



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

ANDRÉA DA NÓBREGA CIRINO NOGUEIRA

**CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, GENÉTICAS, FENOTÍPICAS, OTORAS,
FUNCIONAIS, RESPIRATÓRIAS, DE QUALIDADE DE VIDA E RESPOSTAS À
TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA DOS PACIENTES COM DIAGNÓSTICO
DE DOENÇA DE POMPE DE INÍCIO TARDIO NO ESTADO DO CEARÁ**

FORTALEZA

2017

ANDRÉA DA NÓBREGA CIRINO NOGUEIRA

**CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, GENÉTICAS, FENOTÍPICAS, OTORAS,
FUNCIONAIS, RESPIRATÓRIAS, DE QUALIDADE DE VIDA E RESPOSTAS À
TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA DOS PACIENTES COM DIAGNÓSTICO
DE DOENÇA DE POMPE DE INÍCIO TARDIO NO ESTADO DO CEARÁ**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Alcantara Holanda

FORTALEZA

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- N71c Nogueira, Andréa da Nóbrega Cirino.
Características demográficas, genéticas, fenotípicas, motoras, funcionais, respiratórias, de qualidade de vida e respostas à terapia de reposição enzimática dos pacientes com diagnóstico de Doença de Pompe de início tardio no Estado do Ceará / Andréa da Nóbrega Cirino Nogueira. – 2017.
208 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2017.
Orientação: Prof. Dr. Marcelo Alcantara Holanda.
1. Doença de Pompe. 2. Avaliação. 3. Doença de depósito de glicogênio. 4. Diafragma. I. Título.
CDD 615.1
-

ANDRÉA DA NÓBREGA CIRINO NOGUEIRA

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, GENÉTICAS, FENOTÍPICAS, OTORAS,
FUNCIONAIS, RESPIRATÓRIAS, DE QUALIDADE DE VIDA E RESPOSTAS À
TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA DOS PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE
DOENÇA DE POMPE DE INÍCIO TARDIO NO ESTADO DO CEARÁ

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Aprovada em: 29 / 06 / 2017.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcelo Alcantara Holanda (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Bruno do Valle Pinheiro
Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)

Prof. Dr. Armênio Aguiar dos Santos
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Pedro Felipe Carvalhede de Bruin
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Pedro Marcos Gomes Soares
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Carlos Roberto Martins Rodrigues Sobrinho
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus.

Aos meus pais Danúcio (*in memoriam*) e Adenilce.

Ao meu esposo, Pedro, por ter compartilhado comigo momentos decisivos da minha vida acadêmica, apoiando e incentivando, em busca de um ideal que agora se concretiza na forma desse trabalho.

Às minhas irmãs, Mara, Nice e Bruna, pela compreensão e paciência em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

Ao PROF. DR. MARCELO ALCANTARA HOLANDA, pela valiosa orientação e por ter, sabiamente permitido, que eu trilhasse as dificuldades inevitáveis desse caminho. Saio transformada dessa empreitada. Obrigada!

Ao PROF. DR. CARLOS ROBERTO MARTINS RODRIGUES SOBRINHO por acreditar em meu trabalho, pelas oportunidades, amizade, apoio e incentivo.

Ao PROF. DR. MIGUEL ÂNGELO NOBRE E SOUZA, pela paciência, disponibilidade, apoio, orientação e por ter aberto as portas do Laboratório de Gastroenterologia para nós.

Ao PROF. DR. VASCO PINHEIRO DIÓGENES BASTOS, meu grande mestre, conselheiro, amigo, espelho na profissão, pelo apoio e incentivo constante.

Aos PROFESSORES DOUTORES BRUNO DO VALLE PINHEIRO, ARMÊNIO AGUIAR DOS SANTOS, PEDRO FELIPE DE CARVALHEDO BRUIN e PEDRO MARCOS GOMES SOARES que gentilmente aceitaram o convite para participar da banca examinadora desta Tese.

Às amigas PATRÍCIA CARVALHO BEZERRA, JOSIRE VITORINO LIMA, JULIETE VAZ FERREIRA e TANILA AGUIAR ANDRADE COUTINHO, do Laboratório de Gastroenterologia da FMUFC, pela generosidade, disponibilidade e colaboração na coleta dos dados.

À DRA. EANES DELGADO BARROS PEREIRA, sempre dedicada, acudiu-me com sua disponibilidade e competência profissional. Agradeço pela prontidão e valiosa colaboração na análise estatística.

À DRA. ISABELA THOMAZ TAKAKURA GUEDES e ANA GARDÊNIA P. FARIAS pela ajuda na realização dos exames ecocardiográficos (do projeto anterior), pela amizade, ensinamentos e incentivo.

Um agradecimento especial ao PROF. DR. OTONI CARDOSO DO VALE (*in memoriam*), pelos valiosos ensinamentos e pelo incentivo constante ao conhecimento. Obrigada pela oportunidade de trabalhar ao seu lado, compartilhando sua sabedoria, dedicação e disciplina.

À LIÉGINA SILVEIRA MARINHO pela amizade fraterna e pelo envolvimento em todos os momentos desse estudo. Desde as avaliações da função pulmonar à mágica dos experimentos na Cardiologia.

Aos amigos especiais SORAYA MARIA DO NASCIMENTO REBOUÇAS VIANA, RAQUEL PINTO SALES, WEDLA LOURDES REBOUÇAS MATOS e CARLOS HENRIQUE CAMPOS LOPES REIS, pelo apoio e incentivo constante.

Às colegas do Laboratório da Respiração (RESPLAB), RENATA DOS SANTOS VASCONCELOS, NANCY DELMA SILVA VEJA CANJURA SOUSA, JULIANA ARCANJO LINO, LUIZA GABRIELA DE CARVALHO GOMES FROTA pela amizade, solidariedade, ajuda e por terem dividido angústias e somado conhecimento.

Aos funcionários do Serviço de Pneumologia, Cardiologia e Radiologia do HUWC/UFC, pela solicitude na realização dos exames.

Ao estatístico do Setor de Ensino dos Hospitais Universitários da Universidade Federal do Ceará, ANTÔNIO BRAZIL VIANA JÚNIOR pela paciência e contribuição na análise dos dados.

Às “amigas para sempre”, SUZY MARIA MONTENEGRO PONTE, GERMANA MESQUITA MAGALHÃES, MARIA DO SOCORRO QUINTINO FARIAS e ESTHER STUDART DA FONSECA meu muito obrigada.

Aos colegas da Estácio, em especial às professoras LIANA ROCHA PRAÇA, ADRIANA PONTE CARNEIRO DE MATOS, PATRÍCIA XAVIER LIMA GOMES E GEÓRGIA GUIMARÃES DE BARROS.

Aos meus alunos, pela paciência, carinho, incentivo e compreensão nos momentos em que estive ausente.

Às secretárias do departamento de Ciências Médicas, IVONE MARY FONTENELE DE SOUZA e RITA DE CÁSSIA DE ALMEIDA ANTUNES pela presteza, atenção e disponibilidade durante todo o curso de Doutorado.

E, especialmente, aos pacientes deste Estudo, pela grande vontade de melhorar seu estado de saúde, pela confiança, paciência, gentilezas... SEREI ETERNAMENTE GRATA.

“Mesmo quando tudo parece desabar, cabe a mim decidir entre rir e chorar, ir ou ficar, desistir ou lutar, porque descobri, no caminho incerto da vida, que o mais importante é o decidir”.

(Cora Coralina)

RESUMO

A Doença de Pompe de Início Tardio (DPIT) é a variante juvenil-adulta de uma doença autossômica recessiva rara causada por uma deficiência da enzima α -glicosidase (GAA), que se caracteriza pelo acúmulo de glicogênio nas células musculares do organismo. Há uma grande variação do seu espectro clínico, desde a idade do início dos sintomas, à taxa de progressão da doença e diferentes fenótipos. O comprometimento respiratório pode ser a primeira manifestação da doença e apresenta uma elevada incidência, sendo a causa principal de óbito. Neste contexto, o envolvimento diafragmático é o aspecto mais importante. A realização de estudos para avaliar os aspectos fenotípicos gerais e suas inter-relações com a força diafragmática em indivíduos com DPIT ainda é incipiente no mundo, especialmente no Brasil.

OBJETIVOS: descrever as características demográficas, genéticas, fenotípicas, funcionais e de QV dos pacientes com diagnóstico de DPIT do Estado do Ceará; estabelecer correlações entre essas variáveis com a força diafragmática; analisar a evolução de parâmetros clínicos, funcionais e de QV, e particularmente, a resposta à TRE, ao longo de 20 a 25 meses de seguimento ambulatorial. **MÉTODO:** Tratou-se de um estudo de coorte, prospectivo, descritivo e observacional em humanos. O estudo foi realizado nos Laboratórios da Respiração e de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina, e no Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará, no período de abril de 2015 a maio de 2017. A população foi composta por cinco pacientes com diagnóstico molecular confirmado de DPIT com indicação de TRE no Estado do Ceará. Foram incluídos pacientes adultos, maiores de 18 anos, de ambos os gêneros. Foram realizadas dosagens de marcadores de lesão muscular e bioquímica no sangue; avaliação e quantificação da infiltração gordurosa da musculatura esquelética através do exame de ressonância nuclear magnética (RNM); avaliação da função respiratória (espirometria) e das pressões respiratórias máximas, nas posições sentada e deitada; radiografia de tórax; avaliação da espessura diafragmática, através de exame de RNM e tomografia computadorizada do tórax de alta resolução (TCAR), da força muscular periférica de preensão palmar, do sono, da qualidade de vida (QV), da Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF) e da evolução funcional (Teste de caminhada de seis minutos - TC6); com acompanhamento ambulatorial e monitoramento da TRE dos pacientes. A força diafragmática foi medida através da determinação da Pressão transdiafragmática (Pdi), utilizando a técnica de Manometria Esofágica de Alta-Resolução (MEAR) na respiração calma e durante manobra de hiperventilação voluntária. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa institucional e sob parecer nº 1.867.794. **RESULTADOS:** a média da idade de início dos

sintomas foi de 30 anos, variando de 26 a 45 anos. O tipo de sintoma inicial foi motor, seguido de respiratório, sendo este último a manifestação mais relevante em 2 dos 5 pacientes, incluindo a necessidade de suporte ventilatório não invasivo noturno. Nos exames laboratoriais, observou-se, na maioria dos casos, aumento das enzimas hepáticas, aumento da creatinofosfoquinase e hipercolesterolemia. As manifestações clínicas mais frequentes foram fadiga, dificuldade de deambular, intolerância ao exercício e dispneia. Dois dos cinco pacientes apresentavam clinicamente movimento respiratório paradoxal. As manifestações musculoesqueléticas incluíram alterações posturais, escoliose, cifose e lordose, além da dificuldade de realizar atividades contra a gravidade, desde levantar a partir da posição deitada e sentada, agachar-se e pegar objetos no chão. Nos exames de imagem de RNM foi observada atrofia das musculaturas paravertebral, da coxa e da língua, associadas à degeneração gordurosa. Todos os pacientes apresentaram comprometimento do sistema respiratório, com redução da CVF < 80% do previsto. Foi observada importante redução na espessura diafragmática nos exames de imagem em todos os pacientes. A Pdi se mostrou reduzida e se correlacionou de modo inverso à variação da CVF e do VEF₁ nas posições sentada - deitada, ao PFE, ao IMC, à espessura do diafragma, à PEmax, à diferença da PEmax sentada - deitada e a escores de QV (componentes físico e mental sumarizados, capacidade funcional, dor e saúde mental). A CIF mostrou funcionalidade comprometida nos aspectos Função corporal, Atividade e Participação. Os pacientes apresentaram diferentes níveis de incapacidade que comprometeram o trabalho, a produtividade, os papéis sociais e familiares. Durante o seguimento ambulatorial, verificou-se redução significativa da distância percorrida no TC6', mas, ao mesmo tempo, aumento dos escores dos domínios de aspectos sociais e de saúde mental do questionário de QV. **CONCLUSÕES:** em geral, as características descritas não diferiram dos dados publicados na literatura até a presente data. Verificou-se correlação inversa entre a medida da Pdi e alguns parâmetros de função pulmonar, e a QV e correlação direta com a espessura do diafragma. Houve redução significativa da distância percorrida no TC6' e melhora dos escores dos domínios de saúde mental e aspectos sociais do questionário de QV. Pela complexidade da apresentação da DPIT e a diversidade de problemas na atividade humana decorrentes, faz-se necessário que intervenções no campo da recuperação funcional tenham uma abordagem multidisciplinar de modo a garantir sua efetividade.

Palavras-chave: Doença de Pompe. Avaliação. Doença de depósito de glicogênio. Diafragma.

ABSTRACT

Late-Onset Pompe Disease (DPIT) is the juvenile-adult variant of an autosomal recessive disease caused by a deficiency of the α -glycosidase (GAA) enzyme, which is characterized by the accumulation of glycogen in the body's muscle cells. There is a wide variation in its clinical spectrum, from the age of onset of symptoms to the rate of disease progression and different phenotypes. Respiratory symptom may be the first manifestation of the disease and presents a high incidence, being the main cause of death. In this context, diaphragmatic involvement is the most important aspect. The realization of studies to evaluate the general phenotypic aspects and their interrelationships with the diaphragmatic force in individuals with LOPD is still incipient in the world, especially in Brazil. OBJECTIVES: to describe the demographic, genetic, phenotypic, functional and quality of life characteristics of patients diagnosed with LOPD of the State of Ceará; To establish correlations between these variables with the patients' diaphragmatic strength; To describe the evolution of clinical, functional and QOL parameters, and in particular, the response to ERT during 20 to 25 months of outpatient follow-up. METHOD: This was a prospective, descriptive and observational cohort study in humans. The study was carried out in the Respiration and Gastroenterology Laboratories of the Faculty of Medicine and the Walter Cantídio University Hospital of the Federal University of Ceará, from April 2015 to May 2017. The population was composed of five patients with confirmed molecular diagnosis of LOPD with indication of ERT in the State of Ceará. Adult patients, older than 18 years of age, of both genders were included. Dosages of muscle and biochemical lesion markers were performed in the blood; Evaluation and quantification of fatty infiltration of the skeletal muscle through nuclear magnetic resonance (MRI) examination; Assessment of respiratory function (spirometry) and maximal respiratory pressures, in the sitting and lying positions; chest X-ray; Evaluation of the thickness and strength of the diaphragm, through examination of MRI and high resolution chest computed tomography (HRCT), peripheral muscle strength of palmar, sleep, quality of life (QoL), International Classification of Functionality (IFC) and functional evolution (six-minute walk test - 6MWT); With outpatient follow-up and monitoring of patients' ERT. The diaphragmatic force was measured by the determination of transdiaphragmatic pressure (Pdi), using the high resolution esophageal manometry technique (MEAR) in calm breathing and during voluntary hyperventilation maneuver. The study approved by the Research Ethics Committee according to resolution 466/2012 of the National Health Council under opinion nº 1.867.794. RESULTS: the mean age at onset of symptoms was 30 years, ranging from 26 to 45 years. The type of initial symptom

was motor, followed by respiratory, the latter being the most relevant manifestation in 2 of the 5 patients, including the need for non-invasive nocturnal ventilatory support. In laboratory tests, hepatic enzymes, creatine phosphokinase increase and hypercholesterolemia were observed in most cases. The most frequent clinical manifestations were fatigue, difficulty in walking, intolerance to exercise and dyspnea. Two of the five patients presented with paradoxical respiratory movement. Musculoskeletal manifestations included postural changes, scoliosis, kyphosis and lordosis, and the difficulty of performing activities against gravity, from getting up from lying down and sitting down, crouching and picking up objects on the floor. In the MRI imaging studies, atrophy of the paravertebral, thigh and tongue musculature associated with the degeneration. All patients had respiratory system impairment, with FVC <80% reduction predicted. An important reduction in diaphragmatic thickness was observed in the imaging examinations in all patients. The Pdi was reduced and correlated inversely with the variation of FVC and FEV₁ in seated position, PEF, BMI, diaphragm thickness, PEmax, the difference of sitting PEmax and QV Physical and mental health, functional capacity, pain and mental health). The IFC showed functionality compromised in the aspects Body function, Activity and Participation. Patients presented different levels of disability that compromised work, productivity, social and family roles. During the 20-month outpatient follow-up, there was a significant reduction in the distance walked on the 6MWT, but at the same time, an increase in the social and mental health scores of the QOL questionnaire. CONCLUSIONS: In general, the described characteristics of the patients did not differ from those published in the literature up to the present date. There was an inverse correlation between Pdi measurement and pulmonary function, diaphragm thickness and QV. There was a significant reduction in the distance covered in the 6MWT and improvement in the scores of mental health components and social aspects of the QOL questionnaire. Due to the diversity of human activity problems deriving from DPIT, it is necessary that the interventions in the field of functional recovery have a multidisciplinary approach, in order to guarantee their effectiveness.

