|---|--------------|------------|------------|------------|
| | Escore total | D1 | D2 | D3 |
| Habilidade Funcional | R = 0,9740 | R = 0,971 | R = 0,960 | R = 0,9985 |
| Independência Funcional – Assistência do Cuidador | R = 0,9876 | R = 0,9856 | R = 0,9775 | R = 0,9923 |

D1: postura em pé e transferências; D2: função motora axial e proximal; D3: função motora distal; R: coeficiente de correlação linear de Pearson

5.4.2. Discussão – Parte 2

Dada a importância da prática fisioterapêutica baseada em evidências, a atenção dispensada à padronização de instrumentos de avaliação sistemática é crescente. A procura por técnicas de avaliação adequadas é constante e permite análise da evolução motora em várias doenças (Scott *et al.*, 2006).

Em relação à DPI, as escalas até então utilizadas para a avaliação motora (AIMS e GMFM), nos estudos recentemente publicados (Prater *et al.*, 2012; van Capelle, 2014), apresentam lacunas em relação à avaliação em longo prazo ou dificuldades de aplicabilidade nas doenças neuromusculares. Isto motivou a busca de outros instrumentos de avaliação clínica que pudessem ser adequadas às necessidades de profissionais, equipes e pacientes.

Neste estudo, a escala MFM-20 mostrou-se eficaz para avaliar e diferenciar as crianças com DPI em TRE com comprometimentos motores heterogêneos. Este instrumento parece atender aos objetivos específicos de avaliação fisioterapêutica para avaliar os principais problemas de mobilidade dos pacientes com DPI em diferentes estágios da doença e pode servir para monitorar a evolução da doença, auxiliar no planejamento do tratamento fisioterapêutico, especialmente nas crianças que apresentam marcha preservada.

A criança mais nova entre as avaliadas (pact 8) neste estudo mostrou menor escore da função motora distal em relação à função da musculatura axial e proximal ($D3 < D2$); em contrapartida, o outro caso de DPI típica (pact 3) apresentou esse padrão de comprometimento invertido ($D2 < D3$). Isto pode ser uma evolução esperada, uma vez que o controle das habilidades motoras distais são as últimas a surgirem no desenvolvimento motor infantil, e quando atingido seu melhor nível motor, a criança passaria então a apresentar déficit de tronco bem mais evidente, como é o padrão comumente descrito na DPI (Flehmig, 2002; Case e Kishnani, 2006).

Entre as habilidades avaliadas mais comprometidas, o levantar do colchonete sem apoio exige a ativação da musculatura axial e de membros

inferiores simultaneamente em cada fase do movimento. Esse é um déficit funcional bastante comum na DPI, inclusive entre crianças com DP não clássica (58%) (van Capelle *et al.*, 2016). A força da musculatura abdominal e os flexores do quadril cumprem uma função importante no tipo de estratégia utilizada pelas crianças ao se moverem da posição sentada ou deitada para de pé (Shumway-Cook e Woollacott, 2003).

Em relação ao correr, outra atividade bastante comprometida na DPI, ela só emerge após o segundo ano de vida, quando é observada a fase de “voo”, em que os pés não estão em contato com o solo. Antes desse período o movimento assemelha-se ao andar rápido (Shumway-Cook e Woollacott, 2003). As altas demandas em relação à força e ao equilíbrio corporais para a realização desta atividade justificam a limitação apresentada pelos pacientes avaliados.

Embora a MFM-20 e o PEDI tenham objetivos de aferição de constructos diferentes entre si, a avaliação da mobilidade mostrou-se inter-relacionada nessas duas escalas utilizadas. Nas avaliações realizadas houve forte correlação positiva ($R \geq 0,8$) entre a MFM-20 (score total e scores em D1, D2 e D3) com a subescala de mobilidade do PEDI (habilidades funcionais e independência funcional). Desta forma, quanto maior o repertório de habilidades motoras e a independência na realização de tarefas funcionais, maior foi o score obtido na MFM-20. Estes dados sugerem que há correspondência entre a medida de desempenho motor, usando a MFM-20, e de desempenho funcional, usando o PEDI.

Cabe ressaltar apenas que, por apresentar um desequilíbrio entre o número de itens testados na dimensão D3 (função motora distal) com as outras dimensões (4 vs. 8), e ainda internamente em relação ao total de itens que avaliam prioritariamente os membros superiores, em relação aos membros inferiores (3 vs. 1), a correlação linear com a subescala de mobilidade do PEDI foi discretamente maior em relação às demais dimensões e ao score total da MFM-20.

PARTE 3 – O controle de tronco e a evolução do desempenho funcional de crianças com DPI em TRE

5.5. Resultados – Parte 3

A avaliação do desempenho funcional foi realizada em quatro crianças com DPI da amostra (pact 1, 2, 3 e 8). Duas dessas crianças foram acompanhadas longitudinalmente durante o período de estudo (pact 1 e 3). A média do tempo de seguimento foi de 47 meses (27-67 meses) após o início da TRE. Suas características clínicas e sociodemográficas estão novamente apresentadas, em resumo, na tabela 6 para facilitar a leitura dos resultados que se seguem.

Tabela 9. Apresentação das características clínicas e sociodemográficas das crianças com DPI acompanhadas entre 2009 -2016 em um hospital de referência.

| Características clínicas e Demográficas | Paciente 1 | Paciente 3 |
|---|---|---|
| Gênero | Feminino | Masculino |
| Sintomas Iniciais | MH grave, DDM | MH leve, macroglossia, hepatomegalia, hipotonia e FM, DSG, DDM, IR |
| Idade ao diagnóstico (m) | 2 | 36 |
| Idade ao Início da TRE (m) | 2 | 37 |
| História familiar prévia de DPI | Sim | Não |
| Mutações GAA | Heterozigose (2 mutações) c.2560 C>T, p.Arg854X e c.2481+102_2646+31del | Heterozigose (2 mutações) c.1408_1410 del; p.N470del e c.1556T>C; p.M519T |
| Status CRIM* | Positivo | Positivo |
| Intercorrências e Comorbidades | PMT, PNM, fratura tíbia direita, osteop., Déficit visual e auditivo; bexigoma | PNM |
| Condição de Saúde Atual | Hospitalizada TQT, VM, GTT | Internação domiciliar TQT, VM, GTT |
| Função Social | Nunca frequentou escola regular | Frequenta escola regular |
| Aquisições motoras | Marcha independente sem dispositivos auxiliares (17 m) | Marcha com apoio (18 m) |
| Dose rhGAA | 20 mg/kg a cada 2 semanas | 20 mg/kg a cada 2 semanas |

*Por predição ou Western Blot

MH: miocardiopatia hipertrófica; FM: fraqueza muscular; DSG: déficit de sucção/ deglutição; DDM: déficit de desenvolvimento motor; IR: insuficiência respiratória; PMT: prematuridade; PNM: pneumonia; TQT: traqueostomia, VM: ventilação mecânica; GTT: gastrostomia; osteop.: osteopenia; rhGAA: m: meses; α -glicosidase ácida recombinante humana; \emptyset : ausente; m:meses.

O acompanhamento de ambas crianças se iniciou a partir da confirmação do diagnóstico (2 e 36 meses, respectivamente). Foram realizadas 14 avaliações no período de acompanhamento longitudinal, com intervalo médio entre cada uma de 7,06 meses (2,3-12,7 meses); e mediana de 6,63 meses.

As aquisições motoras amplas no caso 1 (controlar a cabeça, rolar, sentar, passar para de pé, andar) ocorreram em período adequado à estimativa de crianças de mesma idade, apesar de serem observados: persistência de hipotonia muscular global, sialorréia e atraso de linguagem associados à hipotonia facial, e lentidão nas reações de ajuste postural nas mudanças posturais (Thomazinho *et al.*, 2017).

Os relatos maternos do desenvolvimento motor do paciente 3 durante os primeiros meses de vida apontam para atraso discreto nas aquisições das posturas sentada independente e de pé, considerando o período de emergência dos marcos motores (Flehmig, 2002), comumente avaliados no desenvolvimento infantil. As queixas mais importantes apresentadas se relacionavam a problemas respiratórios recorrentes com necessidade inclusive de internação hospitalar. O quadro clínico da DPI deste paciente sugere subtipo atípico, pelo leve comprometimento cardíaco apresentado.

Ambos tiveram aquisições motoras na postura ortostática, embora marcha independente, por tempo integral e sem apoios ou outros dispositivos auxiliares só tenha sido verificada no caso 1.

O escore normativo (percentual de desenvolvimento dos casos comparado ao de crianças de mesma faixa etária) das subescalas avaliadas pode ser observado nas Figuras 5 e 6. A evolução das habilidades funcionais e de independência funcional/ assistência do cuidador dos dois pacientes com DPI em TRE durante o período de acompanhamento está registrada pelo escore contínuo nas Figuras 7 e 8.

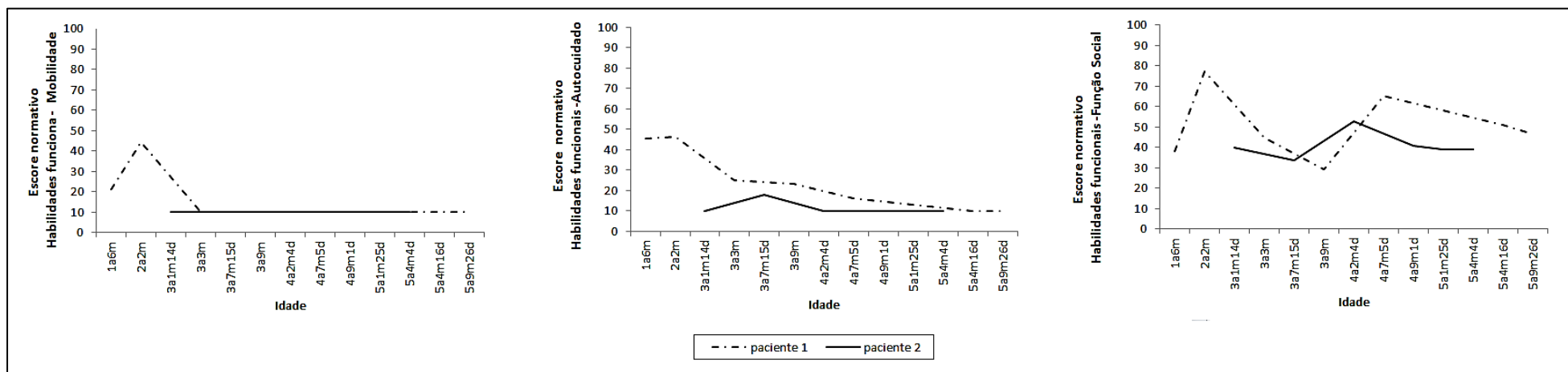


Figura 5. Evolução do escore normativo das habilidades funcionais nos domínios mobilidade, autocuidado e função social das crianças com DPI em TRE acompanhadas entre 2009-2016.

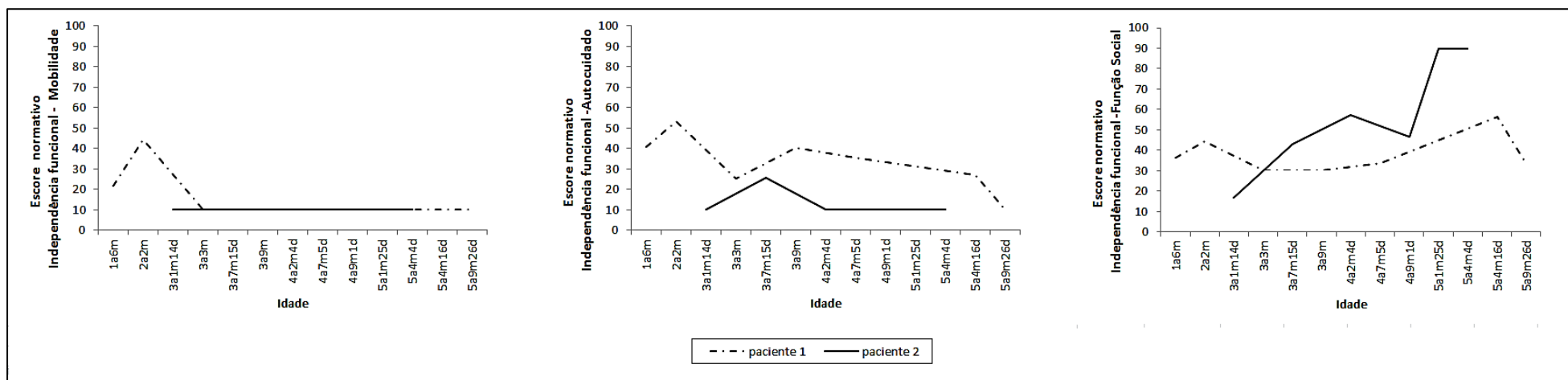


Figura 6. Evolução do escore normativo de independência funcional – Assistência do Cuidador nos domínios mobilidade, autocuidado e função social das crianças com DPI em TRE acompanhadas entre 2009-2016.

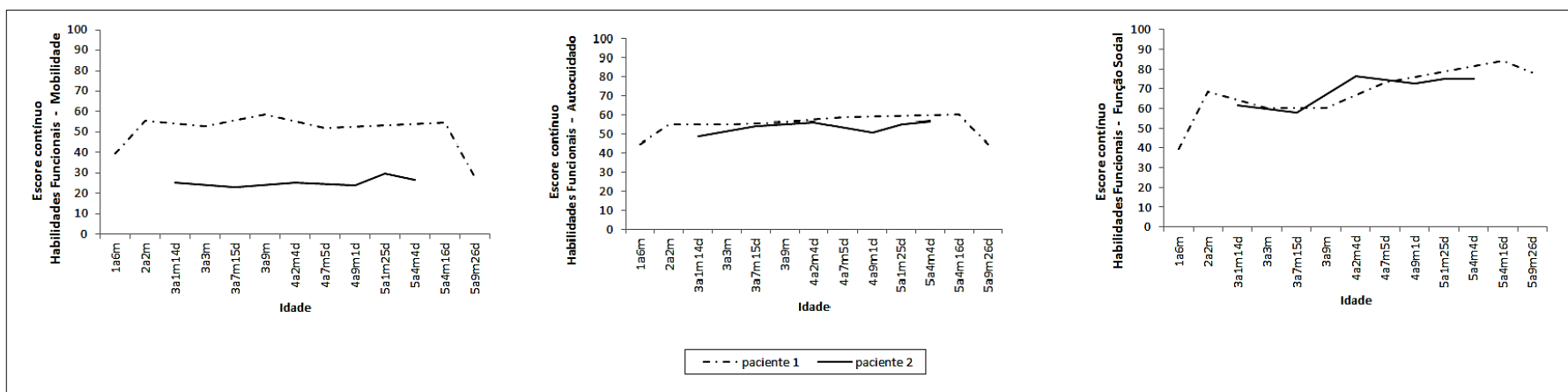


Figura 7. Evolução do escore contínuo das habilidades funcionais nos domínios mobilidade, autocuidado e função social das crianças com DPI em TRE acompanhadas entre 2009-2016.

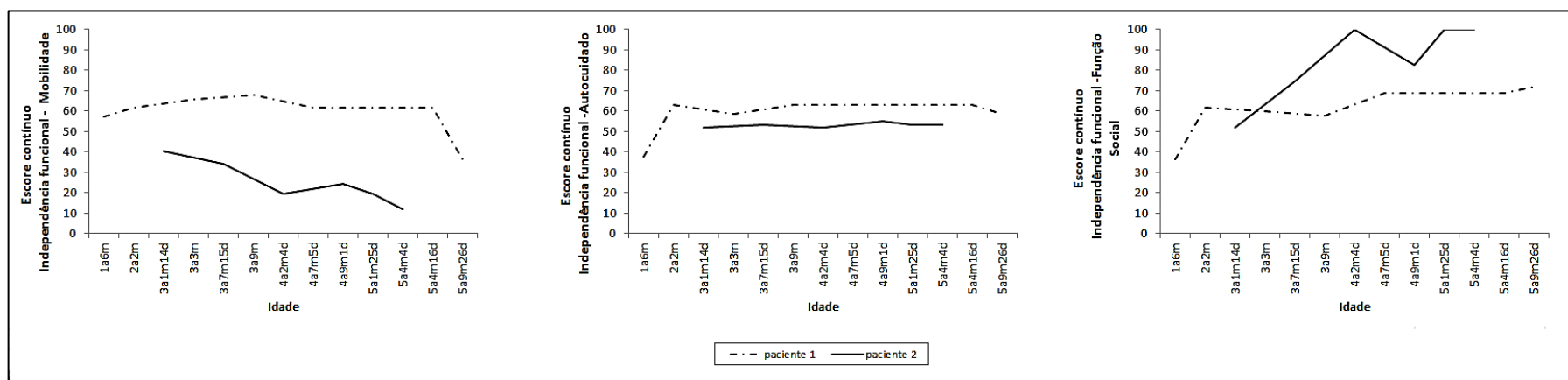


Figura 8. Evolução do escore contínuo de independência funcional – Assistência do Cuidador nos domínios mobilidade, autocuidado e função social das crianças com DPI em TRE acompanhadas entre 2009-2016.

