



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

Estudo Longitudinal da Avaliação Funcional do Sistema Respiratório na Doença de Pompe Tardia

Bruna de Souza Sixel

**Rio de Janeiro
Fevereiro de 2017**



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

Estudo Longitudinal da Avaliação Funcional do Sistema Respiratório na Doença de Pompe Tardia

Bruna de Souza Sixel

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

Orientador: Juan Clinton Llerena Jr

**Rio de Janeiro
Fevereiro de 2017**

CIP - Catalogação na Publicação

Sixel, Bruna de Souza .

Estudo Longitudinal da Avaliação Funcional do Sistema Respiratório na Doença de Pompe Tardia / Bruna de Souza Sixel. - Rio de Janeiro, 2017.
137 f.; il.

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. 90-102

1. Doença de depósito de glicogênio tipo II. 2. Doenças neuromusculares. 3. Testes de função respiratória. 4. Músculos respiratórios/patologia. 5. Terapia de reposição enzimática. 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).

Lista de siglas e abreviaturas

CPT	Capacidade pulmonar total
CV	Capacidade vital
CVF	Capacidade vital forçada
Δ CVF	Diferença da capacidade vital forçada entre sentado e supino
DDL	Doença de Depósito Lisossomal
DP	Doença de Pompe
DTC6M	Distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos
DVR	Distúrbio ventilatório restritivo
FEF25-75	Fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital forçada
FEFmax	Fluxo expiratório máximo
GAA	Alfa glicosidase ácida
MCS	Componente sumário mental do SF-36
PCS	Componente sumário físico do SF-36
Pdi	Pressão transdiafragmática
PEmax	Pressão expiratória máxima
PFT	Pico de fluxo de tosse
PImax	Pressão inspiratória máxima
rh-GAA	Enzima alfa-glicosidase ácida recombinante humana
SF-36	<i>Medical Outcome Study 36-item Short Form Health Survey</i>
TC6M	Teste de caminhada de 6 minutos
TRE	Terapia de Reposição Enzimática
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF ₁ /CVF	Relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada
WGMS	Escala de Walton Gardner Medwin

Lista de tabelas, quadros e figuras

Tabela 1	Escala de Walton Gardner Medwin	25
Tabela 2	Descrição Geral da Amostra	45
Tabela 3	Evolução Funcional Temporal – Paciente 1	49
Tabela 4	Evolução Funcional Temporal – Paciente 2	51
Tabela 5	Evolução Funcional Temporal – Paciente 3	54
Tabela 6	Evolução Funcional Temporal – Paciente 4	57
Tabela 7	Evolução Funcional Temporal – Paciente 5	60
Tabela 8	Evolução Funcional Temporal – Paciente 6	63
Tabela 9	Evolução Funcional Temporal – Paciente 7	66
Tabela 10	Capacidade Vital Forçada Sentado: Diferença/ano	66
Tabela 11	Capacidade Vital Forçada Supino: Diferença/ano	67
Tabela 12	Variação Postural da Capacidade Vital Forçada: Diferença/ano	67
Tabela 13	Pressão Inspiratória Máxima: Diferença/ano	67
Tabela 14	Pressão Expiratória Máxima: Diferença/ano	68
Tabela 15	Pico de Fluxo de Tosse: Diferença/ano	68
Tabela 16	Distância Percorrida no Teste de Caminhada de 6 Minutos: Diferença/ano	68
Tabela 17	Qualidade de Vida – PCS e MCS do SF36: Diferença/ano	69
Tabela 18	CVF pré e pós 6 meses de TRE	70
Tabela 19	CVF pré e após 12 meses de TRE	71
Quadro 1	Classificação de Gravidade dos Distúrbios Ventilatórios	19
Quadro 2	Recomendações da AANEM para o tratamento da DP	31
Quadro 3	Avaliações por Paciente	46

Figura 1	Modelo de sinais da doença de Pompe x atividade enzimática	12
Figura 2	Estágios evolutivos da doença de Pompe	13
Figura 3	Comparação do movimento do tórax e abdome com músculo diafragma normal (A) e paralisado (B)	22
Figura 4	Cascata patogênica das doenças de depósito lisossômico e suas abordagens terapêuticas	29
Figura 5	Capacidade Vital Forçada – Paciente 1	47
Figura 6	Qualidade de Vida – Componentes Sumários do SF36: Paciente 1	48
Figura 7	Capacidade Vital Forçada – Paciente 2	50
Figura 8	Qualidade de Vida – Componentes Sumários do SF36: Paciente 2	51
Figura 9	Capacidade Vital Forçada – Paciente 3	53
Figura 10	Qualidade de Vida – Componentes Sumários do SF36: Paciente 3	54
Figura 11	Capacidade Vital Forçada – Paciente 4	56
Figura 12	Qualidade de Vida – Componentes Sumários do SF36: Paciente 4	57
Figura 13	Capacidade Vital Forçada – Paciente 5	59
Figura 14	Qualidade de Vida – Componentes Sumários do SF36: Paciente 5	60
Figura 15	Capacidade Vital Forçada – Paciente 6	62
Figura 16	Qualidade de Vida – Componentes Sumários do SF36: Paciente 6	63
Figura 17	Capacidade Vital Forçada – Paciente 7	64
Figura 18	Qualidade de Vida – Componentes Sumários do SF36: Paciente 7	65

Resumo

Objetivo: este estudo teve como objetivo descrever a função respiratória em pacientes com diagnóstico de doença de Pompe tardia em um intervalo de tempo. **Metodologia:** Estudo descritivo longitudinal em pacientes com diagnóstico molecular confirmado de doença de Pompe de início tardio. Foram coletadas e analisadas informações sobre a história clínica, espirometria simples nas posições sentada e supina, manovacuometria, pico de fluxo de tosse, distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos, capacidade de locomoção e qualidade de vida semestralmente. Os dados foram apresentados individualmente e através de estatística descritiva com análise por frequências, mediana e valor mínimo e máximo. **Resultados:** Foram incluídos 7 pacientes no estudo, 57% do sexo masculino com mediana no início dos sintomas aos 15 anos (13-50 anos) e diagnóstico aos 31 anos de idade (10-31 anos). A queixa respiratória não foi o sintoma inicial em nenhum dos pacientes estudados, entretanto o comprometimento do sistema respiratório esteve presente em 71% dos pacientes, com indicação de fraqueza diafragmática pela $\Delta CVF > 25\%$ em 57% dos casos. Todos os pacientes apresentaram capacidade de deambulação presente. O componente somático físico do SF-36 teve maior impacto negativo sobre a qualidade de vida comparado ao componente somático mental. Evolutivamente, em vigência do tratamento com terapia de reposição enzimática houve melhora dos volumes pulmonares em 71% dos pacientes. **Conclusão:** A função respiratória está acometida na maioria dos pacientes com doença de Pompe incluídos nesse estudo, mesmo não sendo o principal sintoma inicial. O tratamento com a terapia de reposição enzimática foi benéfico para essa população.

Palavras chave: Doença de depósito de glicogênio tipo II; Doenças neuromusculares; Testes de função respiratória; Músculos respiratórios/patologia; Terapia de reposição enzimática

Abstract

Objective: This study aims to describe respiratory function in late onset Pompe disease patients. Methods: Longitudinal descriptive study in late onset Pompe disease patients with confirmed molecular diagnosis. Information about clinical history, spirometry in the sitting and supine positions, manovacuometry, peak cough flow, distance walked in the six-minute walk test, walking ability and quality of life were collected and analyzed every six months. The data were presented individually and through descriptive analysis by frequencies, median, minimum and maximum value. Results: Seven patients were included in the study, 57% were males with median onset of symptoms at 15 years old (13-50 years old) and diagnosis at 31 years old (10-31 years old). Respiratory symptoms were not the primary onset symptom in any of the patients studied. Although, respiratory system involvement was documented in 71% of the patients, with an indication of diaphragmatic weakness in 57% of them. All of patients had preserved walking ability. The SF-36 physical component summary had a greater negative impact on the quality of life than the mental component summary. During the follow-up period under enzymatic replacement therapy 71% of patients improved pulmonary volumes. Conclusion: Respiratory function was compromised in most patients with late onset Pompe disease included in this study, even though it was not the main initial symptom. Treatment with ERT was beneficial for this population.

Keywords: Glycogen Storage Disease Type II; Neuromuscular Disease; Respiratory Function Tests; Respiratory Muscle/pathology; Enzyme Replacement Therapy

Sumário

1.	Introdução	9
2.	Referencial Teórico	
	2.1 Definição e Epidemiologia	10
	2.2 Etiologia e Fisiopatologia	11
	2.3 Apresentação Clínica da Doença de Pompe Tardia	14
	2.4 Diagnóstico	16
	2.5 Avaliação e Monitorização	18
	2.6 Tratamento	27
3.	Justificativa	33
4.	Objetivos	35
5.	Materiais e Métodos	
	5.1. Local do Estudo	36
	5.2. Desenho do estudo	36
	5.3. Casuística	36
	5.4. Procedimentos	37
	5.5. Variáveis e Desfechos	41
	5.6 Métodos Estatísticos	42
6.	Questões Éticas	43
7.	Resultados	44
8.	Discussão	72
9.	Conclusão	89
10.	Referências Bibliográficas	90
	Anexos 1: Questionário de Qualidade de Vida SF-36	103
	Anexo 2: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa	107
	Apêndice 1: Ficha de Coleta de Dados	110
	Apêndice 2: Variáveis Funcionais Respiratórias	111
	Apêndice 3: Variáveis Funcionais Locomotoras	114

Apêndice 4: Qualidade de Vida – Questionário SF 36: Resultados Individuais	115
Apêndice 5: Artigo 1	117

1. INTRODUÇÃO

Doença de Pompe (DP) é uma doença hereditária, de transmissão autossômica recessiva, rara, com incidência estimada de aproximadamente 1:40.000.

Foi primeiramente descrita em 1932 pelo patologista alemão Johannes Cassianus Pompe em uma criança de 7 meses de idade tendo a cardiomiopatia como causa de morte, identificando acúmulo vacuolar de glicogênio em todos os tecidos examinados. Nas décadas de 60 e 70 fenótipos mais brandos em pacientes mais velhos também foram descritos (Cupler et al, 2012).

Apresenta-se sob a forma de miopatia metabólica uma vez que sua expressão mais evidente é ao nível muscular esquelético, através de hipotonia e fraqueza muscular proximal progressiva, em alguns casos fatal. Sua apresentação é variável de acordo com o início dos sintomas. (Kishnami et al, 2006; Hagemans et al, 2005).

O comprometimento do sistema respiratório está presente em mais de dois terços dos acometidos, podendo se apresentar como sintoma inicial ou mais tardiamente, piorando com a progressão da doença (Mellies e Lofaso, 2009; van der Beek et al, 2011; Kishnani et al, 2014). A falência cardiorrespiratória é a principal causa de óbito (Gungor et al, 2011)

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A doença de Pompe (DP), também conhecida como Doença de Depósito de Glicogênio Tipo II ou Deficiência de Maltase Ácida é uma doença metabólica hereditária, rara, parte do grupo das doenças de depósito lisossomal (DDL). Essas por sua vez são caracterizadas pelo acúmulo intralisossomal de substratos não degradados, com consequências clínicas variáveis nos múltiplos órgãos e sistemas (Parenti et al, 2015).

Informações epidemiológicas são bastante variáveis, devido a raridade, subdiagnóstico e distribuição étnica da doença. Dados norte-americanos estimam que a incidência combinada seja em torno de 1:40.000 (Martiniuk et al, 1998). Estudos mais recentes com base nos programas de triagem neonatal em Taiwan e Áustria revelam incidência mais elevadas, de aproximadamente 1:28.000 (Chiang et al 2012; Mechtler et al 2012). No Brasil, informações quanto a incidência da doença não estão disponíveis.

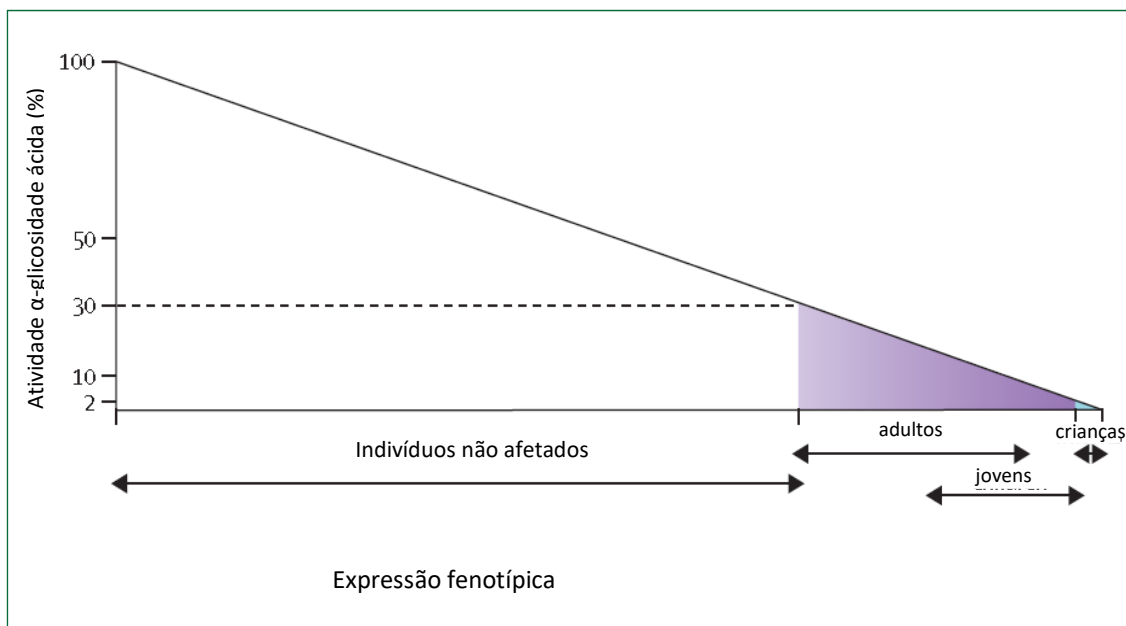
Dados oriundos do Registro Internacional de Pompe, banco de dados administrado pela indústria farmacêutica, registraram até 2014 1292 pacientes distribuídos por 34 países, sendo a maioria caucasianos, com apresentação tardia da doença e distribuição por gênero semelhante (Kishnani et al, 2015). Na América Latina, até 2012, 88 pacientes haviam sido registrados (Kishnani et al, 2014). No Brasil a última informação descrita data de 2008, com 25 pacientes registrados (Byrne et al, 2011).

2.2. ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A DP é uma doença autossômica recessiva causada pela mutação patogênica do gene que codifica a enzima alfa glicosidase ácida (GAA), localizado no braço longo do cromossomo 17 (17q25.2-q25.3). Até o momento, mais de 500 mutações, sendo aproximadamente 370 patogênicas, já foram identificadas (www.pompecenter.nl). A grande maioria das mutações é privativa de grupos familiares ou pequenas populações, e apresenta-se na maioria das vezes em heterozigose composta. Entre crianças e adultos caucasianos a mutação intrônica c.-32-13T>G é a mais comum (Kroos et al, 2012). A expressão fenotípica da doença ocorre apenas quando existe pelo menos uma mutação patogênica em cada um dos dois alelos do gene da GAA. (van der Ploeg, 2008).

A enzima GAA cataboliza a degradação intralisossomal de glicogênio em glicose. Sem sua ação ocorrerá acúmulo de glicogênio nos lisossomos de células de diversos tecidos incluindo fígado, trato gastrointestinal, bexiga, parede dos vasos sanguíneos, rim, baço, células endoteliais, nervos periféricos, principalmente músculos esqueléticos e cardíaco (van der Ploeg, 2008). Esse acúmulo de glicogênio intralisossomal inicia quando a atividade da GAA cai abaixo do nível crítico, o que pode variar entre os diferentes órgãos e formas de apresentação da doença (Figura 1). A existência de correlação entre o tipo de mutação patogênica e o grau de atividade enzimática é clara, porém outros fatores ainda pouco conhecidos também podem estar associados a expressão fenotípica (Kroos et al, 2012).

Figura 1: Modelo de sinais da doença de Pompe x atividade da GAA

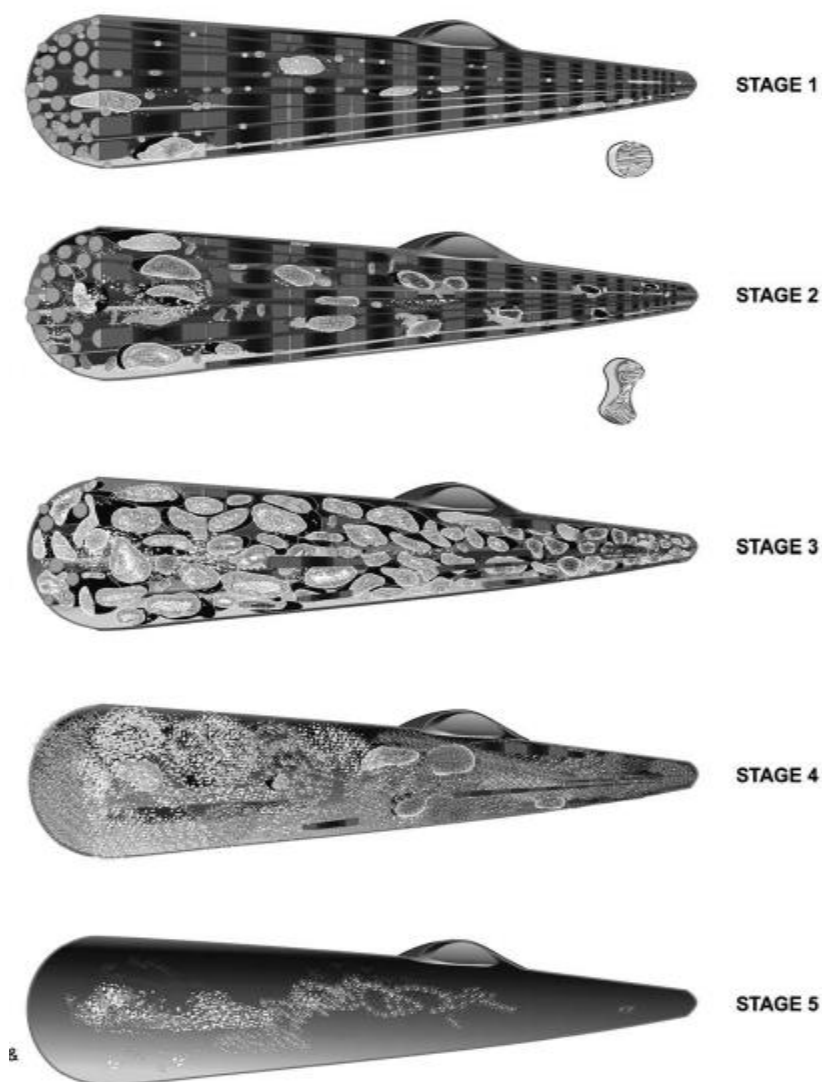


(Adaptado de van der Ploeg, 2008)

As principais alterações histopatológicas que ocorrem na DP são a vacuolização e a autofagia aumentada nas fibras musculares. Essas alterações podem ser divididas em 5 estágios de progressão. No estágio 1 as alterações são pouco proeminentes sendo visualizados apenas pequenos lisossomos preenchidos com glicogênio distribuídos de forma isolada ao longo das fibras musculares. Conforme o glicogênio continua se acumulando, os lisossomos preenchidos por glicogênio vão aumentando em número e tamanho, podendo este extravasar dos lisossomos para o citoplasma, com fragmentação de miofibrilas (estágio 2). No estágio 3, as células contêm números lisossomos preenchidos por glicogênio, membranas lisossomais rompidas permitindo maior extravasamento de glicogênio pelo citoplasma e poucas miofibrilas

remanescentes. A estrutura mitocondrial é notoriamente anormal. No estágio 4, mais glicogênio está no citoplasma, substituindo completamente os elementos contráteis da célula. Por fim, no estágio 5 as células têm aparência edemaciada devido ao influxo de água, resultando diluição do glicogênio (Figura 2). Tanto a atrofia quanto a redução da performance por unidade de massa muscular tem ação sobre a perda da função muscular (Thurberg et al, 2006; van der Ploeg, 2008).

Figura 2: Estágios Evolutivos da doença de Pompe.



(Thurberg et al, 2006)

Não apenas as fibras musculares são afetadas e estão comprometidas. Estudos com modelos animais demonstraram o acúmulo de glicogênio no sistema nervoso central (DeRuisseau et al, 2009), além da patologia de nervos periféricos e junção neuromuscular respiratória e locomotora como resultado da progressão da DP (Falk et al, 2015).

A expressão clínica e a gravidade da doença variam com a atividade residual da enzima, idade do início dos sintomas, taxa de progressão e extensão dos órgãos envolvidos. A classificação mais comum da DP é em infantil e tardia. A forma infantil apresenta início dos sintomas antes do primeiro ano de vida, abrangendo aproximadamente 28% dos acometidos, com presença de cardiomegalia, hepatomegalia e hipotonia. A progressão é rápida, evoluindo geralmente com morte ainda no primeiro ano de vida por insuficiência cardiorrespiratória. Essa é considerada a forma mais grave. A forma tardia inclui as crianças que iniciam os sintomas após o primeiro ano de vida, jovens e adultos. A progressão é mais lenta que na forma infantil, porém variável, e normalmente não apresentam sintomas cardíacos (Kishnani et al, 2006; Llerena et al, 2009; Kishnani et al 2012; Llerena et al, 2016)

2.3. APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA DOENÇA DE POMPE TARDIA

A forma tardia da DP pode ter início em qualquer momento, após o primeiro ano até a sexta década de vida. Até 2014, a média do início dos sintomas nesse grupo era de 26,5 anos (Kishnani et al, 2015). A fraqueza muscular é o principal sintoma, podendo manifestar-se mais frequentemente

com queixas inespecíficas, como fadiga, alterações da marcha, dificuldades em subir escadas, correr ou praticar esportes, primariamente devidas à fraqueza na cintura pélvica. Ocasionalmente estas queixas podem ser precedidas por dores musculares, câimbras ou dor lombar. Músculos abdominais, paravertebrais e proximais de membros inferiores estão mais comumente e gravemente afetados, dificultando também as atividades de vida diária e favorecendo as alterações posturais. O padrão de distribuição da fraqueza muscular é simétrico e semelhante ente homens e mulheres. Ptose palpebral, escapulas aladas, e fraqueza de músculos bulbares também podem estar presentes. Os grupos musculares distais se afetados, o são tardiamente. As manifestações clínicas apresentam grande variabilidade entre os indivíduos acometidos, sendo influenciadas principalmente pela idade do início dos sintomas e pela velocidade de progressão (AANEM, 2009; Llerena et al, 2009; van der Beek et al, 2012; Llerena et al, 2016).

Diferentemente de outras doenças neuromusculares, os sintomas respiratórios podem ser a primeira manifestação clínica (Keunen et al, 1984; Fuller et al, 2013), podendo apresentar comprometimento respiratório apesar da manutenção da função locomotora (Pellegrini et al, 2005). A disfunção respiratória vai estar presente em aproximadamente 75% dos pacientes, normalmente piorando com a progressão da doença (van der Beek et al, 2011). Inicialmente a respiração está comprometida apenas durante o sono, com sintomas de ortopneia, inquietação noturna, ronco, cefaleia e sonolência diurna (AANEM, 2009; Boentert et al, 2015). Com a progressão, segue a hipoventilação também durante o dia (com dispneia durante os exercícios ou até mesmo em repouso), comprometimento da tosse, insuficiência respiratória crônica,

necessidade de suporte ventilatório, infecções respiratórias recorrentes, falência respiratória aguda e morte (Mellies e Lofaso, 2009).

O predomínio da fraqueza diafragmática frente aos outros músculos respiratórios parece ser uma característica da DP (Fuller et al, 2013; Wens et al, 2015). Estudos em modelo animal sugerem que a lesão muscular pode estar associada à patologia dos motoneurônios espinhais, em especial do motoneurônio frênico, o que contribui para o déficit motor diafragmático mais acentuado (De Ruisseau et al, 2009; Fuller et al, 2013; Falk et al, 2015).

Sem o tratamento medicamentoso com a enzima alfa-glicosidase ácida recombinante humana (rh-GAA), espera-se uma redução anual da capacidade vital de 1% a 5,5% (Wokke et al, 2008; van der Beek et al, 2012; de Vries et al, 2012). A falência respiratória é sua principal causa de morte (Mellies e Lofaso, 2009; Gungor et al, 2011; Byrne, 2011).

Não somente a musculatura esquelética está afetada pelo depósito de glicogênio. Sistema nervoso central e periférico, musculatura lisa de vasos sanguíneos, do trato gastrointestinal, hepatomegalia, além da presença de osteopenia e déficit auditivo também estão descritos (Filosto et al, 2013).

2.4. DIAGNÓSTICO

A suspeita diagnóstica normalmente é clínica, com achados inespecíficos de fraqueza muscular proximal. O teste inicial de rastreio é a análise da atividade enzimática da GAA em gotas de sangue em papel filtro (*Dried Blood Spots*). Para

a confirmação diagnóstica, testes específicos são necessários através da demonstração da atividade GAA em leucócitos, cultura de fibroblastos cutâneos ou músculo, e/ou através da análise molecular para identificação de mutações patogênicas nos 2 alelos do gene que codifica a GAA (Llerena et al, 2016). Indivíduos com a forma tardia da doença apresentam atividade enzimática de 2 a 40% do normal (Cupler et al, 2012). Outros parâmetros laboratoriais, apesar de inespecíficos, também podem ser úteis para o diagnóstico, incluindo o aumento da creatina fosfoquinase (CK), alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), lactato desidrogenase (LDH) no plasma e o tetrassacarídeo (Glc₄) urinário (Bodamer e Hung, 2014). A análise histopatológica através de biópsia muscular demonstra acúmulo anormal de glicogênio e miopatia vacuolar (Vissing et al, 2013).

A raridade da doença, a variabilidade na apresentação clínica e a sobreposição de sinais e sintomas com outras doenças neuromusculares dificultam a suspeita clínica, tornando o diagnóstico da DP demorado em muitos casos. Como diagnósticos diferenciais devem ser excluídas distrofias musculares como cinturas, Duchenne e Becker, miopatias inflamatórias, congênitas e metabólicas, doenças do neurônio motor e doenças da junção neuromuscular (Llerena et al, 2016). O tempo entre o início dos sintomas e a confirmação diagnóstica é bastante variável, ocorrendo em média aos 33,5 anos de idade, mas podendo demorar até 50 anos após o início dos sintomas (Kishnani et al, 2013; Kishnani et al, 2015).

2.5. AVALIAÇÃO E MONITORIZAÇÃO

A monitorização da evolução da doença tanto associada a história natural quanto ao tratamento medicamentoso devem ser realizadas semestralmente de acordo com recomendações atuais, incluindo avaliação da função respiratória, testes de força muscular, teste de caminhada de 6 minutos, medidas de qualidade de vida e exames laboratoriais (CK, ALT, AST), além de eletrocardiograma, ecocardiograma, densitometria óssea e audiometria (MENA Pompe Working Group, 2015).

Os principais parâmetros funcionais utilizados para o acompanhamento regular da DP estão descritos a seguir.

Função Respiratória

O comprometimento do sistema respiratório na DP é causado diretamente pela fraqueza de músculos respiratórios principais e acessórios. A fraqueza muscular torna deficitário os movimentos normais da caixa torácica, tendo como produto a alteração dos volumes e fluxos de ar pulmonar. A avaliação do comprometimento respiratório causado pela DP vai estar baseado em medidas de força dos músculos respiratórios, volumes e fluxos pulmonares além de padrões de movimentação da caixa torácica.

A espirometria é um dos exames mais simples e acessíveis para avaliação da função respiratória. Trata-se de um teste que mede volume de ar que o indivíduo inspira e expira em função do tempo. Os principais parâmetros analisados na espirometria são capacidade vital (CV), capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), relação entre

volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada (VEF1/CVF), fluxo expiratório máximo ou pico de fluxo (FEFmax), fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF (FEF25-75) e tempo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF (Miller et al, 2005). Nas doenças neuromusculares, o distúrbio ventilatório esperado é o restritivo (DVR), caracterizado pela redução da capacidade pulmonar total (CPT) abaixo do quinto percentil do valor predito. Espirometricamente pode ser inferido quando a CV está reduzida e a relação VEF1/CVF está normal ou aumentada (Pellegrino et al 2005). De forma simplificada, diversos autores utilizam 80% como ponto de corte para caracterizar a normalidade. Na DP, a redução da CV ou da CVF é um dos primeiros sinais de comprometimento respiratório. É possível também, classificar a gravidade do distúrbio de acordo com o valor de VEF1, visto que esse acompanha a queda da CV (Quadro 1).

Quadro 1: Classificação de Gravidade dos Distúrbios Ventilatórios

Gravidade	% Predito VEF1
Leve	>70
Moderado	60-69
Moderado – grave	50-59
Grave	35-49
Muito grave	<35

Adaptado de Pellegrino, 2005.