Keywords: Pompe disease. Evaluation. Glycogen deposition disease. Diaphragm.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Padrão de herança autossômica recessiva	39
Figura 2	– Fisiopatologia da doença de Pompe	43
Figura 3	– Interação entre os componentes da CIF	49
Figura 4	– Registro das pressões respiratórias máximas	60
Figura 5	– Figura demonstrando a metodologia utilizada na avaliação da espessura do diafragma.....	61
Figura 6	– Protocolo do Exame de Manometria Gastroesofágica de Alta Resolução.....	62
Figura 7	– Print screen de um registro representativo da técnica de Manometria Gastroesofágica de Alta Resolução utilizando um sistema de alta resolução com sensores do estado sólido, composto pelos módulos Mano Scan, modelo A200 e A120 e pelo cateter de Manometria (SierraScientificInstruments ®, Los Angeles, L.A., USA) em um paciente com DPIT (paciente “4)	63
Figura 8	– Conceito da medida da Pressão Transdiafragmática (Pdi)	64
Figura 9	– Dinamômetro hidráulico manual, SH5001 (SAEHAN Corporation, Korea)....	65
Figura 10	– Pesquisa do Sinal de Gower na paciente “1” com DPIT	78
Figura 11	– Pesquisa do Sinal de Gower na paciente “2” com DPIT.....	79
Figura 12	– Pesquisa do Sinal de Gower no paciente “3” com DPIT.....	80
Figura 13	– Pesquisa do Sinal de Gower no paciente “4” com DPIT.....	81
Figura 14	– Pesquisa do Sinal de Gower no paciente “5” com DPIT.....	82
Figura 15	– Pesquisa da discinesia da Escápula nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará	83
Figura 16	- Alteração postural de pacientes com DPIT.....	83
Figura 17	Movimento de respiração paradoxal no paciente “4” com DPIT.....	84
Figura 18	Movimento de respiração paradoxal no paciente “5” com DPIT.....	84

Figura 19 – Exame de Biópsia do músculo quadríceps femoral direito da paciente “1” com DPIT	87
Figura 20 – Exame de Biópsia do músculo quadríceps femoral direito da paciente “4” com DPIT	87
Figura 21 – Imagem representativa de exame de RNM da musculatura paravertebral do paciente “1” com DPIT. Coluna lombar, sequência axial T1 e T2, demonstrando musculatura paravertebral posterior # atrofica (Goutallier 3) e músculo psoas * com atrofia (Goutallier 3).	90
Figura 22 – Imagem representativa de exame de RNM da musculatura paravertebral da paciente “2” com DPIT. Coluna lombar, sequência axial T1 e T2, demonstrando atrofia da musculatura paravertebral posterior # (Goutallier 2) e músculos psoas * normais (Goutallier 0)	90
Figura 23 – Imagem representativa de exame de RNM da musculatura paravertebral do paciente “3” com DPIT. Coluna lombar, sequência axial T1 e T2, demonstrando musculatura paravertebral posterior # normal (Goutallier 0) e músculo psoas * com atrofia (Goutallier 3)	91
Figura 24 – Imagem representativa de exame de RNM da musculatura paravertebral do paciente “4” com DPIT. Coluna lombar, sequência axial T1 e T2, evidenciando acentuada atrofia com liposs substituição da musculatura paravertebral posterior # (Goutallier 4) e músculo psoas * (Goutallier 4)	91
Figura 25 – Imagem representativa de exame de RNM da musculatura glútea da paciente “1” com DPIT. Região da bacia, sequência coronal T1 e T2, demonstrando atrofia dos glúteos máximos (Goutallier 3)	92
Figura 26 – Imagem representativa de exame de RNM da musculatura glútea da paciente 2 com DPIT. RNM da bacia, sequência coronal T1 e T2, demonstrando atrofia dos glúteos máximos (Goutallier 1)	92
Figura 27 – Imagem representativa de exame de RNM da musculatura glútea do paciente “3” com DPIT. Região da bacia, sequência coronal T1 e T2, demonstrando atrofia dos glúteos máximos (Goutallier 2)	93

Figura 28 – Imagem representativa de exame de RNM da musculatura adutora do paciente “4” com DPIT. Região da bacia, cortes axiais ponderados em T2 e T1 ao nível da bacia demonstrando acentuada atrofia (Goutallier 4) com lipossustituição dos músculos adutores (Goutallier 4)	93
Figura 29 – Imagem representativa de exame de RNM da musculatura da coxa da paciente “1” com DPIT. Coxas, terço médio sequência axial T1 e T2, demonstrando atrofia da musculatura anterior e posterior (Goutallier 4)	94
Figura 30 – Imagem representativa de exame de RNM da musculatura da coxa da paciente “2” com DPIT. Coxas, terço médio sequência axial T1 e T2, demonstrando atrofia da musculatura anterior e posterior (Goutallier 1)	94
Figura 31 – Imagem representativa de exame de RNM da musculatura da coxa do paciente “3” com DPIT. Coxas, terço médio sequência axial T1 e T2, demonstrando atrofiada musculatura anterior e posterior (Goutallier 1)	94
Figura 32 – Imagem representativa de exame de RNM da musculatura da coxa do paciente “4” com DPIT. Coxas, terço médio, sequência axial T1 e T2, demonstrando atrofia com lipossustituição dos músculos, notadamente do semitendinoso (Goutallier 4)	95
Figura 33 – Imagem representativa de exame de RNM da língua da paciente “1” com DPIT. Corte sagital T1, demonstrando lipossustituição menor que 1/3 da musculatura intrínseca (Goutallier 1).	95
Figura 34 – Imagem representativa de exame de RNM da língua da paciente “2” com DPIT. Corte sagital T1, demonstrando lipossustituição maior que 2/3 da musculatura intrínseca (Goutallier 3)	96
Figura 35 – Imagem representativa de exame de RNM da língua do paciente “3” com DPIT. Corte sagital T1, demonstrando lipossustituição menor que 1/3 da musculatura intrínseca (Goutallier 1)	96
Figura 36 – Imagem representativa de exame de RNM da língua do paciente “4” com DPIT. Corte sagital ponderado em T1 evidenciando acentuada lipossustituição da língua. (> 2/3 da musculatura intrínseca) (Goutallier 4)	97

Figura 37 – Fotografia da língua no período do estudo dos pacientes com DPIT no Estado do Ceará. Os pacientes “4” e “5” apresentam Macroglossia da língua.....	97
Figura 38 – Imagem de exame de radiografia de tórax dos pacientes 1, 2 ,3, 4 e 5.....	100
Figura 39 – Imagem representativa de exame de RNM do tórax da paciente “1” com DPIT. Sequências coronais ponderadas em T1, realizadas em apneias inspiratória e expiratória, demonstrando o rebaixamento do diafragma de 0,4 cm à direita e 0,7 cm à esquerda.....	101
Figura 40 – Imagem representativa de exame de RNM do tórax da paciente “2” com DPIT. Sequências coronais ponderadas em T1, realizadas em apneias inspiratória e expiratória, demonstrando o rebaixamento do diafragma de 5,6 cm à direita e 5,1 cm à esquerda.....	101
Figura 41 – Imagem representativa de exame de RNM do tórax do paciente “3” com DPIT. Sequências coronais ponderadas em T1, realizadas em apneias inspiratória e expiratória, demonstrando o rebaixamento do diafragma de 4,3 cm à direita e 4,2 cm à esquerda.....	102
Figura 42 – Imagem representativa de exame de RNM do tórax da paciente “1” com DPIT. Corte axial demonstrando diafragma de espessura de 1,86mm a esquerda (média) e 2,32 mm a direita (média)	102
Figura 43 – Imagem representativa de exame de RNM do tórax da paciente “2” com DPIT. Corte axial demonstrando diafragma de 2,15 mm a esquerda e 3,23 mm a direita (espessura normal)	103
Figura 44 – Imagem representativa de exame de RNM do tórax do paciente “3” com DPIT. Corte axial demonstrando diafragma de 2,28 mm a esquerda (média) e 3,55mm a direita (média); espessura normal.....	103
Figura 45 – Imagem representativa de exame de RNM do tórax do paciente “4” com DPIT. Corte axial demonstrando diafragma de espessura de 1,66mm a esquerda e 1,76 mm a direita com acentuado afilamento.....	104

Figura 46	– Imagem representativa de exame de TCAR do tórax do paciente “5” com DPIT. Corte axial demonstrando diafragma de espessura de 1,15mm a esquerda e 1,76 mm a direita com acentuado afilamento.....	105
Figura 47	– Registro de exame de Polissonografia da paciente 1. Saturação periférica de (oxigênio); inferior; posição; despertares; apneias obstrutivas; hipnograma (sono REM e NREM) da paciente “1”.....	107
Figura 48	– Registro de exame de polissonografia do paciente 3. Saturação periférica de oxigênio (inferior); posição; despertares; apneias obstrutivas; hipnograma (sono REM e NREM)	108
Figura 49	– Registro de exame de polissonografia do paciente 4. Saturação periférica de oxigênio (inferior); posição; despertares; apneias obstrutivas; hipnograma (sono REM e NREM)	109
Figura 50	– Registro de curvas representativas das pressões esofágica (Pes) e gástrica (Pga) durante a realização de Hiperventilação Voluntária pela paciente 1 nas posições sentada e deitada e determinação da Pressão transdiafragmática (Pdi)	110
Figura 51	– Registro de curvas representativas das pressões esofágica (Pes) e gástrica (Pga) durante a realização de Hiperventilação Voluntária pela paciente 4 nas posições sentada e deitada e determinação da Pressão transdiafragmática (Pdi)	111
Figura 52	– Caracterização da paciente “1” e os resultados obtidos por meio de instrumentos utilizados na avaliação fisioterapêutica e classificados segundo a Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF)	114
Figura 53	– Caracterização da paciente “2” e os resultados obtidos por meio de instrumentos utilizados na avaliação fisioterapêutica e classificados segundo a Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF)	114
Figura 54	– Caracterização da paciente “3” e os resultados obtidos por meio de instrumentos utilizados na avaliação fisioterapêutica e classificados segundo a Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF)	115

Figura 55 – Caracterização da paciente “4” e os resultados obtidos por meio de instrumentos utilizados na avaliação fisioterapêutica e classificados segundo a Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF)	115
Figura 56 – Caracterização da paciente “5” e os resultados obtidos por meio de instrumentos utilizados na avaliação fisioterapêutica e classificados segundo a Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF)	116
Figura 57 – Evolução da Capacidade Vital Forçada (CVF), em litros, na posição sentada no período do estudo nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará ao longo de 25 meses de seguimento.....	117
Figura 58 – Evolução da Capacidade Vital Forçada (CVF), em litros, na posição deitada no período do estudo nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará ao longo de 25 meses de seguimento	118
Figura 59 – Diferença percentual da Capacidade Vital Forçada (CVF), em litros, entre as posições sentada e deitada no período do estudo nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará ao longo de 23 meses de seguimento	118
Figura 60 – Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF1) na posição sentada nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará ao longo de 25 meses de seguimento.....	119
Figura 61 – Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF1) na posição deitada nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará ao longo de 25 meses de seguimento.....	120
Figura 62 – Pico de Fluxo Expiratório (PFE) na posição sentada nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará ao longo de 25 meses de seguimento.....	121
Figura 63 – Pico de Fluxo Expiratório (PFE) na posição deitada nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará ao longo de 25 meses de seguimento.....	121
Figura 64 – Valores da Pressão Inspiratória Máxima (PI _{max}), em cmH ₂ O, na posição sentada em pacientes com DPIT no Estado do Ceará ao longo de 25 meses de seguimento.....	123

Figura 65	– Valores da Pressão Inspiratória Máxima (P _I max), em cmH ₂ O, na posição deitada em pacientes com DPIT no Estado do Ceará ao longo de 25 meses de seguimento.....	123
Figura 66	– Valores da Pressão Expiratória Máxima (P _E max), em cmH ₂ O, na posição sentada em pacientes com DPIT no Estado do Ceará ao longo de 25 meses de seguimento.....	125
Figura 67	– Valores da Pressão Expiratória Máxima (P _E max), em cmH ₂ O, na posição deitada em pacientes com DPIT no Estado do Ceará ao longo de 25 meses de seguimento.....	125
Figura 68	– Análise do Componente Físico Sumarizado no Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) ao longo de 23 meses de seguimento.....	126
Figura 69	– Análise do Componente Mental Sumarizado no Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) ao longo de 23 meses de seguimento.....	127
Figura 70	– Análise do Componente de capacidade funcional no Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) ao longo de 23 meses de seguimento.....	128
Figura 71	– Análise do Componente de Limitação por aspectos físicos no Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) ao longo de 23 meses de seguimento.....	129
Figura 72	– Análise do Componente de dor no Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) ao longo de 23 meses de seguimento.....	130
Figura 73	Análise do Componente de Estado Geral de Saúde no Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) ao longo de 23 meses de seguimento.....	131
Figura 74	Análise do Componente de Vitalidade no Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) ao longo de 23 meses de seguimento.....	132
Figura 75	Análise do Componente de Aspectos Sociais no Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) ao longo de 23 meses de seguimento.....	133
Figura 76	Análise do Componente de Aspectos Emocionais no Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) ao longo de 23 meses de seguimento.....	134
Figura 77	Análise do Componente de Saúde Mental no Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) ao longo de 23 meses de seguimento.....	135

Figura 78	Distância percorrida (m) no Teste de Caminhada de Seis Minutos ao longo de 25 meses de seguimento	136
Figura 79	Saturação periférica de oxigênio (%), repouso, no Teste de Caminhada de seis minutos ao longo de 23 meses de seguimento.....	137
Figura 80	Saturação periférica de oxigênio (%), final, no Teste de Caminhada de Seis Minutos ao longo de 23 meses de seguimento.....	138
Figura 81	Escore de dispneia pela Escala de Borg modificada (repouso) no Teste de Caminhada de seis minutos ao longo de 23 meses de seguimento.....	139
Figura 82	Escore de dispneia pela Escala de Borg modificada (final) no Teste de Caminhada de seis minutos ao longo de 23 meses de seguimento.....	139
Figura 83	Escore de fadiga dos membros inferiores (MMII) pela Escala de Borg modificada (repouso) no Teste de Caminhada de seis minutos ao longo de 23 meses de seguimento.....	140
Figura 84	Escore de fadiga dos membros inferiores (MMII) pela Escala de Borg modificada (final) no Teste de Caminhada de seis minutos ao longo de 23 meses de seguimento.....	141
Figura 85	Força de Preensão Manual (kgf) dos pacientes com DPIT no Estado do Ceará ao longo de 23 meses de seguimento.....	142