A paciente 1 teve uma avaliação funcional realizada durante o período de internação hospitalar e descartada do estudo, pois as limitações relativas à restrição ao leito foram responsáveis por um importante déficit de escore do PEDI que foi considerado não relacionado à capacidade da criança, mas sim a fatores ambientais, o que poderia comprometer a análise dos resultados.

Todas as funções relacionadas à alimentação por via oral – itens: textura dos alimentos, utilização de utensílios e utilização de recipientes para beber – da escala de autocuidado, foram pontuadas como 0 (zero) (não capaz), após a realização de gastrostomia. Apesar de apenas o primeiro item avaliar diretamente os mecanismos de deglutição e controle oromotor, enquanto os outros dois envolvem a capacidade de manipulação, entendeu-se que a finalidade da ação é a mesma e por esse motivo estes itens não foram avaliados nesses casos.

A partir do segundo ano de vida, as crianças em acompanhamento começaram a apresentar perdas funcionais na postura ortostática. O primeiro sinal observado na paciente 1 foi uma diminuição progressiva da dorsiflexão ativa dos pés. Os demais sinais clínicos de comprometimento da marcha observados através da avaliação fisioterapêutica e por filmagens, segundo ordem de ocorrência, foram: redução das reações dinâmicas de ajuste postural em pé, rotação interna de membros inferiores na fase de balanço com pés em equino; e diminuição da força de contração excêntrica e concêntrica do músculo quadríceps (Figura 5). A perda completa da capacidade de marcha da paciente 1 ocorreu aos 5,5 anos de idade. Ao início da TRE, o paciente 3 (idade: 3 anos) já apresentava perda completa da capacidade de marcha com pés em equino rígidos. Os outros pacientes mantiveram a capacidade preservada até o final do estudo.



Figura 9. Evolução da capacidade motora da paciente com DPI em TRE

A) Observa-se a aquisição adequada do controle de tronco e desempenho funcional até os 3 anos de idade – postura sentada com ativação de musculatura paravertebral, de pé sem apoio e agachamento controlado. B) Sinais de comprometimento neuromotor aos 3 anos e 9 meses com déficit de força muscular, principalmente em membros inferiores, com repercussão funcional para levantar da postura sentada no chão e necessidade de apoio dos membros superiores nas pernas, joelho e quadril para assumir a posição ereta (sinal de Gowers); perda da dorsiflexão dos pés, característico da DPI, com a fase de contato inicial da marcha com o antepé em planteflexão; déficit de força muscular de quadríceps, com necessidade de inclinação anterior do tronco ao subir escadas.

Ao final da coleta de dados, o impacto da doença foi notado pelo importante déficit nas habilidades de mobilidade, tanto em relação à locomoção em ambiente interno quanto às transferências; seguida pelas habilidades de autocuidado, com maior comprometimento principalmente nas atividades de higiene pessoal – tarefas de toalete e vestir agasalhos e calças. Em relação à função social, as tarefas com prejuízo observadas se relacionavam à

autoproteção em ambiente externo e função comunitária. A diferença de pontuação (escore contínuo) entre as avaliações inicial e final de cada paciente está apresentada na tabela 10.

Tabela 10. Diferença de pontuação no PEDI (escore contínuo) entre as avaliações inicial e final ao seguimento das crianças com DPI em TRE.

| N | Habilidades Funcionais | | | Independência Funcional – Assistência do cuidador | | | Δt |
|---|------------------------|-------------|---------------|---|-------------|---------------|------|
| | Mobilidade | Autocuidado | Função Social | Mobilidade | Autocuidado | Função Social | |
| 1 | -11,86* | 0 | 38,64* | -20,68* | 20,99* | 35,59* | 5a1m |
| 3 | 1,23 | 8,07 | 13,3* | -28,54* | 1,62 | 48,22* | 2a3m |

* Valor clinicamente significativo: ≥ 11 pontos percentuais no escore escalonado ou contínuo (Iyer *et al.*, 2003).

Valores positivos representam ganhos funcionais e valores negativos representam perda de função entre as avaliações realizadas; Δt: intervalo de tempo entre as avaliações PEDI iniciais e ao final da coleta de dados de cada criança; a: anos; m: meses; N: paciente da amostra.

A análise de correlação entre os escores de habilidades funcionais e de independência funcional de cada domínio da escala PEDI para todas as avaliações realizadas, nos quatro pacientes, está apresentada na tabela 11. Houve forte correlação positiva para a mobilidade e correlação positiva moderada para as áreas de autocuidado e função social.

Tabela 11. Apresentação do coeficiente de correlação entre as escalas de habilidade funcional e Assistência do Cuidador – Independência Funcional do PEDI das avaliações realizadas em crianças com DPI em TRE.

| Escalas PEDI | Domínios | | |
|--|------------|-------------|---------------|
| | Mobilidade | Autocuidado | Função Social |
| Correlação Linear (Habilidade funcional e Independência funcional - Assistência do Cuidador) | R= 0,925 | R=0,7376 | 0,7621 |

R: coeficiente de correlação linear de Pearson

Em relação ao controle do segmento axial, pôde ser observado importante comprometimento desta função com a evolução da doença e o desenvolvimento de cifoescoliose nas crianças com DPI acompanhadas longitudinalmente. Ao final do seguimento, a paciente 1 apresentava ajuste postural estático até o nível inferior da escápulas; enquanto que no paciente 3

foi identificado controle estático de tronco até as costelas inferiores (Figura 9), conforme avaliado pela escala SATCo.



Figura 10. Alinhamento de tronco dos pacientes acompanhados no estudo.

A) À esquerda, observa-se evolução da paciente 1 (idade: 6a 6m) com cifoescoliose postural causada por déficit de força muscular axial, com ajuste postural estático de tronco identificado no nível inferior da escápula*. Pode ser notada correção da curvatura à mobilização passiva e trabalho de ativação muscular na foto à direita. B) Primeira avaliação realizada no paciente 3 após início da TRE (idade: 2a 7m), à esquerda. Além da cifoescoliose e importante retroversão pélvica, podem ser notados pés em equino rígido e encurtamentos nos músculos isquiotibiais com flexão e abdução de quadris. Na foto à direita (idade: 5a 4m), observa-se melhora do posicionamento pélvico, entretanto com persistência da cifoescoliose em decorrência do comprometimento muscular do tronco, com ajuste postural estático identificado até o nível das costelas inferiores*.

* Segundo avaliação segmentar (“Segmental Assessment of Trunk Control” – SATCo) (Butler *et al.*, 2010).

5.6. Discussão – Parte 3

Em relação às doenças neuromusculares, não é recente a ideia de que a quantificação da força muscular e da amplitude dos movimentos, por si só, não permite uma adequada compreensão das alterações funcionais. Atividades diferentes podem ser realizadas a partir de posturas e movimentos compensatórios, mesmo com perda de força muscular e mobilidade. Frente à presença de alterações posturais e compensatórias, as avaliações por meio de testes e escalas de avaliação funcional fornecem dados mais refinados (Walton, 1974).

Estudos realizados em outras doenças musculares justificam e reforçam a não correlação da força muscular ao desempenho funcional a partir do conceito de que cada dimensão motora avaliada nas escalas funcionais analisa uma série de movimentos que exigem a ativação de vários grupos musculares, e não de um único músculo em específico, especialmente em atividades complexas (Parreira, 2005; Dawes *et al.*, 2006; Iwabe, 2009). Por esse motivo optou-se por utilizar ferramentas funcionais de avaliação neste estudo.

A investigação funcional por relato dos pais/cuidadores é um modo viável para acompanhamento de crianças e é provável que seja mais representativo da forma como elas, na verdade, desempenham funções em seu ambiente, em comparação à resposta de um teste de desempenho em um ambiente padronizado (Tieman *et al.*, 2004).

Este estudo retrata o desempenho funcional em uma doença rara que apresenta um padrão de fraqueza muscular reconhecido, afetando primariamente os músculos flexores do pescoço; tronco (músculos paraespinhais e abdominais); extremidades, especialmente os membros inferiores (músculos: tibial anterior, gastrocnêmio, sóleo e quadríceps); e musculatura orofacial (Case e Kishnani, 2006). O acometimento muscular proximal, simétrico e progressivo influencia o desempenho funcional (*ibidem*), embora até então suas características não tenham sido sistematicamente descritas.

Os itens avaliados no PEDI, instrumento escolhido para esta investigação, concentram-se principalmente em atividades realizadas rotineiramente no ambiente domiciliar, fato que apesar de não inviabilizar a sua aplicação para crianças com hospitalizações prolongadas (Dumas *et al.*, 2002^{a,b}; Iyer *et al.*, 2003), compromete diretamente a possibilidade de pontuação de todas as atividades avaliadas. Assim optou-se por não utilizar avaliações feitas durante hospitalização. O paciente que teve assistência de saúde em regime de internação domiciliar foi normalmente avaliado durante as consultas de acompanhamento ambulatorial.

As aquisições funcionais das crianças com DPI acompanhadas apresentam pontos de semelhança a despeito de sua individualidade e heterogeneidade clínica. É possível observar em ambas a aquisição de marcha no período adequado de emergência deste marco motor do desenvolvimento infantil; mas com posterior deterioração da habilidade ao longo da evolução da doença, com perda da capacidade adquirida e aumento progressivo do grau de dependência nas atividades de vida diária, mesmo sem descontinuidade da TRE. Esse perfil também é descrito em outros estudos de crianças com DPI e boa resposta ao tratamento, que sugerem que embora haja diferenças individuais significativas no declínio da mobilidade, o curso clínico de piora após ganhos iniciais parece ser um padrão emergente nesses pacientes, uma vez que a TRE não detém completamente a progressão da doença muscular (Amartino e Cavagnari, 2012; Prater *et al.*, 2013). Estudo por biópsia muscular aponta para presença de algum grau de fibrose e aumento do colágeno intersticial com a evolução da doença que agrava a deficiência de transporte da rhGAA às células musculoesqueléticas e, em consequência, o clearance adequado do acúmulo de glicogênio (Prater *et al.*, 2013).

Os resultados obtidos através da análise do PEDI demonstram que as crianças com DPI avaliadas apresentaram habilidades funcionais acentuadamente inferiores aos valores normativos de comparação nas subescalas de mobilidade e de autocuidado. O domínio de mobilidade foi o mais comprometido entre todos os avaliados. O escore das habilidades funcionais de mobilidade e autocuidado permaneceram abaixo dos 50% esperados para crianças de mesma idade até os três anos e < 30% a partir

desta idade nos casos acompanhados. Conforme discutido por Iyer e colaboradores (2003), o escore normativo usado para verificar a equivalência de desenvolvimento a partir da faixa etária pode ser apropriado e indicado para algumas condições pediátricas, em que uma aproximação com a atividade normal é esperada; entretanto, para muitas crianças com disfunções neuromotoras, esperar o desempenho adequado para a idade não é um objetivo realístico. Esse parece ser o caso na DPI, em que inicialmente é possível verificar um desenvolvimento motor adequado para os padrões estimados por idade, mas que parece ao longo do tempo não mais acompanhar a evolução esperada, sobretudo em relação à motricidade. Nesses casos, outras formas de descrever as diferenças clinicamente significativas são necessárias.

Um importante aspecto a ser avaliado então é a relevância clínica das medidas de desempenho funcional com a compreensão da DMCI nesses resultados, especialmente na DPI em que um amplo espectro clínico de comprometimento pode ser observado. O perfil funcional de cada criança, acompanhado a partir do escore contínuo, mostra em ambos os pacientes um padrão estável após os três anos de idade, com perdas marcantes de mobilidade ao longo do tempo. Entretanto para a função social houve uma evolução ou melhora clinicamente significativa, de grande magnitude, do repertório de habilidades e de independência das crianças. Sob esse aspecto a relação entre a gravidade da doença subjacente ou os sintomas e resultados funcionais não se mostrou tão direta, assim como foi identificado em estudos de outras patologias musculoesqueléticas (Engelbert *et al.*, 2001).

Apesar das crianças com DPI terem capacidade de bom desempenho social, o convívio com outras crianças e o ambiente escolar se mostrou importante não apenas para que novas habilidades pudessem se desenvolver como também para que ganhos de independência fossem alcançados, especialmente nas tarefas de expressão funcional, relacionada à habilidade de fornecer informações sobre suas próprias atividades e tornar conhecidas suas necessidades, incluindo clareza na articulação; e segurança em situações da rotina diária e deslocamentos. A escola por promover interações contínuas e complexas é apontada como uma instituição fundamental que, em inter-relação

com a família, compõe um ambiente de preparo para a inserção na sociedade, possibilitando um maior grau de autonomia e independência, desencadeando processos evolutivos (Dessen e Polônia, 2007). O desempenho dessas tarefas ao longo do estudo pareceu refletir as diferentes inserções sociais das crianças acompanhadas. Este fato também pode estar relacionado à diferença de gênero. Papalia e Olds (2000) afirmam que meninos e meninas tendem a ter equivalência do desenvolvimento motor nos dois primeiros anos de vida, diferenciando-se mais no aspecto do desenvolvimento social e da personalidade.

Além do déficit clinicamente importante no domínio de mobilidade, foi também observado um padrão estagnado de evolução na área de autocuidado, apesar de ganho na independência para esta atividade em um dos casos. Este resultado está de acordo com um estudo multicêntrico com 21 crianças com DPI com idade máxima de 6,7 anos, em que o escore funcional, obtido pela escala Pompe PEDI, aumentou ao longo do seguimento em pelo menos um dos domínios avaliados em 81% dos pacientes acompanhados (n=17), indicando a aquisição de competências funcionais (Nicolino *et al.*, 2009). Entretanto, melhoria mensurável nos três domínios simultaneamente foi evidente em apenas 30% (n=3) das crianças avaliadas que iniciaram TRE antes dos 12 meses e em 54% (n=6) naquelas que iniciaram TRE após esta idade. Os autores atribuíram essa diferença no desempenho funcional ao status clínico no “baseline” e à menor velocidade de progressão da doença entre as crianças maiores de 12 meses ao início da TRE (*ibidem*), subtipo não clássico da DPI.

Nas avaliações realizadas nas crianças com DPI durante o seguimento, houve correlação positiva entre o nível das habilidades funcionais e nível de independência funcional para as três áreas avaliadas (mobilidade, autocuidado e função social), o que sugere que as limitações de habilidade das crianças de fato afetaram a independência no desempenho dessas tarefas, como era esperado, especialmente em relação à mobilidade.

Ao final da coleta de dados, ambas as crianças apresentavam elevado grau de dependência não apenas em relação à ajuda dos cuidadores, como

também sob o aspecto tecnológico, com necessidade de ventilação mecânica contínua, dispositivos auxiliares para alimentação e deslocamento.

Com a evolução da doença, pôde ser notado o desenvolvimento de acentuada cifoescoliose, que pode ter contribuído para diminuir progressivamente a capacidade pulmonar e para aumentar a dependência de suporte ventilatório dos pacientes. Estudo com dados do registro internacional para a DP aponta prevalência de escoliose em 18,4% das crianças com DPI, sendo observada em 100% daquelas com fraqueza grave (moderada a severa) (Roberts *et al.*, 2011). A prevalência geral de escoliose entre os casos acompanhados - adultos e infantis - foi de 33%; 84% entre não deambuladores, com associação de 78% com fraqueza de tronco e 44% com suporte ventilatório (*ibidem*). O estudo mostrou também função respiratória global pior entre os pacientes com DPI e escoliose, comparado aos pacientes com DPI sem escoliose (*ibidem*), que corrobora com as características dos casos apresentados.

Além disso, a deterioração da capacidade de deambulação pela progressão da DP pode ter acelerado o desenvolvimento da escoliose, devido a fatores que reconhecidamente contribuem para essa deformidade em outras doenças neuromusculares. O tempo de doença e os graus de fraqueza/progressão do quadro clínico podem contribuir tanto para a piora do status de marcha, quanto para a escoliose (Roberts *et al.*, 2011).

A escoliose de origem neuromuscular se desenvolve ao longo do tempo com o aumento da vulnerabilidade de forças musculares anormais em um sistema musculoesquelético em desenvolvimento e parece ser menos frequente após sua maturidade (Roberts *et al.*, 2011). Padrões conhecidos de fraqueza nos músculos paraespinhais na DP comprometem a extensão da coluna vertebral, que normalmente a protege contra o desenvolvimento de curvas laterais, com o colapso da musculatura em cifose, como tem sido estudada em outras doenças neuromusculares (Vialle *et al.*, 2013; Mullender *et al.*, 2008). Contribui também a obliquidade pélvica por mau posicionamento de membros inferiores e/ou encurtamentos dos músculos isquiotibiais, quadríceps e/ou adutores (*ibidem*). Desse modo, é de fundamental importância que os pacientes com DPI sejam monitorados quanto à manutenção de um adequado

alinhamento postural tanto para prevenção de alterações das deformidades da coluna, quanto para a manutenção da função respiratória.