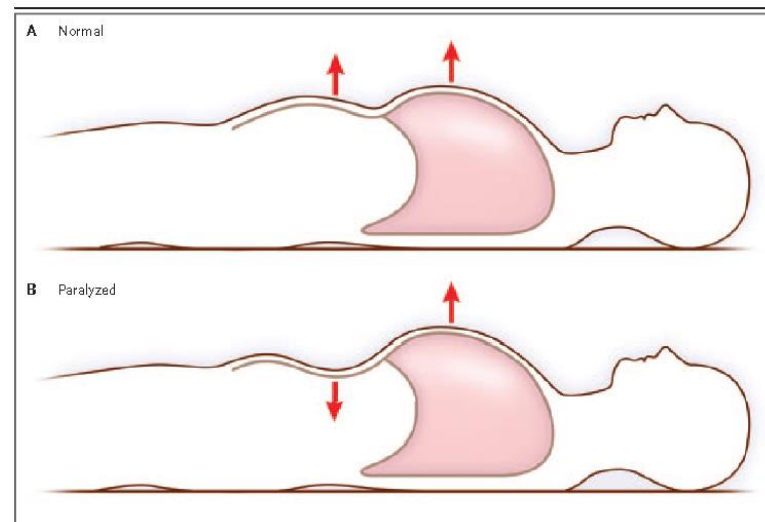
A força dos músculos inspiratórios e expiratórios pode ser avaliada de forma específica. As medidas de pressão inspiratória máxima (P_Imax) e pressão expiratória máxima (P_Emax) são utilizadas com esse objetivo. Apesar da variabilidade inter e intra individual significativa, as medidas de P_Imax podem ser mais sensíveis que as medidas de CV para identificação do comprometimento respiratório. Isso se explica pela redução da força dos músculos respiratórios ocorrer antes da redução de volume ser identificada. As medidas de P_Imax e P_Emax são realizadas através de um manovacuumetro. Alguns autores descreveram equações de referência para normalidade (Black e Hyat, 1969; Wilson et al, 1984; Neder et al, 1999), porém valores de P_Imax menores que -80 com H₂O normalmente excluem fraqueza muscular inspiratória importante em adultos (Polkey et al, 1995).

Quando se deseja avaliar especificamente a ação do músculo diafragma, o método mais acurado é a mensuração da pressão transdiafragmática (P_{di}) durante um esforço respiratório máximo, respiração espontânea ou através de estimulação magnética bilateral do nervo frênico. Esses testes tem a desvantagem de ser invasivo, necessitando de inserção de sonda intraesofageana e gástrica, e pouco aceito pelos pacientes, principalmente quando precisa ser repetido várias vezes. Dessa forma, seu uso passa a ser limitado na prática clínica. Outros métodos como vídeo fluoroscopia, ultrassonografia ou ressonância magnética apesar de não invasivo necessitam de uma grande expertise técnica, sendo considerados operador dependente. Dessa forma, outros métodos não invasivos, porém menos específicos ocupam espaço (ATS, 2002^a; Meric et al, 2016)

Fromageot et al (2001), baseado em demonstrações fisiológicas das variações de CV em diferentes posições corporais em pacientes com disfunção diafragmática (Newson-Davis et al, 1976; Newson-Davis, 1979) descreveram um método alternativo para avaliação dessa disfunção em pacientes com doenças neuromusculares. Eles realizaram medidas de CV na posição sentada e em supino. Pacientes com queda da CV maior que 25% apresentaram sensibilidade de 79% e especificidade de 90% para fraqueza diafragmática. Em indivíduos normais, a queda da CV de sentado para supino varia entre 5 e 10% (Allen et al, 1985). Queda acima de 30% pode caracterizar fraqueza diafragmática grave (Kishnani, 2006). Pontos de corte exatos para caracterizar e classificar a disfunção diafragmática na DP através do percentual de queda da CV de sentado para supino ainda não estão claros. Em pacientes com CV normal em supino, exclui-se fraqueza muscular inspiratória relevante (Polkey et al, 1995).

O padrão de movimentação do tórax e abdome durante a respiração também podem trazer informações relevantes quanto a ação dos músculos respiratórios. O movimento abdominal paradoxal é um sinal característico de disfunção diafragmática. Na fase inspiratória, quando os músculos contraem, o diafragma fraco se move em direção cefálica e a parede abdominal retrai. Esse padrão respiratório paradoxal é mais facilmente observado na posição supina (Figura 3), podendo também ser analisado através de pletismografia respiratória por indutância ou por pletismografia optoeletrônica (McCool e Tzelepis, 2012; Meric et al, 2016).

Figura 3: Comparação do movimento do tórax e abdome com músculo diafragma normal (A) e paralisado (B)



(McCool e Tzelepis, 2012).

Medidas de pico de fluxo de tosse (PFT) foram desenvolvidas e são utilizadas especificamente para testar a capacidade de tosse em pacientes com doenças neuromusculares. É medido durante uma tosse vigorosa através de um medidor de pico de fluxo ou de um pneumotacógrafo. Em adultos, valores acima de 350l/min são considerados normais. Valores entre 270 L/min e 160 L/min representam risco de retenção de secreções principalmente em casos de infecções respiratórias. Valores abaixo de 160 L/min caracterizam incapacidade de tosse com necessidade de auxílio mecânico (Fitting, 2012).

Função Musculoesquelética

O envolvimento musculoesquelético é normalmente a primeira manifestação da doença. A apresentação comum é a fraqueza muscular proximal de membros inferiores e tronco, que resulta em dificuldade na realização de atividades motoras grosseiras, tais como caminhar, correr ou subir

escadas. O padrão de comprometimento motor assim como o respiratório é muito variável (Hagemans et al, 2005; Wokke et al, 2008, van Capelle et al, 2010).

A correlação entre comprometimento motor e respiratório ainda deixa dúvidas. Alguns autores correlacionaram a função motora com a respiratória. Pellegrini et al (2005) encontraram correlação fraca entre a função locomotora avaliada pela *Walton Gardner Medwin Scale* (WGMS) e a CV. Já Bembi et al (2010) avaliando os efeitos do tratamento com a terapia de reposição enzimática (TRE) em 36 meses, encontraram correlação forte entre a mesma escala motora (WGMS) e a CV, e entre a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) e a CV. Apesar da correlação, o sistema locomotor respondeu significativamente melhor que o sistema respiratório ao tratamento proposto, o que fortalece o perfil heterogêneo no comprometimento dos sistemas. Outros autores também descreveram e correlacionaram os achados motores e respiratórios, corroborando com esse conflito (Wokke et al, 2008; Strothotte et al, 2010; Illes et al, 2014)

Na avaliação do comprometimento motor, alguns testes e escalas têm sido propostos. Entre eles estão a quantificação de força de músculos ou grupamentos musculares através de dinamometria (Illes et al, 2014) ou teste de força muscular manual com padronização da *Medical Research Council* (MRC), escalas de funcionalidade como o *Walton Gardner Medwin Scale* (WGMS), o *Gait-Stairs-Gowers-Chair Score* (GSGC), *Quick Motor Function Test* (QMFT)(van Capelle et al, 2012), *Rotterdam Handicap Scale* (RHS) (Hagemans et al, 2007) e *Rash-built Pompe specific Activity scale* (R-PAct) (van der Beek et al, 2013) ou testes de exercício como o teste de caminhada de 6 minutos.

O teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) mede a distância que um indivíduo pode andar rapidamente sobre uma superfície plana, rígida em um período de 6 minutos (DTC6M). É um teste prático simples que requer apenas um corredor com 30 metros de comprimento. Ele avalia de forma integrada a resposta de todos os sistemas envolvidos durante o exercício, incluindo os sistemas pulmonar, cardiovascular, circulatório, unidades neuromusculares e o metabolismo muscular. O teste avalia em nível submáximo a capacidade funcional, visto que o indivíduo caminha no seu próprio ritmo, podendo parar e repousar durante o teste caso seja necessário. No entanto, como a maioria das atividades da vida diária são realizadas em níveis submáximos de esforço, o TC6M pode refletir o nível de exercício funcional para essas atividades. Primariamente, o teste está descrito na avaliação e acompanhamento de pacientes com doenças cardíacas e pulmonares (ATS 2002^b). Mais recentemente, o TC6M também vem sendo utilizado na avaliação funcional de pacientes com doenças neuromusculares. Na DP diversos autores utilizam a distância percorrida no TC6M como método de avaliação da função motora para a eficácia do tratamento com a TRE (Angelini et al, 2012; Bembi et al, 2010; Ishigaki et al, 2012; Regnery et al, 2012; Strothotte et al, 2010; van Capelle et al, 2010; van der Ploeg et al, 2010; van der Ploeg, 2012). O TC6M tem como limitação a incapacidade de avaliação de pacientes em cadeiras de rodas ou que utilizem suporte ventilatório contínuo.

A WGMS (Garder-Medwin e Walton, 1974) é uma escala de avaliação qualitativa simples utilizada para descrever a função motora global nas atividades diárias em diversas condições neuromusculares progressivas (Tabela 1). Na DP, tem sido bastante utilizada para a caracterização da função motora

global, na descrição da história natural da doença e na avaliação do tratamento (Angelini et al, 2012; Bembi et al, 2010; Yang et al, 2011; Crecimanno et al, 2015)

Tabela 1: Escala Walton Gardner Medwin (WGMS)

Grau	Descrição do nível de atividade
0	Pré clínico. Executa todas as atividades
1	Caminha normalmente. Incapaz de correr livremente
2	Deficit detectável na postura ou na marcha. Sobe escada sem o uso do corrimão
3	Sobe escada apenas com o uso do corrimão
4	Caminha sem auxílio. Incapaz de subir escadas.
5	Caminha sem auxílio. Incapaz de levantar-se da cadeira
6	Caminha apenas com muletas ou outro auxílio.
7	Incapaz de caminhar. Senta ereto na cadeira. Capaz de transferir-se para cadeira de rodas e alimentar normalmente.
8	Senta sem suporte na cadeira. Incapaz de transferir-se para cadeira de rodas ou incapaz de beber em um copo sem auxílio.
9	Incapaz de sentar ereto sem suporte ou beber ou comer sem auxílio
10	Confinado ao leito. Requer auxílio para todas as atividades

Traduzido de Garder-Medwin e Walton, 1974

Qualidade de Vida

Na forma tardia da DP, o comprometimento musculoesquelético e respiratório torna muitos pacientes dependentes de dispositivos para locomoção (bengalas, muletas e cadeira de rodas), assim como dispositivos de suporte ventilatório. Como consequência, as atividades de vida diária podem estar limitadas, incluindo a habilidade para o estudo ou trabalho, resultando em impacto sobre a qualidade de vida (Hagemans et al, 2004; Wokke et al, 2008)

A qualidade de vida pode ser mensurada através de instrumentos ou questionários disponíveis em diversas línguas. O *Medical Outcome Study 36-item Short Form Health Survey* (SF-36) é um instrumento genérico de avaliação, com fácil compreensão e administração, que vem sendo utilizado em pacientes com DP. O questionário foi traduzido e validado em diversas línguas incluindo o português em 1999 por Ciconelli et al. É composto por 36 itens divididos em 8 domínios: (1) capacidade funcional, (2) aspectos físicos, (3) dor, (4) estado geral da saúde, (5) vitalidade, (6) aspectos sociais, (7) aspectos emocionais e (8) saúde mental. Seus resultados podem ser apresentados através do escore bruto, com pontuação que varia de 0 a 100 para cada domínio, sendo zero o pior e 100 o melhor estado de saúde ou através da normatização ou padronização dos resultados para uma população de referência utilizada internacionalmente, considerando uma média de 50 e um desvio padrão de 10. Essa normatização facilita a interpretação e a comparação dos resultados em diferentes estudos. Qualquer resultado acima ou abaixo de 50 é considerado acima ou abaixo da média (Ware et al, 2001).

Além da análise por domínios, os componentes sumários também trazem informações relevantes quanto a qualidade de vida. Os domínios são agregados em 2 componentes, o componente sumário físico (PCS) e o componente sumário mental (MCS), contribuindo de forma individualizada para cada um deles. O objetivo desses componentes são explicar o máximo possível da variância dos 8 domínios do SF-36 com apenas 2 medidas sumárias. Dentre as vantagens da análise dos componentes sumários estão a simplificação estatística e a facilidade na interpretação (Ware et al, 2001)

Diversos autores vêm utilizando este questionário na DP, incluindo o primeiro ensaio clínico sobre tratamento, estudos observacionais, relatos de casos e série de casos (Hagemans et al, 2004; Wokke et al, 2008; van der Ploeg et al, 2010; Orlikowski et al, 2011; Regnery et al, 2012; Favejee et al, 2015; Gungor et al, 2016; Stepien et al, 2016). Pacientes com DP apresentam PCS e MCS baixo da média populacional (Stepien et al, 2016). O maior estudo realizado sobre o tema foi o estudo observacional de Gungor et al (2016) que acompanhou longitudinalmente 174 pacientes com DP antes e após a TRE por aproximadamente 4 anos. Concluíram que pacientes menos gravemente afetados apresentam melhor PCS que os mais afetados, e que a TRE teve efeito positivo sobre a qualidade de vida, com melhora do PCS e estabilização do MCS após 2 anos.

2.6. TRATAMENTO

As DDL em geral, incluindo a DP, são frequentemente responsáveis por incapacidades físicas e neurológicas, com impacto na saúde, qualidade e

expectativa de vida, necessitando assim de uma abordagem multidisciplinar (Parenti et al, 2015). A abordagem, idealmente, deve incluir neurologista, geneticista, cardiologista, pneumologista, ortopedista, fisioterapeuta, fonoaudiólogo, terapeuta ocupacional, nutricionista, entre outros (Llerena et al, 2009; Cupler et al, 2012).

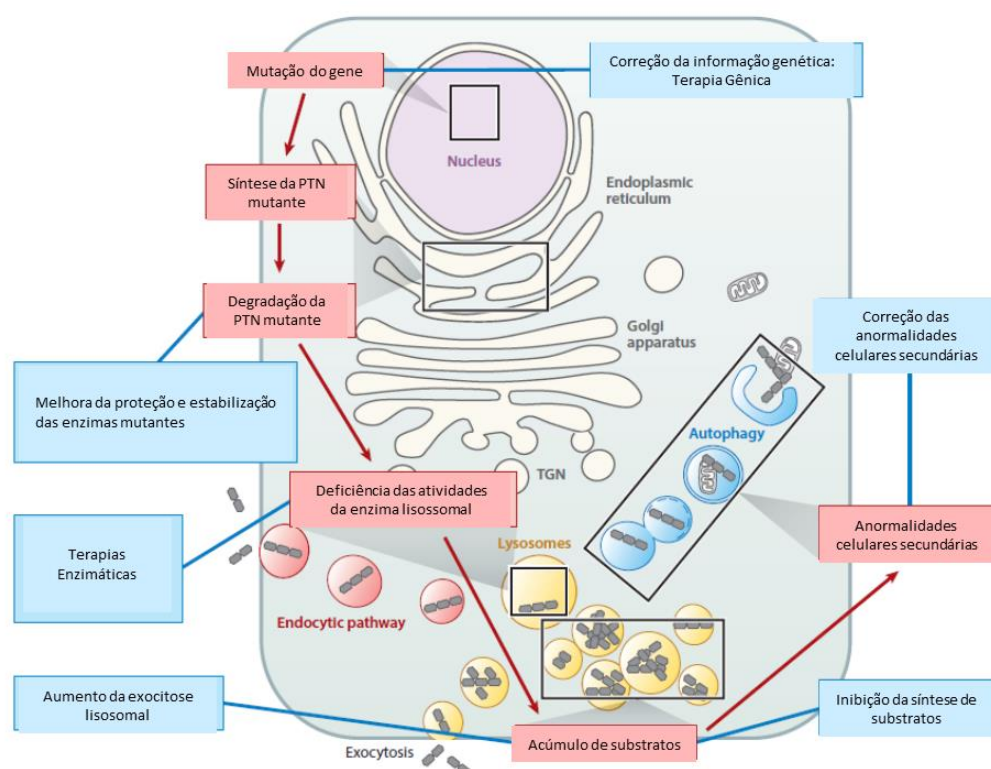
Medidas de cuidados gerais incluem nutrição adequada, vacinas, tratamento de infecções, monitorização respiratória, do sono e motora, além de considerar medidas de suporte como ventilação mecânica não invasiva e órteses (Barba-Romero et al, 2012; Llerena et al, 2016).

A atividade física regular tem demonstrado efeitos benéficos sobre a força muscular e a capacidade funcional (Terzis et al, 2011). A combinação de exercícios aeróbicos, de força e de estabilização do tronco demonstraram ser seguros, eficazes e benéficos para pacientes com DP em TRE, melhorando também a dor e a fadiga (Favejee et al, 2015; van den Berg et al, 2015). Slonim et al (2007) afirmaram que a atividade física regular associada a dieta rica em proteínas e pobre em carboidratos pode retardar a deterioração muscular. O treinamento de força de músculos respiratórios também parece trazer benefícios, melhorando a P_{lmax} e P_E_{max} (Jones et al, 2011; Mitja et al, 2015; Jones et al, 2016).

Até recentemente, o tratamento da DP era considerado apenas paliativo. Em 2006, o uso comercial da terapia de reposição enzimática (TRE) com rh-GAA (Myozyme - Genzyme, Cambridge, MA, USA) foi aprovada para pacientes com DP infantil e em 2010 para a apresentação tardia da doença (Cupler et al, 2012; Llerena et al, 2016). O objetivo do tratamento é a reposição da enzima ausente

ou deficiente nos tecidos dos pacientes afetados, através da administração venosa bimensal. A figura 4 esquematiza o defeito na síntese proteica e as vias de tratamento.

Figura 4: Cascata patogênica das doenças de depósito lisossômico e suas abordagens terapêuticas (Parenti et al, 2015).



A indicação do início do tratamento ainda permanece desafiadora. Acredita-se que quanto mais precoce o início, quando ainda não há comprometimento grave ou alterações irreversíveis, melhores são os resultados (Richard et al, 2011). Apesar disso, o diagnóstico não caracteriza indicação absoluta de início do tratamento, pois esses podem permanecer-se assintomáticos por muitos anos (Echaniz-Laguna et al, 2015). A presença de fraqueza muscular, insuficiência respiratória e/ou prejuízo na qualidade de vida fortalecem a indicação (Llerena et al, 2009). Vries et al (2012) afirmam que

pacientes mais jovens e com melhor condição clínica tem prognóstico mais favorável, fortalecendo a importância do início precoce do tratamento. Fatores como o alto custo e a falta de estudos comprovando os resultados a longo prazo podem influenciar nessa indicação. Até o momento, o estudo com maior tempo de acompanhamento encontrado foi de 5 anos (Stepien et al, 2016).

Em portadores da forma infantil da doença, a TRE alterou o curso e o prognóstico da doença, com efeito importante sobre a função cardíaca (Kishnani et al, 2006; Kishnani et a, 2009).

Nos pacientes com a forma tardia da doença, o estudo mais importante realizado foi o LOTS (van der Ploeg et al, 2010) e a extensão do LOTS (van der Ploeg et al, 2012), por ser o único estudo controlado e randomizado. Na primeira fase observaram melhora na distância percorrida no TC6M e estabilização da função respiratória após 18 meses de tratamento, que se manteve na fase de extensão do estudo. Diversos outros estudos observacionais estão disponíveis corroborando com os achados dos ensaios clínicos. Uma revisão sistemática apresentada por Toscano e Schoser (2013) demonstraram que o tratamento com a terapia de reposição enzimática pode ser monitorado através dos níveis de creatina quinase (CK), performance motora, capacidade de deambulação, função respiratória, uso de suporte ventilatório e qualidade de vida. Em dois terços dos pacientes a TRE pôde melhorar ou estabilizar esses marcadores funcionais, sendo considerado um tratamento efetivo. A TRE também trouxe resultados positivos sobre a expectativa de vida (Gungor et al, 2013).

Apesar do avanço que a TRE representou no tratamento da DP, a morbimortalidade associada a fraqueza respiratória permanece como o principal desafio terapêutico (Jones et al, 2011).

A *American Association of Neuromuscular e Electrodiagnostic Medicine* em 2012 (Cupler et al, 2012) propuseram recomendações para o tratamento baseada na gravidade e no estágio da doença (Quadro 2), corroborado em 2016 por Llerena et al.

Quadro 2: Recomendações da AANEM para o tratamento da DP

Pré-sintomáticos sem sinais objetivos	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar força muscular proximal e função pulmonar a cada 6 meses; • TRE deve ser iniciada logo que: <ul style="list-style-type: none"> - Surjam os primeiros sintomas - Ocorra fraqueza muscular proximal detectável ou redução da CVF na posição sentada ou supina
Pré-sintomáticos com sinais objetivos	<ul style="list-style-type: none"> • TRE deve ser iniciada se: <ul style="list-style-type: none"> - Fraqueza muscular proximal ou redução da CVF na posição sentada ou supina
Sintomáticos	<ul style="list-style-type: none"> • TRE deve ser iniciada se: <ul style="list-style-type: none"> - Existir redução da CVF na posição sentada ou supina ou fraqueza acentuada dos membros inferiores - Apresentar dificuldade em executar as suas tarefas diárias
Sintomáticos graves	<ul style="list-style-type: none"> • Se o doente está dependente de cadeira de rodas e usando ventilação invasiva durante o dia e noite: <ul style="list-style-type: none"> - É recomendado realizar TRE por um período de 1 ano reavaliar eficácia ao final do período - Após o primeiro ano de TRE, a avaliação multidisciplinar deve ser feita individualmente no caso dos doentes com necessidade de ventilação contínua invasiva - Continuar a TRE se os sinais e sintomas estabilizaram ou melhoraram

Adaptado de Cupler et al, 2012.

A interrupção do tratamento deve ser evitada, pois pode acarretar declínio na função respiratória e locomotora, sendo o reinício capaz de recuperar apenas parcialmente essas perdas (Hundsberger et al, 2014). Apesar disso, esta pode estar indicada em pacientes cujos efeitos adversos a infusão seja intolerável e inevitável, naqueles que não tenham resposta ao tratamento após período razoável de observação, se o paciente desejar interromper o tratamento ou nos que não tenham adesão aceitável (Llerena et al, 2009).

3. JUSTIFICATIVA

A Doença de Pompe, inicialmente descrita em 1932 (Pompe, 1932), apenas na última década vem ganhando novas e importantes informações sobre diagnóstico, genótipos, propedêuticas de avaliação, características evolutivas e tratamento. Por se tratar de uma doença rara e de características clínicas heterogêneas, as descrições sobre seus aspectos são difíceis de serem generalizados para toda a população, sendo indispensável o conhecimento individual e dos diferentes grupos étnicos.

A terapia de reposição enzimática como tratamento disponível é recente, sendo comercializada na Europa e nos Estados Unidos desde 2006, e no Brasil desde 2007 (Genzyme do Brasil Ltda). Apesar dos resultados aparentemente promissores, ainda são poucos os estudos que avaliaram a resposta ao tratamento a longo prazo, e seu real benefício funcional e sobre a qualidade de vida nesses pacientes. Para a população brasileira, há poucos pacientes em tratamento e seus resultados não estão disponíveis.

A falência respiratória é a principal causa de morte na DP (Gungor et al, 2013), porém prever essa evolução é extremamente difícil devido à grande variabilidade interindividual, além da falta de correlação direta entre o comprometimento respiratória e a função motora, que por sua vez é mais facilmente visualizada (Pellegrini et al, 2005; Bembi et al 2010). Essa heterogeneidade na apresentação clínica nos obriga a monitorar ambos os sistemas com atenção.

Diversas variáveis estão descritas para a avaliação e acompanhamento da função respiratória. A diferença da capacidade vital nas posições sentada e supina parece correlacionar-se com a disfunção diafragmática (Fromageot et al, 2001), sendo possivelmente um bom parâmetro para a monitorização da evolução da doença. Em indivíduos normais, a queda da CV de sentado para supino fica entre 5 e 10% (Allen et al, 1985). Queda acima de 30% pode caracterizar fraqueza diafragmática grave (Kishnani et al, 2006). Pontos de corte exatos para caracterizar e classificar a disfunção diafragmática na DP através do percentual de queda da CV de sentado para supino ainda não estão bem definidos. Apesar da recomendação de utilização dessa variável no acompanhamento do tratamento com a TRE na DP, sua utilização nos ensaios clínicos e relatos de caso é escassa.

Considerando o alto custo da TRE, é indispensável o conhecimento preciso e detalhado das características funcionais da doença e os benefícios do tratamento a curto, médio e longo prazo em pacientes de diferentes faixas etárias e gravidade. A disfunção respiratória parece merecer papel de destaque nessa avaliação devido à sua alta prevalência e a correlação com a morbi-mortalidade imposta pela evolução da doença.

Esse estudo visa contribuir para o melhor conhecimento da evolução funcional da doença de Pompe e o efeito do tratamento através da TRE, em especial sobre o sistema respiratório, além do sistema locomotor e qualidade de vida na população nacional.

4. OBJETIVOS

4.1. Geral

- Descrever o comportamento evolutivo da função pulmonar na Doença de Pompe em pacientes acompanhados pelo Centro de Genética Médica do Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz.

4.2. Específicos

- Monitorar a evolução individual do comprometimento do sistema respiratório, incluindo fluxos e volumes pulmonares, força muscular respiratória e pico de fluxo de tosse.
- Caracterizar o impacto da fraqueza muscular periférica sobre a capacidade de locomoção através da escala de atividade motora WGMS e a capacidade submáxima de exercício pelo TC6M;
- Avaliar o impacto da doença sobre a qualidade de vida;
- Caracterizar os efeitos sob a função pulmonar do tratamento com a terapia de reposição enzimática;

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. Local do estudo:

O estudo foi multiprofissional, realizado no Centro de Genética Médica, no Setor de Prova de Função Pulmonar e no Setor de Fisioterapia Respiratória – Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz.

5.2. Desenho do Estudo: estudo descritivo longitudinal

5.3. Casuística:

- a) População do estudo: pacientes com Doença de Pompe de início tardio.
- b) Critérios de Inclusão:
 - Diagnóstico molecular de Doença de Pompe;
 - Início dos sintomas após o primeiro ano de vida, caracterizando a forma tardia da doença;
 - Estar cadastrado e/ou ser acompanhado pelo Centro de Genética Médica – IFF/Fiocruz;
 - Idade acima de 6 anos
- c) Critérios de Exclusão:
 - Incapacidade física ou cognitiva para a realização de algum dos testes propostos.
- d) Tamanho amostral: Não houve cálculo do tamanho amostral. O número de indivíduos participantes foi de acordo com o número de

pacientes acompanhados pelo Centro de Genética Médica do Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz.

5.4. Procedimentos:

As avaliações foram realizadas de forma prospectiva, no período de agosto de 2014 a agosto de 2016, com intervalo semestral entre cada visita. Registros retrospectivos foram obtidas através de análise de prontuário, quando disponíveis. Apenas as avaliações realizadas dentro da instituição proponente e pelas mesmas equipes do estudo foram consideradas.

Em cada visita, as avaliações foram realizadas sempre na mesma sequência iniciando pelo preenchimento do questionário de qualidade de vida, seguido por história clínica, antropometria, sinais vitais, espirometria simples na posição sentada, espirometria simples na posição supina, pico de fluxo de tosse, exame de força muscular respiratória, teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) e avaliação da função locomotora (Apêndice 1). A partir do teste espirométrico, foi permitido um repouso mínimo de 10 minutos entre cada teste. Todos os dados foram colhidos em uma única visita por semestre, registrados em fichas próprias (Apêndice 1) e digitalizados em planilhas específicas.

Na história clínica foram colhidas informações sobre início dos sintomas, tipo de sintoma inicial (motor ou respiratório), idade no diagnóstico molecular, tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico definitivo (atraso diagnóstico), tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento através da TRE, tempo entre o início dos sintomas e o início do tratamento (tempo de evolução de doença sintomática), uso de suporte ventilatório mecânico e inserção no programa de terapia de reposição enzimática. Dentro de sintomas motores foram incluídos

relatos de quedas frequentes, dificuldade para subir escadas, correr, deambular ou levantar de uma cadeira, escoliose e incapacidade para realização de exercícios vigorosos. Como sintomas respiratórios estão a ortopnéia, dispnéia ao exercício, dispnéia em repouso, distúrbios respiratórios do sono e usos de suporte ventilatório mecânico.

A avaliação antropométrica e de sinais vitais incluíram: sexo, idade (anos), peso (Kg) aferido através de balança mecânica, altura (cm) aferida através de estadiômetro acoplado a balança, e índice de massa corporal ($\text{peso}/\text{altura}^2$), frequência respiratória em repouso (irpm), frequência cardíaca (bpm) e saturação de oxigênio (%) aferidos através do oxímetro de pulso portátil e pressão arterial (mmHg) aferido através de manômetro analógico. Os sinais vitais foram utilizados apenas para garantir estabilidade clínica e consequente segurança nas avaliações. Essas informações foram anotadas em ficha própria (Apêndice 1).