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Fluxograma do estudo.....	56
----------	---------------------------	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Sistema de Classificação Goutallier para determinação do grau de infiltração gordurosa em musculatura esquelética	58
Tabela 2	– Classificação da espessura do diafragma.....	61
Tabela 3	– Grau de força muscular de acordo com o escore de MRC.....	64
Tabela 4	– Características demográficas e antropométricas de pacientes com DPIT do Estado do Ceará com indicação de TRE.....	72
Tabela 5	– Mutações genéticas, dosagem da alfa glicosidase ácida, início dos sintomas, diagnóstico e tempo entre o início dos sintomas até o diagnóstico, em pacientes com DPIT no Estado do Ceará.....	73
Tabela 6	– Sintomas e sinais de pacientes com DPIT no Estado do Ceará.....	75
Tabela 7	– Exames laboratoriais – bioquímica, enzimas musculares, TSH e T4 livre dos pacientes com DPIT no Estado do Ceará.....	85
Tabela 8	– Terapia de reposição enzimática (Myozyme [®]) nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará.....	86
Tabela 9	– Grau de força da musculatura esquelética de acordo com a Escala Medical Research Council (MRC) nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará na avaliação inicial.....	88
Tabela 10	– Dinamometria da mão dominante (kgf) nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará na 1ª medida do seguimento.	89
Tabela 11	– Grau de liposs substituição da musculatura esquelética em exame de RNM segundo o Sistema de Classificação Goutallier em pacientes com DPIT no Estado do Ceará.....	89
Tabela 12	– Função respiratória na 1ª medida do seguimento em pacientes com DPIT no Estado do Ceará.....	98
Tabela 13	– Força muscular respiratória na 1ª medida do seguimento em pacientes com DPIT no Estado do Ceará.....	98
Tabela 14	– Distância percorrida no Teste de Caminhada de Seis Minutos na 1ª medida do seguimento em pacientes com DPIT no Estado do Ceará.....	99

Tabela 15 – Gasometria arterial realizada no início do estudo em pacientes com DPIT no Estado do Ceará.....	105
Tabela 16 – Distúrbios respiratórios do sono nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará.....	106
Tabela 17 – Valores médios da Pressão Transdiafragmática (Pdi), em mmHg, nas posições sentada e deitada em repouso (Respiração Normal) e fazendo Hiperventilação Voluntária em pacientes com DPIT no Estado do Ceará.....	110
Tabela 18 – Valores dos escores dos domínios avaliados pelo Questionário De Qualidade de Vida SF-36 na 1ª medida em pacientes com DPIT no Estado do Ceará.....	111
Tabela 19 – Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF) de acordo com as funções do corpo nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará.....	112
Tabela 20 – Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF) de acordo com a estrutura corporal em pacientes com DPIT.....	112
Tabela 21 – Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF) de acordo com a atividade e participação em pacientes com DPIT.....	113
Tabela 22 – Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF) de acordo com os fatores ambientais dos pacientes com DPIT no Estado do Ceará.....	113
Tabela 23 – Valores da Capacidade Vital Forçada em litros nas posições sentada e deitada e a sua diferença percentual em pacientes com DPIT ao longo de 25 meses de seguimento.....	117
Tabela 24 – Valores do Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF ₁), em litros, entre as posições sentada e deitada e a sua diferença em pacientes com DPIT ao longo de 25 meses de seguimento.....	119
Tabela 25 – Variação do Pico de Fluxo Expiratório (PFE) nas posições sentada e deitada e a sua diferença percentual em pacientes com DPIT ao longo de 25 meses de seguimento.....	120

Tabela 26 – Valores da Pressão Inspiratória Máxima (P _I max), em cmH ₂ O, nas posições sentada e deitada e a sua diferença em pacientes com DPIT ao longo de 25 meses de seguimento.....	122
Tabela 27 – Valores da Pressão Expiratória Máxima (P _E max), em cmH ₂ O, nas posições sentada e deitada e a sua diferença percentual em pacientes com DPIT ao longo de 25 meses de seguimento.....	124
Tabela 28 – Escores do Componente Físico Sumarizado avaliado pelo Questionário de Qualidade de Vida SF-36 em pacientes com DPIT ao longo de 23 meses de seguimento.....	126
Tabela 29 – Escores do Componente Mental Sumarizado avaliado pelo Questionário de Qualidade de Vida SF-36 em pacientes com DPIT ao longo de 23 meses de seguimento.....	127
Tabela 30 – Escores do Componente Capacidade Funcional avaliado pelo Questionário de Qualidade de Vida SF-36 em pacientes com DPIT ao longo de 23 meses de seguimento.....	128
Tabela 31 – Escores do Componente Limitação por Aspectos Físicos avaliado pelo Questionário de Qualidade de Vida SF-36 em pacientes com DPIT ao longo de 23 meses de seguimento.....	129
Tabela 32 – Escores do Componente Dor avaliado pelo Questionário de Qualidade de Vida SF-36 em pacientes com DPIT ao longo de 23 meses de seguimento.....	130
Tabela 33 – Valores do Componente Estado Geral de Saúde avaliado pelo Questionário de Qualidade De Vida SF-36 em pacientes com DPIT ao longo de 23 meses de seguimento.....	131
Tabela 34 – Escores do Componente Vitalidade avaliado pelo Questionário de Qualidade de Vida SF-36 em pacientes com DPIT ao longo de 23 meses de seguimento.....	132
Tabela 35 – Escores do Componente de Aspectos Sociais avaliado pelo Questionário de Qualidade de Vida SF-36 em pacientes com DPIT ao longo de 23 meses de seguimento.....	133

Tabela 36 – Escores do Componente Limitação por Aspectos Emocionais avaliado pelo Questionário de Qualidade de Vida SF-36 em pacientes com DPIT ao longo de 23 meses de seguimento.....	134
Tabela 37 – Escores do Componente de Saúde Mental avaliado pelo Questionário de Qualidade de Vida SF-36 em pacientes com DPIT ao longo de 23 meses de seguimento.....	135
Tabela 38 – Distância percorrida (m) no Teste de Caminhada de Seis Minutos dos pacientes com DPIT no Estado do Ceará ao longo de 25 meses de seguimento.....	136
Tabela 39 – Diferença da saturação periférica de oxigênio (%), repouso – final, no Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6’) dos pacientes com DPIT no Estado do Ceará ao longo de 23 meses de seguimento.....	137
Tabela 40 – Escore de dispneia pela Escala de Borg modificada (repouso – final) no Teste de Caminhada de Seis Minutos nos pacientes com DPIT.....	138
Tabela 41 – Escore de fadiga de membros inferiores (MMII) pela Escala de Borg modificada (repouso – final) no Teste de Caminhada de Seis Minutos nos pacientes do estudo.....	140
Tabela 42 – Força de Preensão Manual (kgf) nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará ao longo de 25 meses de seguimento.....	141
Tabela 43 – Correlação entre as variáveis Pressão Transdiafragmática (mmHg) e Função Respiratória em pacientes com DPIT aos 20 meses do seguimento.	143
Tabela 44 – Correlação entre as variáveis Pressão Transdiafragmática (mmHg) e a Qualidade de Vida em pacientes com DPIT aos 20 meses do seguimento ..	144
Tabela 45 – Correlação entre as variáveis Pressão Transdiafragmática (mmHg) e os Testes Funcionais em pacientes com DPIT aos 20 meses do seguimento.....	145
Tabela 46 – Correlação entre as variáveis Pressão Transdiafragmática (mmHg) e os dados antropométricos em pacientes com DPIT aos 20 meses do seguimento.....	145

Tabela 47 – Correlação entre as variáveis Pressão Transdiafragmática (mmHg) e os escores da força muscular esquelética (MRC) avaliados em pacientes com DPIT aos 20 meses do seguimento	147
---	-----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AASM	American Academy Sleep Medicine
ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ALS	Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale
ASR	Arritmia Sinusal Respiratória
AGA	Associação Americana de Gastroenterologia
Ao	Aorta
AE	Aspectos Emocionais
AS	Aspectos Sociais
ASHT	American Society of Hand Therapists
ATS	Sociedade Torácica Americana
bpm	Batimentos por Minuto
BIEEI	Bordo Inferior do Esfíncter Esofágico Inferior
BSEEI	Bordo Superior do Esfíncter Esofágico Inferior
BiPAP	Bilevel Positive Airway pressure
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CF	Capacidade Funcional
CFS	Componente Físico Sumarizado
CMS	Componente Mental Sumarizado
CID-10	Código Internacional de Doenças Décima Revisão
CIF	Classificação Internacional da Funcionalidade, incapacidade e saúde
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CPK	Creatinofosfoquinase
CREIM	Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo
CSF	Componente de Saúde Física da Escala
CSM	Componente de Saúde Mental da Escala
CVF	Capacidade Vital Forçada
CRIM	Cross Reactive Immunological Material
DF	Dor Física
Dif	Diferença
DHL	Desidrogenose Láctica
	Ácido desoxirribonucleico

DNA	
DP	Doença de Pompe
DPIT	Doença de Pompe de Início Tardio
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DRGE	Doença do Refluxo Gastroesofágico
DSB	Dried Blood Spot
DTC6	Distância percorrida no Teste de Caminhada de Seis Minutos
Dx	Diagnóstico
ECG	Eletrocardiograma
EEl	Esfíncter Esofágico Inferior
EEG	Eletroencefalograma
EIM	Erros Inatos de Metabolismo
EMA	European Medicines agency
EMG	Eletromiograma
EMI	Ensino Médio Incompleto
ENMG	Eletroneuromiografia
EOG	Eletroculograma
EPAP	Expiratory Positive Airway Pressure
EGS	Estado Geral de Saúde
ESS-BR	Escala de Sonolência de Epworth
EVA	Escala Visual Analógica da Dor
Ext	Extensão
f	Frequência Respiratória
FC	Frequência Cardíaca
FDA	Food and Drug Administration
FEF ₂₅₋₇₅	Fluxo Expiratório Forçado Médio obtido durante a Manobra de CVF, na faixa intermediária entre 25 e 75% da CVF
FPM	Força De Preensão Manual
GAA	Alfa Glicosidase Ácida
GSD II	Doença de depósito de glicogênio tipo II
h	Hora
HC	Hemograma Completo
	Bicarbonato

HCO ₃	
HEX ₄	Hexassacarídeos
Hiper Vol	Hiperventilação Voluntária
HGF	Hospital Geral de Fortaleza
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
HV	Hiperventilação Voluntária
IAH	Índice De Apneia E Hipopneia
IFC	International Function Classification
IgG	Imunoglobulina G
IMC	Índice de Massa Corpórea
ipm	Incurções respiratórias por minuto
IPAP	Inspiratory Positive Airway Pressure
JEG	Junção Esôfago Gástrica
Labgastro	Laboratório de Gastroenterologia
LAE	Limitação por Aspectos Emocionais
LAF	Limitação por Aspectos Físicos
LAS	Limitação por Aspectos Sociais
LDH	Desidrogenase Láctica
M6P	Manose 6-fosfato
MMII	Membros Inferiores
MMSS	Membros Superiores
MRC	Medical Research Council
NREM	Movimento Não Rápido dos Olhos
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão Arterial
PaCO ₂	Pressão Parcial de Gás Carbônico Arterial
PaO ₂	Pressão Parcial de Oxigênio Arterial
PCR	Proteína C Reativa
Pdi	Pressão Transdiafragmática
PEmax	Pressão Expiratória Máxima
PFE	Pico de Fluxo Expiratório
Pes	Pressão Esofágica
Pga	Pressão Gástrica

PImax	Pressão Inspiratória Máxima
PSG	Polissonografia
QV	Qualidade de Vida
r	Rô de Spearman
RDQ	Questionário de Doença do Refluxo Gastroesofágico
REM	Movimento Ocular Rápido
Rep	Repouso
REBREPOM	Rede Brasil de Estudo da Doença de Pompe
Resplab	Laboratório da Respiração
rhGAA	Enzima alfa-glicosidase ácida recombinante humana
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RSI	Índice de Sintomas de Refluxo Faríngeo-Laríngeo
SESA	Secretaria Estadual de Saúde
SF-36	Questionário de Qualidade de Vida Short Form (Sf-36)
SM	Saúde Mental
SpO ₂	Saturação Periférica de Oxigênio
SPSS	Statistical Package for Social Science
T4	Tiroxina
TCAR	Tomografia Computadorizada de Alta Resolução
TC6'	Teste de Caminhada de Seis Minutos
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGO	Transaminase Glutâmico Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmico Pirúvica
TRE	Terapia de Reposição Enzimática
TSH	Hormônio Tireoestimulante
TTS	Tempo Total de Sono
UDP	Uridina difosfato
UFC	Universidade Federal do Ceará
US	Ultrassonografia
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VEF ₁	Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo
VEF ₁ /CVF	Razão entre Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo e a Capacidade Vital

VNI	Ventilação Não Invasiva
VIT	Vitalidade

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
%	Percentual
U/L	Unidades por litro
mg/dL	Miligramas por decilitro
μU/mL	Micrograma (s) por litro
ng/dL	Nanograma por decilitro
mEq/L	Miliequivalentes por litro
mmHg	Milimetro de Mercúrio
μm ³ /m	Microlitro por minuto
μmol/l/h	Micromol (es) por litro por hora
cmH ₂ O	Centímetros de água
kgf	Kilograma força
Kg/m ²	Kilograma por metro quadrado
Δ	Diferença
<	Menor
>	Maior
≥	Maior ou igual
≤	Menor ou igual
° C	Graus centígrados
®	Marca Registrada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	37
1.1	Erros Inatos do Metabolismo.....	38
1.2	Glicogenoses.....	39
1.3	Histórico.....	39
1.4	Doença de Pompe	40
1.5	Epidemiologia.....	41
1.6	Fisiopatologia da Doença de Pompe.....	42
1.7	Aspectos genéticos.....	43
1.8	Manifestações Clínicas da Doença de Pompe.....	43
1.8.1	<i>Manifestações Clínicas da Doença de Pompe de Início Tardio.....</i>	44
1.9	Diagnóstico.....	45
1.9.1	<i>Diagnóstico do acometimento de órgãos e sistemas.....</i>	45
1.9.2	<i>Diagnóstico molecular.....</i>	47
1.10	Tratamento.....	48
1.10.1	<i>De suporte e mitigação dos danos tissulares e sistêmicos.....</i>	48
1.10.2	<i>Dirigido para correção do distúrbio molecular.....</i>	50
2	OBJETIVOS	53
3	METODOLOGIA.....	54
3.1	Delineamento do estudo.....	54
3.2	Local e período do estudo.....	54
3.3	População e amostra.....	54
3.3.1	<i>Seleção dos Pacientes.....</i>	54
3.3.1.1	<i>Critérios de Inclusão.....</i>	54
3.3.1.2	<i>Busca por pacientes.....</i>	54
3.4	Aspectos Éticos.....	55
3.5	Desenho do Estudo.....	55
3.5.1	<i>Caracterização dos pacientes com DPIT do Estado do Ceará.....</i>	55
3.5.1.1	<i>Consultas médicas e fisioterapêuticas.....</i>	56
3.5.1.2	<i>Exames complementares realizados pelos pacientes previamente à inclusão na pesquisa.....</i>	57
3.5.1.3	<i>Exames complementares realizados pelos pacientes após a inclusão da</i>	

pesquisa.....	57
3.5.1.3.1 <i>Dosagens de marcadores de lesão muscular e bioquímica no sangue.....</i>	57
3.5.1.3.2 <i>Avaliação e quantificação da infiltração gordurosa da musculatura esquelética através do exame de RNM de musculatura paravertebral, coxas e língua.....</i>	57
3.5.1.4 <i>Função respiratória.....</i>	58
3.5.1.4.1 <i>Espirometria nas posições sentada e deitada.....</i>	58
3.5.1.4.2 <i>Pressões respiratórias máximas nas posições sentada e deitada.....</i>	58
3.5.1.5 <i>Radiografia de tórax.....</i>	60
3.5.1.6 <i>Espessura e força do diafragma.....</i>	60
3.5.1.6.1 <i>Espessura do diafragma.....</i>	60
3.5.1.6.2 <i>Força diafragmática.....</i>	61
3.5.1.7 <i>Medida da força muscular esquelética.....</i>	64
3.5.1.8 <i>Medida de força muscular periférica de preensão palmar.....</i>	65
3.5.1.9 <i>Sono</i>	66
3.5.1.9.1 <i>Polissonografia.....</i>	66
3.5.1.9.2 <i>Escala de Sonolência Diurna de Epworth</i>	66
3.5.1.10 <i>Qualidade de vida (QV)</i>	67
3.5.1.11 <i>Evolução funcional.....</i>	67
3.5.1.11.1 <i>Teste de caminhada de seis minutos (TC6)</i>	67
3.5.1.11.2 <i>Classificação Internacional da Funcionalidade.....</i>	68
3.5.2 <i>Acompanhamento ambulatorial e monitoramento da TRE dos pacientes com DPIT do Estado do Ceará.....</i>	69
3.5.3 <i>Método Estatístico.....</i>	70
4 RESULTADOS.....	71
4.1. Características dos pacientes.....	71
4.1.1 <i>Dados demográficos e antropométricos.....</i>	71
4.1.2 <i>Sintomas e sinais.....</i>	74
4.1.3 <i>Exames Laboratoriais – bioquímica, enzimas musculares, TSH e outros.....</i>	85
4.1.4 <i>Terapia de reposição enzimática</i>	85
4.1.5 <i>Biópsias musculares, Força muscular esquelética</i>	86
4.1.5.1 <i>Biópsias musculares.....</i>	86
4.1.5.2 <i>Quadro da força global.....</i>	87