O desenvolvimento e a manutenção da estabilidade axial e da habilidade de realizar movimentos seletivos do tronco são fundamentais para que as tarefas funcionais distais e os movimentos da cabeça e pescoço possam ser executados (Campos et al, 2010). Assim a estabilização do tronco tem importante papel no desempenho funcional e é um dos pontos críticos de atenção nos pacientes com DPI, que deve nortear o planejamento terapêutico. A utilização de ferramentas específicas para a avaliação da estabilidade de tronco mostrou-se útil para o correto registro das aquisições e/ou perdas entre as crianças com DPI.

Capítulo 6. CONCLUSÃO

Avanços importantes na compreensão da DP, especialmente na forma precoce, vem ocorrendo continuamente. A constante evolução do conhecimento relacionado à DP, em sua apresentação e resposta terapêutica à TRE com rhGAA, é dada pela colaboração interdisciplinar no cuidado a essa condição (Kishnani *et al.*, 2012).

O estudo do tema proposto e de suas variáveis na população brasileira apresenta grande relevância para a assistência à saúde do paciente com DPI e para o planejamento do cuidado de saúde direcionado para este grupo populacional no Sistema Único de Saúde.

Os dados da série de casos apresentada mostraram semelhanças a estudos internacionais em relação às características clínicas; e o acompanhamento longitudinal de alguns pacientes contribuiu para uma maior compreensão dos efeitos da terapia de reposição enzimática na DPI. Em especial para a importância da avaliação fisioterapêutica motora nos primeiros anos de vida e para o conhecimento da evolução funcional dos pacientes com doenças genéticas crônicas consideradas *doenças órfãs* este estudo trouxe várias contribuições. A avaliação motora de crianças com DPI, nos primeiros anos de vida, foi apontada como possível marcador preditivo para as intercorrências clínicas (Thomazinho *et al.*, 2017). Em relação aos demais aspectos funcionais, os resultados obtidos neste estudo apontam para um acentuado comprometimento motor, com impacto sobre as atividades diárias e participação, além de elevada dependência tecnológica e de assistência de cuidados, especialmente após três anos de idade nas crianças com DPI avaliadas.

Apesar do caráter progressivo que a DPI vem assumindo, independente da TRE, seu curso evolutivo parece não ocorrer de forma homogênea, assim como pode ser verificado em outras doenças neuromusculares congênitas, a exemplo das distrofias musculares (Silva, 2010). A magnitude da diferença do escore funcional de pacientes com DPI no período estudado foi representativo clinicamente, com perdas da mobilidade e ganhos restritos à área de função social. A aplicação da DMCI em amostras

maiores pode colaborar para a identificação de perfis de evolução da doença e para o estabelecimento de critérios diferenciados de tratamento por TRE por idade e/ou por gravidade.

O perfil de cronicidade da DPI e de alta complexidade terapêutica identificados, além das intervenções/propedêuticas necessárias, exige a monitoração contínua da evolução dos pacientes, principalmente quanto aos resultados da intervenção fisioterapêutica. Para isso, a utilização de medidas sistematizadas e de fácil aplicabilidade para a tomada de decisão clínica é necessária. O estudo piloto de aplicação da MFM-20 mostrou resultados satisfatórios que validam seu uso em crianças com DPI na prática clínica. As repercussões neuromotoras similares a algumas doenças neuromusculares ((Ribeiro *et al.*, 2012) reforçam essa prática, trazendo benefícios para o acompanhamento sistematizado dos pacientes.

A assistência fisioterapêutica às crianças com DPI, a partir de então, deve ser planejada com base nas limitações e restrições impostas por essa nova condição crônica para que elas possam adquirir e/ou potencializar habilidades motoras, minimizando o impacto funcional e os déficits apresentados.

As dificuldades operacionais para a condução de um estudo longitudinal em doença rara no Brasil foram limitadoras desta pesquisa, cujo desenho de execução, inicialmente proposto, não pode ser concluído em sua totalidade pelas questões já apontadas na discussão dos resultados. Entretanto, para além dos entraves interinstitucionais e da amostra exígua, foi identificado grande interesse, sobretudo pelos familiares das crianças, para que o tema ganhe pauta e ampla divulgação na comunidade científica. E esse já é um motivo mais do que relevante para a apresentação deste trabalho e de pesquisas futuras.

Referências Bibliográficas⁹

- Almeida KM, Albuquerque KA, Ferreira ML, Aguiar SKB, Mancini MC. Reliability of the Brazilian Portuguese version of the gross motor function measure in children with cerebral palsy. *Braz J Phys Ther.* 2016; 20(1):73-80.
- Almeida KM, Dutra MVP, Mello RR, Reis ABR, Martins PS. Validade concorrente e confiabilidade da Alberta Infant Motor Scale em lactentes nascidos prematuros. *J Pediatr* 2008; 84 (5): 442-448.
- Amartino HM, Cavagnari BM. Enzyme replacement therapy in the infantile form of Pompe disease: Argentinean experience in a seven-year follow up case. *Arch Argent Pediatr.* 2012; 110(4):323-7.
- Bali DS, Goldstein JL, Banugaria S, Dai J, Mackey J, Rehder C, Kishnani PS. Predicting cross-reactive immunological material (CRIM) status in Pompe disease using GAA mutations: Lessons learned from 10 years of clinical laboratory testing experience. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2012; 9999: 1–10.
- Banugaria SG, Prater SN, Ng YK, Kobori JA, Finkel RS, Ladda RL, *et al.* The impact of antibodies on clinical outcomes in diseases treated with therapeutic protein: lessons learned from infantile Pompe disease, *Genet. Med.* 13 (2011) 729–736.
- Barros KMFT, Fragoso AGC, Oliveira ALB, Filho JEC, Castro RM. Do environmental influences alter motor abilities acquisition? A comparison among children from day-care centers and private school. *Arquivos de Neuropsiquiatria* 2003; 61: 170 – 175.
- Bérard C, Payan C, Hodgkinson I *et al.* A motor function measure scale for Neuromuscular Diseases – construction and validation study. *Neuromuscul Disord* 2005; 15:463-470.
- Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T. tradução e revisão científica Juraci A. Cesar. *Epidemiologia básica.* 2 ed. São Paulo: Santos; 2010.
- Brenneman SK. Testes do desenvolvimento do bebê e da criança. In: Tecklin JE, editor. *Fisioterapia Pediátrica.* Porto Alegre: Artmed; 2002. p 35-68.
- Brito TT, Pinheiro CL. Instrumentos de avaliação utilizados por terapeutas ocupacionais na criança com paralisia braquial obstétrica. *Cadernos de Terapia Ocupacional da UFSCar* 2016; 24 (2):335–350.

⁹ As normas para elaboração das referências seguem as adotadas pelo Programa de Pós Graduação em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher do IFF/Fiocruz.

- Broomfield A, Fletcher J, Davison J, Finnegan N, Fenton M, Chikermane A, *et al.* Response of 33 UK patients with infantile-onset Pompe disease to enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2016; 39:261–271.
- Burns YR, MacDonald J. *Fisioterapia e crescimento*. São Paulo: Santos Livraria, 1999. 516p.
- Butler P, Saavedra, Sofranac M, Jarvis S, Woollacott M. Refinement, Reliability and Validity of the Segmental Assessment of Trunk Control (SATCo). *Pediatr Phys Ther.* 2010 ; 22(3): 246–257.
- Calder S, Ward R, Jones M, Johnston J, Claessen M. The uses of outcome measures within multidisciplinary early childhood intervention services: a systematic review. *Disabil Rehabil.* 2017; 18:1-24.
- Campos JS, Ferreira LTD, Pikel MR. A importância do controle de tronco para a funcionalidade. In: Moura EW, Lima E, Borges D, Silva PAC. *Fisioterapia – Aspectos clínicos e práticos da reabilitação*. 2 ed. São Paulo: Editora Artes Médicas; 2010. p 362-368.
- Case LE, Beckemeyer AA, Kishnani PS. Infantile Pompe disease on ERT—Update on clinical presentation, musculoskeletal management, and exercise considerations. *Am J Med Genet* 2012; 160C:69–79.
- Case LE, Hanna R, Frush DP, Krishnamurthy V, DeArmev S, Mackey J, *et al.* Fractures in children with Pompe disease: a potential long-term complication. *Pediatr Radiol* May 2007;37(5):437–45.
- Case LE, Kishnani PS. Physical therapy management of Pompe disease. *Genet Med.* 2006; 8: 318-27.
- Chagas PSC, Mancini MC. Instrumentos de Classificação e de Avaliação para uso em crianças com paralisia cerebral. In: Fonseca LF, Lima CLA. *Paralisia Cerebral*. Rio de Janeiro: Medbook; 2008. p.459-499.
- Chakrapani A, Vellodi A, Robinson P, Jones S, Wraith JE. Treatment of infantile Pompe disease with alglucosidase alpha: the UK experience. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33:747–750.
- Chen CP, Lin SP, Tzen CY, Tsai FJ, Hwu WL, Wang W. Detection of a homozygous D645E mutation of the acid alpha-glucosidase gene and glycogen deposition in tissues in a second-trimester fetus with infantile glycogen storage disease type II. *Prenat Diagn* 2004; 24:231–232.
- Chien CW, Rodger S, Copley J, Skorka K. Comparative Content Review of Children's Participation Measures Using the International Classification of Functioning, Disability and Health Children and Youth. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2014; 95:141-52.

- Chien YH, Lee NC, Chen CA, Tsai FJ, Tsai WH, Shieh JY, *et al.* Long-Term Prognosis of Patients with Infantile-Onset Pompe Disease Diagnosed by Newborn Screening and Treated since Birth. *J Pediatr* 2015; 166:985-91.
- Chien YH, Lee NC, Peng SF, Hwu WL. Brain Development in Infantile-Onset Pompe Disease Treated by Enzyme Replacement Therapy. *Pediatric Research* 2006; 60(3): 349-352.
- Coelho MS. Avaliação Neurológica Infantil nas Ações Primárias de Saúde. São Paulo: Atheneu; 1999.
- Cook AL, Kishnani OS, Carboni MP, Kanter RJ, Chen YT, Ansong AK, *et al.* Ambulatory electrocardiogram analysis in infants treated with recombinant human acid α -glucosidase enzyme replacement therapy for Pompe disease *Genet Med* 2006; 8(5): 313–317.
- Darrah JE, Bartlett D, Maguire TO, Avison WR, Lacaze-Masmonteil T. Have infant gross motor abilities changed in 20 years? A re-evaluation of the Alberta Infant Motor Scale normative values. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2014; 56: 877–881.
- Darrah JE, Redfern L, Macguire TO, Beaulne AP, Watt J. Intra Individual stability of rate of gross motor development in full-term infants. *Early Hum Dev.* 1998; 52(2):169-179.
- Dawes H, Korpershoek N, Freebody J, Elsworth C, Van Tintelen N, Wade DT *et al.* A pilot randomized controlled trial of a home based exercise programme aimed at improving endurance and function in adults with neuromuscular disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77: 959-62.
- DeRuisseau LR, Fuller DD, Qiu K, DeRuisseau KC, Donnelly WH Jr, Mah C, *et al.* Neural deficits contribute to respiratory insufficiency in Pompe disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106(23):9419-24.
- Dessen MA, Polônia AC. A Família e a Escola como contextos de desenvolvimento humano. *Paidéia*, 2007; 17(36): 21-32.
- Diniz GPC, Lasmar LMLBF, Giannetti JG. Doenças neuromusculares e instrumentos úteis na avaliação motora em crianças e adolescentes. *Rev Med Minas Gerais* 2010; 20(4 Supl 3): S12-S19.
- Diniz GPC. Avaliação Motora de Pacientes Portadores de Doenças Neuromusculares: Um Estudo Longitudinal [Dissertação de Mestrado]. Belo Horizonte: Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais; 2010.
- Dumas HM, Haley SM, Ludlow LH, Rabin JP. Functional recovery in pediatric brain injury during inpatient rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002; 81: 661– 669.^a

- Dumas HM, Haley SM, Steva BJ. Functional Changes during inpatient rehabilitation for children with musculoskeletal diagnoses. *Pediatr Phys Ther* 2002; 14:85-91.^b
- Edwards SL, Sarwark JF. Infant and Child Motor Development. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2005; 434: 33-39.
- Engelbert RH, Gulmans VA, Uiterwaal CS, Helders PJ. Osteogenesis imperfecta in childhood: Perceived competence in relation to impairment and disability. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001;82:943–948.
- European Medicines Agency. Myozyme. [acesso em 24 maio 2013]. Disponível em: http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000636/human_med_000917.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
- Falk DJ, Todd AG, Lee S, Soustek MS, ElMallah MK, Fuller DD, *et al.* Peripheral nerve and neuromuscular junction pathology in Pompe disease. *Hum Mol Genet.* 2015; 24(3):625-36.
- Flehmig I. Texto e Atlas do Desenvolvimento Normal e seus desvios no Lactente: Diagnóstico e tratamento do nascimento até o 18º mês. São Paulo: Atheneu, 2002.
- Formiga CKMR, Linhares MBM. Avaliação do desenvolvimento inicial de crianças nascidas pré termo. *Revista da Escola de Enfermagem da USP* 2009; 43(2): 472-480.
- Fukuda T, Ewan L, Bauer M, Mattaliano RJ, Zaal K, Ralston E, Plotz PH, Raben N. Dysfunction of endocytic and autophagic pathways in a lysosomal storage disease. *Ann Neurol* 2006, 59:700–708.
- Fuller DD, Elmallah MK, Smith BK, Corti M, Lawson LA, Falk DJ, *et al.* The respiratory neuromuscular system in Pompe disease. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013; 189(2):241-9.
- Gabbard e Rodrigues. Testes contemporâneos de avaliação do comportamento motor infantil. In: Moura-Ribeiro MVL, Gonçalves, VMG. *Neurologia do Desenvolvimento da criança.* UNICAMP. Rio de Janeiro: Revinter; 2006. p.243-257.
- Gardner-Medwin D, Walton JN. The clinical examination of voluntary muscles. In: Walton JN, editor. *Disorders of Voluntary Muscles*, 3rd ed., Edinburgh: Churchill Livingstone; 1974, p. 517-60.
- Goldberg C, Sant AV. Desenvolvimento Motor Normal. In: Tecklin JS. *Fisioterapia Pediátrica.* Porto Alegre: Artmed; 2002. p.13-34.
- Gontijo APB. Avaliação do Desenvolvimento Motor Grosso em Crianças de 0 a 18 Meses de Idade: Criação de Curvas de Percentis para a População Brasileira [Tese de Doutorado]. Belo Horizonte: Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional, Universidade Federal de Minas Gerais; 2012.

- Gontijo APB, Magalhães LC, Guerra MQF. Assessing Gross Motor Development of Brazilian Infants. *Pediatric Physical Therapy* 2014; 26 (1): 48-55.
- Hahn A, Praetorius S, Karabul N, DieBel J, Schmidt D, Motz R, *et al.* Outcome of Patients with Classical Infantile Pompe Disease Receiving Enzyme Replacement Therapy in Germany. *JIMD Reports* 2015; 65-75.
- Haley SM, Coster WJ, Dumas HM, Fragala-Pinkham MA, Moed R. PEDI-CAT: Development, Standardization and Administration Manual. Version 1.3.6. Boston, MA: Boston University; 2012.
- Haley SM, Coster WJ, Kao Y, Dumas HM, Fragala-Pinkham MA, Kramer JM, *et al.* Lessons from Use of the Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI): Where Do We Go From Here? *Pediatr Phys Ther.* 2010; 22(1): 69–75.
- Haley SM, Coster WJ, Ludlow LH, Haltiwanger JT, Andrellos PA. *Pediatric Evaluation of Disability Inventory: Development, Standardization and Administration Manual.* Boston, MA: Boston University; 1992.
- Haley SM, Fragala-Pinkham MA, Ni PS, Skrinar AM, Kaye EM. Pediatric Physical Functioning Reference Curves. *Pediatr Neurol* 2004; 31:333-341.
- Haley SM, Fragala-Pinkham MA. Interpreting change scores of tests and measures used in physical therapy. *Phys Ther.* 2006;86: 735–743.
- Harris SR, Heriza CB. Measuring Infant Movement - Clinical and Technological Assessment Techniques. *Physical Therapy* 1987; 67 (12): 1877-1880.
- Hassano AYS, Borgneth LRL, Mueller M. Considerações sobre o desenvolvimento normal no primeiro ano de vida. In: Lopes SM, Lopes JM. organizadores. *Follow-up do RN de Alto Risco.* Rio de Janeiro: Medsi; 1999. p.163-176.
- Heineman KR, Hadders-Algra M. Evaluation of Neuromotor Function in Infancy. A Systematic Review of Available Methods. *J Dev Behav Pediatr* 29:315–323, 2008.
- Hirschhorn R, Reuser AJJ. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Beaudet A, Scriver C, Sly W, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* New York: McGraw-Hill, 2001. p. 3389-410.
- Hobson-Webb LD, Austin SL, *et al.* Small-Fiber Neuropathy in Pompe Disease: First Reported Cases and Prospective Screening of a Clinic Cohort. *Am J Case Rep,* 2015; 16: 196-201.
- Howell RR, Byrne B, Darras BT, Kishnani PS, Nicolino M, van der Ploeg AT. Diagnostic challenges for Pompe disease: an underrecognized cause of floppy baby syndrome. *Genet Med* 2006; 8: 289-96.
- Hundsberger T, Rösler KM, Findling O. Cessation and resuming of alglucosidase alfa in Pompe disease: a retrospective analysis. *J Neurol* 2014; 261:1684–1690.