5.4.1 Espirometria

O exame espirométrico foi realizado nas posições sentada e em supino, nesta ordem, utilizando o espirômetro Jaeger MasterScreen (CareFusion Corp. San Diego, California, EUA). O participante foi instruído a inspirar profundamente, com as narinas ocluídas por clipe, até a capacidade pulmonar total e expirar no bocal do aparelho por aproximadamente 6 segundos. A manobra poderia ser repetida de 3 a 8 vezes em cada uma das etapas, objetivando 3 manobras aceitáveis e 2 reprodutíveis de acordo com os critérios estabelecidos pela *American Thoracic Society / European Respiratory Society* (Miller et al, 2005). Os parâmetros analisados foram capacidade vital forçada

(CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada (VEF_1/CVF), fluxo expiratório máximo (FEFmax) e diferença entre sentado e supino para capacidade vital forçada (ΔCVF), expressos como valores absolutos e percentual de normalidade (Knudson et al, 1983).

5.4.2 Pico de fluxo de tosse

As medidas de pico de fluxo de tosse (PFT) foram realizadas utilizando um medidor de pico de fluxo (Mini Wright Peak Flow Meter®). Os participantes, de pé, com o equipamento posicionado horizontalmente, foram orientados a realizar uma inspiração profunda seguida de tosse forçada. Foram realizadas no mínimo 3 e no máximo 5 manobras aceitáveis com diferença máxima de 40l/min entre elas. O resultado aceito foi o maior valor obtido (Miller et al, 2005; Booker, 2007), sendo considerado normal acima de 270L/min.

5.4.3 Manovacuometria

Na avaliação de força muscular respiratória foram mensuradas as pressões inspiratória máxima (PI_{max}) e expiratória máxima (PE_{max}) utilizando um manovacuometro analógico (Wika do Brasil Indústria e Comércio Ltda) com escala de +150 cmH₂O a -150 cmH₂O. A montagem completa do instrumento foi composta pelo medidor de pressão positiva e negativa (manovacuometro), extensor de borracha de aproximadamente 20cm com pequeno orifício de aproximadamente 2mm de diâmetro para prevenir fechamento da glote, bocal e clipe nasal. Para a PI_{max} o participante foi orientado a expirar completamente até o volume residual e em seguida realizar esforço inspiratório máximo contra

um sistema ocluído, mantendo por pelo menos 1 segundo. Para a PEmax foi realizada uma inspiração máxima até a capacidade pulmonar total seguida de esforço expiratório máximo contra um sistema ocluído, mantendo por pelo menos 1 segundo. Todas as medidas foram realizadas na posição sentada, com as narinas ocluídas por um clipe e os lábios firmemente acoplados ao bocal evitando escapes de ar. Foram realizadas de 3 a 8 manobras, com intervalo mínimo de 1 minuto entre cada medida. O valor máximo obtido em 3 manobras com variação de até 20% entre elas foi o valor aceito (ATS, 2002^a). Os resultados foram expressos em valores absolutos e percentual do predito de acordo com as equações propostas por Wilson et al (1984). Foram considerados dentro da faixa de normalidade valores de Pimax acima de -80 cmH₂O.

5.4.4 Teste de caminhada de 6 minutos

No teste de caminhada de seis minutos o participante era orientado a caminhar por 6 minutos, o mais rápido possível, por um corredor com 30 metros de comprimento com superfície rígida e plana, limitado por 2 cones. Caso o paciente utilizasse no seu cotidiano algum dispositivo de auxílio a marcha como muletas ou bengala, este era permitido também durante o teste. Não foi permitido auxílio de acompanhante, este podendo apenas permanecer ao lado devido ao risco de queda. A monitorização da frequência cardíaca (Polar FT60. Polar Electro Oy, Finlândia), saturação de oxigênio por oxímetro de pulso (Oxy Control. Geratherm, Alemanha) e sensação de esforço percebido através da escala de Borg foi realizada pré teste, a cada minuto durante o teste e 5 minutos após o fim do teste. A pressão arterial e frequência respiratória eram aferidas antes e após o final do teste. O teste poderia ser pausado ou interrompido a qualquer

momento pela solicitação do paciente, caso a saturação de oxigênio apresentasse queda abaixo de 88% ou frequência cardíaca superior a 80% da FC máxima ($220 - \text{idade}$). Foi considerado como resultado do teste a distância total percorrida no período e o percentual do predito de acordo com a equação proposta por Iwama et al (2009). O número de pausas durante o teste e o uso ou não de dispositivo de auxílio a marcha também foram considerados (ATS, 2002^b).

5.4.5 Capacidade de locomoção

Para a caracterização da função locomotora foi utilizada a escala WGMS (Gardner-Medwin e Walton, 1974), sendo aplicada pelo pesquisador de acordo com o observado durante a visita.

5.4.6 Qualidade de vida

Foi utilizada a versão brasileira do *Short Form 36* (SF36) 1. Este foi lido e respondido pelo participante de forma livre. Quando necessário, o participante pôde solicitar auxílio do pesquisador ou de um acompanhante. (Anexo 1). Para a análise dos resultados, foi utilizado o escore por domínio e o escore dos componentes sumários físico (MCS) e mental (PCS) padronizado para a média e desvio padrão da população geral de acordo com o proposto por Ware et al, 2001. Dessa forma entende-se como ponto de corte o valor de 50.

5.5. Variáveis e Desfechos

Como desfecho primário as variáveis coletadas e analisadas foram a CVF, VEF₁, VEF₁/CVF, FEF_{max}, Δ CVF calculada através da equação $|(CVF_{sent} - CVF$

sup)/CVFsent x 100], PFT, PImax, PEmax, caracterizando a função respiratória. Como desfecho secundário, analisamos as variáveis de função locomotora distância percorrida no TC6M e escala Walton Gardner Medwin, e de qualidade de vida incluindo o escore bruto e padronizado dos domínios e componentes sumários do SF36.

As visitas foram identificadas semestralmente como avaliação 1 (A1) no primeiro semestre, avaliação 2 (A2) no segundo, avaliação 3 (A3) no terceiro semestre, e assim sucessivamente.

Nas análises referentes ao tratamento com a TRE convencionamos com T0 a última avaliação antes do início do tratamento, T6 a avaliação de um semestre após o início do tratamento e T12, a de dois semestres após.

5.6. Métodos Estatísticos:

Os dados obtidos foram inicialmente amostrados em planilhas de Microsoft Excel para armazenamento e organização dos resultados e confecção dos gráficos. Para análise dos dados foi utilizado o software SPSS v.20 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Os dados foram descritos individualmente e através de estatística descritiva. As variáveis nominais foram apresentadas utilizando a análise por frequências, e para as variáveis numéricas, a mediana e o valor mínimo e máximo.

6. QUESTÕES ÉTICAS

Este projeto é parte da pesquisa intitulada “Registro Internacional da Doença de Pompe – Versão 2014”, cujo pesquisador principal é o Dr. Juan Clinton Llerena Junior, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz, CAAE 02109812.6.1001.5269 (Anexo 2). Somente indivíduos que aceitaram participar através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram incluídos no estudo. Foram resguardados o sigilo e a confidencialidade das informações individuais coletadas, de acordo com os preceitos da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (MS).

7. RESULTADOS

7.1 Descrição Geral

No período de agosto de 2014 a setembro de 2015 foram incluídos 8 pacientes no estudo. Um dos participantes foi excluído por não apresentar confirmação diagnóstica através do teste molecular, apesar da atividade da GAA baixa em papel filtro.

Dos 7 pacientes restantes, 4 (57%) eram do sexo masculino. A mediana do início dos sintomas foi aos 15 anos de idade (13-50 anos), sendo a queixa motora exclusiva o sintoma inicial mais prevalente, presente em 5 (71%) pacientes. Apenas um relatou sintoma respiratório e motor como inicial, e um era assintomático inicialmente. A mediana do diagnóstico foi aos 31 anos de idade (10-63 anos), com tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico (atraso diagnóstico) de 5 anos (0 – 45 anos). O início do tratamento ocorreu 1 ano (0,17 – 5,83 anos) após o diagnóstico, com tempo de evolução de doença sintomática de 7 anos (2 – 46 anos). A descrição da amostra encontra-se na tabela 2.

Todos os pacientes eram heterozigotos compostos para as mutações encontradas. A mutação intrônica c-32-13T>G estava presente em 100% dos casos, conhecida como sendo potencialmente leve, e a mutação *nonsense* c.2560C>T presente em 57% (N=4) dos casos, conhecida como muito grave (www.pompecenter.com) (tabela 2).

Tabela 2: Descrição Geral da Amostra

ID	SEXO	NASCIM	MUTAÇÃO AGA		IDADE INÍCIO SINTOMAS	TIPO DE SINTOMA INICIAL	IDADE DIAGNÓSTICO MOLECULAR	ATRASO DIAGNOSTICO
		(ANO)	ALELO 1	ALELO 2	(ANOS)		(ANOS)	(ANOS)
1*	M	1992	c.-32-13T>G	c.2560C>T	15	Motor	17	2
2*	F	2000	c.-32-13T>G	c.2560C>T	-	Assint	10	0
3	M	1988	c.-32-13T>G	c.2646+2T>A	13	Motor	25	12
4**	M	1958	c.-32-13T>G	c.1912G>T	50	Motor	54	4
5**	M	1954	c.-32-13T>G	c.1912G>T	13	Motor	58	45
6	F	1951	c.-32-13T>G	c.2560C>T	40	Motor	63	23
7	F	1982	c.-32-13T>G	c.2560C>T	26	Motor+resp	31	5

ID (identificação); F (sexo feminino); M (sexo masculino); AGA (alfa-glicosidade ácida)

*Primeiro par de irmãos; **Segundo par de irmãos.

Por terem sido incluídos em momentos diferentes, o número de visitas para cada paciente foi variável no período do estudo, de 2 a 4 visitas. Dos 7 pacientes participantes, 5 dispunham de avaliações funcionais retrospectivas relevantes que foram coletadas nos prontuários e incluídas nas análises. O número de avaliações funcionais recuperadas e realizadas por cada participante e o período total de acompanhamento encontram-se no quadro 3.

Todos os participantes foram avaliados pelo menos uma vez antes do início do tratamento através da TRE, exceto o paciente 7, que já havia iniciado a TRE, mesmo que de forma irregular, quando foi incluído no estudo.

Quadro 3: Avaliações por Paciente

ID	2011.1	2011.2	2012.1	2012.2	2013.1	2013.2	2014.1	2014.2	2015.1	2015.2	2016.1
1	A1	A2	A3	A4	A5	NC	NC	A8	A9	A10	A11
2		A1	A2	NC	NC	A5	NC	A7	A8	A9	A10
3						A1	A2	A3	A4	A5	A6
4					A1	NC	A3	NC	A5	A6	A7
5					A1	A2	A3	NC	A5	A6	A7
6									A1	A2	A3
7										A1	A2

ID: identificação do paciente; NC: não compareceu; A1: avaliação inicial; A2: segundo semestre de avaliação; A3: terceiro semestre de avaliação

7.2 Descrição dos casos

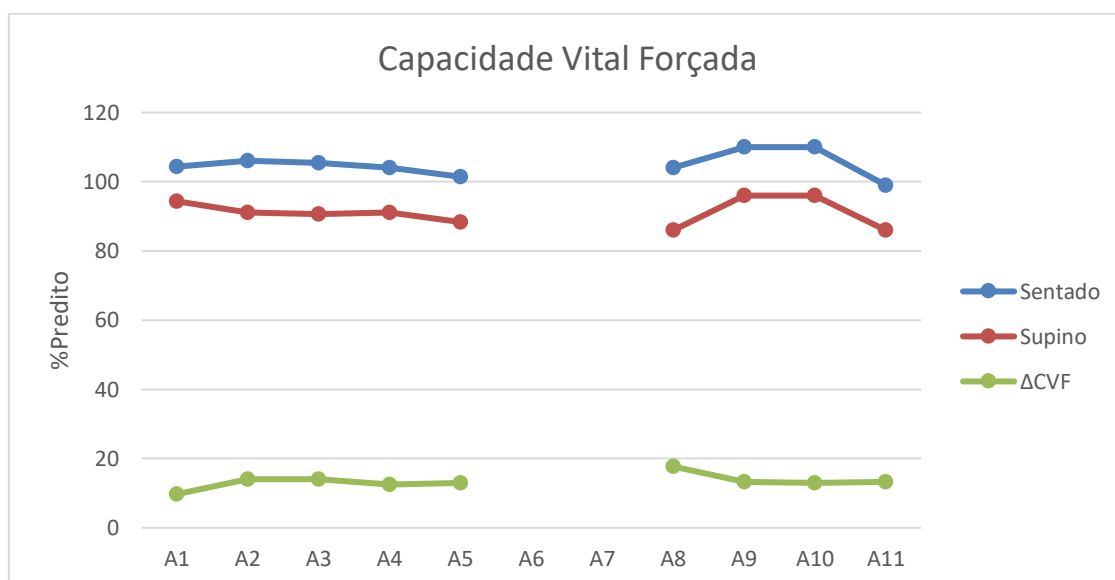
7.2.1 Paciente 1:

Sexo masculino, apresentou os primeiros sinais e sintomas aos 15 anos de idade com evidência de fraqueza muscular proximal. O diagnóstico molecular foi confirmado aos 17 anos, com atraso de 2 anos para o diagnóstico. Dados prospectivos e retrospectivos abrangem o período de acompanhamento de 10 semestres, comparecendo em 9 avaliações. O tratamento com a TRE iniciou 10 meses após a confirmação diagnóstica, após 4 anos de evolução de doença sintomática. Realizou o tratamento de forma contínua por 20 meses (novembro/2012), sendo interrompida por falta de medicação. Reiniciou a TRE após 7 meses (junho/2013), permanecendo de forma ininterrupta até a última avaliação.

A primeira avaliação da função respiratória foi em fevereiro/2011, tendo sido realizada apenas espirometria simples nas posições sentado e supino, com resultados compatíveis com a normalidade para as variáveis CVF, VEF₁,

VEF/CVF, FEFmax em ambas as posições, assim como a Δ CVF. Os valores em percentual do predito para CVF estão descritos na tabela 3, as demais variáveis espirométricas assim como os valores absolutos podem ser visualizados no apêndice 2. A partir da segunda avaliação, após 6 meses, as variáveis espirométricas permaneceram dentro da faixa de normalidade, porém a Δ CVF passou a apresentar queda maior que 10%. O paciente permaneceu por todo o período sem relatar sintomas respiratórios. A figura 5 representa a evolução gráfica da CVF no período de acompanhamento disponível.

Figura 5: Capacidade Vital Forçada – Paciente 1



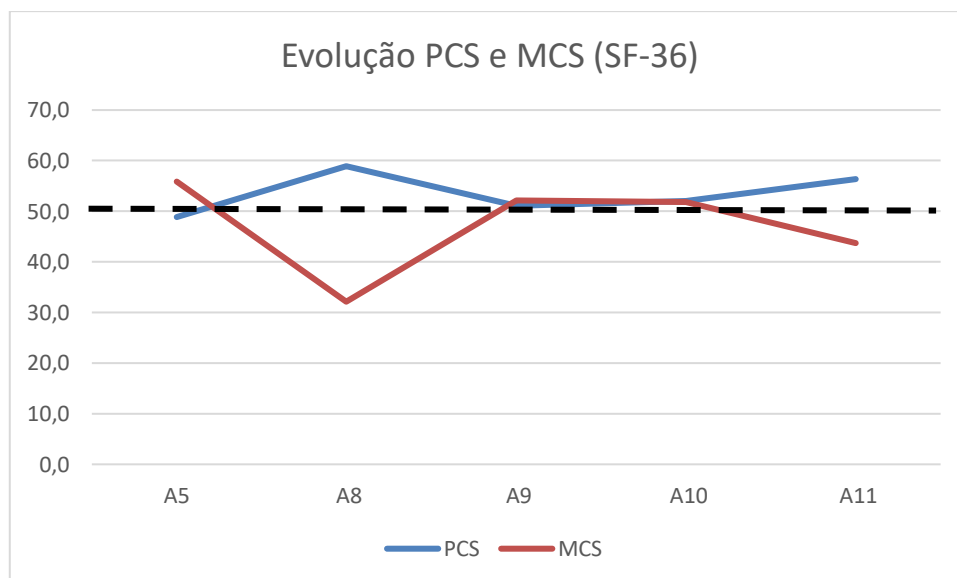
A1: avaliação inicial; A2: segundo semestre de avaliação; A3: terceiro semestre de avaliação; A4: quarto semestre de avaliação

Assim como os volumes pulmonares, o PFT e a manovacuometria foram considerados aceitáveis em todas as medidas disponíveis. Os valores aferidos encontram-se na tabela 3 e apêndice 2.

Para a caracterização da função locomotora foram utilizados o teste de caminhada de 6 minutos e a escala WGM. Ambas foram normais em todo o período de estudo e estão descritas na tabela 3 e apêndice 3.

Na avaliação da qualidade de vida, os dados disponíveis não contemplam todo o período de acompanhamento, iniciando apenas a partir de A5. Os valores brutos e normalizados para os 8 domínios estão descritos no apêndice 4. A figura 6 demonstra o comportamento evolutivo dos componentes sumários físico e mental e os valores calculados estão descritos na tabela 3. Os valores de PCS e MCS parecem ser semelhantes e próximos da média populacional, exceto em A8 onde MCS é menor que o PCS e abaixo da média populacional de referência.

Figura 6: Qualidade de Vida – Componentes sumários do SF36: Paciente 1



PCS: componente sumário físico; MCS: componente sumário mental

Tabela 3: Evolução Funcional Temporal – Paciente 1

	2011.1	2011.2	2012.1	2012.2	2013.1	2014.2	2015.1	2015.2	2016.1
	A1	A2	A3	A4	A5	A8	A9	A10	A11
CVF sentado (%)	104,6	106	105,4	104	101,4	104	110	110	99
CVF supino (%)	94,4	91,1	90,6	91,1	88,2	86	96	96	86
Δ CVF (%)	9,72	14	14,6	12,44	13	17,7	13,2	13	13,3
PFT (L/min)	-	480	480	490	470	500	510	510	550
Pimax (cmH ₂ O)	-	-	-	-80	-	-120	-110	-100	-100
Pemax (cmH ₂ O)	-	-	-	120	-	120	120	110	130
DTC6M (m)	500	504	493	-	542	-	589	607	609
WGMS	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PCS	-	-	-	-	48,9	58,9	51,1	52	56,3
MCS	-	-	-	-	55,9	32,1	52,1	51,9	43,7

CVF: capacidade vital forçada; PFT: pico de fluxo de tosse; Pimax: pressão inspiratória máxima; Pemax: pressão expiratória máxima; DTC6M: distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos; WGMS: escore de Walton Gardner Medwin; PCS: componente sumário físico do SF36; MCS: componente sumário mental do SF36.

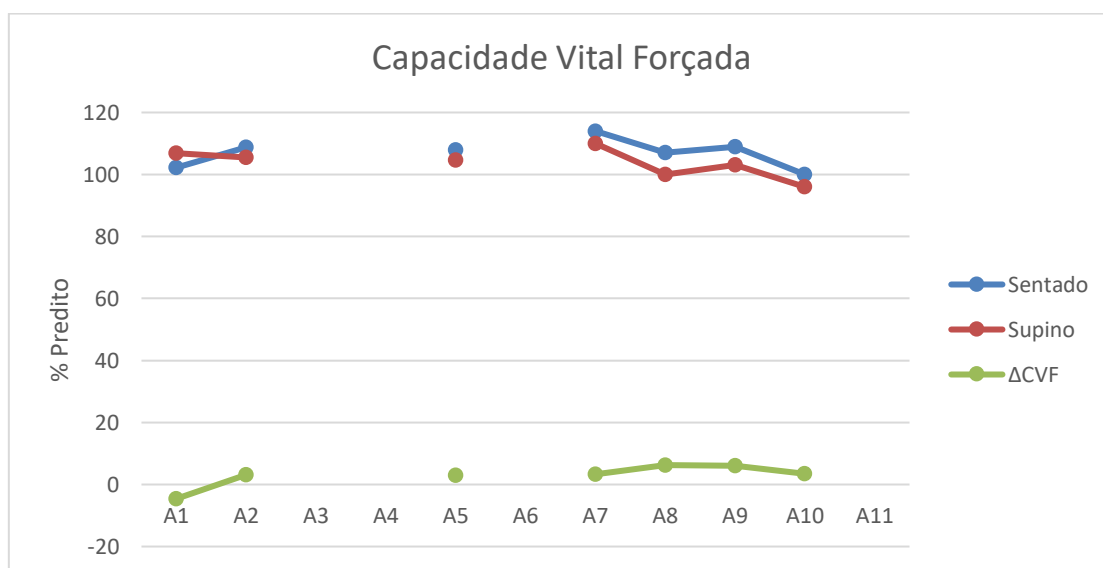
7.2.2: Paciente 2

Sexo feminino, assintomática até o diagnóstico, que ocorreu por rastreamento familiar, juntamente com o irmão sintomático (paciente 1), aos 10 anos de idade. As avaliações funcionais tiveram início em julho/2011, totalizando 9 semestres de acompanhamento, com 7 avaliações. O primeiro sinal identificado compatível com a evolução da doença foi uma escoliose associada a diminuição de força muscular perceptível apenas ao exame clínico, observados em julho/2014, três anos após o diagnóstico molecular. Não apresentou queixa respiratória por todo o período de acompanhamento. O início da TRE ocorreu em março/2016, 5 anos e 10 meses após o diagnóstico e 2 anos após o primeiro sinal de doença ativa.

A figura 7 demonstra a evolução da CVF durante todo o período disponível de acompanhamento. Todos os resultados estão estáveis e dentro da faixa de normalidade. As demais variáveis espirométricas apresentaram o mesmo

comportamento e estão descritas no apêndice 4. As medidas de manovacuometria foram inferiores ao esperado. O PFT se manteve estável e dentro da faixa de normalidade por todo o período de acompanhamento (tabela 4 e apêndice 2).

Figura 7: Capacidade Vital Forçada – Paciente 2

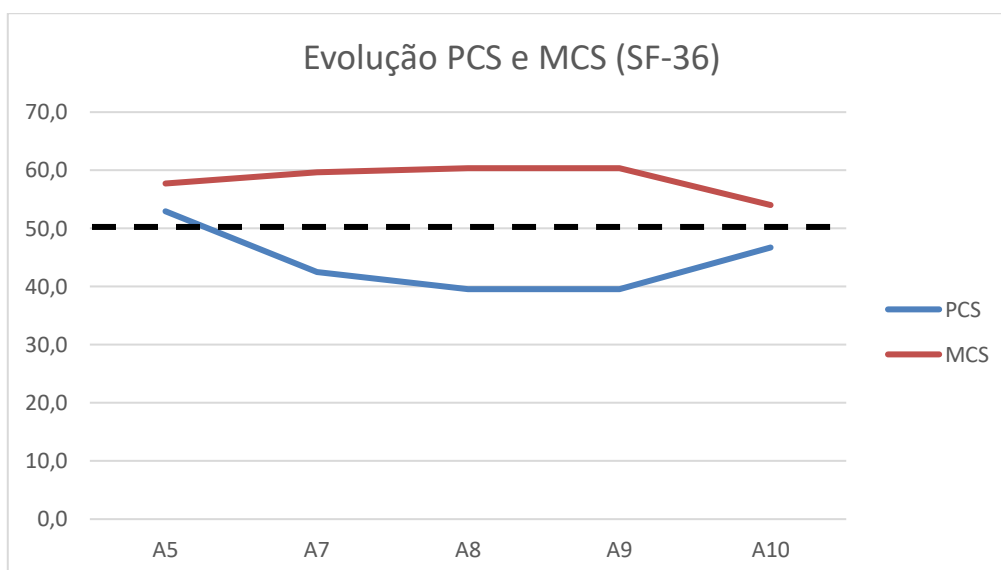


A1: avaliação inicial; A2: segundo semestre de avaliação; A3: terceiro semestre de avaliação; A4: quarto semestre de avaliação

Na avaliação locomotora, não foi observada alteração na marcha em todo o período (WGMS=0) e as DTC6M foram considerados normais. Esses resultados estão descritos na tabela 4 e no apêndice 3.

A avaliação de qualidade de vida teve início no quinto semestre de acompanhamento. Os escores brutos e normalizados para os 8 domínios estão descritos no apêndice 4. A figura 8 demonstra o comportamento evolutivo dos componentes sumários físico e mental, e os valores calculados estão descritos na tabela 4. O PCS apresentou-se abaixo da média em todas as avaliações disponíveis, exceto na primeira. O MCS foi sempre maior que o PCS e acima da média populacional de referência.

Figura 8: Qualidade de Vida – Componentes sumários do SF36: Paciente 2



PCS: componente sumário físico; MCS: componente sumário mental; A5: quinto semestre de avaliação; A7: sétimo semestre de avaliação; A8: oitavo semestre de avaliação.

Tabela 4: Evolução Funcional Temporal – Paciente 2

	2011.2	2012.1	2013.2	2014.2	2015.1	2015.2	2016.1
	A1	A2	A5	A7	A8	A9	A10
CVF sentado (%)	102,2	108,8	107,9	113	107	109	99
CVF supino (%)	106,9	105,4	104,7	110	100	103	96
Δ CVF (%)	-4,59	3,13	2,93	3,24	6,27	6,03	3,45
PFT (L/min)	-	-	450	390	370	430	450
Pimax (cmH ₂ O)	-	-	-50	-70	-70	-50	-50
Pemax (cmH ₂ O)	-	-	40	40	60	50	50
DTC6M (m)	-	-	495	588	570	587	591
WGM	0	0	0	0	0	0	0
PCS	-	-	52,9	42,5	39,5	39,5	46,7
MCS	-	-	57,7	59,7	60,4	60,4	54,0

CVF: capacidade vital forçada; PFT: pico de fluxo de tosse; Pimax: pressão inspiratória máxima; Pemax: pressão expiratória máxima; DTC6M: distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos; WGMS: escore de Walton Gardner Medwin; PCS: componente sumário físico do SF36; MCS: componente sumário mental do SF36.

7.2.3: Paciente 3

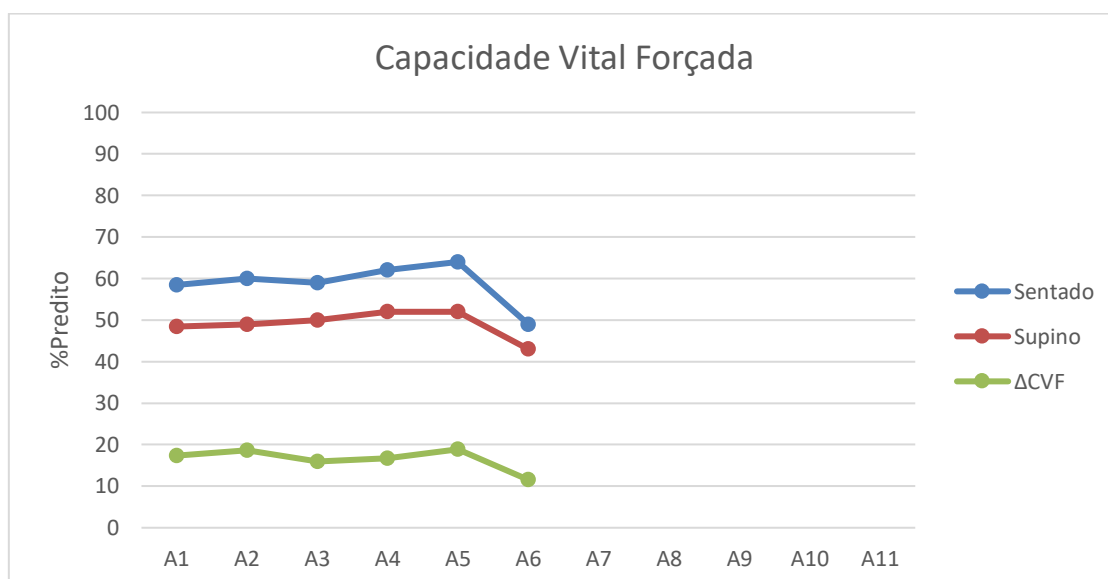
Sexo masculino, relata início dos sintomas aos 13 anos de idade com dor abdominal durante o exercício e dificuldade em subir escadas. O diagnóstico foi confirmado após 12 anos, aos 25 anos de idade. A primeira avaliação funcional respiratória ocorreu em agosto/2013, sendo acompanhado por mais 5 semestres, comparecendo em 6 avaliações. Iniciou a TRE em dezembro/2014, 1 ano e 8 meses após o diagnóstico e 13 anos após o início dos sintomas. O tratamento permaneceu de forma contínua até o final do período de acompanhamento, totalizando 18 meses de tratamento.