4.1.5.3	<i>Força de apreensão manual</i>	88
4.1.5.4	<i>RNM da musculatura esquelética</i>	89
4.1.5.5	<i>RNM da língua</i>	95
4.1.6	<i>Função respiratória: Espirometria, Pressão Inspiratória Máxima (P_Imax), Pressão Expiratória Máxima (P_Emax), Teste de Caminhada de 6 Minutos, e Gasometria Arterial</i>	97
4.1.7	<i>Estudo de imagens do diafragma</i>	104
4.1.7.1	<i>Tomografia Computadorizada de Tórax</i>	104
4.1.8	<i>Avaliação do Sono (Sintomas, Escore da Escala de Epworth e Polissonografia)</i>	106
4.1.9	<i>Pressões Transdiafragmáticas</i>	109
4.1.10	<i>Qualidade de Vida</i>	111
4.1.11	<i>Classificação Internacional da Funcionalidade</i>	112
4.2	Seguimento ambulatorial dos pacientes com DPIT do Estado do Ceará	116
4.2.1	<i>Função respiratória (espirometria e pressões respiratória máximas)</i>	116
4.2.2	<i>Qualidade de vida (questionário de qualidade de vida SF-36)</i>	125
4.2.3	<i>Evolução funcional (Teste de caminhada de seis minutos e força de apreensão manual)</i>	135
4.3	Correlação entre variáveis que caracterizam os pacientes com DPIT	143
5.	DISCUSSÃO	150
6.	CONCLUSÃO	162
7.	REFERÊNCIAS	163
	APÊNDICES	170
	ANEXOS	193

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Pompe (também conhecida como Doença de Depósito do Glicogênio tipo II ou Glicogenose tipo II) é uma doença rara, subdiagnosticada, com incidência total estimada em 1:40.000 nascidos vivos, decorrente dos erros inatos do metabolismo classificada entre as doenças de depósito lisossômico (DDL) (KISHNANI; HOWEL, 2004; MARTINIUK *et al.*, 1998; SIXEL *et al.*, 2017).

Caracteriza-se pelo acúmulo de glicogênio nos lisossomos decorrente de alterações na atividade (baixa ou anormal) da enzima alfa-glicosidase ácida (GAA, maltase ácida) que hidrolisa glicogênio e maltose em glicose em indivíduos sintomáticos ou não e/ou presença de duas mutações patogênicas no Gene GAA (KISHNANI *et al.*, 2006; LLLERENA JR *et al.*, 2016).

O espectro clínico da doença tem uma grande variação, com significativas diferenças relacionadas a idade do início dos sintomas, progressão da doença e ao fenótipo clínico, o que torna o diagnóstico precoce difícil (BOENTERT *et al.*, 2016; LLERENA JR *et al.*, 2016). Na forma infantil (clássica), onde a atividade GAA está quase ou totalmente ausente, a doença se manifesta logo após o nascimento e progride para insuficiência cardíaca e respiratória durante o primeiro ano de vida, o que tende a ser fatal, levando ao óbito antes dos dois anos de vida (TARNAPOLSKI *et al.*, 2016). Entretanto, os pacientes com Doença de Pompe de Início Tardio (DPIT) apresentam comprometimento muscular em graus variados e podem evoluir com insuficiência respiratória decorrente do envolvimento diafragmático, levando a dependência de suporte ventilatório ou a óbito (SMITH *et al.*, 2016; KISHNANI *et al.*, 2006).

Durante a investigação diagnóstica da doença de Pompe (DP), a anamnese e o exame físico geral, devem ser detalhados determinando a distribuição e as características da fraqueza muscular apresentada de forma comparativa e simétrica (KANTERS *et al.*, 2015). Na investigação complementar pode-se realizar dosagem de creatinofosfoquinase (CPK), avaliação das enzimas hepáticas (transaminase glutâmica oxalacética – TGO e transaminase glutâmico pirúvica - TGP), exame de eletromiografia (EMG), biópsia muscular, radiografia de tórax e espirometria. Entre os testes confirmatórios está a análise enzimática ou genética (BRITO-AVO *et al.*, 2014; WERNEWCK *et al.*, 2013).

Inicialmente o tratamento da DP era voltado a medidas de suporte à sintomatologia apresentada; dieta adequada, prática de atividade física, fisioterapia, utilização de dispositivos para deambulação e suporte ventilatório em caso de pacientes mais comprometidos

(KISHNANI *et al.*, 2006). A partir de 2006, quando a terapia de reposição enzimática (TRE) com a enzima alfa-glicosidase ácida recombinante humana (rhGAA) foi aprovada, se iniciou o tratamento específico para DP, e se tornou o primeiro tratamento doença-específico para um transtorno muscular hereditário (GÜNGÖR *et al.*, 2013).

Neste contexto, vimos a oportunidade e a importância de apresentar informações relacionadas às características demográficas, genéticas, fenotípicas e de qualidade de vida dos primeiros pacientes com diagnóstico de DPIT do estado do Ceará submetidos à TRE.

1.1 Erros inatos do metabolismo

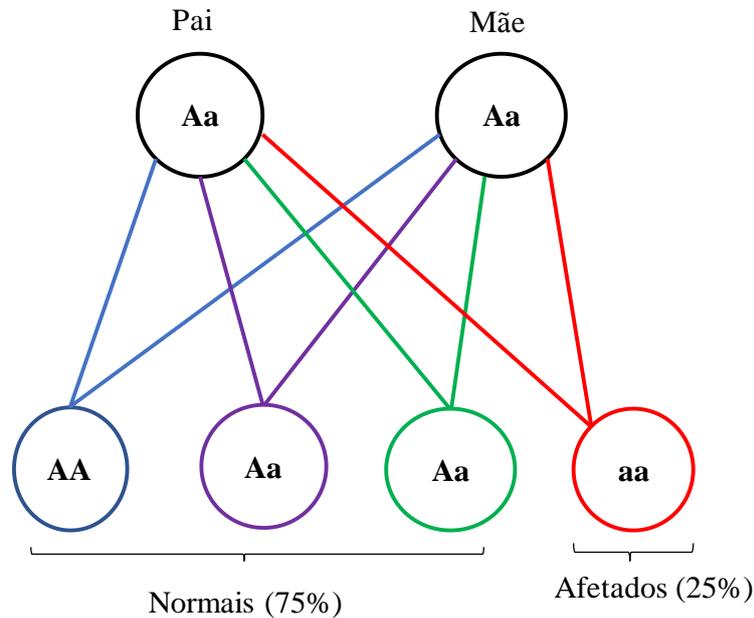
Os erros inatos do metabolismo (EIM) são doenças determinadas geneticamente causadas por um defeito orgânico específico (geralmente enzimático) que leva ao bloqueio de uma determinada via metabólica. Esse bloqueio provoca o acúmulo do substrato da enzima deficiente, a diminuição do produto da reação ou o desvio do substrato para uma via metabólica alternativa (AMÂNCIO; SCALCO; COELHO, 2007).

Esses distúrbios do metabolismo são considerados as causas das Doenças Metabólicas Hereditárias (DMH) cujo bloqueio das vias específicas ocasionarão o mau funcionamento enzimático, provocando o acúmulo de substâncias normalmente presentes em pequena quantidade ou a deficiência de um produto final específico esperado, ou ainda a formação de outro produto final nocivo (EL HUSNY; FERNANDES-CALDATO, 2006).

A maioria dos EIM ocorre por mutações no genoma nuclear e com padrão de transmissão mendeliana (herança recessiva ou dominante, autossômica ou ligada ao X); ou são transmitidas por mutação presente no DNA mitocondrial de origem materna (AMÂNCIO; SCALCO; COELHO, 2007).

A herança autossômica recessiva é decorrente da mutação que afeta ambas as cópias de um único gene. Em homozigotos, para a doença ocorrer é necessário que as duas formas do gene sofram mutação. Um exemplo é quando um filho herda um alelo com uma mutação do pai e outro com a mutação da mãe. No caso de os pais não serem afetados, significa que cada um deles tem uma cópia do gene normal e outra com mutação (portador heterozigoto). O risco de cada um dos filhos herdar um alelo recessivo de cada genitor é de 50%. E cada filho deste casal apresenta 25% de chance de herdar cópias com mutação (alelos recessivos) do pai e da mãe, e assim desenvolver o erro inato do metabolismo (FIGURA 1).

Figura 1 – Padrão de herança autossômica recessiva.



Fonte: Elaborado pela autora, 2017.

AA: normal; Aa: heterozigoto; aa: afetado.

1.2 Glicogenoses

As glicogenoses são doenças genéticas, autossômicas recessivas, relacionadas ao armazenamento de glicogênio. Resultam da deficiência de enzimas específicas que afetam o processo de síntese ou degradação do glicogênio, com manifestações clínicas variadas. Essas doenças se diferem no efeito enzimático, no órgão afetado, na idade em que ocorrem as primeiras manifestações clínicas da doença e na gravidade desses sintomas (LIM; LI; RABEM, 2014). Destacamos neste estudo a glicogenose tipo II (Doença de Pompe).

1.3 Histórico

Em 1932 a DP foi descrita pela primeira vez pelo patologista holandês Joannes Cassianus Pompe, após a apresentação do caso de uma criança de 7 meses que morreu com hipertrofia idiopática do coração. Além dos problemas cardíacos, a criança apresentava fraqueza muscular generalizada. Ele observou que os sintomas da criança estavam associados com o armazenamento maciço de glicogênio em todos os tecidos examinados (GIJN; GIJSELHART, 2011).

A partir da descoberta das vias de metabolismo do glicogênio e da definição do lisossomo como organela celular foi definida a base metabólica da DP. Segundo a classificação

de G.T. Cori, de 1954, dentre as doenças metabólicas de armazenamento do glicogênio, a DP foi considerada como doença de depósito de glicogênio tipo II (GSD II), sendo a forma mais grave das 12 doenças de depósito de glicogênio conhecidas (KISHNANI; HOWEL, 2004).

Após 1967 começaram a ser testadas as primeiras terapias utilizando enzimas em pacientes com DP. Foram utilizadas preparações da enzima derivadas do *Aspergillus niger* e da placenta humana, mas nenhuma delas teve sucesso. Mais tarde reconheceu-se a presença de receptores específicos nas células para a captação de enzimas lisossomais exógenas, e estes denominados de receptor manose-6-fosfato (M6P) no músculo e fígado (ANGELINI; SEMPLICINI, 2012).

Na década de 90, duas formas diferentes de alfa-glicosidase ácida com M6P foram produzidas através de técnicas de DNA recombinante (DASOUKI *et al.*, 2014). Em 2006, o uso comercial da TRE com a alfa-glicosidase recombinante humana (alglucosidase alfa; Myozyme®, Genzyme, Cambridge, MA, EUA) foi aprovado nos EUA e Europa e, em 2007, também no Brasil.

O primeiro caso diagnosticado no estado do Ceará foi realizado pelo nosso grupo, no Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, após uma longa internação oriunda de um quadro de insuficiência respiratória aguda.

A enzima alfa-glicosidase ácida (GAA) está relacionada a degradação de polímeros de glicogênio dentro dos vacúolos celulares à medida que catalisa a hidrólise das ligações alfa-1,4 e alfa 1,6 do glicogênio no pH ácido (FUKUDA *et al.*, 2007). Devido a alteração da atividade enzimática ocorre o acúmulo de glicogênio lisossomal nos diferentes tecidos, resultando em diferentes fenótipos clínicos (KISHNANI; HOWEL, 2004).

Acredita-se que, em geral, o amplo espectro de gravidade e progressão da DP está inversamente relacionado com o nível de atividade residual de enzima GAA. Na forma infantil a atividade GAA encontra-se reduzida abaixo dos limites de detecção (<1%), ou mesmo ausente, levando ao acúmulo rápido de glicogênio no organismo resultando em doença rapidamente progressiva até mesmo fatal. Na forma tardia onde a deficiência da enzima é pouco detectável e habitualmente abaixo de 30%, a progressão é mais lenta (FUKUDA *et al.*, 2007).

1.4 Doença de Pompe

É uma doença autossômica recessiva resultante da mutação do gene GAA. O gene que codifica a GAA está localizado na porção terminal do braço longo do cromossomo 17.

Quando sua atividade é deficiente, devido a mutações presentes no gene que codifica essa enzima, ocorre acúmulo de glicogênio nos lisossomos celulares e vários tecidos. Esse acúmulo é expressivo no tecido muscular, e com isso surge o aparecimento dos sinais e sintomas clínicos (CUPLER *et al.*, 2012). A mutação c.-32 T > G é a mais prevalente e ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes com DPIT (BRITO-AVÔ *et al.*, 2014).

1.5 Epidemiologia

A DP é considerada doença rara, muitas vezes subdiagnosticada e também pelo fato da sua incidência apresentar variação que depende em parte da etnia do doente, desconhece-se com exatidão a incidência individual ou combinada de suas formas clínicas. Estima-se, a partir de dados norte-americanos, seja a incidência combinada em torno de 1:40.000 nascidos vivos, com amplo espectro de fenótipos clínicos. Os programas de triagem neonatal em Taiwan e Áustria revelaram incidências mais elevadas, de aproximadamente 1:28.000. Na América Latina, apenas 88 pacientes foram registrados com a doença até 2012. Dados brasileiros estão indisponíveis até o presente momento (SIXEL *et al.*, 2017).

Clinicamente, a DP manifesta-se através de amplo espectro de fenótipos, cujos sintomas podem manifestar-se em qualquer idade, que apresentam em comum a ocorrência de fraqueza muscular progressiva. Além do músculo esquelético, outros tecidos e órgãos podem ser acometidos, tais como, coração, fígado e musculatura lisa. Os fenótipos são classificados de acordo com a idade de início dos sintomas (BOENTERT *et al.*, 2016).