- Iwabe C, Pfeilsticker MBH, Dreyer E, Nucci A. Medida da Função Motora para Doenças Neuromusculares. Manual do usuário MFM-32 e MFM-20. 2 ed. 2012.
- Iwabe C, Pfeilsticker MBH, Nucci A. A Motor Function Measure: portuguese version and reability analysis. *Rev Bras Fisioter* 2008;12(5):417-24.
- Iwabe C. Escala medida da função motora (MFM): novo instrumento de avaliação em doenças neuromusculares [Tese de Doutorado]. Campinas: Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas; 2009.
- Iyer LV, Haley SM, Watkins MP, Dumas HM. Establishing minimal clinically important differences for scores on the Pediatric Evaluation of Disability Inventory for inpatient rehabilitation. *Phys Ther*. 2003; 83: 888–898.
- Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials*. 1989; 10:407–415.
- Kamphoven JH, de Rooter MM, Winkel LP, van den Hout HM, *et al*. Hearing loss in infantile Pompe's disease and determination of underlying pathology in the knockout mouse. *Neurobiol Dis* 2004; 16: 14–20.
- Khatwa UA, Dy FJ. Pulmonary Manifestations of Neuromuscular Diseases. *Indian J Pediatr* 2015; 82(9):841-51.
- Kishnani PS, Amartino HM, Lindberg C, Miller TM, Wilson A, Keutzer J, *et al*. Methods of diagnosis of patients with Pompe disease: Data from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab*. 2014;113(1-2):84-91.
- Kishnani PS, Beckemeyer AA. New therapeutic approaches for Pompe disease: Enzyme replacement therapy and beyond. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014; 12 Suppl 1:114–24.
- Kishnani PS, Beckemeyer AA, Mendelsohn NJ. The new era of Pompe disease: Advances in the detection, understanding of the phenotypic spectrum, pathophysiology, and management. *Am J Med Genet* 2012; 160C: 1–7.
- Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, *et al*. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res* 2009; 66:329–335.
- Kishnani PS, Goldenberg PC, De Armev SL, Heller J, Benjamin D, Young S, *et al*. Cross reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Molecular Genetics and Metabolism* 2010; 99: 26–33.
- Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. *J Pediatr*. 2004; 144: S35-43.

- Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, *et al.*, for the ACMG Work Group on Management of Pompe Disease. Pompe disease diagnosis and management guidelines. *Genet Med* 2006; 8(5): 267-288.^a
- Kishnani PS, Wuh-Liang H, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D. A retrospective multinational, multicenter study of the natural history of infantile Pompe disease. *J Pediatr* 2006; 148: 671-6.^b
- Klinge L, Straub V, Neudorf U, Voit T. Enzyme replacement therapy in classical infantile pompe disease: results of a ten-month follow-up study. *Neuropediatrics* 2005; 36: 6-11.
- Koeberl DD, Kishnani PS, Chen YT. Glycogen storage disease types I and II: treatment updates. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 159-64.
- Krishnamurthy VV, DeArmev S, Mackey J, Frush D, *et al.* Osteopenia in infantile Pompe disease: an unrecognized long term complication. *Molecular Genetics and Metabolism* 2005; 84:A227.
- Kroos M, Hoogeveen-Westerveld M, Michelakakis H, Pomponio R, van der Ploeg A, Halley D, Reuser AJ, *et al.* Update of the pompe disease mutation database with 60 novel *GAA* sequence variants and additional studies on the functional effect of 34 previously reported variants. *Hum Mutation* 2012; 33(8): 1161–1165.
- Kroos M, Hoogeveen-Westerveld M, van der Ploeg A, Reuser AJ. The genotype–phenotype correlation in Pompe disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012; 160(1): 59-68.
- Kroos MA, Pomponio RJ, Hagemans ML, *et al.* Broad spectrum of Pompe disease in patients with the same c.-32-13T->G haplotype. *Neurology* 2007; 68: 110-115.
- Lacana E, Yao LP, Pariser AR, Rosenberg AS. The role of immune tolerance induction in restoration of the efficacy of ERT in Pompe disease. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2012; 160C: 30–39.
- Lachmann, Schoser. The clinical relevance of outcomes used in late-onset Pompe disease: can we do better? *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013; 8:160.
- Lattre C, Payan C, Vuillerot C, *et al.* Motor Function Measure: validation of a short form for young children with neuromuscular diseases. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013; 94: 2218-2226.
- Lee C, Chen C, Chou T, Chen F, Lee C, Zimmerman RA. Cerebral MR Manifestations of Pompe Disease in an Infant. *AJNR* 1996; 17: 321–322.
- Liang MH. Longitudinal construct validity: establishment of clinical meaning in patient evaluative instruments. *Med Care* 2000; 38: 84–90.

- Llerena Junior JC, Horovitz DM, Marie SKN, Porta G, Giugliani R, Rojas MVM, *et al.* The Brazilian Consensus on the Management of Pompe Disease. *J Peds* 2009; 155(4):S47-S56.
- Llerena Junior JC, Nascimento OJM, Oliveira ASB, Dourado Junior MET, Marrone CD, Siqueira HH, *et al.* Guidelines for the diagnosis, treatment and clinical monitoring of patients with juvenile and adult Pompe disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2016;74(2):166-176.
- Madeira IR, Silva RRF. Acompanhamento do Crescimento e Desenvolvimento. In: Lopez FA, Junior DC, organizadores. *Tratado de Pediatria*. São Paulo: Manole; 2007. p.1781-1787.
- Magalhães LC, Cardoso AA, Guimarães MAP, Van Petten AM. How Can We Make Our Assessment of Motor Ability Relevant Cross-Culturally? *Curr Dev Disord Rep* 2015; 2:157–164.
- Mancini MC, Coster WJ, Amaral MF, Avelar BS, Freitas R, Sampaio RF. New version of the Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI-CAT): translation, cultural adaptation to Brazil and analyses of psychometric properties. *Braz J Phys Ther.* 2016; 20(6): 561-570.
- Mancini MC. Inventário de Avaliação Pediátrica de Incapacidade (PEDI). Belo Horizonte: UFMG; 2005.
- Matsunaga EM. Distribuição do tipo de fibras musculares e sua correlação genotípica na doença de Pompe. [Dissertação de mestrado]. São Paulo: Pós-Graduação em Ciências, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009.
- Mendelsohn NJ, Messinger YH, Rosenberg AS, Kishnani PS. Elimination of antibodies to recombinant enzyme in Pompe's disease. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360:194–195.
- Messinger YH, Mendelsohn NJ, Rhead W, Dimmock D, Hershkovitz E, Champion M, *et al.* Successful immune tolerance induction to enzyme replacement therapy in CRIM-negative infantile Pompe disease. *Genet Med.* 2012; 14(1): 135–142.
- Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria nº 754 estabelece o IFF como referência nacional para o Ministério da Saúde na Área da Saúde da Mulher, Criança e Adolescente. *Diário Oficial da União* 2005; 22 dez.
- Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria MS nº 3.123 Habilita o IFF Fiocruz - Instituto Nacional Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, como Serviço de Referência em Doenças Raras, no Estado e Município do Rio de Janeiro. *Diário Oficial da União* 2016; 29 dez.
- Ministério da Saúde. Fundamentos Técnico-Científicos e Orientações Práticas para o Acompanhamento do Crescimento e Desenvolvimento. Brasília; 2001.
- Ministério da Saúde. Saúde da Criança – Acompanhamento do Crescimento e Desenvolvimento Infantil. Normas e Manuais Técnicos, n.173. Brasília; 2002.

- Montalvo AL, Bembi B, Donnarumma M, *et al.* Mutation profile of the GAA gene in 40 Italian patients with late onset glycogen storage disease type II. *Hum Mutat* 2006; 27: 999-1006.
- Moravej H, Karamizadeh Z, Paran M. The Outcome of Infantile Onset Pompe Disease in South of Iran. *Iran J Pediatr* 2016; 26(1): e4473.
- Moreira CLM. A Fisioterapia integrada a uma política pública em saúde: o estudo da funcionalidade de pacientes do Centro de Referência em Osteogênese Imperfeita do Rio de Janeiro – RJ [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher, Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira; 2012.
- Mullender M, Blom N, De Kleuver M, Fock J, Hitters W, Horemans A, *et al.* A Dutch guideline for the treatment of scoliosis in neuromuscular disorders. *Scoliosis* 2008; 3: 14.
- Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, *et al.* Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med.* 2009;11(3):210–9.
- Nunes, Ligia Christina Borsato Guimarães. Tradução e validação de instrumentos de avaliação motora e de qualidade de vida em paralisia cerebral [Tese de Doutorado]. Campinas: Pós Graduação em Engenharia Biomédica, Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação; 2008.
- Oba-Shinjo SM, da Silva R, Andrade FG, Palmer RE, Pomponio RJ, Ciociola KM, *et al.* Pompe disease in a Brazilian series: clinical and molecular analyses with identification of nine new mutations. *J Neurol.* 2009; 256: 1881-1890.
- Organização Mundial da Saúde. CIF: Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo – EDUSP; 2003.
- Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16: 139–144.
- Papalia DE, Olds SW. Desenvolvimento Humano. Porto Alegre: Artmed, 2000. 888 p.
- Parreira SLS. Quantificação da força muscular e habilidades motoras de pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne, em tratamento com corticoterapia [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Pós Graduação em Ciências, Faculdade de Medicina, Departamento de Neurologia, Universidade de São Paulo; 2005.
- Pedrosa AKSM. Validação da versão brasileira da escala “Medida da Função Motora – Versão Reduzida (MFM-20)” para doenças neuromusculares em crianças de dois a sete anos de idade. [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Pós Graduação em Ciências, Faculdade de Medicina, Programa de Neurologia, Universidade de São Paulo; 2015.

- Pellegrini N, Laforêt P, Orlikowski D *et al.* Respiratory insufficiency and limb muscle weakness in adults with Pompe's disease. *Eur Respir J* 2005; 26:1024-1031.
- Pereira SJ, Berditchevsky CR, Marie SK. Relato do primeiro paciente brasileiro com a forma infantil da doença de Pompe tratado com alfa-glicosidase recombinante humana. *J Pediatr (Rio J)*. 2008; 84(3): 272-275.
- Petersen MC, Kube DA, Palmer FB. Classification of Developmental Delays. *Seminars in Pediatric Neurology* 1998; 5 (1): 2-14.
- Piper MC, Darrah J. Motor assessment of the developing infant. Philadelphia W.B: Saunders Company; 1994.
- Piper MC, Pinnell LE, Darrah J, *et al.* Construction and validation of the Alberta Infant Motor Scale (AIMS). *Can J Public Health* 1992; 83 (2):46-50.
- Pittis MG, Donnarumma M, Montalvo AL, *et al.* Molecular and functional characterization of eight novel GAA mutations in Italian infants with Pompe disease. *Hum Mutat*. 2008; 29: E27-E36
- Prater SN, Banugaria SG, De Armev SM, Botha EG, Case LE, Jones HN, *et al.* The emerging phenotype of long-term survivors with infantile Pompe Disease. *Genet Med* 2012; 1-11.
- Prater SN, Patel TT, Buckley AF, Mandel H, Vlodavski E, Banugaria SG, *et al.* Skeletal muscle pathology of infantile Pompe disease during long-term enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8(1); [90]. 10.1186/1750-1172-8-90.
- Procianoy RS, Silveira RCS. Asfixia Perinatal. In: Lopez FA, Junior DC, organizadores. *Tratado de Pediatria*. São Paulo: Manole; 2007. p.1391-1397.
- Raben N, Plotz P, Byrne BJ. Acid alpha-glucosidase deficiency (glycogenosis type II, Pompe disease). *Curr. Mol. Med.* 2002; 2: 145–166.
- Raben N, Ralston E, Chien YH, Baum R, Schreiner C, Hwu WL, Zaal KJ, Plotz PH. Differences in the predominance of lysosomal and autophagic pathologies between infants and adults with Pompe disease: implications for therapy. *Mol Genet Metab* 2010; 101:324–331.
- Raben N, Wong A, Ralston E, Myerowitz R. 2012. Autophagy and mitochondria in Pompe disease: Nothing is so new as what has long been forgotten. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2012; 160C(1):13-21.
- Raval KK, Tao R, White BE *et al.* Pompe Disease Results in a Golgi-based Glycosylation Deficit Human Induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiomyocytes. *J Biol Chem* 2015; 290:3121–3136.
- Resegue R, Sarrubo SAB. O Desenvolvimento Normal e os Sinais de Alerta. In: Ministério da Saúde. *Manual de Condutas Médicas*. 2001

- Ribeiro CTM, Thomazinho PA, Carvalho SR, Calheiros M. Abordagem Neuroevolutiva no Tratamento de Doenças Neuromusculares. In: Orsini M, editor. Reabilitação nas Doenças Neuromusculares – Abordagem Interdisciplinar. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2012. p. 233-38.
- Roberts M, Kishnani PS, van der Ploeg AT, Müller-Felber W, Merlini L, Prasad S, Case LE. The prevalence and impact of scoliosis in Pompe disease: Lessons learned from the Pompe Registry. *Molecular Genetics and Metabolism* 2011; 104: 574–582.
- Roberts P, Burch M. Cardiomyopathy in childhood. *Pediatrics and Child Health* 2008. 19(1); 15-24.
- Rohrbach M, Klein A, Kohli-Wiesner A, *et al.* CRIM-negative infantile Pompe disease: 42-month treatment outcome. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33:751–757.
- Russell DJ, Rosenbaum PL, Avery LM, Lane M. Medida da função motora grossa: (GMFM - 66 & GMFM - 88): manual do usuário. Cyrillo ST, Galvão MCS, tradutores. 2 ed. São Paulo: Memnon; 2011.
- Saccani R. Validação da Alberta Infant Motor Scale para Aplicação no Brasil: Análise do desenvolvimento motor e Fatores de Risco para atraso em crianças de 0 a 18 meses [Dissertação de Mestrado]. Porto Alegre: Pós Graduação em Ciências do Movimento Humano, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2009.
- Saccani R, Valentini NC, Pereira KRG. New Brazilian developmental curves and reference values for the Alberta Infant Motor Scale. *Infant Behavior & Development* 2016; 45: 38-46.
- Savelsbergh GJP, van Hof P, Caljouw SR, Ledebt A, van der Kamp J. No Single Factor has Priority in Action Development: A Tribute to Esther Thelen's Legacy. *Journal of Integrative Neuroscience* 2006; 5(4): 493–504.
- Santos TV, Llerena Júnior JC, Ribeiro CTM, Gomes Júnior SCS. Identificação dos conceitos de medidas de desfechos de ensaios clínicos em osteogênese imperfeita utilizando a Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde - versão crianças e jovens. *Acta Fisiatr.* 2014; 21(3):135-140.
- Savegnago AK, da Silva RM, Jonhston C, Martins AM, Melo APL de, Carvalho WB de, *et al.* Revisão sistemática das escalas utilizadas para avaliação funcional na doença de Pompe. *Rev Paul Pediatr.* 2012;30(2):272–7.
- Scott CR, Elliott S, Buroker N, Thomas LI, Keutzer J, Glass M *et al.* Identification of infants at risk for developing Fabry, Pompe or mucopolysaccharidosis-I from newborn blood spots by tandem mass spectrometry. *J Pediatr.* 2013;163(2):498-503.