Em todas as avaliações, os valores de CVF, VEF₁ e FEFmax em ambas as posições se apresentaram abaixo do predito, a despeito da ausência de queixas respiratórias. Nos 2 primeiros anos de acompanhamento a CVF tanto na posição sentada quanto na posição supina apresentaram melhora de 3,2% e 1,9% após 12 meses (A1 à A3) na posição sentada e supina respectivamente e de 8,7% e 6,6% após 24 meses (A1 à A5). No entanto, na última avaliação, após 30 meses de acompanhamento (A1 à A6) houve redução da CVF sentado de 17% e em supino de 11%. A Δ CVF foi maior que 10% em todo o período de acompanhamento, caracterizando o comprometimento diafragmático. Os resultados para CVF em percentual do predito estão plotados na figura 9 e descritos na tabela 5. Os demais resultados espirométricos e os valores absolutos estão apresentados no apêndice 2.

Na avaliação por manovacuometria, houve redução progressiva da PImax em todo o período de acompanhamento variando de 69% a 44% do predito. Entre A1 e A3, após 12 meses da primeira avaliação, houve redução de 6,3%, após 24 meses (A1 à A5) redução de 25% e após 30 meses, 37,5% (A1 à A6).

O início do TRE não foi capaz de estabilizar esta variável. Por outro lado, a PEmax apresentou aumento de 25% após 30 meses (A1 à A6). O PFT manteve-se inalterado no período em questão, e dentro de valores funcionais aceitáveis (tabela 5 e apêndice 2).

Figura 9: Capacidade Vital Forçada – Paciente 3



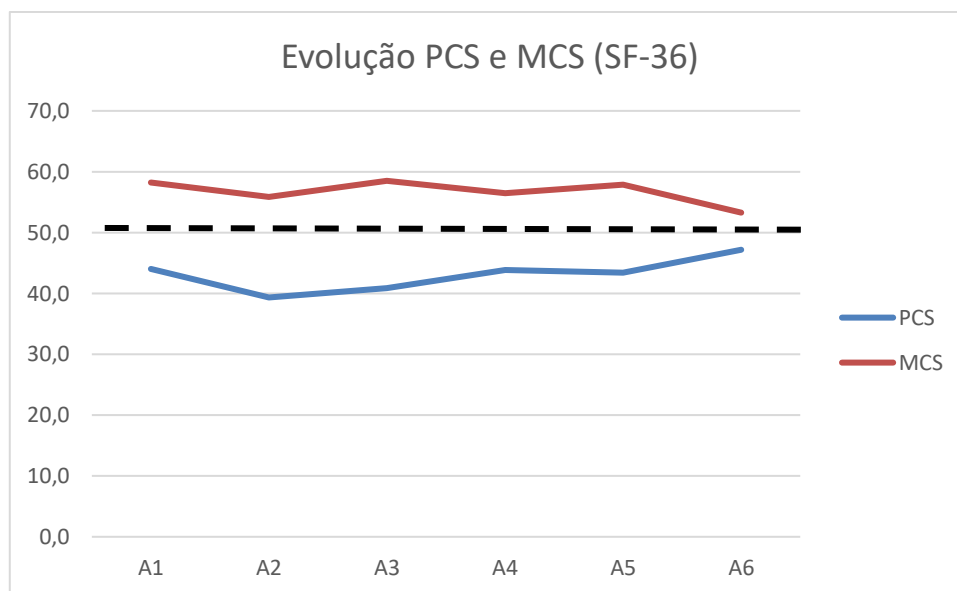
A1: avaliação inicial; A2: segundo semestre de avaliação; A3: terceiro semestre de avaliação; A4: quarto semestre de avaliação

Na avaliação locomotora, inicialmente esta foi considerada normal (WGMS=0). A partir do terceiro semestre de avaliação, a marcha permaneceu sem de déficit perceptível, porém sendo considerado incapaz de correr livremente (WGMS=1), permanecendo assim até o final do período de acompanhamento. A DTC6M apresentou redução de 45 m entre a primeira e a última avaliação, porém todos os resultados encontrados para essa variável são considerados dentro de normalidade aceitável (tabela 5 e apêndice 3)

Na avaliação de qualidade de vida os valores brutos e normalizados para os 8 domínios estão descritos no apêndice 4. A figura 10 demonstra o comportamento evolutivo dos componentes sumários físico e mental e os valores

calculados estão descritos na tabela 5. Os valores de PCS se mantiveram abaixo e o MCS acima da média populacional de referência por todo o período de acompanhamento.

Figura 10: Qualidade de Vida – Componentes sumários do SF36: Paciente 3



PCS: componente sumário físico; MCS: componente sumário mental; A1: avaliação inicial; A2: segundo semestre de avaliação; A3: terceiro semestre de avaliação; A4: quarto semestre de avaliação

Tabela 5: Evolução Funcional Temporal – Paciente 3

	2013.2	2014.1	2014.2	2015.1	2015.2	2016.1
	A1	A2	A3	A4	A5	A6
CVF sentado (%)	58,5	60	59	62	64	49
CVF supino (%)	48,4	49	50	52	52	43
Δ CVF (%)	17,3	18,7	16	16,7	18,9	11,5
PFT (L/min)	400	460	430	420	450	460
Pimax (cmH2O)	-80	-60	-75	-70	-60	-50
Pemax (cmH2O)	80	50	60	110	110	110
DTC6M (m)	702	696	645	646	670	657
WGM	0	0	1	1	1	1
PCS	44	39,3	40,8	43,8	43,4	47,2
MCS	58,2	55,9	58,5	56,5	57,8	53,3

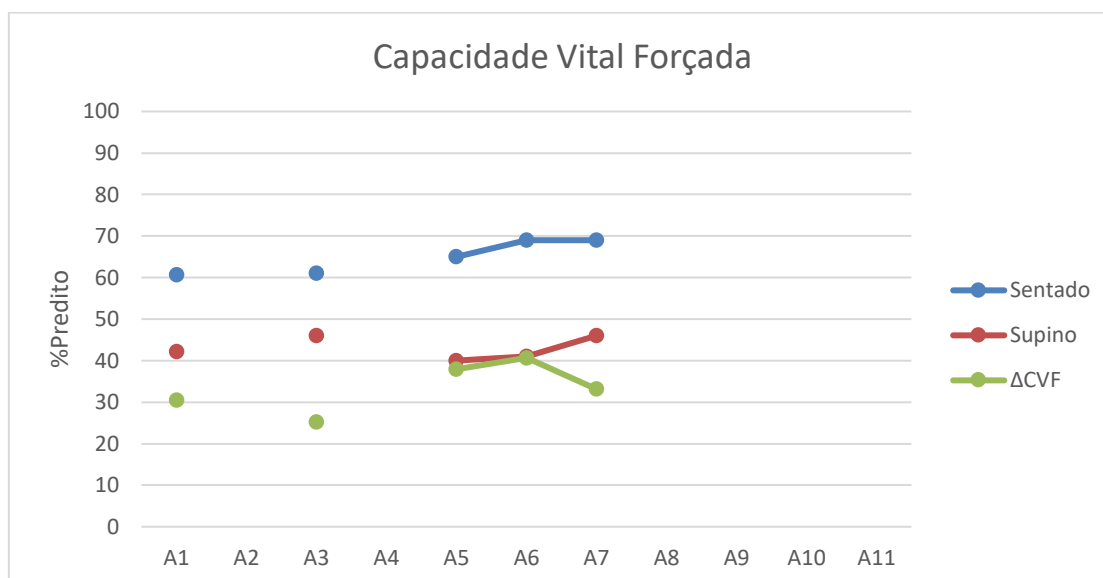
CVF: capacidade vital forçada; PFT: pico de fluxo de tosse; Pimax: pressão inspiratória máxima; Pemax: pressão expiratória máxima; DTC6M: distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos; WGMS: escore de Walton Gardner Medwin; PCS: componente sumário físico do SF36; MCS: componente sumário mental do SF36.

7.2.4: Paciente 4

Paciente do sexo masculino, com percepção do início dos sintomas aos 50 anos, com fraqueza muscular de característica motora. A suspeita diagnóstica foi reforçada pela história familiar, com confirmação aos 54 anos, 4 anos após o início dos sintomas. Iniciou as avaliações funcionais em janeiro/2013, comparecendo em 5 avaliações no período de 6 semestres de acompanhamento. A primeira sessão de TRE ocorreu em novembro/2013, 5 anos após o início dos sintomas e 11 meses após o diagnóstico. O tratamento teve continuidade por 24 meses, até novembro/2015.

Na avaliação funcional respiratória, a CVF, tanto na posição sentada quanto supina, apresentou-se reduzida em todos os momentos, porém com aumento de aproximadamente 11,8% entre a primeira e a última avaliação (A1 à A7) na posição sentada e 7,5% em supino. A Δ CVF foi maior que 30% em quase todas as avaliações, exceto na segunda, logo após o início da TRE. A figura 11 representa a evolução gráfica da CVF no período de acompanhamento, os valores em percentual do predito estão descritos da tabela 6 e as demais variáveis, assim como os valores absolutos podem ser visualizados no apêndice 2.

Figura 11: Capacidade Vital Forçada – Paciente 4



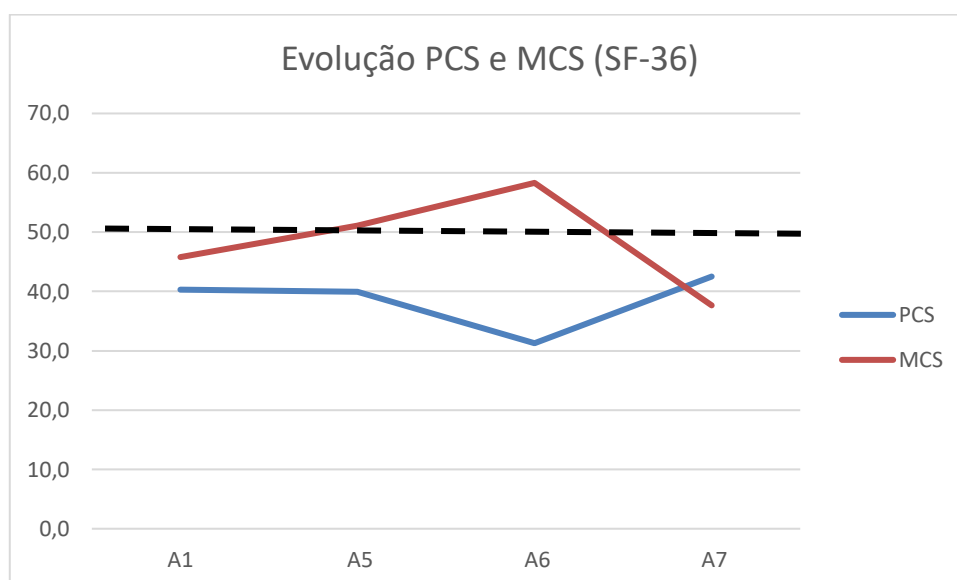
A1: avaliação inicial; A2: segundo semestre de avaliação; A3: terceiro semestre de avaliação; A4: quarto semestre de avaliação

Os valores disponíveis de P_lmax estavam abaixo de -80cmH₂O, sendo considerados reduzidos, enquanto os valores de P_Emax foram considerados aceitáveis estando próximos a 100% do predito. O PFT também esteve dentro da faixa aceitável de normalidade por todo o período.

Na caracterização do sistema locomotor, observou-se déficit detectável na marcha (WGMS=2), sem alteração no período de acompanhamento, com DTC6M abaixo do esperado, variando de 64 a 67% do predito. Os resultados encontrados estão descritos na tabela 6 e apêndice 3.

Na avaliação de qualidade de vida os valores brutos e normalizados para os 8 domínios estão descritos no apêndice 4. A figura 12 demonstra o comportamento evolutivo dos componentes sumários físico e mental e os valores calculados estão descritos na tabela 5. Os valores de PCS se mantiveram abaixo da média populacional e menores que os valores de MCS.

Figura 12: Qualidade de Vida – Componentes sumários do SF36: Paciente 4



PCS: componente sumário físico; MCS: componente sumário mental; A1: avaliação inicial; A5: quinto semestre de avaliação; A6: sexto semestre de avaliação; A7: sétimo semestre de avaliação.

Tabela 6: Evolução Funcional Temporal: Paciente 4

	2013.1	2014.1	2015.1	2015.2	2016.1
	A1	A3	A5	A6	A7
CVF sentado (%)	60,7	61	65	69	69
CVF supino (%)	42,2	46	40	41	46
Δ CVF (%)	30,5	25,1	37,9	40,7	33,1
PFT (L/min)	490	490	500	500	530
Pimax (cmH2O)	-	-	-65	-65	-60
Pemax (cmH2O)	-	-	130	140	115
DTC6M (m)	376	377	377	-	390
WGM	2	2	2	2	2
PCS	40,3	-	39,9	31,3	42,5
MCS	45,8	-	51,1	58,3	37,6

CVF: capacidade vital forçada; PFT: pico de fluxo de tosse; Pimax: pressão inspiratória máxima; Pemax: pressão expiratória máxima; DTC6M: distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos; WGMS: escore de Walton Gardner Medwin; PCS: componente sumário físico do SF36; MCS: componente sumário mental do SF36.

7.2.5: Paciente 5

Sexo masculino, relata início dos sintomas aos 13 anos de idade com queixas motoras relacionadas a fraqueza muscular. A confirmação diagnóstica ocorreu aos 58 anos de idade, após 45 anos de doença ativa, já necessitando de suporte ventilatório não invasivo intermitente e dispositivo de auxílio para locomoção.

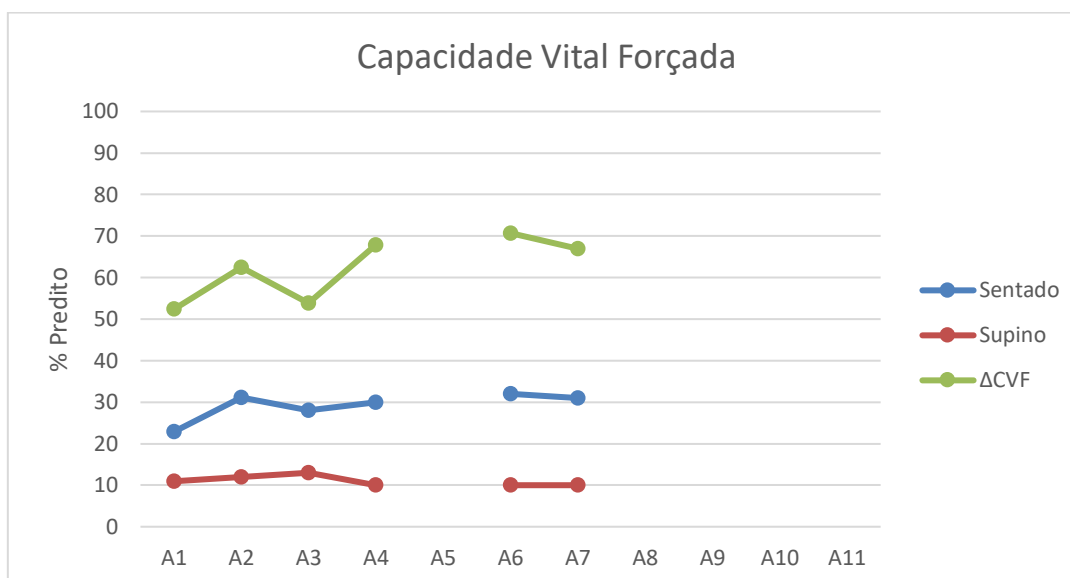
A primeira avaliação funcional ocorreu em janeiro/2013, sendo acompanhado por 6 semestres, comparecendo em 6 avaliações. A TRE foi iniciada em fevereiro/2013, 2 meses após a confirmação diagnóstica transcorrendo de forma continua até novembro/2015 (2 anos e 9 meses).

Todas as variáveis respiratórias analisadas apresentavam valores abaixo do previsto, caracterizando distúrbio ventilatório de grave a muito grave. Durante o acompanhamento (A1 à A7) houve aumento da CVF na posição sentada de aproximadamente 30%, com redução na posição supina de 10%, e Δ CVF permaneceu maior que 30% por todo o período. Na figura 13 está representada a evolução gráfica da CVF, os valores em percentual do predito estão descritos da tabela 7 e as demais variáveis, assim como os valores absolutos podem ser visualizados no apêndice 2.

Os valores de PFT estiveram sempre abaixo de 270L/min, caracterizando risco de incapacidade na eficácia da tosse, especialmente em situações de aumento da produção de secreções broncopulmonares, porém ainda sem indicação formal de auxílio mecânico a tosse regularmente.

Os resultados disponíveis de P_Imax e P_Emax também estavam abaixo do esperado, corroborando com os achados espirométricos e de PFT.

Figura 13: Capacidade Vital Forçada – Paciente 5

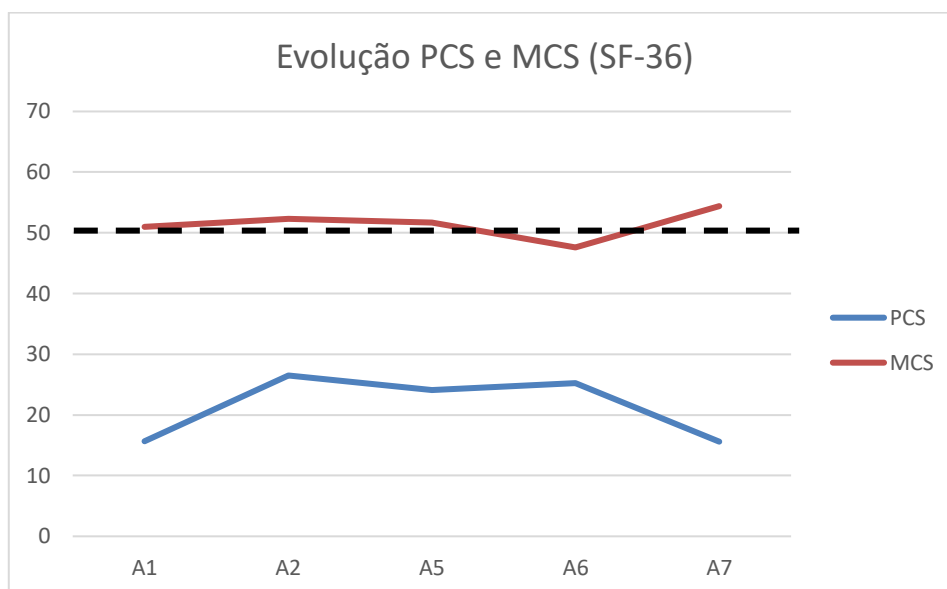


A1: avaliação inicial; A2: segundo semestre de avaliação; A3: terceiro semestre de avaliação; A4: quarto semestre de avaliação

Na avaliação da função locomotora, a capacidade de locomoção estava presente, porém com necessidade de dispositivo de auxílio (WGMS = 6) apesar da gravidade do distúrbio ventilatório. Esta não se alterou em todo o período de acompanhamento. A DTC6M também estava reduzida, variando de 31 a 37% do predito. Os resultados encontrados estão descritos na tabela 7 e apêndice 3.

Na avaliação de qualidade de vida os valores brutos e normalizados para os 8 domínios estão descritos no apêndice 4. A figura 14 demonstra o comportamento evolutivo dos componentes sumários físico e mental e os valores calculados estão descritos na tabela 7. O PCS permaneceu sempre menor que o MCS e abaixo da média populacional.

Figura 14: Qualidade de Vida – Componentes sumários do SF36: Paciente 5



PCS: componente sumário físico; MCS: componente sumário mental; A1: avaliação inicial; A2: segundo semestre de avaliação; A5: quinto semestre de avaliação; A6: sexto semestre de avaliação; A7: sétimo semestre de avaliação.

Tabela 7: Evolução Funcional Temporal – Paciente 5

	2013.1	2013.2	2014.1	2015.1	2015.2	2016.1
	A1	A2	A3	A5	A6	A7
CVF sentado (%)	22,9	31,1	28	30	32	31
CVF supino (%)	10,9	12	13	10	10	10
Δ CVF (%)	52,38	61,4	53,9	67,9	70,7	67
PFT (L/min)	170	210	190	200	180	200
Pimax (cmH ₂ O)	-	-	-	-20	-10	-15
Pemax (cmH ₂ O)	-	-	-	40	60	30
DTC6M (m)	180	-	200	213	-	180
WGM	6	6	6	6	6	6
PCS	18,5	29	-	26,9	28,1	18,4
MCS	50,3	51,8	-	50,9	46,5	53,9

CVF: capacidade vital forçada; PFT: pico de fluxo de tosse; Pimax: pressão inspiratória máxima; Pemax: pressão expiratória máxima; DTC6M: distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos; WGM: escore de Walton Gardner Medwin; PCS: componente sumário físico do SF36; MCS: componente sumário mental do SF36.

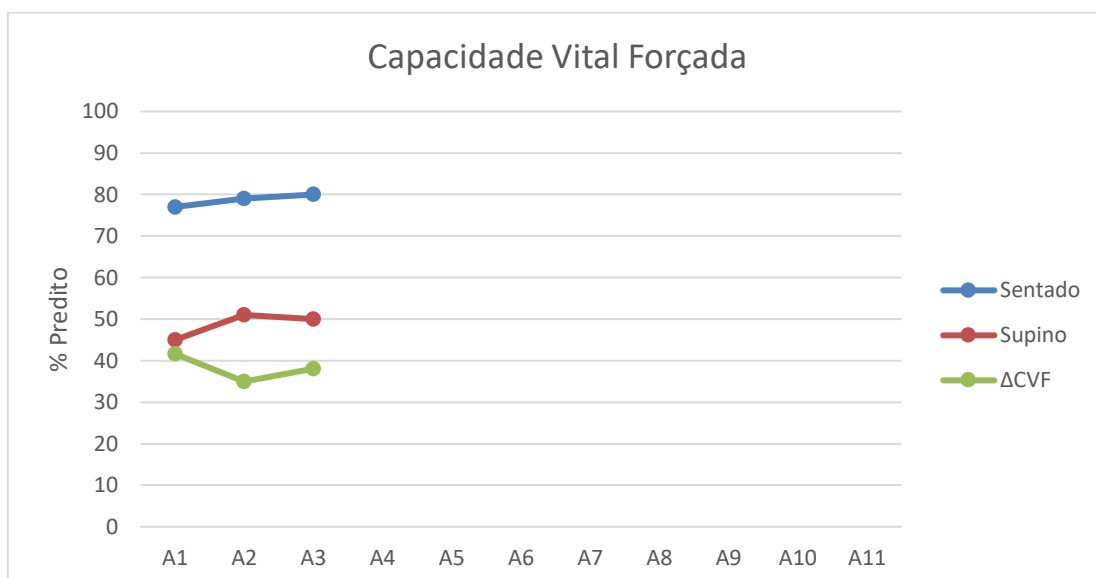
7.2.6: Paciente 6

Paciente do sexo feminino, relata início dos sintomas aos 40 anos de idade, com sintomas motores. A confirmação diagnóstica ocorreu aos 63 anos de idade, 23 anos após o início dos sintomas. A primeira avaliação funcional foi em fevereiro/2015, sendo acompanhado por mais 2 semestres, comparecendo em 3 avaliações.

Iniciou a TRE em fevereiro/2015, 3 meses após a confirmação diagnóstica. Até o final do período de acompanhamento foram realizadas apenas 18 sessões de reposição enzimática. O esperado para esse intervalo de tempo seria de aproximadamente 28 sessões.

A CVF na posição sentada mostrou-se bem próxima da normalidade em todo o período de acompanhamento, apenas com DVR leve. Apesar da irregularidade no tratamento medicamentoso, a CVF apresentou melhora entre a primeira e a última avaliação (A1 à A3), tanto na posição sentada quanto supina (3,6% e 10% respectivamente). Diferentemente da CVF sentada, a Δ CVF permaneceu sempre acima de 30%, caracterizando disfunção diafragmática grave. Os demais parâmetros funcionais respiratórios também apresentaram-se abaixo do esperado, porém tanto a PEmax quanto o PFT apresentaram melhora progressiva no período de acompanhamento. Na figura 15 está representada a evolução gráfica da CVF, os valores em percentual do predito estão descritos na tabela 8 e as demais variáveis, assim como os valores absolutos podem ser visualizados no apêndice 2.

Figura 15: Capacidade Vital Forçada – Paciente 6

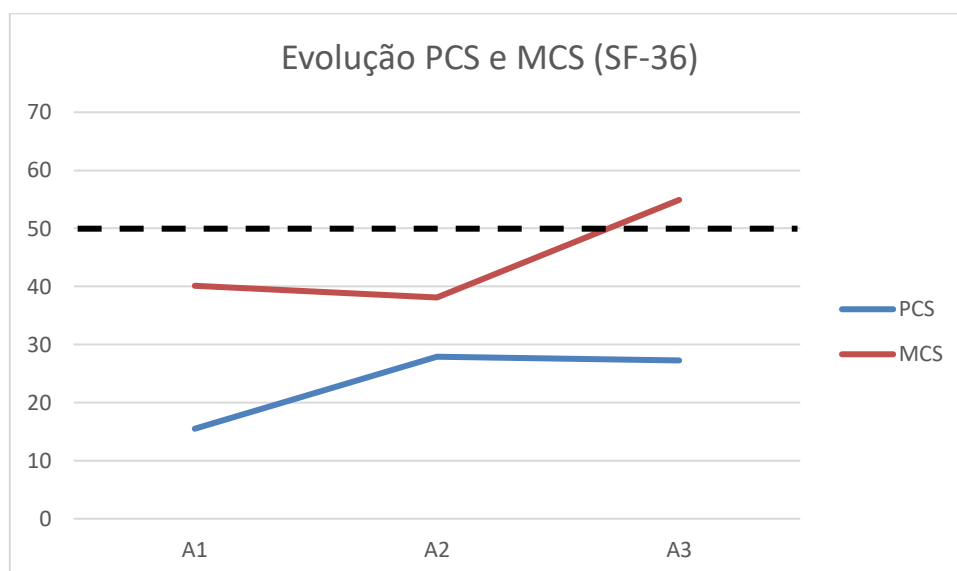


A1: avaliação inicial; A2: segundo semestre de avaliação; A3: terceiro semestre de avaliação.

Assim como a performance ventilatória, a performance locomotora também se apresentou alterada. A deambulação só era possível com auxílio (WGM=6) e a DTC6M era bastante reduzida em todos os momentos, variando de 8 a 19% do previsto. Assim como a fraqueza muscular em membros inferiores, a dor relatada pareceu ter sido um importante limitador da marcha. Os resultados encontrados estão descritos na tabela 8 e no apêndice 3.

Na avaliação de qualidade de vida os valores brutos e normalizados para os 8 domínios estão descritos no apêndice 4. A figura 16 demonstra o comportamento evolutivo dos componentes sumários físico e mental e os valores calculados estão descritos na tabela 8. O PCS permaneceu sempre menor que o MCS e abaixo da média populacional de referência.

Figura 16: Qualidade de Vida – Componentes sumários do SF36: Paciente 6



PCS: componente sumário físico; MCS: componente sumário mental; A1: avaliação inicial; A2: segundo semestre de avaliação; A3: terceiro semestre de avaliação

Tabela 8: Evolução Funcional Temporal – Paciente 6

	2015.1	2015.2	2016.1
	A1	A2	A3
CVF sentado (%)	77	79	80
CVF supino (%)	45	51	50
Δ CVF (%)	41,6	35	38
PFT (L/min)	200	270	310
Pimax (cmH ₂ O)	-60	-50	-50
Pemax (cmH ₂ O)	40	50	70
DTC6M (m)	97	39	48
WGM	6	6	6
PCS	18,4	30,8	29,8
MCS	39,4	36,8	54,2

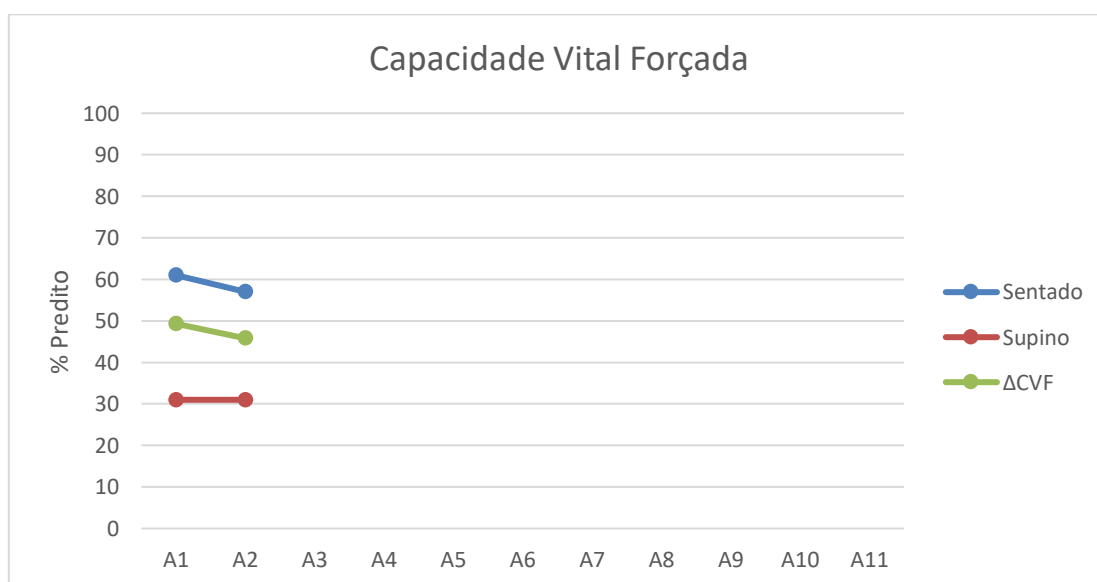
CVF: capacidade vital forçada; PFT: pico de fluxo de tosse; Pimax: pressão inspiratória máxima; Pemax: pressão expiratória máxima; DTC6M: distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos; WGMS: escore de Walton Gardner Medwin; PCS: componente sumário físico do SF36; MCS: componente sumário mental do SF36.