Podem distinguir-se duas formas clínicas da doença: a forma infantil ou de apresentação clássica, que ocorre em doentes até ao primeiro ano de vida e caracteriza-se pela atividade da GAA < 1% do normal, e a forma de início tardio ou de apresentação não clássica, que se manifesta após um ano de vida e na qual a atividade da enzima varia entre 1 a 40% do normal (CUPLER *et al.*, 2012).

A DP infantil pode apresentar-se logo no momento do nascimento ou, mais frequentemente, nos primeiros 4 meses de vida. É a forma mais grave da doença, caracterizando-se por miocardiopatia, hipotonia, fraqueza muscular generalizada de rápida progressão e de predomínio proximal acabando inevitavelmente por culminar em morte por disfunção cardiorrespiratória, antes do primeiro ano de vida (TARNAPOLSKI *et al.*, 2016).

Por outro lado, a DPIT contempla os bebês com mais de um ano de idade, crianças e, principalmente jovens e adultos. Esta caracteriza-se pelo envolvimento predominante da musculatura esquelética e dos músculos respiratórios, notadamente o diafragma, que determina

principalmente fraqueza muscular proximal progressiva e insuficiência respiratória (CHAN *et al.*, 2016).

1.6 Fisiopatologia da Doença de Pompe

Os lisossomos são pequenas estruturas de diâmetro variável que funcionam como centros de reciclagem no interior das células eucarióticas. Eles utilizam enzimas digestivas para quebrar moléculas complexas em moléculas simples, que podem ser posteriormente transportadas novamente para o citoplasma a fim de serem reutilizadas pelas células (RABEN *et al.*, 2002).

A autofagia é o principal mecanismo responsável pelo transporte das macromoléculas para os lisossomos, onde serão degradadas e recicladas. Este processo se inicia quando a autofagia envolve o rearranjo de membranas celulares formando vesículas autofágicas (autofogossomas) capazes de sequestrar os componentes endógenos não funcionais ou danificados, bem como substâncias exógenas e microrganismos que conseguem penetrar a membrana celular. Na sequência, para a autofagia realizar uma função biológica, as vesículas autofágicas precisam fundir-se com os lisossomos para formar o autofagolisossomo, incorporando seu conteúdo e membrana aos lisossomos (RABEN *et al.*, 2002).

No interior do lisossomo existe uma série de enzimas, e cada uma é responsável pela degradação de uma determinada ligação molecular com formação de moléculas simples a serem transportadas (passiva ou ativamente) de volta para o citoplasma (RABEN *et al.*, 2002).

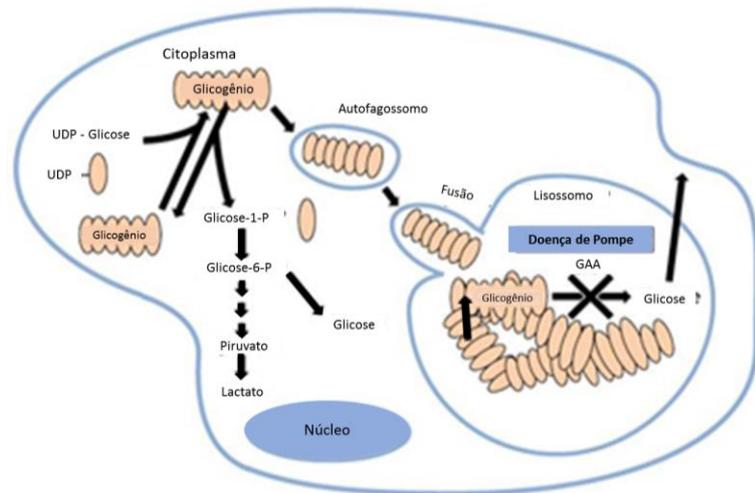
No caso da DP, as mutações do gene GAA alteram a sequência de aminoácidos que compõem a enzima alfa-glicosidase ácida comprometendo sua atividade enzimática. Esta enzima, responsável pela degradação do glicogênio nos lisossomos, quando ausente ou deficiente, provoca o acúmulo anormal de glicogênio no interior dos lisossomos. Estes sofrem aumento de tamanho e culminam em disfunção e desintegração seguida de derrame de glicogênio para o citoplasma da fibra muscular. O acúmulo de glicogênio é capaz de provocar alterações estruturais e funcionais das células afetadas diante dos níveis tóxicos nos lisossomos, o que leva à doença multissistêmica ou à morte precoce (RABEN *et al.*, 2002).

Na DP, uma vez que todas as outras vias metabólicas de síntese e degradação do glicogênio estão intactas e os lisossomos contribuem apenas com 3% para o metabolismo energético, estes doentes estão livres de manifestações clínicas relacionadas com o comprometimento do metabolismo dos hidratos de carbono como, por exemplo, a hipoglicemia

ou a hepatomegalia (RABEN *et al.*, 2002).

À medida que a doença progride, ocorre rotura dos lisossomos e invasão do glicogênio no interior das células. A ausência completa ou baixa atividade enzimática causam o acúmulo de glicogênio em células do músculo esquelético, respiratório e cardíaco, resultando em fraqueza muscular progressiva e morte, por falência respiratória e/ou cardíaca (LLERENA JR *et al.*, 2016).

Figura 2: Fisiopatologia da doença de Pompe.



Fonte: Adaptado de RABEN *et al.*, 2002.

GAA: alfa glicosidase ácida; UDP: uridina difosfato.

1.7 Aspectos genéticos

O gene GAA, composto por 20 exons distribuídos por 28kb de sequência genômica, está localizado no braço longo (q) do cromossoma 17 entre as posições 25.2 e 25.3 (17q25.2-q25.3). É responsável pela codificação da enzima alfa glicosidase ácida que catalisa a hidrólise das ligações alfa-1,4 e alfa-1,6 do glicogênio.

É o único gene em que as mutações são conhecidas por causar Glicogenose tipo II. Dessa forma, a genotipagem pode auxiliar no diagnóstico a partir da análise das suas mutações. Diferentes tipos de mutações têm sido descritas e entre elas estão os tipos *misense*, *nonsense*, pequenas ou grandes inserções/deleções e local de mutação de *splicing*. De acordo com registros em banco de dados do Pompe Center, a mutação c-32-13T>G é apontada como a variação de sequência patogênica mais comum na DP (KUNTZ *et al.*, 2010).

1.8 Manifestações Clínicas da Doença de Pompe

1.8.1 Manifestações Clínicas da Doença de Pompe de Início Tardio

A DPIT pode se manifestar em qualquer idade, entre o primeiro ano até a sexta década de vida, e compreende todos os subtipos menos graves da doença. O tempo médio entre o aparecimento do primeiro sintoma até o diagnóstico varia, sendo em média de sete anos (LLERENA JR *et al.*, 2016; KISHNANI *et al.*, 2014). As manifestações clínicas variam de acordo com a idade, a taxa de progressão da doença e o grau de envolvimento de órgãos, e podem resultar em comprometimento motor irreversível (LLERENA JR *et al.*, 2016).

A manifestação mais comum em adultos é a fraqueza muscular progressiva. A maioria dos pacientes apresenta fraqueza da musculatura proximal, especialmente dos membros inferiores e da musculatura do tronco, o que provoca perda da função motora e dificuldade de realização de atividades diárias, tais como, caminhar ou subir escadas, correr ou praticar esportes, primariamente devido à fraqueza da cintura pélvica (LLERENA JR *et al.*, 2016; CHAN *et al.*, 2016). Ao longo do tempo, verifica-se o envolvimento dos músculos da cintura escapular. Alguns doentes apresentam também fraqueza muscular facial, disfonia, podendo também existir ptose palpebral uni ou bilateral e perda da acuidade auditiva. A fraqueza da musculatura abdominal, paralisia da língua e a macroglossia reforçam a suspeita clínica (LÉVESQUE *et al.*, 2016; CHAN *et al.*, 2016).

O envolvimento musculoesquelético é caracterizado pela substituição progressiva do tecido contrátil por tecido adiposo, causando perda progressiva da força muscular com comprometimento da função motora, alterações posturais e aparecimento de movimentos compensatórios (KISHNANI *et al.*, 2014; CHAN *et al.*, 2016).

O diafragma e os músculos axiais paraespinais são frequentemente envolvidos. Com a progressão da doença, pelo menos 1/3 dos pacientes acaba por desenvolver insuficiência respiratória. Muitos doentes começam por apresentar alterações ventilatórias durante o período noturno com presença de ronco, apneia obstrutiva do sono, hipoventilação, cefaleia e sonolência diurna. Em alguns doentes, a disfunção do diafragma é a única manifestação clínica (LLERENA JR *et al.*, 2016; CHAN *et al.*, 2016).

Com a progressão da doença, os pacientes necessitam de cadeira de rodas para locomoção e podem tornar-se dependentes de ventilação mecânica devido à insuficiência respiratória, que é a principal causa de morbidade e mortalidade (LLERENA JR *et al.*, 2016; CHAN *et al.*, 2016; ASLAN *et al.*, 2016).

Apesar de se desconhecer a frequência com que ocorrem, os pacientes com DPIT

apresentam sintomas gastrointestinais, tais como constipação ou diarreia crônicas e/ou refluxo gastroesofágico, dor abdominal, sensação de plenitude, perda de apetite, saciedade precoce e vômitos, provavelmente devido ao acúmulo do glicogênio no músculo liso do trato gastrointestinal (CHAN *et al.*, 2016). Ocasionalmente, apresentam disfagia para sólidos resultante do envolvimento dos músculos faríngeos, que participam no reflexo de deglutição (LLERENA JR *et al.*, 2016; KISHNANI *et al.*, 2014; GAETA *et al.*, 2015).

1.9 Diagnóstico

1.9.1 Diagnóstico do acometimento de órgãos e sistemas

O diagnóstico da DPIT é considerado difícil devido à inespecificidade da apresentação clínica com sintomas e sinais variados e à raridade da doença (BRAND *et al.*, 2013). A hipótese diagnóstica deve ser considerada quando existe miopatia proximal, principalmente de cinturas pélvica e escapular e comprometimento dos músculos respiratórios (LLERENA JR *et al.*, 2016; BHENGU *et al.*, 2014; GAETA *et al.*, 2015).

No exame físico deve-se enfatizar a avaliação da força muscular determinando a distribuição e as características da fraqueza de forma comparativa e simétrica, bem como a sintomatologia dos outros órgãos e sistemas acometidos pela DPIT. É fundamental registrar também o início, a duração e a evolução dos sintomas; bem como devem ser investigados outros casos na família (LLERENA JR *et al.*, 2016; KISHNANI *et al.*, 2006).

Considerando ser a miopatia proximal a apresentação clínica mais frequente na DPIT, na maioria das vezes a investigação dos doentes é realizada com o exame de eletroneuromiografia (ENMG), estudos de condução nervosa e eventualmente biópsia muscular (LLERENA JR *et al.*, 2016; LÉVESQUE *et al.*, 2016).

A biópsia muscular, no contexto da avaliação diagnóstica, permite a análise histopatológica do tecido muscular esquelético e a determinação da atividade enzimática da alfa-glicosidase. Entretanto, na análise histopatológica é preciso ressaltar que o mesmo indivíduo pode apresentar diferentes níveis de comprometimento relacionados à presença de acúmulo de glicogênio e miopatia vacuolar, ou até mesmo análise normal apesar de estar acometido. Logo, a seleção do músculo e o local a ser biopsiado pode afetar o resultado. Por este motivo uma biópsia normal não exclui o diagnóstico de DP (LLERENA JR *et al.*, 2016; HAGEMANS, 2004).

A avaliação da função motora nestes pacientes pode ser realizada com a utilização

de escalas que medem a força muscular segmentar como, por exemplo, a Medical Research Council (MRC) (KISHNANI *et al.*, 2006).

A avaliação das alterações musculares por Ressonância Nuclear Magnética (RNM) tem se mostrado útil em doenças musculares hereditárias, incluindo a DP. A RNM tornou-se o método de eleição para a imagem muscular porque, além de estar isenta de efeitos secundários, especialmente os da exposição à radiação ionizante, tem um bom contraste com os tecidos moles e uma elevada sensibilidade para identificar deposição adiposa no músculo (CARLIER *et al.*, 2011). No caso da DP, a RNM permite detectar o envolvimento muscular e confirma a existência de um padrão miopático proximal, com alterações da intensidade do sinal resultante da infiltração gordurosa no músculo e uma diminuição do volume muscular consequente a atrofia (CARLIER *et al.*, 2011).

O diafragma pode ser acometido no início da doença, justificando a presença de insuficiência respiratória como a primeira manifestação clínica da doença. Recomenda-se que a avaliação funcional pulmonar inclua a determinação da capacidade vital forçada (CVF) nas posições sentada e deitada, independente da existência de sintomas respiratórios. Uma redução da CVF superior a 10% da posição sentada para deitada é sugestiva de fraqueza diafragmática, que é preditora para o desenvolvimento de hipoventilação noturna e consequente insuficiência respiratória. A detecção precoce nesses pacientes é fundamental (KISHNANI *et al.*, 2006; GAETA *et al.*, 2015). A fraqueza do diafragma também pode ser avaliada através da RNM e tomografia computadorizada (TC) do tórax (WENS *et al.*, 2015). O método mais acurado para a avaliação da função diafragmática é a mensuração da pressão transdiafragmática (Pdi) durante um esforço respiratório máximo ou durante a respiração espontânea ou ainda através da estimulação magnética bilateral do nervo frênico. A investigação diagnóstica é, portanto, essencial na avaliação dos pacientes com DPIT sendo o padrão ouro a determinação da Pdi (PRIGENT *et al.*, 2012).

A radiografia de tórax é utilizada na avaliação do componente pulmonar; eventual existência de redução do volume pulmonar, atelectasias e derrame pleural. Além de permitir a identificação de osteopenia e deformidades torácicas (LLERENA JR *et al.*, 2016; KISHNANI *et al.*, 2006; GAETA *et al.*, 2015).

Como investigação complementar pode-se realizar pesquisa de linfócitos vacuolados no sangue periférico; dosagem de creatinofosfoquinase (CPK) e das enzimas hepáticas (TGO e TGP), que podem se encontrar elevadas; avaliação de cromatografia de oligossacarídeos na urina como hexassacarídeos (Hex₄) e exame de eletromiografia, onde os achados miopáticos estão presentes em todas as formas, mas podem ser normais na forma adulta

(LLERENA JR *et al.*, 2016).

1.9.2 Diagnóstico molecular

Deve ser realizado sempre um segundo teste confirmatório da DP baseado na análise enzimática ou genética, a fim de evitar o erro diagnóstico (LLERENA JR *et al.*, 2016; KISHNANI *et al.*, 2006).

O diagnóstico definitivo da DPIT ocorre a partir da demonstração da redução ou ausência da atividade enzimática da maltase ácida nos leucócitos em vários tecidos (forma infantil < 1%; forma tardia entre 1 a 30%) (RIGSTER *et al.*, 2012).

O teste de escolha para *screening* da DP é a determinação da atividade da enzima específica em amostras de sangue seco. Porém, diante da necessidade de um segundo teste laboratorial, pode ser utilizado: dosagem da atividade da enzima alfa-glicosidase ácida em cultura de fibroblastos da pele, que vai estar diminuída (pode estar reduzida em pessoas normais); ou através da biópsia muscular e hepática que evidencia o acúmulo de glicogênio nas fibras musculares; ou análise mutacional do DNA. Nesse contexto, a dosagem da atividade da enzima no sangue através de gotas de sangue seco em papel filtro (dried blood spot – DSB) tem sido adotada pela rapidez e conveniência de ser um teste minimamente invasivo (GRIGULL *et al.*, 2016; LLERENA JR *et al.*, 2016).