- Shumway-Cook A, Woollacott MH. Controle Motor – teoria e aplicações práticas. 2 ed. São Paulo: Editora Manole. 2003. 592 p.
- Silva, EC. Análise da função motora de pacientes com distrofia muscular de duchenne em corticoterapia através da escala MFM [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Pós Graduação em Ciências, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Programa de Neurologia; 2010.
- Sixel BS, Silva LD, Cavalcanti NC, Penque GMCA, Lisboa S, Horovitz DDG, Llerena Jr JC. Manifestações respiratórias na doença de Pompe de início tardio: uma série de casos no Brasil. *J Bras Pneumol*. 2017;43(1):54-59.
- Slonim AE, Bulone L, Ritz S, Goldberg T, Chen A, Martiniuk F: Identification of two subtypes of infantile acid maltase deficiency. *J Pediatr* 2000; 137: 283–285.
- Sousa SCD. Validade e confiabilidade de instrumentos de avaliação do desenvolvimento motor grosso infantil. Recife: 2011. 86 folhas.
- Thomazinho PA, Scalco FB, Oliveira MLC, Horovitz DDG, Llerena Jr JC. Motor Development as a Potential Marker to Monitor Infantile Pompe Disease on Enzyme Replacement Therapy. *Open Journal of Clinical Diagnostics* 2017; 7:8-19.
- Thomazinho PA. O desenvolvimento motor amplo em crianças com fibrose cística [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Pós Graduação em Saúde da Mulher e da Criança, Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz; 2010.
- Thurberg BL, Maloney CL, Vaccaro C, Afonso K, Chun-Hui Tsai A, Bossen EH, *et al*. Characterization of pre- and post-treatment pathology after enzyme replacement therapy for pompe disease. *Laboratory Investigation* 2006; 1–13.
- Tieman BL, Palisano RJ, Gracely EJ, Rosenbaum PL. Gross motor capability and performance of mobility in children with cerebral palsy: A comparison across home, school and outdoors/community settings. *Phys Ther* 2004;84:419-29.
- US Food and Drug Administration. FDA Consumer magazine, July-August 2006. 8p.
- van Capelle CI. Children with Pompe disease: clinical characteristics, peculiar features and effects of enzyme replacement therapy [Thesis]. Netherlands: Center for Lysosomal and Metabolic Diseases, Department of Pediatrics, Erasmus MC Rotterdam; 2014.
- van Capelle CI, Goedegebure A, Homans NC, Hoeve HL, Reuser AJ, van der Ploeg AT. Hearing loss in Pompe disease revisited: results from a study of 24 children. *J Inherit Metab Dis*. 2010; 33(5):597-602.
- van Capelle CI, van der Meijden CJ, van den Hout JMP, Jaeken J, Baethmann M, Voit T, *et al*. Childhood Pompe disease: clinical spectrum and genotype in 31 patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2016; 11:65.

- van den Berg LE, Drost MR, Schaart G, de Laat J, van Doorn PA, van der Ploeg AT, Reuser AJ: Muscle fiber-type distribution, fiber-type-specific damage, and the Pompe disease phenotype. *J Inher Metab Dis* 2013; 36:787–794.
- van den Berg LEM, Zandbergen AA, van Capelle CI, Vries JM, Hop WC, van den Hout JM, *et al.* Low bone mass in Pompe disease - Muscular strength as a predictor of bone mineral density. *Bone* 2010; 47: 643–649.
- van den Hout HMP, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JAM, Smit GPA, Poll-The BTT, *et al.* The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics* 2003; 112:332–340.
- van der Beek NA, de Vries JM, Hagemans ML, *et al.* Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. *Orphanet journal of rare diseases* 2012; 7(1):88.
- van der Beek NA, van Capelle CI, van der Velden-van Etten KI, Hop WCJ, van den Berg BW, Reuser AJJ, *et al.* Rate of progression and predictive factors for pulmonary outcome in children and adults with Pompe disease. *Molecular Genetics and Metabolism* 2011; 104(1-2): 129–136.
- van Gelder CM, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos MA, Plug I, van der Ploeg AT, Reuser AJ. Enzyme therapy and immune response in relation to CRIM status: the Dutch experience in classic infantile Pompe disease. *J Inher Metab Dis* 2015; 38:305-314.
- van Gelder CM, van Capelle CI, Ebbink BJ, Moor-van Nugteren I, van den Hout JM, Hakkesteegt MM, van Doorn PA, de Coo IF, Reuser AJ, de Gier HH, van der Ploeg AT: Facial-muscle weakness, speech disorders and dysphagia are common in patients with classic infantile Pompe disease treated with enzyme therapy. *J Inher Metab Dis* 2012; 35:505–511.
- Vialle R, Thévenin-Lemoine C, Mary P. Neuromuscular scoliosis. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research* 2013; 99S: S124-S139.
- Vogel M, Staller W, Bühlmeier K. Left ventricular myocardial mass determined by cross-sectional echocardiography in normal newborns, infants, and children. *Pediatr Cardiol* 1991; 12:143–9.
- Vuillerot C, Girardot F, Payan C, Fermanian J, Iwaz J, Lattre C, Berard C. Monitoring changes and predicting loss of ambulation in Duchenne muscular dystrophy with the motor functional measure. *Dev Med Child Neurol* 2009, 52 (1): 60-65.
- Walton J. *Disorders of Voluntary Muscle*. 5ed. London & New York: Churchill Livingstone. 1988.
- Wagman JB, Miller DB. Nested Reciprocities: The organism-environment system in perception-action and development. *Developmental Psychobiology* 2003; 42: 317–334.

Yang CF, Yang CC, Liao HC, Huang L, Chiang CC, Ho HC, *et al.* Very Early Treatment for Infantile-Onset Pompe Disease Contributes to Better Outcomes. *Pediatr* 2016; 169:174-180.

Young SP, Piraud M, Goldstein JL, Zhang H, Rehder C, Laforet P, *et al.* Assessing Disease Severity in Pompe Disease: The Roles of a Urinary Glucose Tetrasaccharide Biomarker and Imaging Techniques. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* 2012; 160C: 50-58.

Young SP, Zhang H, Corzo D, Thurberg BL, Bali D, Kishnani PS, *et al.* Long-term monitoring of patients with infantile-onset Pompe disease on enzyme replacement therapy using a urinary glucose tetrasaccharide biomarker. *Genet Med* 2009; 11(7):536-41.

**DESEMPENHO NEUROMOTOR
E FUNCIONAL NA DOENÇA DE
POMPE INFANTIL EM USO DE
TERAPIA DE REPOSIÇÃO
ENZIMÁTICA**

Apêndices

Apêndice 1



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



IFF

INSTITUTO NACIONAL | FERNANDES FIGUEIRA
DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

CARTA DE ANUÊNCIA PARA AUTORIZAÇÃO DE PESQUISA

Prezado Dr.(^a) _____

Encaminhamos a nossa solicitação para sua autorização para pesquisa da fisioterapeuta Paula de Almeida Thomazinho, do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz), integrante da equipe do Centro de Genética Médica (Coordenador Dr. Juan Clinton Llerena Jr), a realizar a *Avaliação do Desempenho Neuromotor e Funcional dos seus pacientes Diagnosticados com Doença de Pompe Infantil*, eventualmente também, em uso de Terapia de Reposição Enzimática com a rhGAA.

O estudo tem como objetivo analisar em forma de coorte, os pacientes brasileiros diagnosticados com Doença de Pompe Infantil, para registrar e documentar as diferentes etapas do desenvolvimento motor amplo e funcional destas crianças em tratamento por Terapia de Reposição Enzimática.

Para tanto, a ficha clínica de captura de dados compreenderá acesso aos dados sócio demográficos e clínicos dos pacientes, através de pesquisa nos prontuários médicos e questionário estruturado. Solicitamos também sua autorização para que o nome de um profissional da área de fisioterapia motora pudesse ser indicado como referência de sua unidade médica para compartilhar as metodologias de avaliação disponíveis para este fim na faixa etária pediátrica e na doença de Pompe durante a pesquisa.

Qualquer produto científico escrito ou oral seguirá as suas recomendações quanto aos profissionais que farão parte na colaboração dos trabalhos resultantes.

Ressaltamos que os dados coletados serão mantidos em absoluto sigilo de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS/MS) 466/12 que trata

da Pesquisa envolvendo Seres Humanos. Salientamos ainda que tais dados sejam utilizados tão somente para realização deste estudo.

Esse projeto encontra-se registrado na Plataforma Brasil e no CEP-IFF (CAAE nº 55649316.7.1001.5269).

Na certeza de contarmos com a colaboração de sua unidade, agradecemos antecipadamente a atenção, ficando à disposição para quaisquer esclarecimentos que se façam necessários.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de _____.

Pesquisadora Responsável

Ciente e de acordo,

_____, _____ de _____ de _____.

Médico responsável

Apêndice 2

Questionário clínico sobre Desempenho Neuromotor e Funcional na Doença de Pompe Infantil (DPI)

Este instrumento é parte integrante da pesquisa intitulada "Desempenho Neuromotor e Funcional na Doença de Pompe Infantil em uso de Terapia De Reposição Enzimática", registrada pela pesquisadora Paula de Almeida Thomazinho.

Destina-se ao cadastro dos pacientes de 0-8 anos com diagnóstico de Doença de Pompe, com intuito de triagem para a pesquisa sobre desempenho neuromotor e funcional das crianças em acompanhamento médico regular.

A pesquisadora se compromete a manter a privacidade e confidencialidade dos dados coletados a partir deste questionário, preservando integralmente o anonimato dos pacientes e da equipe de saúde envolvida no atendimento prestado.

***Obrigatório**

Nº de cadastro para a pesquisa *

Formação/Especialidade *

Instituição ou Centro de Tratamento *

local de tratamento dos pacientes com Doença de Pompe Infantil (DPI)

Nº de Pacientes com Doença de Pompe Infantil em acompanhamento desde 2009 *

Dados clínicos (Paciente A)

As informações devem ser preenchidas com base nos registros de prontuário do paciente

A1. Nome do paciente (iniciais) *

A2. data de nascimento *

A3. sexo *

feminino

masculino

A4. Cidade/UF onde mora *

A5. Intercorrências *

- Prematuridade (IG < 37 sem)
- asfixia perinatal (APGAR < 7 nos 1º e 5º minutos)
- parada cardiorespiratória
- Convulsões
- infecções do sistema nervoso (meningite, encefalite, cerebelite, etc)
- hemorragias do sistema nervoso
- presença de malformação congênita ou outras síndromes genéticas associadas
- infecções neonatais (STORCH-HIV)
- sem intercorrências

A6. história familiar de DPI *

- Sim
- Não

A7. Idade ao diagnóstico *
(informar idade em meses)**A8. Data de início da TRE *****A9. Sinais/sintomas ao início da TRE ***

- macroglossia
- cardiomiopatia hipertrófica
- hipotonia e fraqueza muscular
- arreflexia
- déficit de sucção e deglutição
- déficit pondero-estatural
- insuficiência respiratória
- hepatomegalia
- retardo no desenvolvimento motor

A10. Avaliação cardiológica inicial *

Registre as informações dos ecocardiogramas realizados ao início da TRE (VE (g); IMVE(g/m²); FE(%))

A11. Nº total de infusões realizadas *

A12. Status CRIM *

- positivo
- negativo
- ainda sem resultado

Exame genético *

especificar tipo de mutação encontrada em cada alelo

Exame genético *

Classificar gene

- homozigoto
- heterozigoto

Atividade da GAA (nmol/20h/ml) *

Registre o resultado da avaliação da atividade enzimática de GAA e o material de análise

A13. Situação atual da criança *

- Hospitalizada
- Internação domiciliar (home care)
- Acompanhamento ambulatorial
- Óbito

data de óbito

* responder apenas em caso de óbito

dd/mm/aaaa

causa do óbito

* responder apenas em caso de óbito

A14. Condição de saúde *

Selecione as tecnologias utilizadas pelo paciente no momento atual ou ao óbito

- Traqueostomia
- Ventilação mecânica invasiva
- Ventilação mecânica não invasiva
- Ventilação não invasiva apenas noturna
- Respiração espontânea
- Gastrostomia
- Alimentação por sonda

Alimentação por via oral

data de início de VM, independente se não invasiva ou invasiva; período noturno ou integral

*** responder apenas em caso de VM**

data da cirurgia para GTT

*** responder apenas em caso de GTT**

Comorbidades *

Selecione as comorbidades apresentadas pelo paciente após o início do tratamento

- Déficit auditivo
- Alteração funcional do sistema urinário
- Déficit visual
- Déficit cognitivo
- Parada cardiorrespiratória
- Alterações Osteoarticulares
- Outro:

Alterações osteoarticulares apresentadas pelo paciente

*** responder apenas em caso da presença de alterações osteoarticulares (engloba deformidades e desvios de alinhamento em coluna, membros superiores ou inferiores)**

A15. Condição de mobilidade máxima *

selecione o mais alto nível funcional da criança atingido durante o tratamento

- 1- Sustentou a cabeça
- 2- Permaneceu sentada sem apoio
- 3- Arrastou
- 4- Engatinhou
- 5- Passou para de pé
- 6- Ficou em pé sem apoio
- 7- Conseguiu andar (com apoio, por algum período sem apoio ou independente)
- 8 - Manteve-se na cadeira de rodas
- 9 - Restrita ao leito. Necessitou de ajuda para todas as atividades

Condição de mobilidade máxima /idade *

Registre a idade em que o mais alto nível funcional da criança foi atingido

A16. Condição de mobilidade atual *

selecione o mais alto nível funcional da criança no momento atual ou ao óbito

- 1- Sustenta a cabeça
- 2- Permanece sentada sem apoio
- 3- Arrasta

- 4- Engatinha
- 5- Passa para de pé
- 6- Fica em pé sem apoio
- 7- Consegue andar (com apoio, por algum período sem apoio ou independente)
- 8 - Mantém-se na cadeira de rodas
- 9 - Restrita ao leito. Necessita de ajuda para todas as atividades

A17. Função social *

selecione atividades realizadas pela criança

- Entende solicitações e instruções
- Consegue se comunicar
- Inicia brincadeira
- Interage com outras crianças
- totalmente dependente
- frequenta creche/escola

A18. Atendimento multiprofissional *

selecione o acompanhamento de saúde utilizado pelo paciente

- Fisioterapia
- Fonoaudiologia
- Terapia Ocupacional
- Nutrição e dietética
- outros
- nenhum

Nunca envie senhas pelo Formulários Google.

Powered by

Este conteúdo não foi criado nem aprovado pelo Google.
[Denunciar abuso](#) - [Termos de Serviço](#) - [Termos Adicionais](#)

Apêndice 3**DESEMPENHO NEUROMOTOR E FUNCIONAL NA DOENÇA DE
POMPE INFANTIL (DPI)****Ficha de Coleta de Dados**

Pesquisadora: Paula de Almeida Thomazinho

Coordenador: Dr. Juan Clinton Llerena Junior

Identificação

Criança: _____ Nº: _____

DN: ___/___/____ Sexo: F M

Local de tratamento: _____

Médico responsável (código de registro): _____

Filiação: (pai) _____
(mãe) _____

Residência:

Bairro: _____ Município: _____ UF: _____

Telefone: _____

Constituição Familiar: Total de filhos: _____

Total de pessoas na casa: _____

() Recebe Benefício Social: _____

Renda bruta da família: _____ Renda per capita: _____

Dados clínicos**Parto:** AT PMT (IG: _____)

Início sintomas (meses): _____

Data de diagnóstico: ___/___/____

Atividade GAA: _____

Início TRE: ___/___/____

Tempo total de tratamento por TRE (meses): _____

Interrupção parcial do tratamento: SIM NÃO

Sinais/sintomas ao início da TRE:

macroglossiaarreflexiacardiomiopatia hipertróficadéficit de sucção e deglutiçãohipotonia e fraqueza musculardéficit pondero-estaturalinsuficiência respiratóriahepatomegaliaatraso no desenvolvimento motor

CRIM:

Genotipagem:

Títulos de anticorpos anti-Myozyme (log1/anti-rhGAA IgG):

Avaliação cardiológica:

| | | | | | | | | | |
|-------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Data | | | | | | | | | |
| VE (g) | | | | | | | | | |
| IMVE(g/m ²) | | | | | | | | | |
| FE(%) | | | | | | | | | |
| Aval | | | | | | | | | |

VE: ventrículo esquerdo; IMVE: índice de massa do VE; FE: fração de ejeção
 N: normal; MH: miocardiopatia hipertrófica; DS: disfunção sistólica; DD: disfunção diastólica

Situação clínica atual (item 12 triagem): _____

Condição de Saúde (item 13 triagem): _____

Ventilação mecânica: ____/____/____ idade: _____

TQT: ____/____/____ idade: _____

GTT: ____/____/____ idade: _____

Co-morbidades:

Oftalmológica

Audiológica

Respiratórias

Outras _____

Histórico de internação hospitalar

Nº de internações hospitalares no 1º ano de vida: _____

Total de dias de hospitalização no 1º ano de vida: _____

Nº total de internações hospitalares anos subsequentes: _____

Total de dias de hospitalização anos subsequentes: _____

| Nº | Período | Duração (dias) | Idade (meses) | Causa |
|----|---------|----------------|---------------|-------|
| 1 | | | | |
| 2 | | | | |
| 3 | | | | |
| 4 | | | | |
| 5 | | | | |
| 6 | | | | |
| 7 | | | | |
| 8 | | | | |
| 9 | | | | |
| 10 | | | | |

Avaliação Motora:

Mobilidade máxima (item 14 triagem): _____

Mobilidade atual (item 15 triagem): _____

Encurt. musculares: SIM NÃO

Pé equinovaro: SIM NÃO

Uso de órteses: SIM NÃO

Fraturas: SIM NÃO

Aquisições motoras:

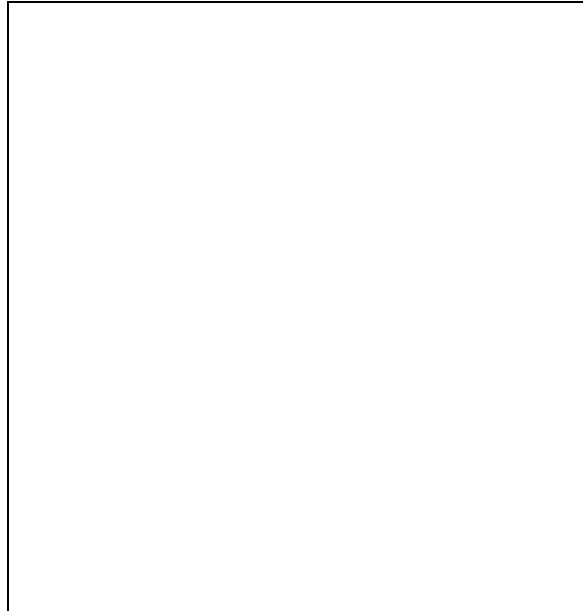
Controlou a cabeça: _____

Sentou sem apoio: _____

Engatinhou: _____

Ficou de pé sem apoio: _____

Andou: _____



Avaliação Funcional

Data da avaliação: ___/___/_____

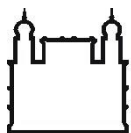
PEDI 0 (total pontos HF): _____ (total pontos AC): _____

Escores Compostos

| Área | | Escore Bruto | Escore Normativo | Erro Padrão | Escore Contínuo | Erro Padrão |
|-------------------------|---------------|--------------|------------------|-------------|-----------------|-------------|
| Habilidades Funcionais | Autocuidado | | | | | |
| | Mobilidade | | | | | |
| | Função Social | | | | | |
| Assistência do Cuidador | Autocuidado | | | | | |
| | Mobilidade | | | | | |
| | Função Social | | | | | |

Atividade e Participação:

Apêndice 4



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



IFF

INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE | FERNANDES FIGUEIRA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de pesquisa: “*Desempenho Neuromotor e Funcional na Doença de Pompe Infantil em Uso de Terapia de Reposição Enzimática*”

Pesquisadora responsável: Paula de A. Thomazinho

Orientador: Dr. Juan C. Llerena Jr.

Instituição responsável pela pesquisa: Instituto Fernandes Figueira (IFF/FIOCRUZ)

Endereço: Av. Rui Barbosa, 716 – 4º andar - Flamengo – Rio de Janeiro/RJ

Tel: (021) 2554-1700 ramal: 1771 – Fisioterapia Motora

Prezados pais ou responsáveis,

A pesquisadora responsável por este estudo, vem pedir que, voluntariamente, permita a utilização das informações contidas em prontuário e na ficha de avaliação fisioterapêutica de seu (sua) filho(a) para pesquisa “*Desempenho Neuromotor e Funcional na Doença de Pompe Infantil em Uso de Terapia de Reposição Enzimática:*

Estudo em uma Coorte Brasileira”, a ser desenvolvida sob a orientação do Prof. Dr. Juan C. Llerena Jr. Posso ser encontrada no Setor de Fisioterapia Motora e através do telefone acima apresentado, para qualquer esclarecimento.

Leia com atenção as informações abaixo antes de concordar.

1 – Esta pesquisa tem como objetivo estudar as características clínicas das crianças de 0 a 8 anos, com Doença de Pompe, em tratamento com terapia de reposição enzimática. A avaliação que desejamos realizar investigará se seu filho(a) apresenta atraso ou alteração de desenvolvimento motor e de suas características de funcionalidade, próprias de crianças de mesma idade, e será importante por ajudar na pesquisa das repercussões da doença, ou seja, suas consequências.

2 – Sua identidade e a de seu filho (a), assim como outras informações de identificação coletadas serão mantidas em segredo (sigilo), identificadas por códigos, e serão apenas usadas para os fins desta pesquisa. É garantida a preservação do anonimato de todas as informações, para evitar o risco de perda de confidencialidade.

TCLE versão 1

Rubrica Responsável

Rubrica Pesquisadora

3 – Este estudo de **pesquisa clínica** não apresenta risco direto para seu filho(a), uma vez que serão feitas avaliações observacionais do desenvolvimento motor, que compreendem a verificação dos movimentos que ele executa em atividades comuns. Será também utilizado um questionário aos pais/responsáveis sobre as características funcionais da criança. Ambos instrumentos serão aplicados por profissional habituada nesta prática e servem para que se possa verificar como está acontecendo o desenvolvimento de seu (sua) filho(a), durante o tratamento.

4 – As avaliações serão realizadas preferencialmente nos mesmos dias em que seu (sua) filho(a) precisar comparecer ao hospital para tratamento clínico, entretanto fica garantido o ressarcimento para eventuais despesas de transporte e alimentação, quando for necessário o comparecimento exclusivo para este estudo, em outros dias solicitados pelo pesquisador. Esse ressarcimento será realizado através do fornecimento de vale transporte e ticket alimentação para um acompanhante e a criança.

5 – Os benefícios da participação de seu filho nesta pesquisa estão na avaliação fisioterapêutica de seu desenvolvimento motor e nas orientações ou encaminhamentos realizados conforme as necessidades identificadas.

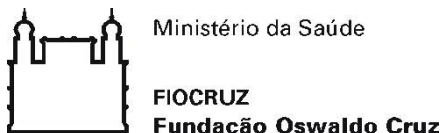
6 – A participação de seu (sua) filho(a) é espontânea e o(a) senhor(a) poderá retirá-lo(a) desse estudo no momento que desejar, assim como pedir qualquer tipo de informação que julgar necessária durante e após a realização da pesquisa. Afirmando que se houver a vontade de afastar seu filho(a) desse estudo lhe será garantido o acompanhamento apresentado, sem qualquer prejuízo.

7 – Caso seja identificada, durante o estudo, a qualquer tempo, a necessidade da realização de tratamento fisioterapêutico para estimulação do desenvolvimento motor de seu (sua) filho(a), isso lhe será informado e será feito encaminhamento para atendimento em serviço especializado próximo à residência, ou no ambulatório de Fisioterapia Motora desta instituição.

TCLE versão 1

Rubrica Responsável

Rubrica Pesquisadora



Ficará a seu critério optar ou não pela realização do tratamento proposto, após terem sido dadas todas as orientações necessárias, sendo garantido o acompanhamento apresentado, independente dessa decisão.

8 – Além da pesquisadora e do orientador desta pesquisa, somente terão acesso aos registros de seu (sua) filho(a) os auditores e autoridades regulatórias para confirmar as informações do estudo, porém a identidade de ambos permanecerá confidencial.

9 – Os resultados desta pesquisa poderão ser apresentados em um ou mais artigos a serem publicados em revistas científicas (nacionais e internacionais) e divulgados em congressos, simpósios, reuniões científicas, conferências, mesas redondas, salas de aula e etc, sempre sendo mantido a privacidade dos registros e o sigilo das identidades de seu(sua) filho(a) e do (a) senhor(a).

10 – O Comitê de Ética em Pesquisa com seres Humanos – CEP/IFF encontra-se à disposição para eventuais esclarecimentos e outras providências que se façam necessárias (tel: 2554-1730 / fax: 2552-8491; e-mail: cepiff@iff.fiocruz.br).

Eu, _____, abaixo assinado, autorizo voluntariamente a participação de meu (minha) filho(a) nesse estudo. Declaro que li e entendi todas as informações referentes a esse estudo, que todas as minhas perguntas e dúvidas foram claramente respondidas pela pesquisadora e que recebi uma cópia deste termo com igual teor assinada pela pesquisadora.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de 20____

Nome do responsável

Assinatura

Nome do pesquisador

Assinatura

**DESEMPENHO NEUROMOTOR
E FUNCIONAL NA DOENÇA DE
POMPE INFANTIL EM USO DE
TERAPIA DE REPOSIÇÃO
ENZIMÁTICA**

Anexos

Aprovação dos Comitês de Ética para
pesquisa nos centros coparticipantes

Artigo

Motor development as a potential
marker to monitor Infantile Pompe
Disease on enzyme replacement
therapy

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: DESEMPENHO NEUROMOTOR E FUNCIONAL NA DOENÇA DE POMPE INFANTIL EM USO DE TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA

Pesquisador: Juan Clinton Llerena Junior

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 55649316.7.1001.5269

Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Patrocinador Principal: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.728.295

Apresentação do Projeto:

Emenda

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo da emenda: Ajustar cadastro dos centros coparticipantes da pesquisa.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não é objeto da presente emenda.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora atendeu as demandas do CEP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram incluídos os centros coparticipantes que estavam pendentes.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

A pesquisadora informou, em reunião presencial com a coordenação do CEP-IFF, que aplicou a emenda para alterar a participação dos centros na pesquisa de multicêntrica para coparticipação.

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO CEP: 22.250-020
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 Fax: (21)2552-8491 E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DESEMPENHO NEUROMOTOR E FUNCIONAL NA DOENÇA DE POMPE INFANTIL EM USO DE TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA

Pesquisador: Juan Clinton Llerena Junior

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 55649316.7.3002.0068

Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Patrocinador Principal: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

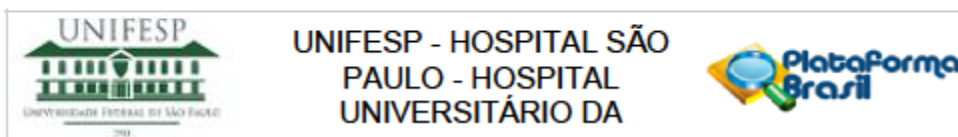
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.784.320

Apresentação do Projeto:

Estudo longitudinal e observacional, que terá como casuística participantes com diagnóstico de doença de Pompe Infantil, conforme critérios estabelecidos na Diretriz Diagnóstica e Terapêutica da Doença de Pompe atendidos nos Centros de Tratamento e infusão Enzimática do território nacional, identificados a partir dos médicos responsáveis pelo tratamento por TRE, através do Registro Internacional da Doença de Pompe. Serão incluídos participantes tratados por TRE, com dose recomendada de 20 mg/kg a cada duas semanas, com idade entre 0-8 anos. Serão excluídos aqueles com história de complicações neurológicas não relacionadas à doença base (asfixia perinatal, convulsão, infecções do sistema nervoso, hemorragias do sistema nervoso, etc.), presença de malformação congênita ou outras síndromes genéticas associadas, infecções (STORCH-HIV) diagnosticadas no período neonatal. Os participantes serão acompanhados por 6 meses, com avaliações periódicas, tendo cada criança, um mínimo de duas avaliações, sendo a primeira no início do período de estudo e a outra ao seu término. Tem-se a estimativa de avaliação de 11 participantes distribuídos no território brasileiro, em 7 centros de tratamento. Esta pesquisa será interrompida no caso de suspensão, pela equipe médica, do tratamento por TRE ou por óbito dos integrantes desta amostra. As informações coletadas até o momento da interrupção do estudo integrarão os resultados e a análise dos dados. Os médicos responsáveis pelos

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DESEMPENHO NEUROMOTOR E FUNCIONAL NA DOENÇA DE POMPE INFANTIL EM USO DE TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA

Pesquisador: Juan Clinton Llerena Junior

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 55649316.7.3007.5505

Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Patrocinador Principal: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.890.138

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda de instituição co participante

CEP-UNIFESP - Departamento de Pediatria da Unifesp, campus São Saulo

A deficiência da enzima alfa-glicosidase ácida (GAA; 3.2.1.20) é a alteração que caracteriza a fisiopatologia da Doença de Pompe ou Glicogenose tipo II, doença autossômica recessiva, inicialmente descrita em 1932, que provoca o depósito lisossomal de glicogênio de forma multissistêmica, com cardiopatia hipertrófica, miopatia e hepatomegalia. Os avanços no tratamento das doenças de depósito baseados em diferentes tipos de intervenções terapêuticas, incluindo a terapia de reposição enzimática (TRE), promoveram mudanças no prognóstico da doença de Pompe, com o aumento dos índices de morbidade e preponderância de novas características fenotípicas (Kishnani et al., 2012). As características de desempenho motor e funcional na forma infantil da doença de Pompe pós TRE serão objeto de estudo deste projeto, a partir da evolução observada nos pacientes em tratamento. O estudo envolve o Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS como centro coordenador na plataforma brasil e aprovação do CEP local.

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.023-061
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7162 E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com

FUNDAÇÃO SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DO PARÁ -
FSCMPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DESEMPENHO NEUROMOTOR E FUNCIONAL NA DOENÇA DE POMPE INFANTIL EM USO DE TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA

Pesquisador: Juan Clinton Llerena Junior

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 55649316.7.3005.5171

Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Patrocinador Principal: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.795.472

Apresentação do Projeto:

É um estudo longitudinal observacional, amostra de conveniência dos pacientes com diagnóstico de doença de Pompe Infantil. Os pacientes serão acompanhados por 8 meses, com avaliações periódicas, tendo cada criança, um mínimo de duas avaliações, sendo a primeira no início do período de estudo e a outra ao seu término. Tem-se a estimativa de avaliação de 11 pacientes distribuídos no território brasileiro, em 7 centros de tratamento.

Objetivo da Pesquisa:

Registrar as diferentes etapas do desenvolvimento motor amplo e funcional das crianças com DPI tratada por TRE.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS- Não existem riscos diretos para a população ou para os profissionais envolvidos por se tratar de estudo de investigação clínica observacional. Há possibilidade, mesmo que remota, de risco de confidencialidade. Será utilizada tabela de números aleatórios para identificação dos sujeitos de pesquisa. A participação das famílias será voluntária e seguindo instruções normativas do CEP/IFF e das demais Instituições com a assinatura do termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

BENEFÍCIOS - Permitir identificar a resposta que os pacientes brasileiros com doença de Pompe

Endereço: Rua Oliveira Belo, 395
 Bairro: Umarizal CEP: 66.050-380
 UF: PA Município: BELEM
 Telefone: (91)4009-2264 Fax: (91)4009-0328 E-mail: comite.etica@fscmpa@yahoo.com.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DESEMPENHO NEUROMOTOR E FUNCIONAL NA DOENÇA DE POMPE INFANTIL EM USO DE TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA

Pesquisador: Carolina Fischinger Moura de Souza

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 55849318.7.2008.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.162.450

Apresentação do Projeto:

A deficiência da enzima alfa-glicosidase ácida (GAA; 3.2.1.20) é a alteração que caracteriza a fisiopatologia da Doença de Pompe ou Glicogenose tipo II, doença autossômica recessiva, inicialmente descrita em 1932, que provoca o depósito lisossomal de glicogênio de forma multissistêmica, com cardiopatia hipertrófica, miopatia e hepatomegalia. Os avanços no tratamento das doenças de depósito baseados em diferentes tipos de intervenções terapêuticas, incluindo a terapia de reposição enzimática (TRE), promoveram mudanças no prognóstico da doença de Pompe, com o aumento dos índices de morbidade e preponderância de novas características fenotípicas (Kishnani et al., 2012). As características de desempenho motor e funcional na forma infatil da doença de Pompe pós TRE serão objeto de estudo deste projeto, a partir da evolução observada nos pacientes em tratamento.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Registrar as diferentes etapas do desenvolvimento motor amplo e funcional das crianças com DPI tratada por TRE.

Objetivo Secundário:

Descrever as características clínicas e sócio-demográficas dos pacientes com DPI, assistidos pelos

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F
Bairro: Bom Fim **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.edu.br

UNIVERSIDADE DE CUIABÁ -
UNIC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DESEMPENHO NEUROMOTOR E FUNCIONAL NA DOENÇA DE POMPE INFANTIL EM USO DE TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA

Pesquisador: Juan Clinton Llerena Junior

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 55649316.7.3004.5165

Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Patrocinador Principal: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.762.794

Apresentação do Projeto:

As características de desempenho motor e funcional na forma infantil da doença de Pompe (DPI), caracterizada pela deficiência da enzima alfa-glicosidase ácida que provoca o depósito lisossomal de glicogênio de forma multissistêmica, com cardiopatia hipertrófica, miopatia e hepatomegalia, após terapia de reposição enzimática (TRE) serão objeto de estudo deste projeto, a partir da evolução observada nos pacientes em tratamento. Para isso os autores pretendem realizar um estudo longitudinal observacional nos centros de infusão enzimática no Brasil.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral

Registrar o desenvolvimento motor amplo e funcional das crianças com DPI tratadas por TRE.