7.2.7: Paciente 7

Sexo feminino, início dos sintomas aos 26 anos com queixa respiratória e motora. A confirmação diagnóstica ocorreu após 5 anos, em agosto/2013. Iniciou a TRE fevereiro/2015, totalizando 17 infusões até o final do período de acompanhamento, quando esperado seria de aproximadamente 28.

A primeira avaliação funcional respiratória ocorreu setembro/2015, após já ter iniciado a TRE (8 infusões). Nas duas avaliações realizadas, em vigência de irregular de TRE, a CVF na posição sentada e supina estão abaixo de predito, com redução de 6,3% da CVF sentada, sem alteração em supino. A Δ CVF permaneceu maior que 30% em ambos os momentos. Na figura 17 está plotada a evolução da CVF. As demais variáveis funcionais respiratórias também estavam abaixo do esperado com redução da P_{lmax} entre A1 e A2 e manutenção da P_Emax e PFT. Os valores encontrados para as variáveis respiratórias estão descritos na tabela 9 e no apêndice 3.

Figura 17: Capacidade Vital Forçada – Paciente 7

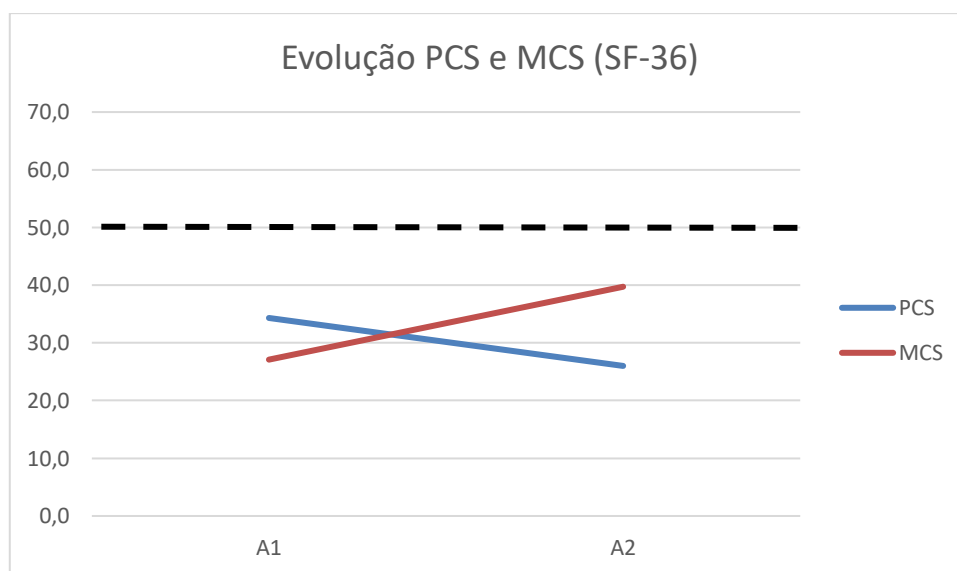


A1: avaliação inicial; A2: segundo semestre de avaliação

Na avaliação locomotora, a deambulação era possível apenas com auxílio (WGM=6) e a DTC6M foi abaixo do previsto, com redução de 33 metros (16,4%) entre a primeira e a segunda avaliação. Os resultados estão descritos na tabela 9 e no apêndice 3.

Na avaliação de qualidade de vida os valores brutos e normalizados para os 8 domínios estão descritos no apêndice 4. A figura 18 demonstra o comportamento evolutivo dos componentes sumários físico e mental e os valores calculados estão descritos na tabela 8. Tanto o PCS quanto o MCS estavam abaixo da média populacional. Assim como a CVF sentado, a PImax e a DTC6M, o PCS também foi menor na segunda avaliação.

Figura 18: Qualidade de Vida – Componentes sumários do SF36: Paciente 7



PCS: componente sumário físico; MCS: componente sumário mental; A1: avaliação inicial; A2: segundo semestre de avaliação.

Tabela 9: Evolução Funcional Temporal – Paciente 7

	2015.2	2016.1
	A1	A2
CVF sentado (%)	61	57
CVF supino (%)	31	31
Δ CVF (%)	49,3	45,8
PFT (L/min)	250	260
Pimax (cmH ₂ O)	-60	-40
Pemax (cmH ₂ O)	70	70
DTC6M (m)	201	168
WGM	6	6
PCS	34,3	26
MCS	27,1	39,7

CVF: capacidade vital forçada; PFT: pico de fluxo de tosse; Pimax: pressão inspiratória máxima; Pemax: pressão expiratória máxima; DTC6M: distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos; WGMS: escore de Walton Gardner Medwin; PCS: componente sumário físico do SF36; MCS: componente sumário mental do SF36.

7.3. Comportamento longitudinal dos parâmetros funcionais

O tempo de acompanhamento dos pacientes no presente estudo variou de 1 a 10 semestres, com períodos de tratamento com a TRE também variável de 1 a 5 semestres. Nas tabelas 10 a 17 estão apresentadas as diferenças entre a primeira e a última avaliação realizadas, e a variação percentual por ano (diferença/ano), a fim de descrevermos o comportamento longitudinal do grupo estudado, independentemente do tratamento.

Tabela 10: Capacidade Vital Forçada Sentado: Diferença/ano

ID	CVF sentado (L)		Período (anos)	Diferença/ano (%)
	Primeira Avaliação	Última Avaliação		
1	4,32	4,59	5	1,3
2	2,83	3,47	4,5	5,0
3	3,12	2,6	2,5	-6,7
4	2,89	3,23	3	3,9
5	0,84	1,09	3	9,9
6	2,21	2,29	1	3,6
7	2,05	1,9	0,5	-14,6

ID: identificação do paciente; CVF: capacidade vital forçada

Tabela 11: Capacidade Vital Forçada Supino: Diferença/ano

ID	CVF supino (L)		Período (anos)	Diferença/ano (%)
	Primeira Avaliação	Última Avaliação		
1	3,9	3,98	5	0,4
2	2,96	3,36	4,5	3,0
3	2,58	2,3	2,5	-4,3
4	2,01	2,16	3	2,5
5	0,4	0,36	3	-3,3
6	1,29	1,42	1	10,1
7	1,04	1,04	0,5	0,0

ID: identificação do paciente; CVF: capacidade vital forçada

Tabela 12: Variação Postural da Capacidade Vital Forçada: Diferença/ano

ID	Δ CVF (%)		Período (anos)	Diferença/ano (%)
	Primeira Avaliação	Última Avaliação		
1	9,7	13,3	5	7,4
2	-4,6	3,5	4,5	-39,1
3	17,3	11,5	2,5	-13,4
4	30,5	33,1	3	2,8
5	52,4	67	3	9,3
6	41,6	38	1	-8,7
7	49,3	45,8	0,5	-14,2

ID: identificação do paciente; Δ CVF: diferença da capacidade vital forçada entre sentado e supino.

Tabela 13: Pressão Inspiratória Máxima: Diferença/ano

ID	P _{imax} (cmH ₂ O)		Período (anos)	Diferença/ano (%)
	Primeira Avaliação	Última Avaliação		
1	-80	-100	3,5	7,1
2	-50	-50	2,5	0,0
3	-80	-50	2,5	-15,0
4	-65	-60	1	-7,7
5	-20	-15	1	-25,0
6	-60	-50	1	-16,7
7	-60	-40	0,5	-66,7

ID: identificação do paciente; P_{imax}: pressão inspiratória máxima

Tabela 14: Pressão Expiratória Máxima: Diferença/ano

ID	PEmax (cmH ₂ O)		Período (anos)	Diferença/ano (%)
	Primeira Avaliação	Última Avaliação		
1	120	130	3,5	2,4
2	40	50	2,5	10,0
3	80	100	2,5	10,0
4	130	115	1	-11,5
5	40	30	1	-25,0
6	40	70	1	75,0
7	70	70	0,5	0,0

ID: identificação do paciente; PEmax: pressão expiratória máxima

Tabela 15: Pico de Fluxo de Tosse: Diferença/ano

ID	PFT (L/min)		Período (anos)	Diferença/ano (%)
	Primeira Avaliação	Última Avaliação		
1	490	550	5	2,4
2	450	450	2,5	0,0
3	400	460	2,5	6,0
4	490	530	3	2,7
5	170	200	3	5,9
6	200	310	1	55,0
7	250	260	0,5	8,0

ID: identificação do paciente; PFT: pico de fluxo de tosse

Tabela 16: Distância Percorrida no Teste de Caminhada de 6 Minutos:

Diferença/ano

ID	DTC6M (m)		Período (anos)	Diferença/ano (%)
	Primeira Avaliação	Última Avaliação		
1	500	610	5	4,4
2	495	591	2,5	7,8
3	702	657	2,5	-2,6
4	376	390	3	1,2
5	180	180	3	0,0
6	97	49	1	-49,5
7	201	168	0,5	-32,8

ID: identificação do paciente; DTC6M: distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos

Tabela 17: Qualidade de Vida – PCS e MCS do SF36: Diferença/ano

ID	Qualidade de Vida				Período (anos)	Diferença/ano (%)	
	Primeira Avaliação		Última Avaliação			PCS	MCS
	PCS	MCS	PCS	MCS			
1	48,9	55,9	56,3	43,7	3	5,0	-7,3
2	52,9	57,7	46,7	54	2,5	-4,7	-2,6
3	44	58,2	47,2	53,3	2,5	2,9	-3,4
4	40,3	45,8	42,5	37,6	3	1,8	-6,0
5	18,5	50,3	18,4	53,9	3	-0,2	2,4
6	18,4	39,4	29,8	54,2	1	62,0	37,6
7	34,3	27,1	26	39,7	0,5	-48,4	93,0

ID: identificação do paciente; PCS: componente sumário físico do SF36; MCS: componente sumário mental do SF36

7.4 Terapia de Reposição Enzimática e Função Pulmonar

Na descrição do efeito da TRE sobre a função pulmonar foram utilizadas as variáveis CVF sentada, CVF supino e Δ CVF, comparando as avaliações pré tratamento (T0), com as avaliações após 6 meses (T6) e 12 meses do seu início (T12).

7.4.1 Resultado em 6 meses

Na análise de 6 meses foram incluídos 6 pacientes, os identificados pelos números 1 a 6. O paciente número 7 foi excluído dessa análise por não dispor de avaliação pré-tratamento. Na tabela 18 estão descritos os resultados de CVF sentada, supino e Δ CVF em valores absolutos e os percentuais de diferença entre os dois momentos, as medianas e os valores mínimos e máximos.

Tabela 18: CVF pré e pós 6 meses de TRE

T0					T6				% Diferença T0-T6		
ID	AV	CVF sent(L)	CVF Sup(L)	Δ CVF (%)	AV	CVF Sent(L)	CVF Sup(L)	Δ CVF (%)	CVF Sent	CVF Sup	Δ CVF (%)
1	A1	4,32	3,9	9,7	A2	4,43	3,81	14,0	2,5	-2,3	44,0
2	A9	3,65	3,43	6,0	A10	3,47	3,36	3,5	-4,9	-2,0	-42,8
3	A3	3,13	2,63	16,0	A4	3,29	2,74	16,7	5,1	4,2	4,7
4	A1	2,89	2,01	30,5	A3	2,9	2,17	25,2	0,3	8,0	-17,3
5	A1	0,84	0,4	52,4	A2	1,14	0,44	61,4	35,7	10,0	17,2
6	A1	2,21	1,29	41,6	A2	2,26	1,47	35,0	2,3	14,0	-16,0
Median		3,0	2,3	23,2		3,1	2,5	20,9	2,4	6,1	-5,7
Min		0,8	0,4	6,0		1,14	0,44	3,5	-4,9	-2,3	-42,8
Max		4,3	3,9	52,4		4,4	3,8	61,4	35,7	14,0	44,0

ID: identificação do paciente; AV: avaliação; T0: pré-tratamento; T6: 6 meses de tratamento; CVFsent: capacidade vital forçada sentado; CVFsup: capacidade vital forçada em supino; Δ CVF: diferença percentual da capacidade vital forçada entre sentado e supino; Median: mediana; Min: valor mínimo; Max: valor máximo

Após 6 meses de tratamento, 5 (83%) pacientes apresentaram aumento na CVF sentado e 4 (66,7%) da CVF supino, variando de 0,3 a 35,7% e 4,2 a 14%, com mediana de 2,4 e 6,1% respectivamente. Apenas um paciente apresentou redução da CVF sentado e dois em supino após 6 meses, porém ambos permaneceram dentro dos valores preditos de normalidade. Para Δ CVF houve redução de 5,7%.

7.4.2 Resultado em 12 meses

Na análise de 12 meses foram incluídos 4 pacientes, os identificados pelos números 1, 3, 5 e 6. Os demais não foram incluídos por não dispor de resultados para esse momento. Na tabela 19 estão descritos os resultados de CVF sentada, supino e Δ CVF em valores absolutos e os percentuais de diferença entre os dois momentos, as medianas e os valores mínimos e máximos.

Tabela 19: CVF pré e após 12 meses de TRE

T0					T12				% Diferença T0-T12		
ID	AV	CVF sent(L)	CVF Sup(L)	Δ CVF (%)	AV	CVF Sent(L)	CVF Sup(L)	Δ CVF (%)	CVF Sent	CVF Sup	Δ CVF (%)
1	A1	4,32	3,90	9,7	A3	4,48	3,85	14,1	3,7	-1,28	44,65
3	A3	3,13	2,63	16,0	A5	3,39	2,75	18,9	8,3	4,56	18,22
5	A1	0,84	0,40	52,4	A3	1,02	0,47	53,9	21,4	17,50	2,94
6	A1	2,21	1,29	41,6	A3	2,29	1,42	38,0	3,6	10,08	-8,74
Median		2,7	2,0	28,8		2,8	2,1	28,4	6,0	7,3	10,6
Min		0,8	0,4	9,7		1,0	0,5	14,1	3,6	-1,3	-8,7
Max		4,3	3,9	52,4		4,5	3,9	53,9	21,4	17,5	44,7

ID: identificação do paciente; AV: avaliação; T0: pré-tratamento; T6: 6 meses de tratamento; CVFsent: capacidade vital forçada sentado; CVFsup: capacidade vital forçada em supino; Δ CVF: diferença percentual da capacidade vital forçada entre sentado e supino; Median: mediana; Min: valor mínimo; Max: valor máximo

Após 12 meses de tratamento, todos os pacientes acompanhados apresentaram aumento na CVF sentado e 3 (75%) da CVF supino, variando de 3,6 a 21,4% e 4,6 a 17,5%, com mediana de 6 e 7,3% respectivamente. Apenas um paciente apresentou redução da CVF supino, porem permanecendo dentro do valor predito de normalidade. A Δ CVF também apresentou aumento com mediana de 10,6%.

8. DISCUSSÃO

Este é o primeiro trabalho sobre o perfil respiratório de um grupo de pacientes brasileiros com doença de Pompe tardia. Nosso objetivo foi explorar o sistema respiratório e seu comportamento evolutivo independentemente do tratamento medicamentoso através das provas de função respiratória. A avaliação do sistema locomotor, por meio do teste de caminhada de seis minutos e da escala de Walton Gardner Medwin, e a avaliação da qualidade de vida pelo SF-36 também fizeram parte deste estudo. Não foram realizadas análises ou correlações entre os achados funcionais respiratórios e os exames laboratoriais, eletromiográficos ou biopsias musculares.

8.1 História Clínica

As características clínicas de nosso grupo de pacientes com DP foram bastante semelhantes às encontradas na literatura. O tipo de sintoma inicial foi predominantemente motor, com mediana de idade ao diagnóstico de 31 anos e demora entre os sintomas iniciais e o diagnóstico definitivo de 5 anos. Dados de Byrne et al (2011), obtidos através da análise do registro internacional de pacientes com DP, revelaram também predominância de sintomas motores, mediana da idade do diagnóstico aos 37,1 anos e demora no diagnóstico definitivo de 4 anos. Kishnani et al (2013) também encontraram resultados semelhantes, com a fraqueza muscular proximal em membros inferiores o sintoma mais frequente, o diagnóstico definitivo um pouco mais tardio, aos 43 anos de idade, após 6 anos do início dos sintomas. Recentemente, com uma

amostra mais representativa de pacientes com DP, incluindo 34 países e dados dos últimos 10 anos, foram observados resultados mais uma vez semelhantes, com diagnóstico aos 33,5 anos, não fazendo menção a demora no diagnóstico (Kishnani et al, 2015). A raridade da doença, a variabilidade da apresentação clínica, a sobreposição de sinais e sintomas com outras doenças neuromusculares, o desconhecimento dos profissionais de saúde sobre a DP e a dificuldade de acesso ao sistema de saúde, principalmente no Brasil, fazem, em muitos casos, o tempo até o diagnóstico definitivo muito longo. A demora no diagnóstico parece maior em indivíduos mais velhos, o que nos aponta para uma melhora no conhecimento da doença nos dias atuais (Byrne et al, 2011; Kishnani et al, 2013). Quanto a idade do início dos sintomas, nosso resultado foi inferior aos demais estudos analisados, sendo de 15 anos no nosso grupo, 28,8 anos em Byrne et al (2011), 35 anos em Kishnani et al (2013) e 26,5 anos em Kishnani et al (2015).

Alguns autores consideram que pacientes mais jovens e menos acometidos podem apresentar resultados mais favoráveis ao tratamento medicamentoso com a rh-GAA (van der Ploeg et al, 2010; de Vries et al, 2012); dessa forma, a importância do diagnóstico precoce, acompanhamento especializado e início do tratamento em tempo adequado devem ser almejadas. Observamos a mediana do tempo entre o início dos sintomas e o início do tratamento, que chamamos de tempo de doença ativa ao início do tratamento através da TRE com a rh-GAA, de 7 anos. Esse tempo nos pareceu extremamente longo visto que estamos a frente de uma doença neuromuscular progressiva de desfecho clínico grave. O que parece contribuir significativamente para essa demora é o tempo até o diagnóstico, visto que após o diagnóstico, a

mediana para o início do tratamento foi de 1 ano. Acreditamos mais uma vez que o desconhecimento sobre a doença, o acesso aos sistemas de saúde e as políticas públicas de saúde vigentes para a distribuição de medicamentos de alto custo podem ser os principais responsáveis por essa demora.

Analisando a apresentação individual dos casos, observa-se claramente a heterogeneidade da amostra, tanto nas características gerais, quanto no perfil funcional. A idade do início dos sintomas, o tempo de doença ativa, o tempo de acompanhamento, o tempo de tratamento com a TRE e a gravidade do distúrbio ventilatório foram variáveis. Por se tratar de uma doença rara, e considerando a inclusão de apenas um centro de referência, essa heterogeneidade já era esperado, porém pode ser um fator limitante para a análise dos resultados agrupados, contudo não inviabiliza a descrição individual e a identificação de características clínicas e funcionais semelhantes.

8.2. Aspectos Genéticos

Atualmente, mais de 500 mutações já foram identificadas no gene da GAA, com efeitos esperados variando de muito grave a não patogênico (www.pompecenter.nl). A mutação mais frequentemente observada em nosso grupo, presente em 100% dos pacientes, também a mais frequentemente relatada por outros autores (Byrne et al, 2011; Kross et al, 2012) foi a mutação intrônica c-32-13T>G, combinada com outra mutação patogênica do gene da GAA. Todos os pacientes foram caracterizados como heterozigotos compostos. Entretanto a apresentação fenotípica não é explicada exclusivamente pelo

genótipo encontrado, especialmente na forma tardia da doença. Diferenças fenotípicas estão presentes mesmo em membros de uma mesma família com genótipos semelhantes (Kross et al, 2012). Os casos [1 e 2] e [4 e 5] de nossa amostra eram irmãos portadores da DP. Em ambos os casos, diferenças na apresentação e gravidade da doença foram observadas (tabelas 3 a 17). De forma geral, os sintomas são semelhantes em indivíduos de uma mesma família, porém a idade do início dos sintomas e a velocidade de progressão podem variar substancialmente (Wens et al, 2013). Contudo, o diagnóstico na irmandade fica facilitado pelo caso índice, possibilitando um tempo até o diagnóstico definitivo menor e possivelmente uma condição funcional melhor. Registros revelam que 32% dos pacientes com DP tardio tiveram um irmão com diagnóstico de DP (Byrne et al, 2011), dessa forma, o rastreamento familiar pode ser útil para identificação de pacientes assintomáticos e contribuir para um melhor prognóstico.

8.3. Provas de Função Respiratória

8.3.1 Espirometria

O acompanhamento da função respiratória em pacientes com doença de Pompe é imperativo, independente do grau de acometimento músculo-esquelético (van der Ploeg, 2005; Kishnani et al, 2006; Llerena et al, 2009; Cupler et al, 2012). Em 2013, Ambrosino et al descreveram o manejo básico da disfunção respiratória na DP, incluindo avaliações periódicas a cada 3-12 meses de acordo com a velocidade de progressão da doença, com monitorização dos

sinais e sintomas respiratórios, espirometria sentado e em supino, medida de pressão inspiratória máxima, pico de fluxo de tosse, análise dos gases sanguíneos e em alguns casos polissonografia e estudo da deglutição. Outros consensos e diretrizes para o manejo da DP também apresentam recomendações semelhantes (Kishnani et al, 2006; AANEM, 2009; Llerena et al 2009; Cupler et al, 2012; Llerena et al, 2016)

Quanto ao perfil funcional respiratório do nosso grupo no início do acompanhamento, tendo a CVF como desfecho principal, observamos que dos 7 pacientes estudados, 2 (28,6%) apresentaram função respiratória normal e 5 (71,4%) alteração nesses parâmetros (Figuras 4 e 6). Os pacientes mais jovens, 1 e 2 (mediana de 14,5 anos), com menor tempo de evolução da doença ativa até aquele momento (mediana 1,5 anos) foram os que apresentaram valores de CVF%sentado e CVF%supino acima de 80%, considerado dentro da faixa de normalidade. Ambos foram acompanhados por aproximadamente 5 anos e não apresentaram alteração evolutiva nesse período, mantendo-se sempre com CVF% acima de 80%. Mesmo sem tratamento, no caso da paciente 2, após 4 anos (A1 à A9) não houve piora da CVF em ambas as posições. Esse achado pode ser justificado pela afirmação de van der Beek et al (2012) que em pacientes com melhor estado funcional e menor tempo de duração de doença ativa pode existir uma fase estável perdurando por alguns anos, antes de iniciar o declínio inevitável.

Os outros 5 pacientes estudados apresentaram alteração nos resultados funcionais respiratórios com CVF% menor que 80% em ambas as posições (Figuras 8, 10, 12, 14 e 16). Nesse subgrupo, todos os pacientes eram mais velhos e com maior tempo de doença ativa até o início do acompanhamento,

com mediana de 54 anos de idade e 12 anos de evolução. Em nosso estudo não foi possível estabelecer uma correlação direta entre a idade do início dos sintomas e o tempo de evolução de doença com os parâmetros funcionais respiratórios devido ao tamanho reduzido da amostra. Entretanto se separarmos os dois subgrupos, um com os pacientes com CVF% normal (1 e 2) e outro com os pacientes com CVF% reduzida (3, 4, 5, 6, e 7) podemos observar claramente a diferença entre as medianas da idade na primeira avaliação e no tempo de evolução de doença ativa (14,5 e 1,5 anos vs 54 e 12 anos respectivamente). Apesar da extensão e velocidade de progressão da doença serem bastante variáveis (van der Beek et al, 2009), assim como em nosso estudo, outros autores também observaram que o maior tempo de evolução de doença representa acometimento mais grave na maioria dos casos (Wokke et al, 2008; van der Beek et al, 2011; van der Beek et al, 2012; Wens et al, 2013).

O tempo de acompanhamento foi diferente para cada paciente, variando de 1 semestre ou 6 meses a 10 semestres ou 5 anos. Analisando o comportamento evolutivo da CVF nas posições sentada e supino, observamos que 5 pacientes (1, 2, 4, 5 e 6) apresentaram aumento na CVF sentado entre a primeira e a última avaliação e 2 (3 e 7) apresentaram redução (min=-14,6% e max=9,9%). Na posição supina, 4 pacientes (1, 2, 4 e 6) apresentaram aumento, 2 (3 e 5) redução e 1 (7) se manteve inalterado (min=-4,3 e max=10,1) (tabela 10 e 11). Apesar de não ser possível analisarmos esses resultados agrupadamente devido a heterogeneidade da amostra, foi observado um padrão evolutivo favorável considerando a característica progressiva da DP. Sabendo que todos os pacientes foram submetidos a TRE, apesar dos intervalos de tempo variáveis, esses resultados apontam para um efeito benéfico da terapia.

Quando analisamos as variações temporais individuais dos parâmetros espirométricos, é importante ressaltar aspectos relacionados a variabilidade implícita aos testes de função pulmonar. Variações técnicas relacionadas aos instrumentos, calibração e observador; variação biológica; e por fim variação causada pela doença (Hankinson et al, 1998). Determinar se as variações mensuradas refletem uma alteração real do estado pulmonar ou é apenas resultado da variabilidade do teste é de extrema importância na interpretação de resultados longitudinais. Indivíduos normais podem apresentar variação de CVF de até 5% entre testes realizados em um mesmo dia.

8.3.2 Disfunção Diafragmática

A disfunção ventilatória presente em mais de 75% dos pacientes, é o principal fator associado ao óbito na DP (Winkel et al, 2005; Byrne et al, 2011; van der Beek et al, 2011; Gungor et al, 2013). A fraqueza diafragmática é uma disfunção característica na DP, sendo considerada a precursora dos distúrbios respiratórios durante o sono e da insuficiência respiratória (Mellies et al, 2001; Fuller et al, 2013; Gaeta et al, 2013; Wens et al, 2015). A justificativa para o predomínio do acometimento diafragmático na disfunção respiratória ainda não está clara. Estudos em modelo animal sugerem que a lesão muscular pode estar associada à patologia dos motoneurônios espinhais, em especial do motoneurônio frênico, o que contribui para o déficit motor diafragmático mais acentuado (DeRuisseau et al, 2009; Fuller et al, 2013; Falk et al, 2015)

Prigent et al (2012) através da estimulação magnética do nervo frênico e Wens et al (2015) através de ressonância magnética (RM) confirmaram o predomínio da fraqueza diafragmática frente aos músculos respiratórios

torácicos na DP. O método mais acurado para a avaliação da função diafragmática é a mensuração da pressão transdiafragmática durante um esforço respiratório máximo, respiração espontânea ou através de estimulação magnética bilateral do nervo frênico. Estes testes tem a desvantagem de ser invasivo e pouco aceito pelos pacientes, principalmente quando precisa ser repetido várias vezes, tornando sua indicação limitada na pratica clínica (Merik et al, 2016).

De forma mais simples, a avaliação da fraqueza diafragmática pode ser inferida pela mensuração da CVF em supino e por sua diferença entre sentado e supino, ambos apresentando forte correlação com a pressão transdiafragmática (Lechtzin et al, 2002) e com a variação do diâmetro crânio-caudal e grau de atrofia diafragmático observados através da RM (Gaeta et al, 2013; Gaeta et al, 2015; Wens et al, 2015). Indivíduos normais podem apresentar redução de CVF de sentado para supino de até 10% (Allen et al, 1985). Redução maior que 25% caracteriza fraqueza diafragmática com sensibilidade de 79% e especificidade de 90% (Fromageot et al, 2001).

Em nossa amostra, em quase todas as avaliações, exceto uma, a CVF supino foi menor que a CVF sentado. Cinco pacientes (71,4%) apresentaram $\Delta CVF > 10\%$ e desses, 4 (57,1%) apresentaram $\Delta CVF > 25\%$ na avaliação inicial, caracterizando a presença de fraqueza diafragmática desde o início do acompanhamento, no momento do diagnóstico. A mediana da ΔCVF inicial foi de 30,5% (min=-4,6; max=52,4%). Esses resultados são semelhantes aos observados por Wokke et al (2008) estudando a história natural da doença, porém piores que as observações de van der Beek et al (2011) e Byrne et al (2011). Essa avaliação é recomendada para o diagnóstico e acompanhamento

dos pacientes com DP por ser um potencial marcador da fraqueza diafragmática característica da doença e de gravidade da disfunção respiratória. A diferença maior que 10% fortalece o diagnóstico de DP (AANEM, 2009), além de ser útil na indicação do início da TRE e do suporte ventilatório noturno (Gaete et al, 2013).