O diagnóstico molecular pode ser complementar ao diagnóstico enzimático a partir da análise da mutação do gene alfa-glicosidase ácida envolvido (LLERENA JR *et al.*, 2016). Este teste é útil para a identificação de indivíduos portadores de mutação de caráter hereditário conhecido e para identificar a potencial possibilidade de existir uma sobreposição entre a existência de atividade residual da enzima GAA e o doente ser heterozigoto (BOENTERT *et al.*, 2016).

No processo de avaliação do estado imunológico (*cross reactive immunological material* - CRIM *status*) do doente, é possível detectar a quantificação da proteína alfa-glicosidase ácida através de um método baseado em anticorpos (Western Blot) a partir de uma cultura de fibroblastos. Esta quantificação é importante para avaliar a presença de material imunológico com reatividade cruzada, uma vez que o estado CRIM pode afetar a resposta terapêutica à TRE (KISHNANI *et al.*, 2014). Pacientes com CRIM-positivo tem apresentado resposta terapêutica à TRE, e os pacientes CRIM-negativos, quase sempre, apresentam um rápido declínio da clínica ao aumentar os níveis de anticorpos IgG contra a enzima recombinante (KISHNANI *et al.*, 2014).

1.10 Tratamento

1.10.1 De suporte e mitigação dos danos tissulares e sistêmicos

A importância da determinação precoce do diagnóstico na DPIT se deve a necessidade de adequar o manejo terapêutico. Durante muito tempo a base do tratamento para a DPIT era relacionada às formas de suporte, na tentativa de minimizar o efeito das manifestações da doença de forma paliativa e prevenir ou tratar as complicações (BRAND *et al.*, 2013).

Apesar da aprovação do uso da TRE ainda se faz necessário reconhecer a importância dos tratamentos de suporte anteriormente utilizados. Eles se mostraram eficazes na melhoria da capacidade funcional e da qualidade de vida. Isso inclui a prática de atividade física, fisioterapia, fonoaudiologia, dieta adequada, instituição de farmacoterapia adequada, suporte respiratório e uso de dispositivos auxiliares da deambulação (LLERENA JR *et al.*, 2016).

Diante do importante comprometimento respiratório que ocorre entre os pacientes com DPIT, podendo ocasionar a morte, o treinamento da força muscular respiratória também é indicado. Alguns estudos mostraram a possibilidade de aumentar a força muscular respiratória mesmo em pacientes com comprometimento importante, antes do início da TRE (FAVEJEE *et al.*, 2012; TERZIS *et al.*, 2011; JONES *et al.*, 2011; ASLAN *et al.*, 2016). O uso do suporte ventilatório não invasivo tem sido indicado na progressão da fraqueza muscular respiratória, auxiliando no controle da hipoventilação noturna e na síndrome da apneia do sono, assim como na insuficiência respiratória aguda e crônica (SIXEL *et al.*, 2017)).

Devido a variação da funcionalidade dos pacientes com DPIT, o Código Internacional de Doenças Décima Revisão (CID-10), E74.0, não descreve com precisão o prejuízo funcional e a incapacidade associadas à DPIT. Além disso, a Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF) é uma sistemática desenvolvida e organizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para aplicação em vários aspectos da saúde, com o intuito de entender a funcionalidade humana e a implicação de aspectos sociais sobre a mesma, ao priorizar função como componente da saúde, a partir da limitação do paciente e de seu comprometimento em atividades diversas (BRASILEIRO, MOREIRA, JORGE, 2009).

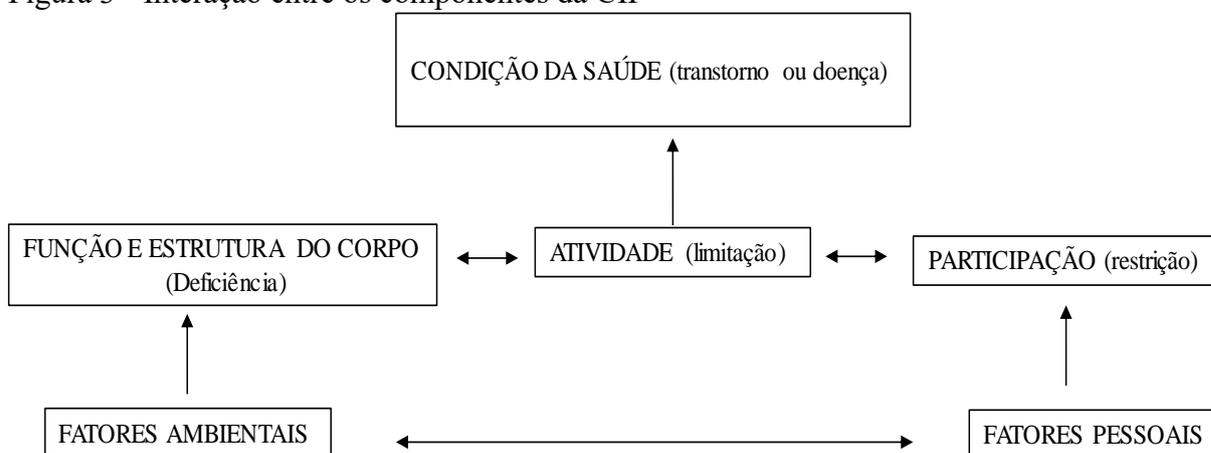
A CIF e o CID-10 são complementares, pois o referido fornece um diagnóstico da doença e essa informação é complementada pelos dados adicionais fornecidos pela CIF sobre

funcionalidade.

O modelo proposto pela CIF baseia-se na junção dos modelos médico e social, e uma abordagem biopsicossocial é usada para se obter uma integração das várias dimensões da saúde. A funcionalidade e a incapacidade humanas são concebidas como uma interação dinâmica entre as condições de saúde e os fatores contextuais (SAMPAIO *et al.*, 2005).

Conforme ilustrado na FIGURA 3, a incapacidade é multidimensional e interativa. Todos os componentes de incapacidade são igualmente importantes e qualquer um pode interagir com o outro. Fatores ambientais devem ser tomados como essenciais, pois, sempre afetam todos os outros componentes (HAGEMANS *et al.*, 2004).

Figura 3 - Interação entre os componentes da CIF



Fonte: Adaptação OMS, 2001.

A adoção do modelo de funcionalidade e incapacidade possibilita ao profissional da saúde, em seus procedimentos de avaliação e de intervenção, considerar um perfil funcional específico para cada indivíduo.

A avaliação da Qualidade de Vida destaca o impacto da doença na capacidade dos pacientes para trabalhar, realizar atividades domésticas e se movimentar. A incapacidade progressiva aumenta a dependência dos membros da família e outros cuidados de suporte na gestão dos pacientes com DPIT. Recomenda-se o uso de escalas de deficiência, escalas analógicas visuais para medir a dor e a avaliação da qualidade de vida (LLERENA JR *et al.*, 2016; CRESCIMANNO *et al.*, 2015).

1.10.2 Dirigido para correção do distúrbio molecular

Atualmente, o tratamento da DP é realizado através da TRE, que tem como objetivo a reposição da enzima alfa-glicosidase ácida que se encontra ausente ou deficiente nesses pacientes. Em abril de 2006, foi aprovada a comercialização da TRE pela *European Medicines Agency* (EMA) e pela *Food and Drug Administration* (FDA). Desde então, a TRE tornou-se o primeiro tratamento doença-específico para um distúrbio muscular hereditário que, no caso da DP, consiste na administração intravenosa da enzima exógena alfa-glicosidase ácida recombinante humana (rhGAA) (CUPLER *et al.*, 2012).

Em geral, a TRE é bem tolerada podendo ser considerada segura. A maioria das reações adversas à TRE é caracterizada como leve ou moderada, podendo estar relacionada ao processo de infusão. Entre as reações adversas descritas estão: taquicardia, eritema, crise hipertensiva, queda de saturação do oxigênio, exantema e prurido. Esses comprometimentos, normalmente respondem à redução da taxa de infusão ou até mesmo à suspensão, mas com posterior reinício. A administração de fármacos anti-histamínicos e/ou corticosteroides pode ser utilizada para tratar ou prevenir tais reações (CUPLER *et al.*, 2012).

A partir da introdução da alfa-glicosidase ácida, a perspectiva da DP vem sofrendo alterações de forma progressiva. Diante do comprometimento sistêmico dessa patologia, uma equipe multidisciplinar deve estar envolvida na avaliação clínica e no acompanhamento do paciente a fim de melhorar a expectativa e a qualidade de vida (GAETA *et al.*, 2015). Entre os componentes da equipe, é importante a presença do geneticista, cardiologista, neurologista, fonoaudiólogo, terapeuta ocupacional, pneumologista, ortopedista, gastroenterologista e fisioterapeuta entre outros, de acordo com a evolução do quadro e a disponibilidade nos serviços de assistência (CUPLER *et al.*, 2012; FAVEJEE *et al.*, 2012; JONES *et al.*, 2011).

Após a confirmação diagnóstica da DP devem ser realizadas avaliações para determinar o grau de comprometimento da doença e para posterior análise da eficácia da TRE (CUPLER *et al.*, 2012).

Têm sido apontados benefícios relacionados à utilização da TRE na melhora da função da musculatura acometida e aumento da sobrevida (BHENGU *et al.*, 2014).

A DP apresenta caráter hereditário autossômico recessivo e a possibilidade de novas mutações é muito baixa, dessa forma os progenitores dos pacientes são portadores. Portanto, deve ser disponibilizado aconselhamento genético a todos os casais com filhos diagnosticados com DP e aos próprios doentes.

Relatos do primeiro caso de doença de Pompe infantil tratado com GAARh no Brasil, demonstraram bons resultados, com regressão parcial dos sinais e sintomas no 10º mês

de tratamento, apesar da gravidade clínica e do início tardio do tratamento (PEREIRA; BERDITCHEVISKY; MARIE, 2008).

No Estado do Ceará, atualmente, cinco pacientes com diagnóstico de DPIT fazem tratamento com TRE, na forma de aplicações quinzenais de doses.

Justificativa

Há um desconhecimento ainda marcante sobre diversos aspectos da DPIT no Brasil, e mesmo no mundo. No estado do Ceará existem cinco pacientes que possuem a confirmação diagnóstica molecular da DPIT atualmente tratados com a TRE.

Fatores relacionados aos fenótipos, formas de apresentação clínica, diagnóstico, comprometimento funcional e suas interrelações carecem de melhor compreensão no nosso meio.

Dessa forma, a terapia de reposição enzimática motivou-nos a apresentar a investigação clínica e funcional dos 5 pacientes com DPIT no Estado, na busca pela caracterização demográfica, genética, fenotípica, de qualidade de vida e resposta à TRE.

Consideramos que a partir desses resultados pode-se inferir metodologias de diagnóstico e comprometimento mais adequado para pacientes com esta condição no nosso país e no mundo.

Perguntas de partida

Quais são os aspectos fenotípicos dos pacientes com DPIT diagnosticados no Ceará?

Quais são as correlações, os aspectos fenotípicos e o envolvimento diafragmático?

Qual é a resposta clínica, funcional e de qualidade de vida à TRE dos pacientes com DPIT no Estado do Ceará?

Hipóteses

- 1) Os fenótipos dos pacientes com DPIT no estado do Ceará não devem diferir do que a literatura já descreve;
- 2) Existe uma grande variação fenotípica e há prováveis correlações entre a força

diafragmática e aspectos fenotípicos da DPIT a partir da avaliação da evolução de parâmetros clínicos e funcionais ao longo do tempo;

- 3) A resposta clínica e funcional à TRE em pacientes com DPIT no estado do Ceará não deve diferir de dados previamente publicados na literatura médica, mas fatores locais podem diferenciar a acessibilidade e administração do tratamento.

2 OBJETIVOS

- Descrever as características demográficas, genéticas, fenotípicas, funcionais e de qualidade de vida dos pacientes com diagnóstico de DPIT do Estado do Ceará;
- Estabelecer correlações entre as variáveis demográficas, genéticas, fenotípicas, funcionais e de qualidade de vida com a força diafragmática dos pacientes com diagnóstico de DPIT do Estado do Ceará;
- Descrever a evolução de parâmetros clínicos, funcionais e de qualidade de vida, e particularmente, a resposta à TRE ao longo de 25 meses de seguimento ambulatorial.

3 METODOLOGIA

3.1 Delineamento do estudo

Tratou-se de um estudo de coorte, prospectivo, descritivo e observacional em humanos.

3.2 Local e período do estudo

O estudo foi realizado no Laboratório da Respiração (Resplab) e no laboratório de Gastroenterologia (Labgastro) ambos do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina, Campus de Porangabuçu, e no Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (HUWC/UFC), no período de abril de 2015 a maio de 2017.

3.3 População e amostra

A amostra foi composta por cinco pacientes com diagnóstico molecular confirmado de DPIT em tratamento com a TRE no Estado do Ceará.

3.3.1 Seleção dos pacientes

3.3.1.1 Critérios de inclusão

Pacientes adultos, maiores de 18 anos, de ambos os gêneros, com diagnóstico molecular confirmado de DPIT no Estado do Ceará com indicação de tratamento com TRE. O diagnóstico da DPIT foi baseado em dados morfológicos (biópsia muscular), clínica, bioquímica (atividade alfa glicosidase no músculo esquelético) e os dados de genética mutacional (GAETA *et. al.*, 2015).

3.3.1.2 Busca por pacientes

A pesquisa por pacientes com diagnóstico de DPIT com indicação de tratamento com TRE se deu através de contatos diretos com serviços de Neurologia e Pneumologia de referência do Estado do Ceará, a saber: serviço de Neurologia do Hospital Geral de Fortaleza - HGF, serviços de Pneumologia e de Neurologia do HUWC/UFC e contato direto com

especialistas que atuam no Ceará nos encontros nacionais e regionais organizados pela Rede Brasil de Estudo da Doença de Pompe (REBREPOM) durante todo o período desta pesquisa.

3.4 Aspectos éticos

O projeto do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Walter Cantídio sob Parecer nº 1.867.794 de acordo com a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para participarem do estudo, tendo o direito ao anonimato, sigilo e confidencialidade das informações obtidas bem como a liberdade de recusarem-se a participar das atividades e questões propostas. O TCLE foi aplicado em duas vias, uma retida pelo responsável e a outra pelo pesquisador (APÊNDICE A).

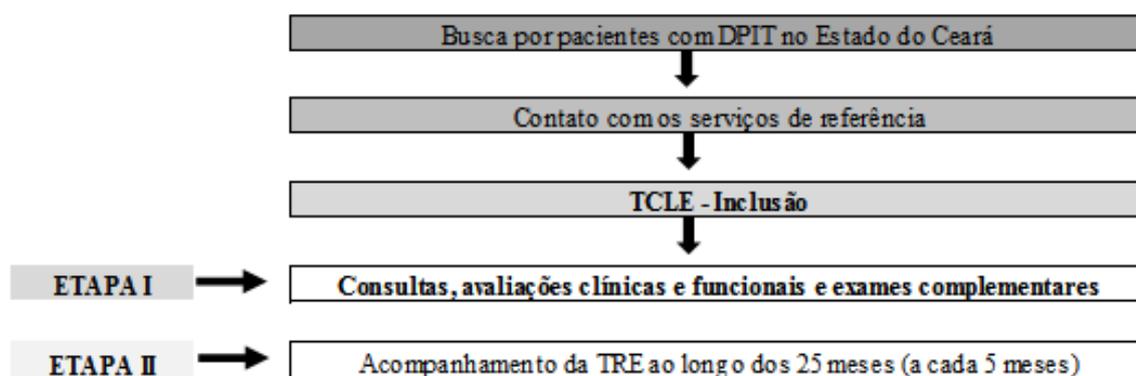
3.5 Desenho do estudo

O presente trabalho consistiu em duas partes: a caracterização dos pacientes com DPIT e o seguimento ambulatorial por um período de 25 meses.