Objetivos Específicos

- Descrever as características clínicas e sócio-demográficas dos pacientes com DPI, assistidos pelos serviços brasileiros;
- Identificar os padrões de aquisição motora ampla em crianças com DPI em TRE;
- Identificar padrões de aquisição e manutenção de independência funcional até oito anos de idade em crianças com DPI;

Endereço: Avenida Beira Rio, 3100, Bloco de Saúde II, térreo - Coordenação Mestrado
Bairro: Jardim Europa **CEP:** 78.065-900
UF: MT **Município:** CUIABA
Telefone: (65)3363-1271 **E-mail:** cep.unic@kroton.com.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
OURO PRETO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DESEMPENHO NEUROMOTOR E FUNCIONAL NA DOENÇA DE POMPE INFANTIL EM USO DE TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA

Pesquisador: Juan Clinton Llerena Junior

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 55649316.7.3003.5150

Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Patrocinador Principal: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.758.805

Apresentação do Projeto:

"A deficiência da enzima alfa-glicosidase ácida (GAA; 3.2.1.20) é a alteração que caracteriza a fisiopatologia da Doença de Pompe ou Glicogenose tipo II, doença autossômica recessiva, inicialmente descrita em 1932, que provoca o depósito lisossomal de glicogênio de forma multissistêmica, com cardiopatia hipertrófica, miopatia e hepatomegalia. Os avanços no tratamento das doenças de depósito baseados em diferentes tipos de intervenções terapêuticas, incluindo a terapia de reposição enzimática (TRE), promoveram mudanças no prognóstico da doença de Pompe, com o aumento dos índices de morbidade e preponderância de novas características fenotípicas (Kishnani et al., 2012). As características de desempenho motor e funcional na forma infantil da doença de Pompe pós TRE serão objeto de estudo deste projeto, a partir da evolução observada nos pacientes em tratamento."

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Registrar as diferentes etapas do desenvolvimento motor amplo e funcional das crianças com DPI tratada por TRE.

Objetivo Secundário:

Endereço: Morro do Cruzeiro-ICEB II, Sala 29 -PROPP/UFOP
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 35.400-000
UF: MG **Município:** OURO PRETO
Telefone: (31)3559-1368 **Fax:** (31)3559-1370 **E-mail:** cep@propp.ufop.br



HOSPITAL REGIONAL HANS
DIETER SCHMIDT/SES/SC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DESEMPENHO NEUROMOTOR E FUNCIONAL NA DOENÇA DE POMPE INFANTIL EM USO DE TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA

Pesquisador: Juan Clinton Llerena Junior

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 55649316.7.3008.5363

Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Patrocinador Principal: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.873.722

Apresentação do Projeto:

A deficiência da enzima alfa-glicosidase ácida (GAA; 3.2.1.20) é a alteração que caracteriza a fisiopatologia da Doença de Pompe ou Glicogenose tipo II, doença autossômica recessiva, inicialmente descrita em 1932, que provoca o depósito lisossomal de glicogênio de forma multissistêmica, com cardiopatia hipertrófica, miopatia e hepatomegalia. Os avanços no tratamento das doenças de depósito baseados em diferentes tipos de intervenções terapêuticas, incluindo a terapia de reposição enzimática (TRE), promoveram mudanças no prognóstico da doença de Pompe, com o aumento dos índices de morbidade e preponderância de novas características fenotípicas. As características de desempenho motor e funcional na forma infantil da doença de Pompe pós TRE serão objeto de estudo deste projeto, a partir da evolução observada nos pacientes em tratamento. A incidência geral estimada é de 1:300.000 a 1/40.000 nascidos vivos, sendo a forma infantil menos frequente (1:138.000) que a forma tardia (1:57.000). Tipo de estudo: longitudinal observacional. Local do estudo: centros de infusão enzimática que atendem os pacientes da amostra, no território brasileiro, no período entre abril de 2016 e dezembro de 2016. 3. Casuística: amostra de conveniência dos pacientes com diagnóstico de doença de Pompe Infantil, conforme critérios estabelecidos na Diretriz Diagnóstica e Terapêutica da Doença de Pompe, atendidos nos Centros de Tratamento e infusão Enzimática do território

Endereço: Rua Xavier ARP, S/N
 Bairro: Boa Vista CEP: 89.227-680
 UF: SC Município: JOINVILLE
 Telefone: (47)3461-5560 Fax: (47)3461-5533 E-mail: cephrtds@gmail.com

Motor Development as a Potential Marker to Monitor Infantile Pompe Disease on Enzyme Replacement Therapy

Paula de Almeida Thomazinho¹, Fernanda Bertão Scalco², Maria Lúcia Costa de Oliveira², Dafne Dain Gandelman Horovitz³, Juan Clinton Llerena Jr.³

¹Fisioterapia Motora, Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brasil

²Departamento de Bioquímica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

³Área de Centro de Genética Médica, Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brasil

E-mail: p.thomazinho@fioocruz.br

How to cite this paper: de Almeida Thomazinho, P., Scalco, F.B., de Oliveira, M.L.C., Horovitz, D.D.G. and Llerena Jr., J.C. (2017) Motor Development as a Potential Marker to Monitor Infantile Pompe Disease on Enzyme Replacement Therapy. *Open Journal of Clinical Diagnostics*, 7, 8-19.

<https://doi.org/10.4236/ojcd.2017.71002>

Received: December 6, 2016

Accepted: January 14, 2017

Published: January 17, 2017

Copyright © 2017 by authors and Scientific Research Publishing Inc. This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

After Enzyme Replacement Therapy (ERT) using recombinant human acid alpha-glucosidase (rhGAA), survival of Infantile Pompe Disease (IPD) patients through the first 18 months of age has been documented and acquisitions of motor development are an important outcome, but description of its course is scarce. **Objective:** To describe the motor development in an IPD patient and its correlation with clinical conditions during the first 18 months on ERT with rhGAA. **Methods:** By longitudinal observational study of an IPD case at early stage. Clinical and biochemical characteristics were obtained from patient records. Echocardiogram assessed cardiac indexes and the urinary biomarker—glucose tetrasaccharide (Glc₄)—was obtained by HPLC/UV, following sample derivatization with butyl 4-amino benzoate and analysis on a C18 stationary phase column. Motor skills were evaluated with Alberta Infant of Motor Scale (AIMS) and motor delay was considered as motor percentile (p) below 10. Descriptive statistical analysis was carried out and t-test was used to calculate the differences among means, with significance level defined as *p* value < 0.05. **Results:** After ERT beginning amelioration of the cardiomyopathy with reduced left ventricle mass index (LVMI) from the 2nd month onwards was observed, but above the upper normal limit for healthy children and CRIM-positive IPD patients. Although GAA antibodies level remained above the recommended titers and fluctuating elevation of Glc₄ quantified, motor development analysis showed an ascendant curve expected for age within achievement of independent ambulation. Motor delay after pneumonia and maintenance of hypotonia were noted. Variation of Glc₄ appeared long after a transitory intercurrent. **Conclusion:** In an IPD case, motor development can

have normal evolution despite hypotonia. Motor analysis seems to be sensitive to follow-up clinical interferences. To elucidate the interaction among prognostic factors and outcomes, further clinical studies need to be conducted.

Keywords

Infantile Pompe Disease, Motor Development, Enzyme Replacement Therapy, Glc₄ Biomarker

1. Introduction

Pompe disease (OMIM¹ 23230), or Glycogenosis type II, is an autosomal recessive disorder resulting from acid alpha-glucosidase deficiency (GAA; 3.2.1.20) which causes lysosomal glycogen storage multi-systemically, predominant in skeletal muscle, heart tissues, nervous tissue and in the liver [1].

With the approval of Pompe disease treatment by enzyme replacement therapy (ERT) with recombinant human GAA enzyme (rhGAA) [2], there was a change in the natural history of the disease, with increased life expectancy and changes in phenotypic characteristics so far known particularly in the infantile form [3] [4] [5].

Infantile Pompe Disease (IPD) is the rarest and most severe form of the disease, with an incidence of 1:138,000 live births and onset of symptoms in the first several months of life. Clinical manifestations include hypotonia and muscle weakness, with motor development delay, massive cardiomegaly, macroglossia and hepatomegaly. Swallowing difficulties are also common, causing malnutrition, recurrent aspiration and respiratory tract infections [6] [7] [8].

Cardiac symptoms progress well with ERT treatment; however, recent studies suggest that muscle involvement seems not to reverse completely, regardless of the medication dose used [8] [9].

Monitoring the IPD patients' progression on ERT is recommended by Pompe's management guidelines [7] [10], with clinical reviews at every 6 months in children under 5 years and using scales and assessment protocols of child development. Motor follow-up through standardized scales is critical to evaluate the outcomes with ERT [7] [11], but this issue was currently used only in terms of motor acquisitions as an important endpoint.

This study aimed to describe the characteristics of motor development evaluation of a child with IPD on early ERT scheme, outside clinical trials and its relationship with clinical conditions during the first 18 months of life, as a potential marker of disease.

2. Methodology

For the purpose of the subject clinical characteristics of a patient with good

¹OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. This is a compendium of human genes and genetic diseases, with particular emphasis on the molecular relationship between genetic variation and phenotypic expression.

treatment response were described as well as the aspects of her motor development and other laboratory results, in follow-up of 18 months. ERT with recombinant human acid α -glucosidase (alglucosidase alfa—Myozyme®; Genzyme, Cambridge, MA) was prescribed based on the IPD diagnosis and in standard recommended dose of 20 mg/kg in every 2 weeks.

Motor development was assessed through observation and recording of motor skills showed by the child, using the Alberta Infant Motor Scale (AIMS) [12]. Motor assessments were carried out on the same day as ERT during follow-up period.

Raw score was obtained by adding the total items observed in the four positional scores—prone, supine, sitting and standing. Derived score in relation to normative sample were obtained considering the chronological age corrected to 40 weeks as recommended by AIMS [12]. Motor delay was considered as values of motor percentile (p) below 10.

The cardiac involvement was evaluated by echocardiography to assess left ventricular mass index (LVMI) in g/m^2 and ejection fraction (EF). They were performed at baseline and in five more times during treatment period.

The ERT response may also be assessed biochemically using glucose tetrasaccharide (Glc₄) biomarker. Biomarkers are molecules that indicate the presence or the extent of a biological process that is directly related to clinical manifestations of a particular disease [13] [14]. Glc₄ is a limiting dextrin resulting from glycogen degradation, which has a good correlation with the level of glycogen accumulation in skeletal and cardiac muscles and with the ERT response. It is currently used as a co-adjuvant tool for the diagnosis of IPD and more recently in studies for overall assessment of disease severity [8] [15] [16].

The quantitative analysis of urinary Glc₄ was performed by HPLC/UV followed by derivatization with butyl 4-amino benzoate and subsequent analysis on a C18 column (adapted from An *et al.* [17]). Biochemical analyses of Glc₄ were carried out at diagnosis and from some months onwards at regular intervals (every 1 - 2 months) during the year's course of the ERT.

Other clinical characteristics and complications, as anti-Myozyme antibodies titers and hospitalization period, were observed.

Data analysis was carried out by descriptive statistics and t-test to calculate the differences among means, with significance level defined as *p* value < 0.05. To compare the evolution before and after the clinical intercurrent, time and amplitude differences of motor assessment (raw score) and urinary biomarker (Glc₄) was measured in relative values, by the subtraction of the final point from the initial point. Positive and negative values were obtained as results of the increase or decrease measures respectively.

Construction of charts was made in Excel®2010. To standardize data, charts were built with the chronological age of the events although motor analysis was carried out with corrected age, as mentioned above.

The study was approved by the Ethical Committee Board (CAAE no.

02109812.6.1001.5269). Informed consent was obtained from patient's parents authorizing the use of ERT, biochemical analysis in the urine, motor assessments as well as access to her medical records.

3. Results

Female infant, with a birth weight of 3085 g, prematurely born at 36 weeks of gestational age, non-consanguineous parents, was referred to the Medical Genetics Center of Maternal-infant Hospital in Rio de Janeiro (Brazil) with hypertrophic cardiomegaly and muscle hypotonia. Family history of a brother deceased at the age of four months with IPD.

The diagnosis was confirmed by GAA activity analysis at two months of life, with an abnormal inhibition in dried blood spot and 0.25 nmol/(mg protein × h) in leukocytes, four times lower than the minimum reference value. A biceps muscle biopsy showed significant involvement of muscle fibers (90%) at the same age, revealing massive glycogen accumulation. No problems were detected on sucking function or on sucking-swallowing coordination at diagnosis.

Genotyping revealed presence of two pathogenic mutations in the GAA gene, characterizing the patient as a compound heterozygote (c2560 > T, p.Arg854X; c2501-2502delCApThr834Argfs49X). Cross-reactive immunologic material (CRIM) was positive.

ERT was then initiated, with the administration of human recombinant enzyme GAA at the dosage of 20 mg/kg biweekly as recommended by the manufacturer and hadn't been disrupted during study period.

Initial cardiac examination showed severe hypertrophy of the left ventricle (LV) without systolic or diastolic dysfunction or LV outflow obstruction. The progression of cardiac involvement was good, as shown in Figure 1, by LV mass index (LVMI) (g/m^2) and ejection fraction (EF). The mean of LV cardiac mass was 50.7 (± 13.76) g with mean LVMI of 139.28 (± 53.86) g/m^2 and mean EF of 69.5%.

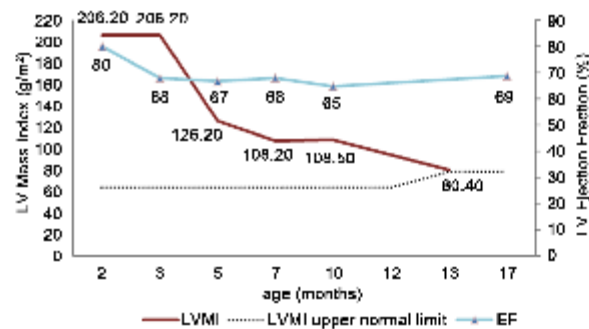


Figure 1. Progression of cardiac indexes during ERT treatment period for the IPD patient. EF: ejection fraction; LVMI: LV mass index, abnormality defined as ≥ 65 g/m^2 for patients up to 12 months old or >79 g/m^2 for children > 12 months old [18].

Anti-Myozyme antibodies titers (log1/anti-GAA IgG) were assessed at 9 months of life (7 months after initiating ERT), by Genzyme Corporation, using enzyme-linked immunosorbent assay and maintained values of 1:3200 during the study period, in a total of 36 ERT infusions performed.

Baseline urinary Glc4 was 63.46 mmol/mol creatinine (CN), corresponding to 2.07 times the age-matched control values (upper normal limit for age ≤ 12 months of 30.60 mmol/mol CN). The mean level of Glc4 during the study was 47.74 mmol/mol CN, with no statistically significant differences between the first and second years of age (t-test; $p = 0.96$), although with a slight decreasing trend during the period considered.

There was a motor delay at diagnosis, but infant gross motor development was in the normal range after initiating ERT in the majority of assessments despite muscle hypotonia. The first drop in raw score occurred when the productive cough emerged at 7.6 months of age; at last one month after a second drop before aspiration pneumonia with brief hospitalization (four days) occurred. Gross motor delay could be identified with a significant drop in percentile scores ($p < 10$) only one month after this clinical intercurrent, with persistent productive cough.

Considering the corrected age to achieve motor milestones the child sat without support at seven months, took her first steps at 14 months, achieving independent gait at 17 months, full-time without the use of any assistive devices, although still with broad-based stand.

The motor development assessments are shown with urinary Glc4 levels for the study period in Figure 2.

The correlation among motor development and the other clinical variables couldn't be done with statistic tests. Nevertheless comparing the differences obtained in paired points of motor development and urinary biomarker Glc₄, a tendency to greater sensitivity in the first variable in relation to clinical conditions was observed (Figure 3 and Table 1).