A fraqueza diafragmática inferida pela $\Delta CVF > 20\%$ foi preditiva de distúrbios respiratório do sono em pacientes com DP, com sensibilidade de 80% e especificidade de 86% (Mellies et al, 2001). Johnson et al (2016) estudaram os testes de função pulmonar como preditores do uso de suporte ventilatório em pacientes com DP tardia, observando a $P_{I\max}$, CVF sentado e CVF supino como melhores preditores no uso de ventilação noturna. Remiche et al (2013) observaram uma tendência a queda na saturação de oxigênio noturna em pacientes com $\Delta CVF > 25\%$. Apenas o paciente 5 fazia uso de VNI, sendo esse também o paciente com maior tempo de evolução de doença ativa, menor CVF sentado, supino e ΔCVF . A paciente 7 também recebeu indicação de uso de VNI, sendo a segunda com piores parâmetros funcionais respiratórios, porém permanecia recusando a utilização no período de acompanhamento.

Na posição supina, a compressão torácica e elevação diafragmática exercida pelo conteúdo abdominal, reduz a capacidade residual funcional. Em indivíduos normais, esse posicionamento diafragmático melhora sua vantagem mecânica, melhorando sua curva comprimento-tensão, tornando os pulmões mais facilmente infláveis. Em pacientes com fraqueza diafragmática, essa sobrecarga imposta pelo conteúdo abdominal não é facilmente vencida, reduzindo assim a capacidade de expansão torácica e conseqüentemente os volumes pulmonares. Os demais músculos respiratórios torácicos passam a ter

um papel essencial na ventilação pulmonar, porém impõem um padrão paradoxal a movimentação abdominal (figura 3). Esse mecanismo pode contribuir para a hipoventilação e dessaturação noturna (Remiche et al, 2013).

Quando analisamos o comportamento evolutivo da Δ CVF em nosso grupo, observamos que 3 pacientes (1, 4 e 5) obtiveram aumento nesse parâmetro, sugerindo piora da fraqueza diafragmática, comparando a primeira com a última avaliação; e 4 pacientes (2, 3, 6, 7) obtiveram redução, sugerindo melhora na fraqueza diafragmática (tabela 12). Schneider et al (2013) não observaram variação da Δ CVF em 12 meses de acompanhamento em vigência de TRE. Não foram encontrados estudos que avaliassem esse parâmetro dentro da história natural da doença.

8.3.3 Manovacuometria

Além das medidas espirométricas, as medidas de P_Imax e P_Emax tem papel relevante na avaliação funcional do sistema respiratório em pacientes com DP. Elas refletem a capacidade máxima de gerar variações de pressão exercida pelos músculos inspiratórios e expiratórios respectivamente. Esta é uma medida bastante sensível de força dos músculos respiratórios, visto que sua alteração pode preceder a redução volumétrica identificada através da capacidade vital (ATS, 2002). Valores menores que -80 cmH₂O para P_Imax e maiores que 90 cmH₂O para P_Emax podem excluir fraqueza muscular significativa (Polkey et al, 1995). Valores reduzidos de P_Imax e P_Emax são comumente encontrados em pacientes com DP, piorando com a progressão da doença (Wokke et al, 2008; Byrne et al, 2011; van der Beek, 2011).

Na primeira avaliação de P_Imax disponível para cada paciente, apenas 2 pacientes (1 e 3) apresentaram valores dentro da faixa aceitável de normalidade. Comparando com os resultados para CVF sentado, somente o paciente 3 não apresentou concordância entre as variáveis. Para os demais, todos que apresentaram alteração na CVF sentado, também apresentaram alteração na P_Imax.

No acompanhamento longitudinal da P_Imax, dos 7 pacientes estudados, 5 (3, 4, 5, 6 e 7) apresentaram piora no período, 1 (1) apresentou melhora e 1 (2) se manteve estável (diferença/ano: min=-66,7% max=7,1%) (tabela 13). Esse comportamento não foi semelhante ao observado para a CVF sentado, onde a maioria (71%) apresentou melhora no parâmetro. Apesar da variabilidade intra e interindividual inerente ao método, este achado pode sugerir, como já descrito, a precocidade na deterioração da P_Imax frente a CVF sentado em doenças neuromusculares evolutivas. Contudo, mais uma vez o pequeno tamanho amostral não nos permite conclusões mais precisas.

Para a P_Emax, apenas os pacientes 1 e 4 apresentaram resultados maiores que 90 cmH₂O na avaliação inicial. Longitudinalmente, 4 pacientes (1, 2, 3 e 6) apresentaram melhora, 2 (4 e 5) piora e 1 (7) se manteve inalterado (diferença/ano: min=-25% e max=75%) (tabela 14). Este estudo, a P_Emax seguiu o mesmo comportamento evolutivo que o observado para a CVF sentado e para o PFT.

8.3.4 Pico de Fluxo de Tosse

A monitorização do PFT em pacientes com doenças neuromusculares progressivas tem um papel importante na identificação do risco de acúmulo

inapropriado de secreções broncopulmonares, predisposição a infecções respiratória e indicação de terapias que auxiliam a tosse. Valores menores que 270 L/min requerem atenção, enquanto valores menores que 160 L/min indicam a necessidade de auxílio mecânico a tosse (Fitting, 2012). Dos 7 pacientes estudados, 3 apresentaram resultados abaixo de 270 L/min e nenhum abaixo de 160L/min, caracterizando eficácia aceitável da tosse em condições basais. Nenhum dos pacientes relatou acúmulo ou dificuldade de mobilização de secreções broncopulmonares.

8.4 Função Locomotora

Em nosso estudo, a avaliação função locomotora foi utilizada apenas para caracterizar esse perfil nos pacientes com DP tardia. De acordo com WGMS, 3 pacientes (1, 2 e 3) foram considerados normais (WGMS=0), 1 (4) apresentava déficit detectável na marcha (WGMS=2) e em 3 pacientes (5, 6 e 7) a marcha só era possível com dispositivo de auxílio. Nenhum paciente foi caracterizado como dependente de cadeira de rodas. Ao final do período de acompanhamento, apenas 1 pacientes apresentou alteração no escore de 0 para 1.

A DTC6M, na avaliação inicial variou entre 97 e 702m (19% a 110%). Ao final do período de acompanhamento, 3 pacientes (1, 2 e 4) apresentavam melhora na DTC6M, 3 (3, 6 e 7) apresentaram redução e 1 (5) manteve-se inalterado (tabela 16). Os pacientes com pior valor de WGMS também foram os com menor DTC6M. De forma geral, a função locomotora permaneceu estável dentre do período de estudo.

Devido ao tamanho e heterogeneidade amostral, não foi possível estabelecer uma correlação entre as variáveis respiratórias e locomotoras, porém percebemos que dos 7 pacientes estudados, em 5 parece existir um perfil de comprometimento semelhante entre os sistemas. Em 2 pacientes, um apresenta DTC6M maior que 100% do esperado com DVR grave e um com DTC6M muito reduzida e DVR leve. Acreditamos que com a progressão da doença, ambos os sistemas, respiratório e locomotor, serão afetados, entretanto a velocidade de progressão pode ser diferente para cada paciente e cada sistema acometido. Pellegrini et al (2005) estudaram a correlação entre o comprometimento respiratório (CV) e locomotor (WGMS) encontrando fraca correlação. Já Bembi et al (2010) encontraram forte correlação positiva entre CV e DTC6M e negativa entre CV e WGMS. Mais recentemente, com amostra menor, Illes et al (2014) não encontraram correlação entre as variáveis respiratórias e locomotoras, suportando a hipótese de que os músculos respiratórios e esqueléticos podem ser afetados de forma diferente.

Na história natural da DP, a deterioração da função locomotora medida pela DTC6M é bastante lenta, com redução anual média de aproximadamente 3 m ou 0,6%. Considerando a diferença mínima clinicamente significativa de 5 a 11%, são necessários mais de 8 anos de evolução para começarem a perceber redução da capacidade de locomoção (Lachmann e Schoser, 2013). Em nosso estudo, o tempo máximo de acompanhamento da DTC6M foi de 5 anos.

8.5 Qualidade de Vida

A qualidade de vida, avaliada pelo questionário genérico SF-36 também foi incluída em nossa avaliação complementar. Os resultados foram apresentados sob a forma normatizada, de acordo com os critérios estabelecidos por Ware et al, 2001. Quando comparado com a apresentação bruta (*raw score*), o escore normatizado facilita o entendimento e interpretação dos resultados, assim como a comparação com resultados encontrados por outros autores. Este tipo de apresentação tem sido utilizado em diversas doenças, incluindo a DP (Wokke et al, 2008; Strothotte et al, 2010; van der Ploeg et al, 2010; Regnery et al, 2012).

Conforme esperado, os resultados observados para PCS foram inferiores ao MCS em 26 (86,7%) das 30 avaliações realizadas em todos os pacientes ao longo do período de acompanhamento. Na avaliação inicial os resultados de PCS para 6 pacientes (1, 3, 4, 5, 6, 7) foram inferiores à média populacional de referência, e para o MCS, 4 (1, 2, 3, 5) apresentaram resultados acima da média e 3 (4, 6, 7) abaixo. A mediana da avaliação inicial foi de 40,3 para o PCS e 50,3 para o MCS. Ao final do período de acompanhamento, 4 pacientes (1, 3, 4 e 6) apresentaram melhora no PCS, 2 (2 e 7) apresentaram redução e 1 manteve-se inalterado. Resultados de PCS inferiores ao MCS e a média populacional parece ser consenso na DP, caracterizando que o comprometimento físico tem maior influência sobre a qualidade de vida que o mental (Toscano e Schoser, 2012). Quanto ao comportamento evolutivo da qualidade de vida em vigência de tratamento medicamentoso com a TRE, Toscano e Schoser (2012) em sua revisão sistemática encontraram melhora em apenas 8,3% dos pacientes. Já

Gungor et al (2016) em seu grande estudo observacional, relataram comportamento semelhante aos demais parâmetros funcionais estudados por eles, com melhora após 2 anos, mantendo-se estável após esse período. Essa análise não foi possível ser realizada em nosso estudo.

8.6 Terapia de Reposição Enzimática e Função Respiratória

Além do perfil funcional no diagnóstico e do comportamento evolutivo individual, analisamos também o efeito do tratamento com a TRE sobre a CVF sentada, supino e Δ CVF, em dois subgrupos de pacientes por dois períodos independentes, um após 6 meses de tratamento e outro após 12 meses de tratamento. O primeiro em um subgrupo com 6 pacientes e o segundo com 4 pacientes. Na avaliação de 6 meses, houve melhora nos três parâmetros de CVF com mediana das diferenças entre antes e após a TRE positivas para CVF sentada e supina (2,4% e 6,1%) e negativa para Δ CVF (-5,7%). No segundo subgrupo, na avaliação de 12 meses de TRE, houve melhora na CVF sentada e supina com mediana das diferenças entre antes e após 12 meses de 6% e 7,3%. Para a Δ CVF o comportamento foi inverso, aumento da mediana das diferenças entre os dois momentos de 10,6%, sugerindo piora da função diafragmática. Esse comportamento diferenciado da Δ CVF no subgrupo de 12 meses pode nos apontar para uma ação e resposta diferenciada da TRE sobre músculos respiratórios torácicos e sobre o diafragma.

Diversos autores nos últimos anos vêm descrevendo seus resultados relacionados ao tratamento através da TRE. Apenas um ensaio clínico controlado foi realizado, sendo publicado em duas partes, o primeiro em 2010 e

sua extensão em 2012 (van der Ploeg et al, 2010; van der Ploeg et al, 2012). Após 78 semanas, aproximadamente 18 meses, houve melhora de 1,2 pontos percentuais na CVF sentado para o grupo tratamento, efeito estimado do tratamento comparando o grupo tratamento com o grupo controle de 3,4 pontos percentuais. Na extensão do estudo, após mais 26 semanas, os autores observaram manutenção dos resultados obtidos na fase anterior.

Em revisão sistemática publicada em 2012 (Toscano e Schoser, 2012) os autores afirmaram que em pacientes não tratados, 70% desenvolvem disfunção respiratória, com perda anual de 1,5% da CV. Nos pacientes tratados, 51,6% melhoraram, 13,7% estabilizaram e 34,7% tiveram declínio da CVF. Também não observaram correlação entre o tempo de tratamento e a melhora na CVF. Mais recentemente, o mesmo grupo de autores (Schoser et al, 2016), observaram em pacientes não tratados queda de 2,3% na CVF após 12 meses e em pacientes tratados houve melhora após os 2 primeiros meses de 1,4%, seguida de retorno gradual ao estado inicial após 36 meses. Apesar do pequeno tamanho amostral e do curto período de acompanhamento, nossos resultados parecem apontar para resultados favoráveis a TRE sobre a função respiratória.

De Vries et al (2012), relatando os efeitos da TRE após 18 meses em 69 pacientes com DP. Os valores de CVF sentado se mantiveram estáveis, porém em análise individual, observaram que os melhores respondedores foram os pacientes mais jovens, com menor tempo de evolução de doença ativa no início da TRE, com melhor escore de força muscular e maior CVF sentado inicial. Em nosso grupo, esse comportamento não foi semelhante. Apesar de nas avaliações iniciais, os melhores resultados terem sido observados nos pacientes mais jovens, a melhor resposta a TRE de acordo com a variação percentual da

CVF sentado e supino em 6 e 12 meses foi do paciente com menor CVF inicial, maior tempo de evolução de doença ativa e o segundo mais velho (paciente 5). A pior resposta em 6 meses foi da paciente mais jovem, com menor tempo de evolução de doença e CVF inicial normal em ambas as posições. Estudos mais específicos são necessários para descrever e compreender melhor o padrão de resposta da TRE em diferentes populações.

9. CONCLUSÃO

O estudo compreendeu a avaliação da função respiratória em 7 pacientes com doença de Pompe tardia, incluindo dois casos familiares. O comprometimento do sistema respiratório não foi o sintoma inicial mais comum, nem a queixa principal dos pacientes com DP tardia com diferentes idades e em diferentes tempos de evolução de doença ativa entre o início dos sintomas e o diagnóstico definitivo. Contudo, 71% dos pacientes acompanhados apresentaram comprometimento do sistema respiratório com redução da CVF sentado, supino e/ou Δ CVF. A disfunção diafragmática caracterizada pela Δ CVF maior que 25% também esteve presente em 57% dos pacientes. Todos os pacientes ainda apresentavam capacidade de deambulação preservada e mantiveram-se estáveis no período de acompanhamento. O componente sumário físico do SF-36 teve maior impacto sobre a qualidade de vida que o componente sumário mental, tendendo a ser inferior à média populacional de referência. Pacientes mais jovens apresentaram-se funcionalmente melhores que os mais velhos. Na avaliação longitudinal e em vigência do tratamento com a terapia de reposição enzimática pela alfa-glicosidase ácida recombinante humana houve melhora dos volumes pulmonares em 71% dos pacientes.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AANEM. American Association of Neuromuscular e Eletrodiagnostic Medicine. Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. *Muscle Nerve* 2009;40:149-60.
2. Allen SM, Hunt B, Green M. Fall in vital capacity with posture. *Br J Dis Chest* 1985;79:267-71.
3. Ambrosino N, Confalonieri M, Crescimanno G, Vienello A, Vitacca M. The role of respiratory management of Pompe disease. *Respir Med* 2013;107(8):1124-32.
4. Angelini C, Semplicini C, Ravaglia S, Bembi B, Servidei S, Pegoraro E et al. Observational clinical study in juvenile-adult glycogenosis type 2 patients undergoing enzyme replacement therapy for up to 4 years. *J Neurol.* 2012; 259:952–958.
5. ^aATS. American Thoracic Society / European Respiratory Society. Statement on respiratory muscle test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:518-624.
6. ^bATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:111–7.
7. Barba-Romero MA, Barrot E, Bautista-Lorite J, Gutierrez-Rivas E, Illa I, Jimenez LM, et al. Clinical guidelines for late-onset Pompe disease. *Rev Neurol* 2012; 54 (8): 497-507.
8. Bembi B, Pisa FE, Confalonieri M, Ciana G, Fiumara A, Parini R et al. Long-term observational, non-randomized study of enzyme replacement therapy in late-onset glycogenosis type II. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33:727–735.

9. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis* 1969;99(5):696-702.
10. Bodamer AO, Hung C. The diagnostic path to Pompe disease. *US Neurology* 2014;10(1):44-7.
11. Boentert M, Karabul N, Wenninger S, Stubbe-Dräger B, Mengel E, Schoser B, Young P. Sleep-related symptoms and sleep-disordered breathing in adult Pompe disease. *Eur J Neurol* 2015;22:369-76.
12. Booker R. Peak expiratory flow measurement. *Nursing Standard* 2007: p. 42-3.
13. Byrne BJ, Kishnani PS, Case LE, Merlini L, Muller-Felber W, Prasad S, et al. Pompe disease: Design, methodology and early findings from Pompe Registry. *Mol Genet and Metab* 2011;103:1-11.
14. Chiang SC, Hwu WL, Lee NC, Hsu LW, Chien YH. Algorithm for Pompe disease newborn screening: results from the Taiwan screening program. *Mol Genet Metab* 2012;106:281-6.
15. Ciconelli R, Ferraz M, Santos W, Meinão I, Quaresma M. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol* 1999;39(3):143-50.
16. Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT, Wolfe GI, Han JJ, Barohn RJ et al. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve* 2012;45:319-33.
17. Crescimanno G, Modica R, Lo Mauro R, Musumeci O, Toscano A, Marrone O. Role of the cardio-pulmonary exercise test and six-minute walking test in the evaluation of exercise performance in patients with late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2015 Jul;25(7):542-7.

18. DeRuisseau, L.R., Fuller, D.D., Qiu, K., DeRuisseau, K.C., Donnelly Jr., W.H., Mah, C., Reier, P.J., Byrne, B.J. Neural deficits contribute to respiratory insufficiency in Pompe disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:9419–24.
19. de Vries JM, van der Beek NA, Hop WC, Karstens FP, Wokke JH, de Visser M et al. Effect of enzyme therapy and prognostic factors in 69 adults with Pompe disease: an open-label single-center study. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:73-82.
20. Echaniz-Laguna A, Carlier RY, Laloui K, Carlier P, Salort-Campana E, Pouget J, et al. Should patients with asymptomatic pompe disease be treated? A nationwide study in France. *Muscle Nerve* 2015;51(6):884-9.
21. Falk DJ, Todd AG, Lee S, Soustek MS, EIMallah MK, Fuller DD et al. Peripheral nerve and neuromuscular junction pathology in Pompe disease. *Hum Mol Genet* 2015;24(3):625-36.
22. Favejee MM, van den Berg LEM, Kruijshaar ME, Wens SCA, Praet SFE, Pijnappel WWMP, et al. Exercise training in adults with Pompe disease: the effects on pain, fatigue and functioning. *Arch Phys Med Rehabil* 2015;96:817-22.
23. Filosto M, Todeschini A, Cotelli MS, Vielmi V, Rinaldi F, Rota S, et al. Non-muscle involvement in late-onset glycogenosis II. *Acta Myol* 2013;32(2):91-4.
24. Fitting JW. Volitional assessment of respiratory muscle strength. *Monaldi Arch Chest Dis* 2012;77:19-22.
25. Fromageot C, Lofaso F, Annane D, Falaize L, Lejaille M, Clair B, et al. Supine Fall in Lung Volumes in the Assessment of Diaphragmatic Weakness in Neuromuscular Disorders. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82:123-8.

26. Fuller DD, ElMallah MK, Smith BK, Corti M, Lawson LA, Falk DJ, Byrne, BJ. The respiratory neuromuscular system in Pompe disease. *Respir Physiol Neurobiol* 2013; 189: 241–249.
27. Gaeta M, Barca E, Ruggeri P, Minutoli F, Rodolico C, Mazziotti S, et al. Late-onset Pompe disease (LOPD): correlations between respiratory muscles CT and MRI features and pulmonary function. *Mol Genet Metab* 2013;110:290-6.
28. Gaeta M, Musumeci O, Mondello S, Ruggeri P, Montagnese F, Cucinotta M, et al. Clinical and pathophysiological clues of respiratory dysfunction in late-onset Pompe disease: New insights from a comparative study by MRI and respiratory function assessment. *Neuromuscul Disord* 2015;25(11):852-8.
29. Gardner-Medwin D, Walton JN. The clinical examination of voluntary muscles, in: J.N. Walton (Ed.), *Disorders of Voluntary Muscles*, 3rd ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, Scotland, 1974, pp. 517–560.
30. Güngör D, Kruijshaar ME, Plug I, D’Agostino RB, Hagemans MLC, van Doorn PA, et al. Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:49-55.
31. Güngör D, Kruijshaar ME, Plug I, Rizopoulos D, Kanters TA, Wens SCA et al. Quality of life and participation in daily life of adults with Pompe disease receiving enzyme replacement therapy: 10 years of international follow-up. *J Inherit Metab Dis* 2016; 39:253–60.
32. Güngör D, de Vries JM, Hop WCJ, Reuser AJJ, van Doorn PA, van der Ploeg AT et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:34.
33. Hagemans MLC, Janssens ACJW, Winkel LPF, Sieradzan KA, Reuser AJJ, Van Doorn PA, et al. Late-onset Pompe disease primarily affects quality of life in physical health domains. *Neurology* 2004;63:1688–92.

34. Hagemans MLC, Laforêt P, Hop WJC, Merkies ISJ, Van Doorn PA, Reuser AJJ et al. Impact of late-onset Pompe disease on participation in daily life activities: Evaluation of the Rotterdam Handicap Scale. *Neuromuscul Disord* 2007;17:537-43.
35. Hagemans ML, Winkel LP, van Doorn PA, et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain* 2005;128:671– 677.
36. Hankinson JL, Stocks J, Peslin R. Reproducibility of lung volume measurements. *Eur Respir J* 1998;11:787-90.
37. Hundsberger T, Rosler KM, Findling O. Cessation and resuming of alglucosidase alfa in Pompe disease: a retrospective analysis. *J Neurol* 2014;261(9):1684:90.
38. Illes Z, Mike A, Trauninger A, Várdi K, Váczi M. Moto function and respiratory capacity in patients with late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve* 2014;49:603-6.
39. Ishigaki K, Murakami T, Nakanishi T, Oda E, Sato T, Osawa M. Close monitoring of initial enzyme replacement therapy in a patient with childhood-onset Pompe disease. *Brain Dev* 2012; 34: 98–102.
40. Iwama AM, Andrade GN, Shima P, Tanni SE, Godoy I, Dourado VZ. The six minute walk test and body weight-walk distance product in health Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res* 2009;42 (11);1080-5.
41. Johnson EM, Roberts M, Mozaffar T, Young P, Quartel A, Berger KI. Pulmonary function tests (maximum inspiratory pressure, maximum expiratory pressure, vital capacity, forced vital capacity) predict ventilator use in late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2016;26:136-45.
42. Jones HN, Moss T, Edwards L, Kishnani PS. Increased inspiratory and expiratory muscle strength following respiratory muscle strength training

(RMST) in two patients with late-onset Pompe disease. *Mol Genet Metab* 2011;104:417–20.

43. Jones HN, Crisp KD, Robey RR, Case LE, Kravitz RM, Kishnani PS. Respiratory muscle training (RMT) in late-onset Pompe disease (LOPD): Effects of training and detraining. *Mol Genet Metab* 2016;117(2):120-8.
44. Keunen RWM, Lambregts PCLA, Op de Coul AAW, Joosten EMG. Respiratory failure as initial symptom of acid maltase deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:549-52.
45. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, et al. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:725–34.
46. Kishnani PS, Amartino HM, Lindberg C, Miller TM, Wilson A, Keutzer J. Methods of diagnosis of patients with Pompe disease: data from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab* 2014;113:84-91.
47. Kishnani PS, Amartino HM, Lindberg C, Miller TM, Wilson A, Keutzer J. Timing of diagnosis of patients with Pompe disease: data from the Pompe Registry. *Am J Med Genet Part A*. 2013;161A:2431-43.
48. 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 C Semin Med Genet* 2012 Feb 15;160C(1):1-7
49. Kishnani PS, Chien YH, Llerena J, Kempf J, Devecseri Z, van der Ploeg A. The Pompe Registry: 10 years of data. *J Neuromusc Dis* 2015:S22-3.
50. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, Van der Ploeg A, Clancy JP, et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res* 2009 Sep;66(3):329-35.

51. Kishnani OS, Steiner RD, Bali D, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2006;8:267-88.
52. 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;160C(1):59-68.
53. Lachmann R, Schoser B. The clinical relevance of outcomes used in late-onset Pompe disease: can we do better? *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:160-71.
54. Lechtzin N, Wiener CM, Shade DM, Clawson L, Diette GB. Spirometry in the supine position improves the detection of diaphragmatic weakness in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 2002;121:436-42.
55. Llerena JC Jr, Horovitz DM, Marie SKN, Porta G, Giugliani R, Rojas MVM et al. The Brazilian consensus on the management of Pompe disease. *J Pediatr* 2009;155(4) Suppl 2:S47-56.
56. Llerena Junior JC, Nascimento OJ, Oliveira AS, Dourado Junior ME, 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):166-76.
57. Martiniuk F, Chen A, Mack A, Arvanitopoulos E, Chen Y, Rom WN et al. Carrier Frequency for Glycogen Storage Disease Type II in New York and Estimates of Affected Individuals Born With the Disease. *Am J Med Genet* 1998;79:69–72.
58. McCool FD, Tzelepis GE. Dysfunction of the diaphragm. *N Engl J Med* 2012;366:932-42.
59. Mechtler TP, Stary S, Metz TF, De Jesu´s VR, Greber-Platzer S, Pollak A, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet* 2012;379:335-41.

60. MENA Pompe Working Group. Diagnosis and treatment of late-onset Pompe disease in the Middle East and North Africa region: consensus recommendations from an expert group. *BMC Neurol* 2015;15:205-22.
61. Mellies U. Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency. *Neurology* 2001;57:1290-5.
62. Mellies U, Lofaso F. Pompe Disease: A neuromuscular disease with respiratory muscle involvement. *Respir Med* 2009;103:477-84.
63. Meric H, Falaize L, Pradon D, Orlikowski D, Prigent H, Lofaso F. 3D analysis of the chest wall motion for monitoring late-onset Pompe disease patients. *Neuromuscul Disord* 2016;26:146-52.
64. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
65. Mitja J, Metka K, Fabiana C, Cifaldi R, Longo C, Rossana DP, et al. Respiratory muscle training with enzyme replacement therapy improves muscle strength in late - onset Pompe disease. *Mol Genet Metab Rep* 2015;5:67-71.
66. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures an voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res* 1999;32:719-27.
67. Newson-Davis J. The diaphragm and neuromuscular disease. *Am Rev Resp Dis* 1979;119(2):115-117.
68. Newson-Davis J, Goldman M, Loh L, Casson M. Diaphragm function and alveolar hypoventilation. *Q J Med* 1976;45:87-100.
69. Orlikowski D, Pellegrini N, Prigent H, Laforêt P, Carlier R, Carlier P et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase (rh-GAA) in adult patients with severe respiratory failure due to Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2011;21:477-82.

70. Parenti G, Andria G, Ballabio A. Lysosomal storage disease: from pathophysiology to therapy. *Annu Ver Med* 2015;66:471-86.
71. Pellegrini N, Laforet P, Orlikowski D, et al. Respiratory insufficiency and limb muscle weakness in adults with Pompe's disease. *Eur Respir J* 2005;26:1024–31.
72. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. ATS/ERS Task Force: Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
73. Prigent H, Orlikowski D, Laforet P, Letilly N, Falaize L, Pellegrini N, et al. Supine volume drop and diaphragmatic function in adults with Pompe disease. *Eur Respir J* 2012;39:1545–6.
74. Polkey MI, Green M, Moxham J. Measurement of respiratory muscle strength. *Thorax* 1995;50(11):1131-5.
75. Pompe JC. Over idiopatische hypertrophie van het hart. *Ned Tijdschr Geneesk* 1932;76:304
76. Regnery C, Kornblum C, Hanisch F, Vielhaber S, Strigl-Pill N, Grunert B et al. 36 months observational clinical study of 38 adult Pompe disease patients under alglucosidase alfa enzyme replacement therapy. *J Inher Metab Dis* 2012; 35:837– 45.
77. Remiche G, Lo Mauro A, Tarsia P, Ronchi D, Bordoni A, Magri F, et al. Postural effects on lung and chest wall volumes in late-onset type II glycogenosis patients. *Respir Physiol Neurobiol* 2013;186:308-14.
78. Richard E, Douillard-Guilloux G, Caillaud C. New Insights into Therapeutic Options for Pompe Disease. *IUBMB Life* 2011;63(11):979-86.
79. Schneider I, Hanisch F, Muller T, Schmidt B, Zierz S. Respiratory function in late-onset Pompe disease patients receiving long-term enzyme

replacement therapy for more than 48 months. *Wien Med Wochenschr* 2013;163-40-4.