3.5.1 Caracterização dos pacientes com DPIT do Estado do Ceará

Para a caracterização dos pacientes foram realizados os seguintes procedimentos (QUADRO 1):

Quadro 1: Fluxograma do estudo.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Os pacientes foram convidados a comparecer a uma reunião no Laboratório da Respiração (Resplab), do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina, da

UFC, onde foram apresentados aos responsáveis pelo projeto e aos objetivos da pesquisa. A seguir foi solicitada a autorização para o desenvolvimento da mesma e da assinatura do TCLE.

3.5.1.1 Consultas médicas e fisioterapêuticas

As consultas médicas e de fisioterapia foram realizadas no início do estudo e a aproximadamente a cada 20 semanas, na Unidade de Pesquisa Clínica da Gerência de Ensino e Pesquisa do HUWC e no Resplab.

As consultas médicas foram realizadas por médico pneumologista com experiência em acompanhamento de pacientes com doença neuromuscular, sendo a anamnese e exame físico dirigidos especificamente para avaliação dos sintomas e sinais descritos na literatura para DPIT e outros aspectos de saúde dos pacientes.

As consultas fisioterapêuticas foram realizadas pela pesquisadora principal deste estudo, com experiência na área. Para tanto foi utilizada uma ficha específica de avaliação e para coleta de dados que inclui dados antropométricos, demográficos e as seguintes escalas foram aplicadas: escala de Depressão de Beck (ANEXO B), escala de Equilíbrio de Berg (ANEXO C), escala Visual Analógica da Dor - EVA (ANEXO D), escala de Sonolência de Epworth (ESS-BR) (ANEXO E) e Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida - SF-36 (ANEXO F).

Além dos dados das escalas pesquisou-se rotineiramente os seguintes sintomas e sinais: tônus, trofismo, amplitude de movimento, queixas musculares (fraqueza, fasciculação e câibras), retrações e deformidades musculares, dificuldade para subir escadas e/ou deambular, quedas frequentes, manobra do levantar miopático (sinal de Gowers), coordenação motora, sensibilidade, dor, curvaturas da coluna vertebral, fadiga, dispneia, cefaleia matinal ou contínua, dificuldade para deglutir, edema de membros inferiores (MMII), irritabilidade, ansiedade e perda ou aumento excessivo de peso, sintomas de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), dispneia, ortopneia e movimento respiratório paradoxal.

Após a consulta inicial realizou-se planejamento com o paciente para que o mesmo comparecesse ao Resplab em dias sequenciais com o intuito de realizar os exames complementares e as avaliações da função pulmonar, da força muscular respiratória, da força muscular esquelética, da força de preensão manual, do teste de caminhada de seis minutos e aplicação de um questionário de qualidade de vida.

As avaliações funcionais foram repetidas a cada 20 ± 2 semanas durante 25 meses (100 semanas).

Durante todo o período do estudo manteve-se contato com os pacientes através de contatos telefônicos. Acompanhou-se a frequência das infusões da TRE e os eventos adversos relatados pelos pacientes.

3.5.1.2 Exames complementares realizados pelos pacientes previamente à inclusão na pesquisa

Na primeira consulta médica buscou-se e catalogou-se, quando disponíveis, os seguintes exames complementares relacionados ao diagnóstico (Dx) de DPIT:

- Dosagens enzimáticas de alfa-glicosidase, exames genéticos, exames de eletroneuromiografia (ENMG) e biópsia muscular.

3.5.1.3 Exames complementares realizados pelos pacientes após a inclusão na pesquisa

3.5.1.3.1 Dosagens de marcadores de lesão muscular e bioquímica no sangue

Em todos os pacientes realizou-se a coleta de sangue para dosagens de creatinina, ureia, glicemia, sódio, potássio, CPK, desidrogenase láctica (LDH), TGO, TGP e gasometria arterial.

3.5.1.3.2 Avaliação e quantificação da infiltração gordurosa da musculatura esquelética através do exame de RNM de musculatura paravertebral, coxas e língua.

Realizou-se RNM de musculatura paravertebral, coxas e língua. Os exames foram realizados com máquina de alto campo fechada com um ímã 1.5T (Magnetom Vision Plus, Siemens, Malvern, PA, EUA), no Serviço de Radiologia do HUWC/UFC. O grau de infiltração gordurosa muscular esquelética foi mensurado pelo Prof. Dr. Daniel de Castro, médico radiologista com experiência em interpretação de exames de RNM. A avaliação da infiltração gordurosa muscular foi feita segundo a classificação descrita por Goutallier *et al.* (1994), que leva em conta a quantidade de gordura dentro do músculo, havendo cinco estágios evolutivos, (TABELA 1).

Tabela 1 - Sistema de Classificação de Goutallier para determinação do grau de infiltração gordurosa em musculatura esquelética.

Grau	Quantidade de gordura no músculo
Grau 0	Músculo normal
Grau 1	O músculo contém alguns traços de gordura
Grau 2	Infiltração gordurosa, mas ainda mais músculo do que gordura
Grau 3	Quantidades iguais de gordura e músculo
Grau 4	Mais gordura do que músculo

Fonte: GOUTALLIER *et. al.*, 1994.

3.5.1.4 Função respiratória

3.5.1.4.1 Espirometria nas posições sentada e deitada

A espirometria foi realizada em um espirômetro (SPIRE-KOKO[®], Longmont, USA) calibrado imediatamente antes da realização do exame no Resplab. Todos os pacientes do estudo foram submetidos à medida da Capacidade Vital Forçada (CVF), do Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo (VEF₁), do índice de Tiffeneau (VEF₁/CVF) e do Pico de Fluxo Expiratório (PFE), antes e após prova broncodilatadora nas posições sentada e deitada. Para a interpretação dos distúrbios ventilatórios segundo a gravidade utilizaram-se critérios propostos pelo Consenso Brasileiro de Espirometria (1996) e os valores de referência para a população brasileira (PEREIRA, 2007).

Além desses parâmetros foi calculada a diferença percentual entre os valores de CVF na posição sentada em relação à posição deitada através da fórmula: Diferença % de CVF posição sentada – deitada = (CVF na posição sentada – CVF na posição deitada) / CVF na posição sentada. O limiar de corte considerado para este parâmetro visando caracterização de disfunção diafragmática significativa foi de 25% (FROMAGEOT, 2001).

3.5.1.4.2 Pressões respiratórias máximas nas posições sentada e deitada

Foi utilizado um manovacuômetro digital com intervalo operacional de -300 a +300 cmH₂O (MVD300 – Globalmed[®], Porto Alegre, RS, Brasil) para as mensurações de força muscular respiratória.

As medidas das pressões respiratórias máximas foram realizadas utilizando clipe

nasal e mantendo um bocal firmemente entre os lábios. Inicialmente, duas manobras para aprendizado foram realizadas. A avaliação foi considerada completa quando o indivíduo realizava três medidas aceitáveis e, dentre essas, um número mínimo de duas reproduzíveis. O último valor encontrado não poderia ser superior aos demais (NEDER *et al.*, 1999). Os pacientes foram orientados a colocar-se na posição sentada, formando um ângulo de 90° de quadril, com as costas apoiadas na cadeira, com os cotovelos apoiados e com um clipe nasal, em seguida o exame foi repetido na posição deitada (FIGURA 4).

Para a medida da pressão inspiratória máxima (P_Imax), os pacientes expiraram no bocal até o volume residual e, posteriormente, geraram um esforço inspiratório máximo contra uma via aérea ocluída. Para a medida da pressão expiratória máxima (P_Emax), os pacientes inspiraram no bocal até a capacidade pulmonar total e, em seguida, um esforço máximo expiratório contra uma via aérea ocluída foi gerado. Durante essa última medida, os pacientes foram orientados a segurar com as mãos a musculatura perioral da face para evitar vazamento e acúmulo de ar na região lateral da cavidade oral (SOUZA, 2002; BLACK; HYATT, 1969; CARUSO *et al.*, 2015). Foram consideradas aceitáveis manobras sem vazamentos de ar e com sustentação da pressão por pelo menos um segundo, e reproduzíveis as medidas com variação igual ou inferior a 10% do maior valor. Houve um intervalo de um minuto entre as medidas, e o maior valor entre as manobras reproduzíveis foi o selecionado para análise.

Neste estudo, os valores de P_Imax e P_Emax encontrados foram comparados com os valores preditos pelas equações de NEDER *et al.* (2015).

Figura 4 – Registro das pressões respiratórias máximas.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

A: Manovacuômetro digital MVD 300 – Globalmed ® Porto Alegre, RS, Brasil, utilizado para mensurar as pressões inspiratória e expiratória máximas; **B e C:** Mensuração das pressões respiratórias nas posições sentada e deitada no paciente “3” com DPIT.

3.5.1.5 Radiografia de tórax

Os pacientes foram submetidos a avaliação radiológica do tórax em incidências póstero-anterior em inspiração máxima. O exame foi avaliado por médico pneumologista.

3.5.1.6 Espessura e força do diafragma

3.5.1.6.1 Espessura do diafragma

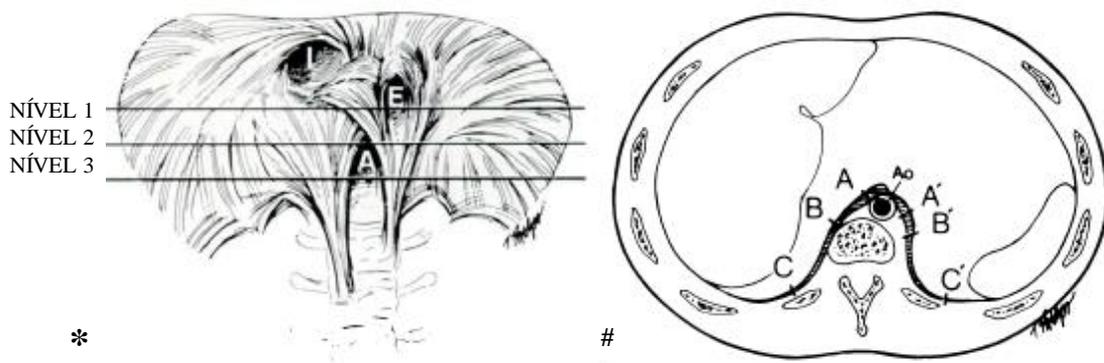
A espessura do diafragma foi medida em exame de imagem de TC e RNM do tórax na área de transição toraco-abdominal, por avaliada em uma Tomografia Computadorizada (TC) e em quatro RNM de acordo a metodologia utilizada por Caskey *et al.* (1989). Foram analisadas as imagens no plano axial ou no plano coronal, caso a análise no plano posterior não fosse possível por razões técnicas.

A partir dessa marcação foi mensurada a espessura do diafragma nos seguintes pontos, quando o músculo era visível (FIGURA 5):

- crura direita e esquerda;
- junção da crura direita e esquerda e porção posterior do diafragma direito e esquerdo;
- diafragma posterior direito e esquerdo.

A espessura do diafragma direito e esquerdo foi calculada através das médias desses valores e classificada de acordo com GAETA *et al.*, 2013 (TABELA 2).

Figura 5 – Figura demonstrando a metodologia utilizada na avaliação da espessura do diafragma.



Fonte: Adaptada da de CASKEY *et al.*, 1989.

* Diagrama do diafragma demonstrando os níveis avaliados nesse estudo (I: hiato para a veia cava inferior; E: hiato esofágico; A: hiato aórtico) # Diagrama de uma TC a nível do diafragma posterior (Ao: aorta; A, A': crura direita e esquerda; B, B': junção da crura direita e esquerda e porção posterior do diafragma C, C': diafragma posterior direito e esquerdo).

A TABELA 2 apresenta a classificação da espessura do diafragma.

Tabela 2 - Classificação da espessura do diafragma.

Grau	Espessura do diafragma
1	Normal (espessura de 4,5 mm a direita e 3,5 mm a esquerda)
2	Atrofia moderada (menos que a média, mas a espessura = 2mm)
3	Atrofia avançada, com músculo fino residual (< 2mm)
4	Atrofia completa (músculo não mais visível)

Fonte: GAETA *et al.*, 2013.

3.5.1.6.2 Força diafragmática

A força muscular diafragmática foi verificada a partir da medida da Pdi. Para tanto foi utilizada a técnica da manometria gastroesofágica de alta resolução nas posições sentada e deitada e em diferentes manobras ventilatórias.

O exame foi realizado no Labgastro da UFC em um sistema de alta resolução que utiliza sensores de estado sólido, composto pelos módulos Mano Scan, modelo A200 e A120, pelo cateter de Manometria (Sierra Scientific Instruments[®], Los Angeles, L.A., USA) e câmara de calibração. O exame foi realizado após jejum de 3 a 4 horas e anestesia tópica com lidocaína spray a 10%. A sonda de manometria foi inserida por via nasal, e posicionada com 5 canais distais intragástricos.

O protocolo consistiu em 2 fases (FIGURA 6) (SOUZA *et al.*, 2015):

- Medida basal (Respiração Calma) das pressões dos esfíncteres e suas posições durante 30 segundos sem deglutições e com respiração normal;
- Manobra de Hiperventilação Voluntária (HV): onde o paciente inspirava profundamente por 5 segundos e expirava completamente por 5 segundos, durante 1 minuto.

Figura 6 - Protocolo do Exame de Manometria Gastroesofágica de Alta Resolução.

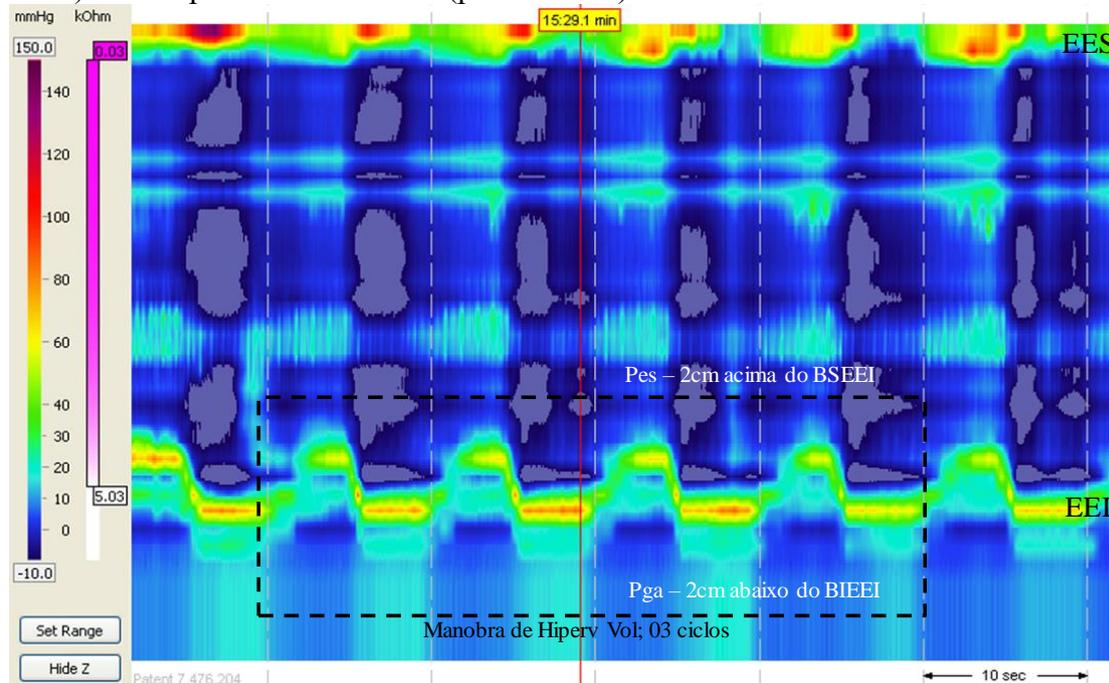


Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

A: Aparelho de Manometria e Impedância de Alta Resolução Sierra Scientific Instruments®, Los Angeles, Califórnia, Estados Unidos; B: Sonda de pressão e impedância; C e D: Medida das pressões nas posições deitada e sentada.