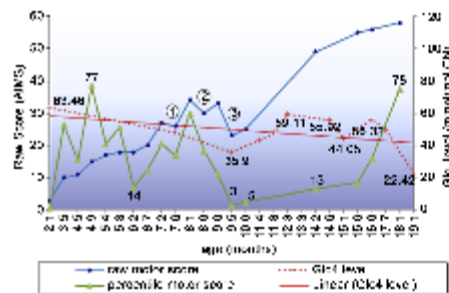


Figure 2. Motor assessments in raw and derived scores and dosage of urinary biomarker Linear (Glc₄ level) distributed by chronological age. ① Drops in raw score during the study period; ② Marked drop in raw score with significant motor delay. (Upper normal limit for age ≤ 12 months of 30.60 mmol/mol CN > 1 to 5 years of 9.72 mmol/mol CN, according to the Laboratory of Inborn Errors of Metabolism, Rio de Janeiro's Federal University unpublished data).

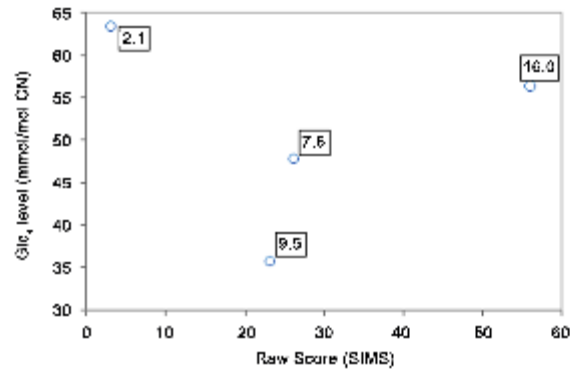


Figure 3. Paired points of motor assessment (raw score) and urinary biomarker (G1c₄) measured by age.

Table 1. Paired points' differences (Δ) measured in relative values by age, motor assessment (raw score) and urinary biomarker (G1c₄).

| | | Δ | Δ^* | Δ |
|--------------------------------------|-------|----------|------------|----------|
| Age (months) | 2.1 | 5.5 | 1.9 | 16.0 |
| Raw Score (AIMS) | 3 | 23 | -3 | 56 |
| G1c ₄ Level (mmol/mol CN) | 63.46 | -15.62 | -11.94 | 56.32 |

*During this interval occurred a hospitalization due to aspiration pneumonia.

Appropriate oral function and nutritional status was maintained with exclusive breastfeeding up to six months of life, progressing to swallowing in coordination and gastrostomy at the age of 1 year and 8 months. Stalorrhoea and language delay were observed during the follow-up period, possibly associated with facial hypotonia, despite the shy and introspective child behavior. Audiometric evaluation was not performed during the study period but no deficit in listening ability was clinically noted.

4. Discussion

After ten years of treatment classical Infantile Pompe Disease still remains a life-threatening condition associated with high morbidity and large variability. Several prognostic factors are recognized in patients with IPD, among which residual GAA enzyme level, age at beginning of ERT treatment, CRIM status, extent of initial muscle damage and maintenance of high antibody titers may be of importance [19] [20] [21].

The case discussed here refers to a Brazilian patient at early stage IPD on ERT, with detailed description of gross motor progression. In Brazil only another IPD case on ERT with evaluation of motor developmental skills has been published,

however in an advanced stage of the disease, with ventilator-assistance dependence, and without a detailed description of the functional and motor development [22].

The ERT treatment with rhGAA in our patient resulted in an improvement of the cardiomyopathy with reduced LVMI from the 2nd month onwards; although it remained above the upper normal limit for healthy children [18], it was similar to IPD patients studied. For CRIM-positive patients with IPD the mean LVMI of 76.5 g/m² after 12 months and 63.7 g/m² after 24 months on ERT have been reported [23].

The GAA antibodies level remained in the median peak found in CRIM-positive patients with IPD [23]; however above the recommended titers (log₁₀/anti-GAA IgG ≤ 1:1600) after 12 months on ERT [21]. Nevertheless, our patient had a satisfactory clinical progression and a good response to ERT was observed. Reports of the literature describe greater decrease in antibody titers after 23 months on ERT [23].

Changes in urinary Glc₄ were also associated with clinical response. The initial drop in Glc₄ excretion could be identified as relating to improvement of LVMI suggesting rapid reduction in cardiac muscle glycogen content after initiating ERT, as was described in literature [17] [23]. The decrease in the mean urinary Glc₄ level compared with baseline at 1 - 2 months and at 13 months was significant associated with clinical improvements in IPD patients in first year of ERT with amelioration of the cardiomyopathy (as measured by LVMI) and achievement of independent ambulation [17]. However the Glc₄ trend levels in the case reported were very high and always above the ideal normal upper limit for age, with fluctuating elevation, which was associated with a less favorable motor response and an improved motor function [17].

At 13 months of age the urinary Glc₄ level was slightly below the baseline value. The best level of Glc₄ was found at 17 months after initiating ERT with absolute value and linear trend similar to the literature [23].

Motor assessments by AIMS showed that the child motor development was appropriate with the normative sample for most of the study period, with acquisition of all motor milestones expected for age. Throughout the follow-up, family was instructed to perform stimulation activities at home suitable for each stage of development which may also have contributed to the good response obtained. But the detailed analysis showed the high importance of motor evolution to monitor the clinical status and the disease evolution. This reinforces the need for specialized periodic monitoring, particularly important for infants, who are in a crucial period for neurological development and at risk for clinical interurrences.

The presence of respiratory disease at eight-nine months even for a brief period was, coincidentally or not marked by a motor impact before and after hospital discharge with decreases in the motor evaluation, gives not only the suggestive influence of the general clinical status on the motor skills but a potential identification to hers clinical worsening due to bulbar involvement that could

contribute to gastrostomy one year later. This event may also added to dropping the percentile observed at 12 months (p13) compared with the median provided by another study on IPD (p33) [23]. In fact the relation between pneumonia and bulbar involvement needs attention.

The maintenance of hypotonia and slow motor responses could be observed through clinical evaluation tests such as muscle tone and posture adjustment reaction. Such subtleties were also described by other authors [23] [24].

A decrease in muscle contraction speed could be associated with greater impairment of type II muscle fibers (fast twitch muscles) which are prevalent in IPD patients ≤ 17 months of age in both genders [25] [26]. However it is still unclear whether this fiber distribution would be physiological, due to the maturation process and differentiation of muscle fibers, or related to IPD. Furthermore less glycogen clearance in type II muscles fibers compared to Type I fibers through ERT in the Pompe disease mouse model has been notice [27]. Whether there is a predominance of involvement among different types of muscle fibers in the pathophysiology of the disease is still unclear [9] [26].

Another important aspect refers to the fluctuation in derived motor scores obtained during the follow-up period. In contrast to growth aspects typical motor development does not show linear trajectory with intraindividual variabilities [28]. The speed of motor acquisition is not uniform and changes in percentage scores over time are not constant among individuals. With regard to gross motor performance, the literature suggests a concave shape curve to the percentage scores from 9 months [28], similar to those found in our patient.

Thus periods of low percentile scores in the normal range can portray only a temporary phase where new skills have not yet emerged [28]. Experience has shown that the major alert level was when a drop in activities (raw score) was observed, especially considering the progressive muscular disease. This reinforces that, particularly in early life, a close monitoring of motor development is essential as recommended for infants at risk in a more frequently assessment intervals for each every month. Approaches to a detailed analysis of motor development include specialized observations of movement components and perception by parents, in addition to the use of standardized assessment measures [29].

No correlation could be established among declining periods of gross motor abilities and acute disease process or increased Glc_4 , because the few paired points prejudiced the use of statistical correlation tests as previously mentioned. Although different variances in response time were noted among motor scores and urinary Glc_4 levels up to and after hospitalization.

Increased Glc_4 excretion was measured afterwards pneumonia during three consecutive months. This could be related to a greater muscle demand for the chronological motor acquisition period with activities as the standing position, increased mobility and secondary muscle damage. Another hypothesis is that the muscle glycogen buildup could be depend to the poor general clinical condition of the patient and higher energy consumption needed during an extended period.

5. Conclusion

The motor evolution assessment in IPD case could be a potential disease marker even though it expressed a normal acquisition of all motor milestones. Motor development analysis seems to be sensitive to follow-up clinical interferences in our patient. There were particular aspects as hypotonia and slow motor responses identified. Those characteristics strengthen the importance of motor development as an essential tool to monitor the IPD progression particularly for developing countries with difficulties to provide all indicated measures. No statistical correlation could be established among motor developmental abilities in IPD and urinary Glc4 analysis or any other clinical variables. To elucidate the interaction among prognostic factors and outcomes, further clinical studies need to be conducted.

Acknowledgements

To Dr. Priya Kishnani, Dr. Deeksha Bait and colleagues at the Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, who kindly performed the cross-reactive immunologic material test.

Conflict of Interest

One author is a member of the Pompe Disease Advisory Board for Genzyme, A Sanofi Company.

References

- [1] Hirschhorn, R. and Reuser, A.J.J. (2001) Glycogen Storage Disease Type II: Acid Alpha-glucosidase (Acid Maltase) Deficiency. In: Scriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S. and Valle, M.D., Eds., *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, McGraw-Hill, New York, 3389-3420.
- [2] U.S. Food and Drug Administration (2006) First Treatment for Pompe Disease. FDA Consumer Magazine, 2-3.
- [3] Kishnani, P.S., Beckemeyer, A.A. and Mendelsohn, N.J. (2012) The New Era of Pompe Disease: Advances in the Detection, Understanding of the Phenotypic Spectrum, Pathophysiology, and Management. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 160C, 1-7. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31324>
- [4] Chien, Y.-H., Lee, N.-C., Thurberg, B.L., Chiang, S.-C., Zhang, X.K., Keutzer, J., et al. (2009) Pompe Disease in Infants: Improving the Prognosis by Newborn Screening and Early Treatment. *Pediatrics*, 124, e1116-e1125. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3667>
- [5] Howell, R.R., Byrne, B., Darras, B.T., Kishnani, P., Nicolino, M. and van der Ploeg, A. (2006) Diagnostic Challenges for Pompe Disease: An Under-Recognized Cause of Floppy Baby Syndrome. *Genetics in Medicine*, 8, 289-296. <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000204462.42910.b8>
- [6] Kishnani, P.S., Hwu, W.-L., Mandel, H., Nicolino, M., Yong, F. and Corzo, D. (2006) A Retrospective, Multinational, Multicenter Study on the Natural History of Infantile-Onset Pompe Disease. *Journal of Pediatrics*, 148, 671-676.

- <https://doi.org/10.1016/j.ijmeds.2005.11.033>
- [7] Kishnani, P.S., Stetler, R.D., Balt, D., Berger, K., Byrne, B.J., Case, L.E., et al. (2006) Pompe Disease Diagnosis and Management Guideline. *Genetics in Medicine*, 8, 267-288. <https://doi.org/10.1097/01.gtm.0000218152.87434.f3>
- [8] Chlen, Y.-H., Lee, N.-C., Chen, C.-A., Tsai, F.-J., Tsai, W.-H., Shieh, J.-Y., et al. (2015) Long-Term Prognosis of Patients with Infantile-Onset Pompe Disease Diagnosed by Newborn Screening and Treated since Birth. *Journal of Pediatrics*, 166, 985-991. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.10.068>
- [9] Prater, S.N., Patel, T.T., Buckley, A.F., Mandel, H., Vlodavski, E., Banugarta, S.G., et al. (2013) Skeletal Muscle Pathology of Infantile Pompe Disease during Long-Term Enzyme Replacement Therapy. *Orphan Journal of Rare Diseases*, 8, 90. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-90>
- [10] Llerena, J.C., Horovitz, D.M., Nagahashi Marie, S.K., Porta, G., Giugliani, R., Muñoz Rojas, M.V., et al. (2009) The Brazilian Consensus on the Management of Pompe Disease. *Journal of Pediatrics*, 155, S47-S56. <https://doi.org/10.1016/j.ijmeds.2009.07.006>
- [11] Savegnago, A.K., da Silva, R.M., Johnston, C., Martins, A.M., Melo, A.P.L., Carvalho, W.B., et al. (2012) Systematic Review of Functional Assessment Scales in Pompe Disease. *Revista Paulista de Pediatria*, 30, 272-277. <https://doi.org/10.1590/S0103-05822012000200018>
- [12] Piper, M.C. and Darrah, J. (1994) Motor Assessment of the Developing Infant. United States. WB Saunders Company, Philadelphia, 210 p.
- [13] Aerts, J., Kallemetjn, W.W., Wegdam, W., Joao Ferraz, M., van Breemen, M.J., Dekker, N., et al. (2011) Biomarkers in the Diagnosis of Lysosomal Storage Disorders: Proteins, Lipids, and Inhibitors. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 34, 605-619. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9308-6>
- [14] Suomalainen, A. (2011) Biomarkers for Mitochondrial Respiratory Chain Disorders. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 34, 277-282. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9222-3>
- [15] Young, S.P., Zhang, H., Corzo, D., Thurberg, B.L., Balt, D., Kishnani, P.S., et al. (2009) Long-Term Monitoring of Patients with Infantile-Onset Pompe Disease on Enzyme Replacement Therapy Using a Urinary Glucose Tetrasaccharide Biomarker. *Genetics in Medicine*, 11, 536-541. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181a87867>
- [16] Young, S.P., Piraud, M., Goldstein, J.L., Zhang, H., Rehder, C., Laforet, P., et al. (2012) Assessing Disease Severity in Pompe Disease: The Roles of a Urinary Glucose Tetrasaccharide Biomarker and Imaging Techniques. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 160C, 50-58. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31320>
- [17] An, Y., Young, S.P., Kishnani, P.S., Millington, D.S., Amalfitano, A., Corzo, D., et al. (2005) Glucose Tetrasaccharide as a Biomarker for Monitoring the Therapeutic Response to Enzyme Replacement Therapy for Pompe Disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, 85, 247-254. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2005.03.010>
- [18] Vogel, M., Staller, W. and Bühlmeier, K. (1991) Left Ventricular Myocardial Mass Determined by Cross-Sectional Echocardiography in Normal Newborns, Infants, and Children. *Pediatric Cardiology*, 12, 143-149. <https://doi.org/10.1007/BF02238520>
- [19] Kroos, M., Hoogeveen-Westerveld, M., van der Ploeg, A. and Reuser, A.J. (2012) The Genotype-Phenotype Correlation in Pompe Disease. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 160C, 59-68. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31318>

- [20] Kishnani, P.S., Goldenberg, P.C., DeArmev, S.L., Heller, J., Benjamin, D., Young, S., et al. (2010) Cross-Reactive Immunologic Material Status Affects Treatment Outcomes in Pompe Disease Infants. *Molecular Genetics and Metabolism*, 99, 26-33. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.08.003>
- [21] Banugaria, S.G., Prater, S.N., Ng, Y.-K., Kobori, J.A., Pinkel, R.S., Ladda, R.L., et al. (2011) The Impact of Antibodies on Clinical Outcomes in Diseases Treated with Therapeutic Protein: Lessons Learned from Infantile Pompe Disease. *Genetics in Medicine*, 13, 729-736. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182174703>
- [22] Peretra, S.J. and Berditchevsky, C.R. (2008) Report of the First Brazilian Infantile Pompe Disease Patient to Be Treated with Recombinant Human Acid Alpha-Glucosidase. *Journal of Pediatrics*, 84, 272-275.
- [23] Prater, S.N., Banugaria, S.G., DeArmev, S.M., Botha, E.G., Stege, E.M., Case, L.E., et al. (2012) The Emerging Phenotype of Long-Term Survivors with Infantile Pompe Disease. *Genetics in Medicine*, 14, 800-810. <https://doi.org/10.1038/gim.2012.44>
- [24] Case, L.E., Beckemeyer, A.A. and Kishnani, P.S. (2012) Infantile Pompe Disease on ERT—Update on Clinical Presentation, Musculoskeletal Management, and Exercise Considerations. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 160C, 69-79. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31321>
- [25] Matsunaga, E.M. (2009) Muscle Fiber Type Distribution and Genotype Correlation in the Pompe Disease. Dissertação, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo.
- [26] van den Berg, L.E.M., Drost, M.R., Schaart, G., de Laat, J., van Doorn, P.A., van der Ploeg, A.T., et al. (2013) Muscle Fiber-Type Distribution, Fiber-Type-Specific Damage, and the Pompe Disease Phenotype. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 36, 787-794. <https://doi.org/10.1007/s10545-012-9541-7>
- [27] Raben, N., Danon, M., Gilbert, A.L., et al. (2003) Enzyme Replacement Therapy in the Mouse Model of Pompe Disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, 8, 156-169. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2003.08.022>
- [28] Darrah, J., Senthilselvan, A. and Magill-Evans, J. (2009) Trajectories of Serial Motor Scores of Typically Developing Children. *Infant Behavior & Development*, 32, 72-78. <https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2008.10.001>
- [29] Council on Children with Disabilities, Section on Developmental Behavioral Pediatrics (2006) Identifying Infants and Young Children with Developmental Disorders in the Medical Home: An Algorithm for Developmental Surveillance and Screening. *Pediatrics*, 118, 405-720. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1231>