80. Schoser B, Stewart A, Kanters S, Hamed A, Jansen J, Chan K, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: systematic review. *J Neurol* 2016;2. Epub ahead of print.
81. Slonim AE, Bulone L, Goldberg T, Minikes J, Slonim E, Galanko J et al. Modification of the natural history of adult-onset acid maltase deficiency by nutrition and exercise therapy. *Muscle Nerve* 2007;35:70-77.
82. Stepien KM, Hendriksz CJ, Roberts M, Sharma R. Observational clinical study of 22 adult-onset Pompe disease patients undergoing enzyme replacement therapy over 5years. *Mol Genet Metab* 2016; 4: Epub ahead of print.
83. Strothotte S, Strigl-Pill N, Grunert B, Kornblum C, Eger K, Wessig C. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical Trial. *J Neurol* 2010; 257:91–97.
84. Terzis G, Dimopoulos F, Papadimas GK, Papadopoulos C, Spengos K, Fatouros I et al. Effect of aerobic and resistance exercise training on late-onset Pompe disease patients receiving enzyme replacement therapy. *Mol Genet and Metab* 2011;104(3):279-83.
85. Thurberg BL, Maloney CL, Vaccaro C, Afonso K, Tai ACH, Bossen EH, et al. Characterization of pre- and post-treatment pathology after enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Lab Invest* 2006;56:1208-20.
86. Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol* 2013;260(4):951-9.
87. van Capelle CI, van der Beek NAME, Hagemans MLC, Arts WFM, Hop WCJ, Lee P, et al. Effect of enzyme therapy in juvenile patients with Pompe

disease: A three-year open-label study. *Neuromuscul Disord* 2010;20:775–782.

88. van Capelle CI, van der Beek NA, de Vries JM, van Doorn PA, Duivenvoorden HJ, Leshner RT, et al. The quick motor function test: a new tool to rate clinical severity and motor function in Pompe patients. *J Inherit Metab Dis* 2012 Mar;35(2):317-23.
89. van den Berg LEM, Favejee MM, Wens SCA, Kruijshaar ME, Praet SFE, Reuser AJJ, et al. Safety and efficacy of exercise training in adults with Pompe disease: evaluation of endurance, muscle strength and core stability before and after a 12 week training program. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:87
90. van der Beek NAME, Hagemans MLC, Reuser AJJ, Hop WCJ, van der Ploeg AT, van Doorn PA, et al. Rate of disease progression during long-term follow-up of patients with late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2009;19:113-17.
91. van der Beek NAME, Hagemans MLC, van der Ploeg AT, van Doorn PA, Merkies ISJ. The Rasch-built Pompe-specific Activity (R-PAct) scale. *Neuromuscul Disord* 2013;23:256–64.
92. van der Beek NAME, van Capelle CI, van der Velden-van Etten KI, Hop WCJ, van den Berg B, Reuser AJJ, et al. Rate of progression and predictive factors for pulmonary outcome in children and adults with Pompe disease. *Mol Genet Metab* 2011;104(1-2):129-36.
93. van der Beek NA, Vries JM, Hagemans MLC, Hop WCJ, Kross MA, Wokke JHJ et al. Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a Nationwide prospective observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:88.
94. van der Ploeg AT. Monitoring of pulmonary function in Pompe disease: a muscle disease with new therapeutic perspectives. *Eur Respir J* 2005;26:984-5.

95. van der Ploeg AT, Barohn R, Carlson L, Charrow J, Clemens PR, Hopkin R et al. Open-label extension study following the late-onset treatment study (LOTS) of alglucosidase alfa. *Mol Genet Metab* 2012;107(3):456-61.
96. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's Disease. *N Engl J Med* 2010;362:1396-406.
97. van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's Disease. *Lancet* 2008; 372:1342-53
98. Vissing J, Lukacs Z, Straub V. Diagnosis of Pompe disease. Muscle biopsy vs Blood Based Assays. *JAMA Neurol* 2013;70(7):923-7.
99. Ware JE, Kosinski M, Keller S. SF-36 physical & mental health summary scales: A manual for users of version 1, second edition. Lincoln, Rhode Island: QualityMetric, Inc.; march, 2001.
100. Wens SC, Ciet P, Perez-Rovira A, Logie K, Salamon E, Wielopolski P, et al. Lung MRI and impairment of diaphragmatic function in Pompe disease. *BMC Pulm Med* 2015 May 6;15:54.
101. Wens SC, van Gelder CM, Kruijshaar ME, de Vries JM, van der Beek NAME, Reuser AJJ, et al. Phenotypical variation within 22 families with Pompe disease. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:182-7.
102. Wilson SH, Cooke NT, Edwards RHT, Spiro SG. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in Caucasian adults and children. *Thorax* 1984;39:535-538.
103. Winkel LPF, Hagemans MLC, van Doorn PA, Loonen MCB, Hop WJC, Reuser AJJ et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 publish cases. *J Neurol* 2005;252:875-84.

104. Wokke JH, Escolar DM, Pestronk A, et al. Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study. *Muscle Nerve* 2008;38:1236–45.
105. www.pompecenter.nl. Erasmus MC [homepage on the internet]. Pompe Center: Molecular aspects [acesso em 12 dez 2015].
106. Yang CC, Chien YH, Lee NC, Chiang SC, Lin SP, Kuo YT, et al. Rapid progressive course of later-onset Pompe disease in Chinese patients. *Mol Genet Metab* 2011;104(3):284-8

ANEXO 1: Questionário de Qualidade de Vida SF-36**Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36**

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

ANEXO 2: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Registro Internacional da Doença de Pompe - Versão 2014

Pesquisador: Juan Clinton Llerena Junior

Área Temática: Pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro;

Versão: 6

CAAE: 02109812.6.1001.5269

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

Patrocinador Principal: Genzyme Corporation

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 730.557

Data da Relatoria: 24/07/2014

Apresentação do Projeto:

O Registro Internacional de Pompe é um programa observacional que investiga a história natural e os resultados terapêuticos de pacientes com a doença de Pompe. Foi desenvolvido para melhor compreender a variabilidade e a evolução da doença de Pompe e continuar a monitorar e avaliar os tratamentos. Os dados clínicos disponibilizados poderão ser utilizados em análises para os relatórios de eficácia e segurança terapêutica aos órgãos regulatórios. Coletar o máximo de informações clínico, terapêutico e co-morbidades de todos os casos diagnosticados com a Doença de POMPE.

Objetivo da Pesquisa:

Coletar o máximo de informações clínico, terapêutico e co-morbidades de todos os casos diagnosticados com a Doença de POMPE.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Ser incluído no Registro serve apenas para propósitos ligados aos estudos observacionais, não havendo riscos de prejuízo físico para o participante do Registro. Pode haver um pequeno risco à privacidade e à confidencialidade das informações de saúde do participante do Registro.

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@ff.fiocruz.br

**INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS**



Continuação do Parecer: 730.557

Entretanto, o Registro tomará medidas para proteger os direitos dos paciente e dos participante na pesquisa para manter seguras a identidade e as informações de saúde dos participantes do registro.

Ser incluído no Registro serve apenas para propósitos ligados aos estudos observacionais, não havendo riscos de prejuízo físico para o participante do Registro. Pode haver um pequeno risco à privacidade e à confidencialidade das informações de saúde do participante do Registro. Entretanto, o Registro tomará medidas para proteger os direitos dos paciente e dos participante na pesquisa para manter seguras a identidade e as informações de saúde dos participantes do

registro. Benefícios gerados pela análise sistemática de dados clínicos multivariados voltados a história natural da doença de Pompe; intervenções terapêuticas; aumento da sobrevida; identificação de comorbidades; tempo de dependência ao respirador; regressão da patologia cardíaca mediante intervenção pela terapia de reposição enzimática; estudo de qualidade de vida antes e após a terapia de reposição enzimática; fatores prognósticos, entre outros benefícios. Pessoas com doença rara semelhante a do participante do Registro poderão, no futuro, se beneficiar da coletânea e análise de informações médicas no Registro. O Registro poderá fornecer ao médico e a outros profissionais de saúde informações valiosas sobre doenças raras e seus tratamentos.

A alteração cadastral precisa ser revista.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não há.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências. TCLE deve ter o carimbo do CEPIFF

Situação do Parecer:

Aprovado

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

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



Continuação do Parecer: 730.557

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

RIO DE JANEIRO, 28 de Julho de 2014

Assinado por:
maria elisabeth lopes moreira
(Coordenador)

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

APÊNDICE 1: Ficha de Coleta de Dados

NOME:		PRONTUÁRIO:
DATA:	DN:	IDADE:
SEXO:	PESO:	ALTURA:
IMC:	FR=	FC=
SpO2=	PA=	Tax=

INÍCIO SINTOMAS: _____ VM: () sim () não

DATA DO DIAGNÓSTICO: _____ - TRE () sim () não TEMPO TRE: -

1) Espirometria:

	CVF	VEF1	VEF1/CVF	PFE	Laudo
SENTADO					
SUPINO					
Sentado/Supino					

2) Manovacuometria e Peak Flow:

	1ª Medida	2ª Medida	3ª Medida
PI _{max}			
PE _{max}			
PFE			

3) Teste de Caminhada de 6 minutos:

Completo Teste: () sim () não	No. Pausas:	Dispositivo de auxílio:
Distância percorrida:	SpO2 min:	FC Max:

4) Qualidade de Vida (SF 36):

DOMÍNIO	Score	DOMÍNIO	Score
Capacidade Funcional		Vitalidade	
Limitação por aspectos físicos		Aspectos sociais	
Dor		Limitação por aspectos emocionais	
Estado geral de saúde		Saúde mental	

5) Avaliação Motora (Escala WGM): Grau _____

APÊNDICE 2: Variáveis Funcionais Respiratórias: Espirometria

ID	Semestre	Idade	Peso	Altura	IMC	Sentado								Supino								ΔCVF (%)	
						CVF (L)	CVF (%)	VEF ₁ (L)	VEF ₁ (%)	VEF ₁ /CVF	VEF ₁ /CVF%	FEF _{max} (L/s)	FEF _{max} (%)	CVF (L)	CVF (%)	VEF ₁ (L)	VEF ₁ (%)	VEF ₁ /CVF	VEF ₁ /CVF(%)	FEF _{max} (L/s)	FEF _{max} (%)		
1	2011.1	A1	18	56,4	1,64	21,0	4,32	104,6	3,79	106,8	87,7	100,7	8,52	110,1	3,9	94,4	3,28	92,4	83,94	96,4	7,73	99,9	9,7
	2011.2	A2	18	62,3	1,65	22,9	4,43	106	3,74	104,2	84,38	97	8,02	102,8	3,81	91,1	3,08	85,8	80,8	92,9	6,46	82,8	14
	2012.1	A3	19	64,5	1,65	23,7	4,48	105,4	3,8	104,1	84,84	97,5	8,17	102,6	3,85	90,6	3,17	86,8	82,4	94,7	6,69	84	14,6
	2012.2	A4	19	66,1	1,65	24,3	4,42	104	3,8	104,1	86,12	99	8,6	108	3,87	91,1	3,24	88,8	83,64	96,1	7,44	93,5	12,4
	2013.1	A5	20	66,2	1,65	24,3	4,39	101,4	3,7	99,5	84,36	96,9	7,71	94,8	3,82	88,2	3,06	82,3	80,16	92,1	6,8	83,6	13
	2014.2	A8	21	62	1,65	22,8	4,57	104	3,79	100	82,88	97	8,96	108	3,76	86	2,93	77	77,75	91	6,91	83	17,7
	2015.1	A9	22	63,5	1,65	23,3	4,94	110	4,14	108	83,77	98	9,43	111	4,29	96	3,38	88	78,94	92	8,39	99	13,2
	2015.2	A10	22	64,3	1,65	23,6	4,94	110	4,08	106	82,63	96	9,88	117	4,3	96	3,29	86	76,55	89	8,32	98	13
	2016.1	A11	23	65	1,66	23,6	4,59	99	3,69	93	80,43	94	9,34	107	3,98	86	3,08	77	77,51	91	7,88	90	13,3
2	2011.2	A1	11	42	1,55	17,5	2,83	102,2	2,58	105,7	91,2	104	4,87	90	2,96	106,9	2,72	111,5	91,73	104,6	5,83	107,8	-4,6
	2012.1	A2	11	47,1	1,59	18,6	3,2	108,8	3,07	119	95,94	110,4	5,97	106,6	3,1	105,4	2,79	108,1	90,25	103,8	6,11	109,1	3,1
	2013.2	A5	13	53,6	1,61	20,7	3,41	107,9	3,2	114,7	93,9	106,8	6,93	115,3	3,31	104,7	3	107,5	90,57	103	6,08	101,2	2,9
	2014.2	A7	14	55,6	1,61	21,4	3,68	113	3,29	114	89,33	99	6,66	107	3,58	110	3,17	110	88,43	98	5,73	92	3,2
	2015.1	A8	14	50,3	1,62	19,2	3,51	107	3,02	104	85,9	95	5,27	85	3,29	100	2,88	100	87,75	97	4,94	79	6,3
	2015.2	A9	15	54,5	1,62	20,8	3,65	109	3,25	110	89,04	99	6	94	3,43	103	2,89	98	84,41	94	6,78	106	6,0
	2016.1	A10	16	57,6	1,64	21,4	3,47	99	3,19	103	91,89	103	7,27	110	3,36	96	2,27	97	86,11	96	6,37	96	3,5
3	2013.2	A1	25	76	1,76	24,5	3,12	58,5	2,93	65,7	93,79	111,6	5,99	61,9	2,58	48,4	2,39	53,6	92,48	110	5,98	61,8	17,3
	2014.1	A2	26	75	1,76	24,2	3,16	60	2,73	62	86,44	103	7,41	77	2,57	49	1,94	59	90,28	108	6,37	66	18,7
	2014.2	A3	26	73,9	1,76	23,9	3,13	59	2,65	60	84,47	101	7,01	73	2,63	50	2,36	53	89,51	107	5,95	62	16,0
	2015.1	A4	27	73,9	1,76	23,9	3,29	62	2,94	67	89,33	107	6,62	69	2,74	52	2,4	55	87,75	105	6,74	70	16,7
	2015.2	A5	27	75,2	1,76	24,3	3,39	64	2,87	65	84,68	101	7,32	76	2,75	52	2,41	55	87,7	105	6,65	69	18,9
	2016.1	A6	28	66,8	1,76	21,6	2,6	49	2,56	58	98,59	118	7,94	82	2,3	43	2,28	51	99,09	119	7,51	78	11,5

ID	Semestre	Idade	Peso	Altura	IMC	Sentado								Supino								Δ CVF (%)	
						CVF (L)	CVF (%)	VEF ₁ (L)	VEF ₁ (%)	VEF ₁ /CVF	VEF ₁ /CVF%	FEF _{max} (L/s)	FEF _{max} (%)	CVF (L)	CVF (%)	VEF ₁ (L)	VEF ₁ (%)	VEF ₁ /CVF	VEF ₁ /CVF%	FEF _{max} (L/s)	FEF _{max} (%)		
4	2013.1	A1	54	93,8	1,8	29,0	2,89	60,7	2,26	58,7	78,04	96,3	8,07	89,8	2,01	42,2	1,56	40,5	77,51	95,7	5,51	61,3	30,5
	2014.1	A3	55	95	1,8	29,3	2,9	61	1,93	65	80,46	102	8,23	91	2,17	46	1,59	41	73,35	93	6,2	69	25,2
	2015.1	A5	56	95,9	1,8	29,6	3,09	65	2,32	61	75,32	96	8,27	92	1,92	40	1,38	36	71,9	92	5,56	62	37,9
	2015.2	A6	56	95,9	1,8	29,6	3,27	69	2,42	63	74,15	94	8,74	97	1,94	41	1,28	33	65,82	84	4,92	55	40,7
	2016.1	A7	57	91,5	1,8	28,2	3,23	69	2,49	66	76,93	98	8,88	99	2,16	46	1,56	41	72,35	92	6,21	70	33,1
5	2013.1	A1	58	64,4	1,68	22,8	0,84	22,9	0,8	27	95,1	118	2,53	32,6	0,4	10,9	0,39	13,2	97,24	120,6	1,08	13,9	52,4
	2013.2	A2	58	64,4	1,68	22,8	1,14	31,1	1,09	36,8	95,87	118,9	3,55	45,7	0,44	12	0,41	13,9	92,95	115,3	1,65	21,2	62,4
	2014.1	A3	59	68	1,68	24,1	1,02	28	0,92	31	90,16	113	2,72	35	0,47	13	0,36	15	82,44	103	1,45	19	53,9
	2015.1	A5	60	69	1,68	24,4	1,09	30	0,96	33	87,88	111	2,57	33	0,35	10	0,32	11	91,44	115	1,76	23	67,9
	2015.2	A6	61	69	1,68	24,4	1,16	32	1,03	36	89,2	112	2,94	38	0,34	10	0,31	11	91,45	115	1,04	14	70,7
	2016.1	A7	62	67,7	1,68	24,0	1,09	31	0,91	32	83,36	105	2,44	32	0,36	10	0,32	11	89,87	113	1,35	18	67,0
6	2015.1	A1	63	60,6	1,61	23,4	2,21	77	1,72	75	78,13	100	4,42	79	1,29	45	1,02	44	79,22	101	2,08	37	41,6
	2015.2	A2	64	60	1,61	23,1	2,26	79	1,81	79	80,24	103	4,47	80	1,47	51	1,12	49	76,46	98	2,09	38	35,0
	2016.1	A3	65	55,6	1,61	21,4	2,29	80	1,9	84	83,28	107	4,13	75	1,42	50	1,08	48	75,87	98	2,6	47	38
7	2015.1	A1	33	68	1,6	26,6	2,05	61	1,73	60	84,44	98	4,02	64	1,04	31	0,76	27	73,48	86	2,48	39	49,3
	2015.2	A2	33	68	1,6	26,6	1,9	57	1,72	60	90,12	105	4,41	70	1,04	31	0,8	28	77,23	90	1,89	30	45,8

ID: Identificação do paciente; IMC: índice de massa corporal; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF₁/CVF: relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada; FEF_{max}: fluxo expiratório máximo; Δ CVF: diferença da capacidade vital forçada entre sentado e supino

Variáveis Funcionais Respiratórias: Manovacuometria e Pico e Fluxo de Tosse

ID	Semestre		PI _{max}		PE _{max}		PFT (L/min)
			(cmH ₂ O)	(%)	(cmH ₂ O)	(%)	
1	2011.1	A1	-	-	-	-	490
	2011.2	A2	-	-	-	-	480
	2012.1	A3	-	-	-	-	480
	2012.2	A4	-80	65	120	74	490
	2013.1	A5	-	-	-	-	470
	2014.2	A8	-120	100	120	75	500
	2015.1	A9	-110	92	120	75	510
	2015.2	A10	-100	84	110	69	510
	2016.1	A11	-100	85	130	82	550
	2	2011.2	A1	-	-	-	-
2012.1		A2	-	-	-	-	
2013.2		A5	-50	71	40	46	450
2014.2		A7	-70	98	40	44	390
2015.1		A8	-70	102	60	66	370
2015.2		A9	-50	70	50	52	430
2016.1		A10	-50	69	50	50	450
3	2013.2	A1	-80	69	80	51	400
	2014.1	A2	-60	52	50	32	460
	2014.2	A3	-75	65	60	38	430
	2015.1	A4	-70	61	110	71	420
	2015.2	A5	-60	53	110	71	450
	2016.1	A6	-50	44	100	65	460
4	2013.1	A1	-	-	-	-	490
	2014.1	A3	-	-	-	-	490
	2015.1	A5	-65	77	130	101	500
	2015.2	A6	-65	77	140	109	500
	2016.1	A7	-60	72	115	90	530
5	2013.1	A1	-	-	-	-	170
	2013.2	A2	-	-	-	-	210
	2014.1	A3	-	-	-	-	190
	2015.1	A5	-20	25	40	32	200
	2015.2	A6	-10	13	60	48	180
	2016.1	A7	-15	19	30	24	200
6	2015.1	A1	-60	84	40	44	200
	2015.2	A2	-50	70	50	54	270
	2016.1	A3	-50	71	70	76	310
7	2015.1	A1	-60	85	70	77	250
	2015.2	A2	-40	57	70	77	260

ID: identificação do paciente; PI_{max}: pressão inspiratória máxima; PE_{max}: pressão expiratória máxima; PFT: pico de fluxo de tosse.

APÊNDICE 3: Variáveis Funcionais Locomotoras

ID	Semestre		DTC6M		WGMS
			(m)	(%)	
1	2011.1	A1	500	77	0
	2011.2	A2	504	77	0
	2012.1	A3	493	76	0
	2012.2	A4	-	-	0
	2013.1	A5	542	84	0
	2014.2	A8	560	87	0
	2015.1	A9	589	92	0
	2015.2	A10	607	94	0
	2016.1	A11	610	95	0
	2	2011.2	A1	-	-
2012.1		A2	-	-	0
2013.2		A5	495	83	0
2014.2		A7	588	99	0
2015.1		A8	570	96	0
2015.2		A9	587	99	0
2016.1		A10	591	100	0
3		2013.2	A1	702	110
	2014.1	A2	696	109	0
	2014.2	A3	645	101	1
	2015.1	A4	646	102	1
	2015.2	A5	670	106	1
	2016.1	A6	657	104	1
4	2013.1	A1	376	64	2
	2014.1	A3	377	65	2
	2015.1	A5	377	65	2
	2015.2	A6	-	-	2
	2016.1	A7	390	67	2
5	2013.1	A1	180	31	6
	2013.2	A2	-	-	6
	2014.1	A3	200	36	6
	2015.1	A5	213	37	6
	2015.2	A6	-	-	6
	2016.1	A7	180	32	6
6	2015.1	A1	97	19	6
	2015.2	A2	39	8	6
	2016.1	A3	49	10	6
7	2015.1	A1	201	36	6
	2015.2	A2	168	30	6

ID: identificação do paciente; DTC6M: distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos; WGMS: escala de Walton Gardner Medwin.

APÊNDICE 4: Qualidade de Vida – Questionário SF 36: Resultados Individuais

ID	Semestre	Escore Bruto								Escore Normalizado								PCS	MCS	
		CF	AF	D	SG	V	AS	AE	SM	CF	AF	D	SG	V	AS	AE	SM			
1	2011.1	A1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2011.2	A2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2012.1	A3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2012.2	A4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2013.1	A5	90	100	72	45	75	87,5	100	84	52,9	56,2	50,8	38,2	58,5	51,7	55,3	55,0	48,9	55,9
	2014.2	A8	95	100	85	37	55	75	33,3	48	55,0	56,2	56,3	34,5	49,1	46,3	34,3	34,5	58,9	32,1
	2015.1	A9	90	100	84	37	75	87,5	100	72	52,9	56,2	55,9	34,5	58,5	51,7	55,3	48,2	51,1	52,1
	2015.2	A10	90	100	84	42	70	100	100	68	52,9	56,2	55,9	36,8	56,2	57,1	55,3	45,9	52,0	51,9
	2016.1	A11	100	100	84	47	60	87,5	66,7	68	57,1	56,2	55,9	39,2	51,4	51,7	44,8	45,9	56,3	43,7
	2	2011.2	A1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2012.1		A2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2013.2		A5	95	100	72	77	75	100	100	88	55,0	56,2	50,8	53,2	58,5	57,1	55,3	57,3	52,9	57,7
2014.2		A7	70	100	61	45	55	100	100	92	44,6	56,2	46,0	38,2	49,1	57,1	55,3	59,5	42,5	59,7
2015.1		A8	65	100	61	22	65	100	100	88	42,5	56,2	46,0	27,5	53,8	57,1	55,3	57,3	39,5	60,4
2015.2		A9	65	100	61	22	65	100	100	88	42,5	56,2	46,0	27,5	53,8	57,1	55,3	57,3	39,5	60,4
2016.1		A10	75	100	72	42	65	87,5	100	76	46,7	56,2	50,8	36,8	53,8	51,7	55,3	50,4	46,7	54,0
3	2013.2	A1	70	100	61	47	75	87,5	100	84	44,6	56,2	46,0	39,2	58,5	51,7	55,3	55,0	44,0	58,2
	2014.1	A2	75	50	62	37	65	75	100	80	46,7	42,1	46,5	34,5	53,8	46,3	55,3	52,7	39,3	55,9
	2014.2	A3	75	100	41	32	70	100	100	80	46,7	56,2	37,5	32,2	56,2	57,1	55,3	52,7	40,8	58,5
	2015.1	A4	60	100	84	32	55	100	100	80	40,4	56,2	55,9	32,2	49,1	57,1	55,3	52,7	43,8	56,5
	2015.2	A5	55	100	74	47	60	100	100	80	38,3	56,2	51,6	39,2	51,4	57,1	55,3	52,7	43,4	57,8
	2016.1	A6	70	100	74	47	65	87,5	100	72	44,6	56,2	51,6	39,2	53,8	51,7	55,3	48,2	47,2	53,3

ID	Semestre	Escore Bruto									Escore Normalizado								PCS	MCS
		CF	AF	D	SG	V	AS	AE	SM	CF	AF	D	SG	V	AS	AE	SM			
4	2013.1	A1	30	75	62	52	45	75	66,7	56	27,8	49,2	46,5	41,5	44,3	46,3	44,8	39,1	40,3	45,8
	2014.1	A3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2015.1	A5	35	75	51	72	40	87,5	100	56	29,9	49,2	41,8	50,9	42,0	51,7	55,3	39,1	39,9	51,1
	2015.2	A6	35	25	62	47	55	75	100	76	29,9	35,0	46,5	39,2	49,1	46,3	55,3	50,4	31,3	58,3
	2016.1	A7	50	50	62	47	50	37,5	66,7	44	36,2	42,1	46,5	39,2	46,7	30,0	44,8	32,3	42,5	37,6
5	2013.1	A1	5	0	31	25	30	25	66,7	76	17,3	28,0	33,2	28,9	37,2	24,6	44,8	50,4	18,5	50,3
	2013.2	A2	15	25	52	57	45	37,5	100	64	21,5	35,0	42,2	43,9	44,3	30,0	55,3	43,6	29,0	51,8
	2014.1	A3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2015.1	A5	15	0	62	35	50	50	66,7	68	21,5	28,0	46,5	33,6	46,7	35,4	44,8	45,9	26,9	50,9
	2015.2	A6	20	0	51	35	40	62,5	0	84	23,6	28,0	41,8	33,6	42,0	40,9	23,7	55,0	28,1	46,5
	2016.1	A7	5	0	41	25	35	25	100	72	17,3	28,0	37,5	28,9	39,6	24,6	55,3	48,2	18,4	53,9
6	2015.1	A1	0	0	10	27	15	0	66,7	48	15,2	28,0	24,2	29,8	30,1	13,7	44,8	34,5	18,4	39,4
	2015.2	A2	15	0	20	57	50	50	0	44	21,5	28,0	28,5	43,9	46,7	35,4	23,7	32,3	30,8	36,8
	2016.1	A3	10	25	51	67	60	50	100	60	19,4	35,0	41,8	48,5	51,4	35,4	55,3	41,4	29,8	54,2
7	2015.1	A1	10	0	31	72	20	25	0	32	19,4	28,0	33,2	50,9	32,5	24,6	23,7	25,5	34,3	27,1
	2015.2	A2	5	0	20	57	45	12,5	66,7	36	17,3	28,0	28,5	43,9	44,3	19,1	44,8	27,7	26,0	39,7

CF: capacidade funcional. AF: limitação por aspectos físicos; D: dor; SG: estado geral de saúde; V: vitalidade; AS: aspectos sociais; AE: limitação por aspectos emocionais; SM: saúde mental; PCS: componente físico sumário; MCS: componente mental sumário

APÊNDICE 5: Artigo 1

Este artigo foi aprovado no presente formato para publicação pelo **Jornal Brasileiro de Pneumologia** em setembro de 2016.

Manifestações respiratórias na Doença de Pompe Tardia em uma
série de casos brasileiros

*Respiratory manifestations of Late Onset Pompe Disease in a
Brazilian case series*

Resumo

Objetivo: Descrever a função respiratória em uma serie de casos de pacientes com doença de Pompe de início tardio após o diagnóstico definitivo e antes do início do tratamento através da terapia de reposição enzimática

Métodos: Estudo transversal em pacientes com diagnóstico molecular de doença de Pompe de início tardio. As informações analisadas incluíram idade no início dos sintomas e no diagnóstico, tipo de sintoma inicial, tempo entre início dos sintomas e diagnóstico, CVF sentado e em supino, distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos e capacidade de locomoção. Análise por frequências, mediana, valor mínimo e valor máximo foram utilizados para a apresentação dos resultados.

Resultados: Foram incluídos 6 pacientes no estudo. A mediana do início dos sintomas foi aos 15 anos (13 - 50 anos), do diagnóstico aos 39,5 anos (10 - 63 anos), com atraso de 8 anos (0 - 45 anos) entre o início dos sintomas e confirmação diagnóstica. Sintomas motores de fraqueza muscular foram a manifestação inicial em todos os casos. A CVF sentado, supino e Δ CVF foram respectivamente 71% (22,9 - 104,6%), 58% (10,9 - 106,9%), 24,5% (-4,59 - 52,4%) do predito. A mediana da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos de 391,7m (97 - 702m).

Conclusões: O tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico parece longo. Sinais ou sintomas respiratórios não foram a manifestação inicial da doença, porém no momento do diagnóstico, 66,7% dos pacientes apresentaram redução da CVF sentado e em supino.

Descritores: Doença de depósito de glicogênio tipo II, Testes de função respiratória, Músculos respiratórios/patologia

Abstract

Objective: To describe respiratory function in a case series of Late Onset Pompe disease patients after definitive diagnoses and before enzyme replacement therapy.

Methods: Cross-sectional study in late onset Pompe disease patients with a definitive molecular diagnosis. Analyzed informations included age at onset of symptoms and definitive diagnosis, type of initial symptoms, delay between onset

of symptoms and diagnosis, sitting and supine FVC, 6 minute walk distance and locomotor ability. Analysis by frequency, median, minimum and maximum values were used for the presentation of results.

Results: 6 patients were included in the study. The median age at onset symptoms was 15 years old (13 – 50 years old), at diagnosis was 39,5 years old (10 – 64 years old) with a delay of 8 years (0 – 45 years). The motor muscle weakness was the first manifestations in all cases. Sitting, supine and Δ FVC were respectively 71% (22.9 - 104.6%), 58% (10.9 - 106.9%), 24.5% (-4.59 - 52.4%) of predicted. The median 6 minute walk distance was 391,7m (97 - 702m).

Conclusions: The time between the onset symptoms and diagnosis seems long. Respiratory signs or symptoms were not initial manifestation of the disease, but at diagnosis, 66.7% of patients had reduced sitting and supine FVC.

*Keywords: Glycogen Storage Disease Type II, Respiratory Function Tests
Respiratory Muscle/pathology*

INTRODUÇÃO

A Doença de Pompe (DP) também conhecida como Doença de Depósito de Glicogênio Tipo II é uma doença hereditária, autossômica recessiva causada por mutações no gene que codifica a enzima alfa glicosidase ácida (AGA), responsável pela degradação do glicogênio principalmente em nível muscular.

Informações relativas à incidência são pouco acuradas, devido a raridade, subdiagnóstico e distribuição étnica da doença. Dados norte-americanos estimam que a incidência combinada seja em torno de 1:40.000¹. Estudos mais recentes com base nos programas de triagem neonatal em Taiwan e Áustria revelam incidência mais elevadas, de aproximadamente 1:28.000^{2,3}. Na América Latina, apenas 88 pacientes foram registrados até 2012⁴. Dados brasileiros não estão disponíveis

A DP caracteriza-se pelo acúmulo lisossomal de glicogênio, principalmente na musculatura estriada esquelética e cardíaca, que inicia quando a atividade da enzima AGA cai abaixo do nível crítico de 30%. Classifica-se na forma infantil, a forma clássica com início dos sintomas antes do primeiro ano de vida, abrangendo aproximadamente 28% dos acometidos; e em tardia quando os sintomas aparecem após esse período, incluindo crianças, jovens e adultos. A progressão na forma tardia é mais lenta que na forma infantil, porém bastante variável. As manifestações clínicas e a gravidade da doença variam com a idade do início dos sintomas, taxa de progressão e extensão dos órgãos envolvidos⁵⁻⁷.

Até recentemente, o tratamento da DP era considerado apenas paliativo. Em 2006, o uso comercial da terapia de reposição enzimática (TRE) com a alfa glicosidade recombinante humana (alglucosidade alfa - Myozyme®, Genzyme, Cambridge, MA, USA) foi aprovado nos EUA e Europa, e em 2007 também no Brasil. O tratamento parece melhorar a função respiratória, locomotora e a sobrevida em ambas as formas da doença⁸⁻¹⁰.

A fraqueza muscular é o principal sintoma da forma tardia. Os músculos paravertebrais e proximais de membros inferiores costumam ser os primeiros a serem afetados, dificultando as atividades de vida diária e favorecendo as alterações posturais⁵. As consequências respiratórias da fraqueza muscular resultam em um distúrbio ventilatório restritivo com redução da capacidade vital (CV) acompanhada pela redução do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁). Inicialmente a respiração está comprometida apenas durante o sono, seguindo com hipoventilação também durante o dia. Há um prejuízo do mecanismo de tosse e *clearance* de vias aéreas, favorecendo infecções respiratórias recorrentes. A disfunção respiratória ocorrerá em aproximadamente 75% dos pacientes¹¹. Sem tratamento, espera-se uma redução anual da CVF de 1% até 4,6%^{5,12,13}. A falência respiratória é sua principal causa de morte¹⁴⁻¹⁶.

O predomínio da fraqueza diafragmática frente aos outros músculos respiratórios parece ser uma característica da DP^{17,18}. Nesse sentido, a utilização de métodos capazes de avaliar isoladamente a ação do diafragma pode ser útil para a descrição e monitorização do agravo. A mensuração da pressão transdiafragmática é o padrão ouro para o diagnóstico de disfunção diafragmática, porém outros métodos mais simples, como a medida de CVF na

posição supina e a diferença entre posição sentada e supina também estão descritos e são recomendados para o acompanhamento clínico da DP^{16,19-21}.

No momento, pouco se conhece sobre as manifestações pulmonares dos pacientes com DP no Brasil, contribuindo para a dificuldade no manejo dessa população. O objetivo desse estudo foi caracterizar o perfil dos pacientes com Doença de Pompe e descrever a função respiratória em uma série de casos de pacientes brasileiros acompanhados em um centro de referência em doenças raras após o diagnóstico e antes do início do tratamento medicamento através da TRE.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal com informações obtidas através da análise de prontuários dos pacientes com diagnóstico molecular de Doença de Pompe de início tardio e acompanhados pelo Centro de Genética Médica do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira – Fiocruz (IFF – Rio de Janeiro), no período de 2010 a 2015. Informações sobre a história clínica e função respiratória referentes ao período após o diagnóstico e o início do tratamento medicamentoso com a TRE foram analisados. Como exclusão foi considerada a inexistência de informações acerca da função respiratória à época do diagnóstico. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IFF, como parte do Registro Internacional da Doença de Pompe.

A caracterização dos pacientes e história clínica foi baseada nas informações relativas ao sexo, tipo de mutação patogênica encontrada, idade do início dos sintomas, tipo de sintoma inicial (motor ou respiratório), idade do diagnóstico e tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico molecular definitivo. Os principais sintomas motores iniciais comumente relatados e descritos para a doença de Pompe e que foram buscados nos prontuários incluíram fraqueza muscular proximal de membros inferiores e/ou superiores, dificuldade para correr, subir escadas ou deambular, quedas frequentes, fraqueza muscular de tronco e escoliose. Os sintomas respiratórios compreenderam a ortopnéia, dispneia após exercício, dispneia em repouso e distúrbios respiratórios do sono²². Para complementar a caracterização da amostra, a função locomotora foi descrita através da escala de Walton Gardner-Medwin (WGM)²³, e da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (DTC6M). A WGM é uma escala de 0 a 10, que caracteriza a capacidade de locomoção atribuindo 0 quando todas as atividades são realizadas normalmente, até 10 quando há restrição completa ao leito. A DTC6M foi denotada em metros e em percentual do predito de acordo com as equações descritas por Iwama et al²⁴ e Priesnitz et al²⁵ para cada faixa etária.

As variáveis funcionais respiratórias de interesse incluíram a CVF na posição sentada e na posição em supina; VEF₁; VEF₁/CVF expressas através de percentual do predito²⁶; diferença da CVF entre sentado e supino (Δ CVF), calculado através da equação $|(CVF_{sent} - CVF_{sup})/CVF_{sent} \times 100|$; uso de suporte ventilatório mecânico (invasivo ou não invasivo) e presença de via aérea artificial. As medidas volumétricas foram realizadas utilizando o espirômetro *MasterScope*[®] (Jaeger, Hoenberg, Alemanha), de acordo com os critérios

estabelecidos pela *American Thoracic Society*²⁷. CVF maior ou igual a 80% foi considerada normal para a posição sentada.

Os dados foram analisados através de estatística descritiva utilizando o software SPSS v.20 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.). As variáveis nominais foram apresentadas utilizando a análise por frequências, e para as variáveis numéricas, a mediana e o valor mínimo e máximo.

RESULTADOS

Sete pacientes com DP de início tardio foram identificados. Todos eram acompanhados pelo IFF/Fiocruz na época do estudo. Apenas um paciente foi excluído por não possuir exame espirométrico referente ao período em questão. Os resultados individuais estão descritos nas tabelas 1 e 2. Dos pacientes incluídos 66,7% (N=4) foram do sexo masculino. Todos eram heterozigotos compostos para a mutação encontrada. A mutação intrônica c-32-13T>G estava presente em 100% dos casos, conhecida como sendo potencialmente leve, e a mutação *nonsense* c.2560C>T presente em 50% (N=3) dos casos, conhecida como muito grave²⁸.

A mediana do início dos sintomas foi aos 15 anos de idade (13 – 50 anos), estando a fraqueza muscular presente como sintoma inicial em todos os pacientes, exceto no paciente 2, que era assintomático no momento do

diagnóstico. Quedas frequentes, dificuldade para subir escadas, correr, ou realizar exercícios vigorosos foram relatadas. A mediana da idade do diagnóstico foi aos 39,5 anos (10 – 63 anos), sendo 2 adolescentes e 4 adultos de acordo com os critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde. A demora entre os primeiros sintomas e a confirmação diagnóstica de DP foi de 8 anos (0 – 45 anos), variando de 0 a 2 anos para os adolescentes e 4 a 45 anos para os adultos. Todos foram capazes de deambular, com WGM mínima de zero e máxima de 6, que representa deambulação apenas com auxílio. A mediana da DTC6M foi de 391,7 metros (97 – 702 metros), variando de 19 a 110% do predito.

Considerando a CVF sentado, 66,7% (N=4) dos pacientes apresentaram comprometimento do sistema respiratório no diagnóstico, com CVF menor que 80% e relação VEF_1/CVF normal, caracterizando um distúrbio ventilatório restritivo como esperado para as doenças neuromusculares. Apenas 1 paciente já fazia uso de suporte ventilatório mecânico não invasivo de forma intermitente, sendo este o que apresentou menor valor de CVF na posição sentada, supina e ΔCVF respectivamente (22,9%, 10,9% e 52,38%). Nenhum paciente fazia uso de suporte ventilatório invasivo ou havia sido traqueostomizado. A mediana da CVF sentada foi de 71% (22,9% - 104,6%), supino 58% (10,9 – 106,9%) e ΔCVF 24,5% (-4,59% – 52,4%), VEF_1 70,35% (27 – 106,8%) e VEF_1/CVF 102,4 (96,3 – 118). Estratificando por faixa etária, apenas os dois adolescentes apresentaram espirometria na faixa de normalidade.

Tabela 1: Descrição Geral

ID	SEXO	NASCIMENTO	MUTAÇÃO AGA		IDADE INÍCIO SINTOMAS	TIPO DE SINTOMA INICIAL	IDADE DIAGNÓSTICO MOLECULAR	TEMPO DE ATRASO NO DIAGNÓSTICO
		(ANO)	ALELO 1	ALELO 2	(ANOS)		(ANOS)	(ANOS)
1*	M	1992	c.-32-13T>G	c.2560C>T	15	Motor	17	2
2*	F	2000	c.-32-13T>G	c.2560C>T	-	Assintomático	10	-
3	M	1988	c.-32-13T>G	c.2646+2T>A	13	Motor	25	10
4**	M	1958	c.-32-13T>G	c.1912G>T	50	Motor	54	4
5**	M	1954	c.-32-13T>G	c.1912G>T	13	Motor	58	45
6	F	1951	c.2560C>T,	c.-32-13T>G	40	Motor	63	23

ID (identificação); F (sexo feminino); M (sexo masculino).

*Primeiro par de irmãos; **Segundo par de irmãos.

Tabela 2: Descrição Funcional

ID	CVF SENTADO	CVF SUPINO	Δ CVF	VEF ₁	VEF ₁ /CVF	SUPORTE		DTC6M	
	(%)	(%)				VENTILATÓRIO	WGM	(M)	(%)
1	104,6	94,4	9,72	106,8	100,7	Não	0	500	77
2	102,2	106,9	-4,59	105,7	104	Não	0	495	79
3	58,5	48,4	17,31	65,7	111,6	Não	1	702	110
4	60,7	42,2	30,45	58,7	96,3	Não	3	376	64
5	22,9	10,9	52,38	27	118	Sim	6	180	39
6	77	45	41,63	75	100	Não	6	97	19

ID (identificação); CVF (capacidade vital forçada); Δ CVF (queda da capacidade vital forçada de sentado para supino); VEF₁ (volume expiratório forçado no primeiro segundo); WGM (Escala Walton Gardner-Medwin); DTC6M (distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos).

DISCUSSÃO

A descrição das características da história clínica de nossos pacientes com DP foi semelhante as encontradas na literatura. O tipo de sintoma inicial foi predominantemente motor, a mediana da idade do diagnóstico foi aos 39,5 anos, com atraso entre os sintomas iniciais e o diagnóstico de 8 anos. Dados de Byrne et al¹⁶, obtidos através da análise do registro de pacientes com DP administrado pela *Genzyme Corporation*, revelaram predominância de sintomas motores, mediana da idade do diagnóstico aos 37,1 anos e atraso no diagnóstico de 4 anos. Esse atraso foi um pouco maior na análise feita por Kishnani et al²². A mediana da idade do início dos sintomas foi menor no nosso grupo (15 anos vs 28,8 anos).

A raridade da doença, a variabilidade da apresentação clínica, a sobreposição de sinais e sintomas com outras doenças neuromusculares e a dificuldade de acesso ao sistema de saúde fazem, em muitos casos, o tempo até o diagnóstico muito longo. O atraso no diagnóstico parece maior em indivíduos mais velhos, o que nos aponta para uma melhora no conhecimento da doença nos dias atuais^{16,22}. Considerando que pacientes mais jovens e menos acometidos apresentam resultados mais favoráveis à administração da TRE¹³, a importância do diagnóstico e início do tratamento precoce é evidente.

Atualmente, mais de 500 mutações já foram identificadas, com efeitos esperados variando de muito grave a não patogênico²⁸. A mutação mais frequente observada em nosso grupo também é a mais frequentemente relatada por outros autores^{16,29}. Entretanto o comportamento fenotípico não é explicado

exclusivamente pelo genótipo encontrado, especialmente na forma tardia da doença. Diferenças fenotípicas estão presentes mesmo em membros de uma mesma família, incluindo irmãos²⁹. Os casos [1 e 2] e [4 e 5], tratam de irmãos portadores da doença. Em ambos os casos, diferenças na apresentação e gravidade foram observadas. Contudo, o diagnóstico do irmão mais novo foi facilitado pela história familiar, possibilitando uma condição funcional melhor no momento do diagnóstico. Registros revelam que 32% dos pacientes com DP tardio tiveram um irmão com diagnóstico de DP¹⁶, dessa forma, acreditamos que o rastreamento familiar pode ser útil para identificação de pacientes assintomáticos e contribuir para um melhor prognóstico.

O acompanhamento da função respiratória em pacientes com doença de Pompe é imperativo^{6,7,20}. Em 2013, Ambrosino et al descreveram o manejo básico da disfunção respiratória na DP, incluindo avaliações periódicas a cada 3 a 12 meses de acordo com a velocidade de progressão da doença, com monitorização dos sinais e sintomas respiratórios, espirometria sentado e em supino, medida de pressão inspiratória máxima, pico de fluxo de tosse, análise dos gases sanguíneos e em alguns casos polissonografia e estudo da deglutição²¹. Outros consensos e diretrizes para o manejo da DP também apresentam recomendações semelhantes^{6,7,20,30}.

A fisiopatologia da insuficiência respiratória crônica nas doenças neuromusculares, inclui não só a fraqueza dos músculos respiratórios, mas também a alteração da complacência da parede torácica, do controle central respiratório e da deglutição, que por sua vez são responsáveis pela ineficácia da tosse, hipoventilação alveolar, deformidades torácicas, apneia do sono, atelectasias, hiper-reatividade de vias aéreas e pneumonias de repetição³¹.

Diferentemente de outras doenças neuromusculares onde a perda da capacidade de deambulação precede a insuficiência ventilatória^{5,17}, na doença de Pompe os sintomas respiratórios podem se manifestar precocemente, podendo ser o sintoma inicial em 8,5% dos casos⁴. Apesar do pequeno tamanho amostral, os resultados encontrados para a capacidade de locomoção e a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos comparados com os resultados espirométricos parecem corroborar com a hipótese de heterogeneidade no comprometimento dos sistemas respiratório e locomotor³². O paciente com maior distância percorrida já apresentava redução da CVF sentado, em supino e Δ CVF, e o paciente com a menor distância percorrida não apresentou o distúrbio ventilatório mais grave.

No nosso estudo, nenhum dos pacientes acompanhados apresentaram sintomas respiratórios como a primeira manifestação. Entretanto no diagnóstico, em 66,7% deles observamos sinais de comprometimento do sistema respiratório através da redução da CVF na posição sentado (CVF<80). Apesar da ausência de sintomas respiratórios como manifestação inicial da doença e do atraso entre o início dos sintomas e a primeira espirometria, não podemos excluir a existência de algum grau de comprometimento respiratório em fases bem iniciais da DP, porém sem ignorar que a idade e o tempo de doença sintomática parecem também contribuir com a piora dos achados funcionais. É possível que sintomas respiratórios mais brandos estivessem presentes, mas não tenham sido percebidos devido a sobreposição com sintomas motores mais proeminentes. Indagação e descrição padronizada dos sinais e sintomas encontrados, especialmente no início da apresentação da doença, podem facilitar o conhecimento e acompanhamento dos pacientes.

As medidas de força muscular respiratória através da P_Imax e P_Emax podem ter grande relevância na identificação do início do comprometimento dos músculos respiratórios, visto que sua alteração pode preceder a redução volumétrica identificada através da capacidade vital. Infelizmente em nosso grupo não foi encontrada essa informação nos registros de um dos pacientes, e dois não conseguiram realizar a manobra de forma aceitável e reproduzível. Assim, as medidas de P_Imax e P_Emax não puderam ser incluídas na análise, representando uma limitação do estudo.

A fraqueza diafragmática é uma disfunção característica da DP^{17,18}, sendo considerada a principal causa de distúrbios respiratórios durante o sono e de insuficiência respiratória³³. Prigent et al através da estimulação magnética do nervo frênico³⁴ e Wens et al através de ressonância magnética (RM)¹⁸ confirmaram o predomínio da fraqueza diafragmática frente aos músculos respiratórios torácicos na DP. O método mais acurado para a avaliação da função diafragmática é a mensuração da pressão transdiafragmática durante um esforço respiratório máximo, respiração espontânea ou através de estimulação magnética bilateral do nervo frênico. Estes testes tem a desvantagem de ser invasivo e pouco aceito pelos pacientes, principalmente quando precisa ser repetido várias vezes, tornando sua indicação limitada na prática clínica³⁵. De forma mais simples, a avaliação da fraqueza diafragmática pode ser inferida pela mensuração da CVF em supino e por sua diferença entre sentado e supino, apresentando forte correlação com a variação do diâmetro crânio-caudal observado através da RM^{18,36}. Indivíduos normais podem apresentar redução de CVF de sentado para supino de até 10%³⁷. Redução maior que 25% caracteriza fraqueza diafragmática com sensibilidade de 79% e especificidade

de 90%¹⁹. Em nossa amostra, 66,7% dos pacientes apresentaram $\Delta\text{CVF}>10\%$ e 50% deles $\Delta\text{CVF} >25\%$. Essa avaliação é recomendada para o diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com DP por ser um potencial marcador de gravidade da disfunção respiratória. A redução maior que 10% fortalece o diagnóstico de DP³⁰. Outros métodos também estão descritos para a avaliação diafragmática como a fluoroscopia, ultrassonografia, eletromiografia e pletismografia optoeletrônica³⁸, porém ainda com pouca utilização na prática clínica na DP.

A justificativa para o predomínio do acometimento diafragmático na disfunção respiratória ainda não está clara. Estudos em modelo animal sugerem que a lesão muscular pode estar associada à patologia dos motoneurônios espinhais, em especial do motoneurônio frênico, o que contribui para o déficit motor diafragmático mais acentuado^{17,39,40}.

Com a progressão da fraqueza muscular respiratória o uso do suporte ventilatório não invasivo tem sido indicado, auxiliando no controle da hipoventilação noturna, na síndrome da apneia do sono, na insuficiência respiratória aguda e crônica^{14,21}. Apenas 1 paciente do nosso grupo fazia uso desse recurso. Indicações específicas do momento de iniciar o uso de suporte ventilatório na DP não está descrito. Uso de recomendações para doenças neuromusculares em geral contribui nesse processo.

O acometimento do sistema respiratório estava presente em 66,7% dos pacientes, com disfunção diafragmática caracterizada pela $\Delta\text{CVF}>25\%$ em 50% do nosso grupo no momento do diagnóstico, sugerindo que mesmo não sendo a manifestação inicial, esta pode ocorrer precocemente em um número

significativo de casos. Mais estudos são necessários para o melhor entendimento desse acometimento, em especial da disfunção diafragmática. O perfil de sinais e sintomas utilizados por Llerena et al⁷ e Kishnani et al²², as recomendações inseridas no Registro Internacional da Doença de Pompe e o manejo respiratório proposto por Ambrosino et al²¹ podem ser de grande importância na abordagem dos pacientes com suspeita ou já diagnosticados com doença de Pompe.

REFERÊNCIAS

1. Martiniuk F, Chen A, Mack A, Arvanitopoulos E, Chen Y, Rom WN et al. Carrier Frequency for Glycogen Storage Disease Type II in New York and Estimates of Affected Individuals Born With the Disease. *Am J Med Genet.* 1998;79:69–72.
2. Chiang SC, Hwu WL, Lee NC, Hsu LW, Chien YH. Algorithm for Pompe disease newborn screening: results from the Taiwan screening program. *Mol Genet Metab.* 2012;106:281-6.
3. Mechtler TP, Stary S, Metz TF, De Jesu´s VR, Greber-Platzer S, Pollak A, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet.* 2012;379:335-41.
4. Kishnani PS, Amartino HM, Lindberg C, Miller TM, Wilson A, Keutzer J. Methods of diagnosis of patients with Pompe disease: Data from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab.* 2014 ;113:84-91.
5. van der Beek NAME, Vries JM, Hagemans MLC, Hop WCJ, Kroos MA, Wokke JHJ et al. Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a Nationwide prospective observational study. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7:88.

6. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2006;8:267-88.
7. Llerena JC, Horovitz DM, Marie SKN, Porta G, Giugliani R, Rojas MVM et al. The Brazilian consensus on the management of Pompe disease. *J Pediatr*. 2009;155(4) Suppl 2:S47-56.
8. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1396–1406.
9. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, van der Ploeg A, Clancy JP, et al. Early Treatment with Alglucosidase Alfa Prolongs Long Term Survival of Infants with Pompe Disease. *Pediatr Res*. 2009;66(3): 329–35.
10. GÜngör D, Kruijshaar ME, Plug I, D'Agostino RB, Hagemans MLC, van Doorn PA, et al. Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:49-55.
11. van der Beek NAME, van Capelle CI, van der Velden-van Etten KI, Hop WCJ, van den Berg B, Reuser AJJ, et al. Rate of progression and predictive factors for pulmonary outcome in children and adults with Pompe disease. *Mol Genet Metab*. 2011;104(1-2):129-36.
12. Wokke JH, Escolar DM, Pestronk A, et al. Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study. *Muscle Nerve*. 2008;38:1236–45.
13. de Vries JM, van der Beek NA, Hop WC, Karstens FP, Wokke JH, de Visser M et al. Effect of enzyme therapy and prognostic factors in 69 adults with Pompe disease: an open-label single-center study. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:73-82.

14. Mellies U, Lofaso F. Pompe Disease: A neuromuscular disease with respiratory muscle involvement. *Respir Med.* 2009;103:477-84.
15. Güngör D, de Vries JM, Hop WCJ, Reuser AJJ, van Doorn PA, van der Ploeg AT et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:34.
16. Byrne BJ, Kishnani PS, Case LE, Merlini L, Muller-Felber W, Prasad S, et al. Pompe disease: Design, methodology and early findings from Pompe Registry. *Mol Genet and Metab.* 2011;103:1-11.
17. Fuller DD, ElMallah MK, Smith BK, Corti M, Lawson LA, Falk DJ, Byrne, BJ. The respiratory neuromuscular system in Pompe disease. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013; 189: 241–249.
18. Wens SC, Ciet P, Perez-Rovira A, Logie K, Salamon E, Wielopolski P, et al. Lung MRI and impairment of diaphragmatic function in Pompe disease. *BMC Pulm Med.* 2015;15:54.
19. Fromageot C, Lofaso F, Annane D, Falaize L, Lejaille M, Clair B, et al. Supine Fall in Lung Volumes in the Assessment of Diaphragmatic Weakness in Neuromuscular Disorders. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001; 82:123-8.
20. Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT, Wolfe GI, Han JJ, Barohn RJ et al. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve.* 2012;45:319-33.
21. Ambrosino N, Confalonieri M, Crescimanno G, Vienello A, Vitacca M. The role of respiratory management of Pompe disease. *Respir Med.* 2013;107(8):1124-32.
22. Kishnani PS, Amartino HM, Lindberg C, Miller TM, Wilson A, Keutzer J. Timing of diagnosis of patients with Pompe Disease: data from Pompe Registry. *Am J Med Genet Part A.* 2013;161A:2431-43.

23. Gardner-Medwin D, Walton JN. The clinical examination of voluntary muscles, in: J.N. Walton (Ed.), Disorders of Voluntary Muscles, 3rd ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, Scotland, 1974, pp. 517–560.
24. Iwama AM, Andrade GN, Shima P, Tanni SE, Godoy I, Dourado VZ. The six-minute walk test and body weight-walk distance product in health Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res.* 2009;42(11):1080-5.
25. Priesnitz CV, Rodrigues GH, Stumpf CS, Viapiana G, Cabral CP, Stein RT, et al. Reference value for the 6-min walk test in health children aged 6-12 years. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44:1174-9.
26. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, et al. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis.* 1983;127:725–34.
27. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardization of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
28. Erasmus MC [homepage on the internet]. Pompe Center: Molecular aspects [acesso em 12 dez 2015]. www.pompecenter.nl.
29. Kross M, Hoogeveen-Westerveld M, van der Ploeg A, Reuser AJJ. The genotype phenotype correlation in Pompe disease. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2012;160C:59-68.
30. American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Diagnostic criteria for late-onset (childhood na adult) Pompe disease. *Muscle Nerve.* 2009;40(1):149-60.
31. Khatwa UA, Dy FJ. Pulmonary manifestations of neuromuscular diseases. *Indian J Pediatr.* 2015;82(9):841-51.

32. Pellegrini N, Laforet P, Orlikowski D, et al. Respiratory insufficiency and limb muscle weakness in adults with Pompe's disease. *Eur Respir J*. 2005;26:1024–31.
33. Mellies U, Ragette R, Schwake C, Baethmann M, Voit T, Teschler H. Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency. *Neurology*. 2001;57:1290-5.
34. Prigent H, Orlikowski D, Laforet P, Letilly N, Falaize L, Pellegrini N, et al. Supine volume drop and diaphragmatic function in adults with Pompe disease. *Eur Respir J*. 2012;39:1545–6.
35. Meric H, Falaize L, Pradon D, Orlikowski D, Prigent H, Lofaso F. 3D analysis of the chest wall motion for monitoring late-onset Pompe disease patients. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:146-52.
36. Gaeta M, Musumeci O, Mondello S, Ruggeri P, Montagnese F, Cucinotta M, et al. Clinical and pathophysiological clues of respiratory dysfunction in late-onset Pompe disease: New insights from a comparative study by MRI and respiratory function assessment. *Neuromuscul Disord*. 2015;25(11):852-8.
37. Allen SM, Hunt B, Green M. Fall in vital capacity with posture. *Br J Dis Chest*. 1985;79:267-71.
38. Boon AJ, Gorman C. Ultrasound in the assessment of respiration. *J Clin Neurophysiol*. 2016;33:112-9.
39. DeRuisseau, L.R., Fuller, D.D., Qiu, K., DeRuisseau, K.C., Donnelly Jr., W.H., Mah, C., Reier, P.J., Byrne, B.J. Neural deficits contribute to respiratory insufficiency in Pompe disease. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 2009;106:9419–24.

40. 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.