A FIGURA 7 apresenta imagem de topografia de pressões na manometria de alta resolução. O eixo vertical representa a posição proximal (esfíncter esofágico superior) e distal (esfíncter esofágico inferior), o eixo horizontal representa o tempo, e as pressões são representadas por cores. Os esfíncteres superior e inferior aparecem como zonas de cor mais quente (laranja – vermelho; locais de maior pressão) acima e abaixo da figura, respectivamente. As cores frias (azul claro e escuro) correspondem às pressões negativas (subatmosféricas).

Figura 7 – Figura representativa da técnica de Manometria Gastroesofágica de Alta Resolução, utilizando sistema com sensores de estado sólido, composto pelos módulos Mano Scan, modelo A200 e A120 e pelo catéter de Manometria (Sierra Scientific Instruments®, Los Angeles, L.A., USA) em um paciente com DPIT (paciente “4”).



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Hiperv Vol: Manobra de hiperventilação voluntária. Pes: pressão esofágica; Pga: pressão gástrica; EES: esfíncter esofágico superior; EEI: esfíncter esofágico inferior; BSEEI: bordo superior do esfíncter esofágico inferior; BIEEI: bordo inferior do esfíncter esofágico inferior.

A Pressão Transdiafragmática (Pdi) foi mensurada durante a medida basal e na manobra de hiperventilação voluntária. A Pressão intraesofágica (Pes) foi medida 2cm acima do bordo superior do esfíncter esofágico inferior (BSEEI) e a pressão intragástrica (Pga) 2cm abaixo do bordo inferior esfíncter esofágico inferior (BIEEI), vide FIGURAS 7 e 8 (GRANDE *et al.*, 2016).

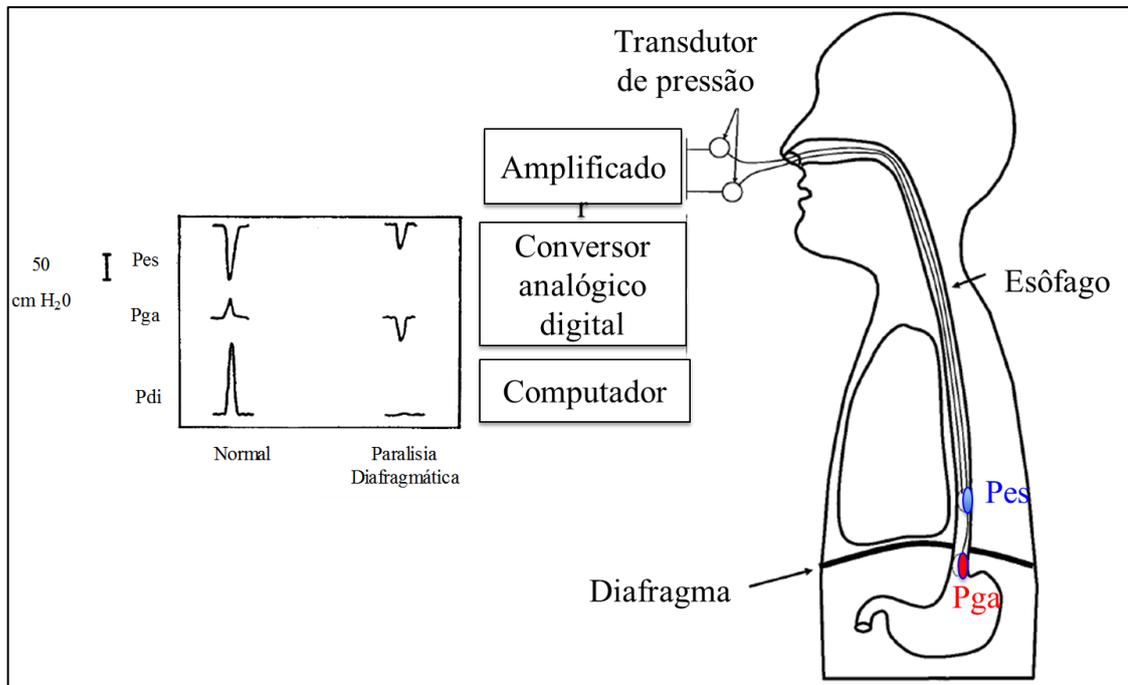
Após a passagem do cateter, o paciente foi orientado a respirar normalmente e a não deglutir.

Os resultados foram relatados como a média de 3 três medidas de ciclos respiratórios consecutivos reprodutíveis que diferiam no máximo até 10%. As medidas foram repetidas nas posições sentada e deitada.

As variações pressóricas foram calculadas da seguinte forma:

- Δ Pes: Pes final da exp - Pes Insp;
- Δ Pga: Pes Insp - Pes final da exp;
- Pdi normal, sem movimento paradoxal: $|\Delta$ Pga| + $|\Delta$ Pes|;
- Pdi em movimento paradoxal: $|\Delta$ Pga| - $|\Delta$ Pes|.

Figura 8: Conceito da medida da Pressão transdiafragmática (Pdi).



Fonte: BENDITT, 2005

3.5.1.7 Medida da força muscular esquelética

Foi realizada a avaliação da força muscular esquelética pela pesquisadora principal do estudo utilizando a pontuação do escore do Conselho de Pesquisas Médicas - Medical Research Council – (MRC). Por meio desse escore, a força foi graduada em valores compreendidos entre 0 (paralisia total) e 5 (força muscular normal) pela realização voluntária de movimentos específicos bilaterais (TABELA 3) (DE JONGHE *et al.*, 2005).

Tabela 3 - Grau de força muscular de acordo com o escore de MRC.

0	Nenhuma contração visível
1	Contração visível sem movimento do segmento
2	Movimento ativo com eliminação da gravidade
3	Movimento ativo contra a gravidade
4	Movimento ativo contra a gravidade e resistência
5	Força normal

Fonte: DE JONGHE *et al.*, 2005.

Movimentos avaliados

- Pescoço (flexão e extensão)
- Tronco (flexão e extensão)
- Ombro (flexão, extensão, rotação interna e rotação externa)
- Cotovelo (flexão e extensão)
- Punho (flexão e extensão)
- Quadril (flexão e extensão)
- Joelho (flexão e extensão)
- Flexão plantar
- Dorsiflexão

3.5.1.8 Medida de força muscular periférica de preensão palmar

A avaliação da força muscular periférica foi realizada através da medida de força de preensão palmar com o dinamômetro hidráulico manual Saehan (Saehan Corporation, 973, Yangdeok-Dong, MasanHoewon-Gu, Changwon 630-728, Korea), seguindo as recomendações da *American Society of Hand Therapists* (ASHT) (FIGURA 9).

Figura 9 - Dinamômetro hidráulico manual, SH5001 (SAEHAN Corporation, Korea)



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Foi solicitado ao paciente para sentar confortavelmente, posicionando-se com o

ombro levemente abduzido para diminuir a ação de outras musculaturas atuantes na articulação do ombro, o cotovelo fletido a 90°, o antebraço e punho em posição neutra, podendo o mesmo variar de 0 a 30° de extensão (FESS, 1992). A partir de um estímulo verbal o paciente foi orientado a realizar uma contração muscular isométrica voluntária, apertando a manopla com a maior força possível, sem que o braço ou o corpo saísse da posição estabelecida, com a mão dominante.

Foi dado um estímulo verbal por se tratar de teste de esforço. Foram realizadas no mínimo três manobras com valores que não diferiram entre si por mais de 10% do maior valor. Registrou-se o maior resultado desde que não fosse o último obtido. O período de descanso foi de 60 segundos entre as medidas dos testes isométricos. Para análise dos dados utilizou-se valores absolutos em kgf (DIAS *et al.*, 2010; LUNA-HEREDIA; MARTÍN-PEÑA; RUIZ-GALIANA, 2005; MITSIONIS *et al.*, 2009).

Foi verificado o valor previsto da força de prensão manual (FPM) para a população do estudo (NOVAES *et al.*, 2009).

3.5.1.9 Sono

3.5.1.9.1 Polissonografia

Os pacientes foram submetidos a exame de polissonografia de noite inteira em um laboratório do sono, sem suplementação de oxigênio. Foi utilizado o polissonógrafo Brain Wave II (Neurovirtual[®], Brasil) para a avaliação do eletroencefalograma (EEG), eletroculograma (EOG), eletromiograma (EMG), eletrocardiograma (ECG), fluxo aéreo (nasal), esforço respiratório (torácico e abdominal), além da análise do ronco, posição corporal e saturação de oxi-hemoglobina. Os estágios do sono e os eventos respiratórios foram analisados manualmente por um profissional experiente, de acordo com as recomendações da “American Academy Sleep Medicine” (AASM) (BERRY *et al.*, 2015).

3.5.1.9.2 Escala de Sonolência Diurna de Epworth

Os pacientes também responderam à Escala de sonolência diurna de Epworth (ESS), que avalia o grau de sonolência diurna, utilizando situações monótonas comuns como indicadores para identificar sonolência excessiva. O escore global varia de 0 a 24, sendo que os escores acima de 10 sugerem o diagnóstico da sonolência diurna excessiva (BERTOLAZI *et.*

al., 2009).

3.5.1.10 *Qualidade de vida (QV)*

Para análise da QV dos pacientes com DPIT foi utilizado o questionário *Medical Outcome Study 36-item Short Form (SF-36)*, traduzido e validado para o português (CCICONELLI *et al.*, 1999); um instrumento genérico que tem sido amplamente utilizado, e tem demonstrado boa confiabilidade e validade (BOS; KUKS; WYNIA, 2015).

O SF-36 avalia a percepção que o paciente tem de sua QV relacionada à saúde, abordando oito conceitos: Capacidade funcional (CF), limitação por Aspectos físicos (LAF), Dor física (DF), Estado geral de saúde (ESG), Vitalidade (VT), limitações por aspectos sociais (LAS), Limitação por aspectos emocionais (LAE) e Saúde mental (SM). Para avaliação de seus resultados é dado um “escore” para cada questão, que posteriormente é transformado em escala de 0 a 100, em que o zero corresponde a pior estado de saúde e 100 melhor, sendo cada dimensão analisada em separado. Os componentes CF, LAF, DF, ESG e VT, juntos, compõem o denominado componente da saúde física da escala (CSF), enquanto os componentes VT, LAS, LAE e SM, juntos, constituem o componente da saúde mental da escala (CSM). O SF-36 foi aplicado na avaliação inicial e a cada 20 ± 2 semanas.

3.5.1.11 *Evolução funcional*

3.5.1.11.1 *Teste de caminhada de seis minutos (TC6)*

O TC6 foi realizado num corredor reto, plano, com 30 metros de comprimento, demarcados de 3 em 3 metros, sem obstáculo e com um cone demarcando o momento de fazer a curva. Os pacientes foram esclarecidos sobre as possíveis alterações que poderiam vir a sentir, bem como foram orientados que era permitido andar devagar, parar e retornar o teste quando voltasse a se sentir apto a reassumir a caminhada. Estímulo verbal padronizado foi utilizado a cada minuto de caminhada, incentivando os pacientes a percorrer a maior distância possível. No final do teste, foi mensurada a distância percorrida em metros (ATS GUIDELINES, 2002; IWAMA *et al.*, 2009). Os pacientes foram monitorados através da pressão arterial (PA), frequência respiratória (f), frequência cardíaca (FC), saturação periférica de oxigênio (SpO₂) e a sensação de dispneia e de fadiga nos membros inferiores (MMII) através da escala de Borg modificada (escala 0-10) (IWAMA *et al.*, 2009) (NEDER, 2015). Foi utilizado o oxímetro de

pulso da marca Nonin®, o estetoscópio Litmann® e o esfigmomanômetro aneróide Premium®.

3.5.1.11.2 *Classificação Internacional da Funcionalidade*

Após a organização do banco de dados, foi utilizado um instrumento padronizado, formulário de classificação baseado na Classificação Internacional da Funcionalidade (CIF), adaptado do site *IFC Research Branch* pela própria pesquisadora (Apêndice D). As medidas analisadas nesse estudo foram baseadas nas características fenotípicas mais aparentes na DPIT, que se encontram nos domínios da saúde física e qualidade de vida.

As unidades de classificação da CIF são denominadas de categorias. Ela utiliza sistema alfanumérico no qual as letras “b”, “s”, “d” e “e” são utilizadas para indicar Funções do Corpo, Estruturas do Corpo, Atividades e Participação e Fatores Ambientais, respectivamente. Ao todo, foram avaliadas 15 categorias do componente “Função do Corpo e Estrutura Corporal”, 8 do componente “Atividade e Participação” e 2 do componente “Fator Ambiental”.

Foram considerados os escores de questionários, escalas ou de exames laboratoriais para se estabelecer uma regra de ligação entre os mesmos e os qualificadores da CIF. Estes são pontuados de 0 a 4; sendo 0 ausência de comprometimento funcional e 4, a maior possível. Por exemplo, para uma dada categoria, como Função do corpo, no item respiração, poderia ser atribuída a pontuação de 3, que significaria um grave, mas não máximo comprometimento da musculatura respiratória na DPIT, e sua codificação seria assim expressa: b440.3; b correspondente à categoria “body”, Função corporal, 440 às funções respiratórias (funções relacionadas com a inspiração de ar para os pulmões, a troca de gases entre ar e sangue, e a expiração do ar), e 3 ao grau de comprometimento.

- Foram classificados os seguintes códigos da CIF:

I) Função do corpo:

- b440-Respiração
- b450- Respiratórias adicionais
- b455 Tolerância ao exercício
- b134 Sono
- b280 Dor
- b530 Manutenção de peso

- b730 Potência muscular
- b740 Resistência muscular
- b770 Padrão de marcha
- b525 Defecação

II) Estrutura corporal

- s430 Sistema respiratório
- s710 Região da cabeça e pescoço
- s730 Extremidade superior
- s740 Região pélvica
- s760 Tronco

III) Atividade e participação

- d230 Executar a rotina diária
- d450 Andar
- d455 Movendo-se em torno de
- d640 Fazendo serviço de casa
- d410 Mudando a posição básica do corpo
- d430 Levantamento e transporte de objetos
- d465 Movendo-se usando equipamentos
- d77 Relacionamentos íntimos

IV) Fator ambiental

- e110 Produtos ou substâncias para consumo pessoal
- e115 Produtos e tecnologia para uso pessoal na vida diária

3.5.2 Acompanhamento ambulatorial e monitoramento da Terapia de Reposição Enzimática (TRE) dos pacientes com DPIT do Estado do Ceará

As reavaliações foram realizadas no início e a cada 20 ± 2 semanas.

Foram feitos o acompanhamento e o monitoramento da TRE. Os pacientes foram orientados a relatar quaisquer reações adversas durante ou entre as infusões.

A cada quinze dias os pacientes “4” e “5” fazem as infusões no Hospital

Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará, os pacientes “1” e “3” em Unidade de Pronto Atendimento de Pacajus e a paciente “2” em um hospital em Brejo Santo.

3.5.3 Método estatístico

- Etapa I:

Descritiva: nas variáveis quantitativas os dados foram apresentados em valores absolutos.

- Etapa II:

Foi verificada a normalidade dos dados das variáveis quantitativas através do teste de Shapiro-Wilk. Na avaliação da evolução das medidas ao longo do tempo (basal, 5 meses, 10 meses, 15 meses e 20 meses) foi utilizado o Teste de Friedman a existência de alterações dos parâmetros em estudo.

- Etapa III:

Para avaliar a associação entre variáveis contínuas foi utilizado Teste de Correlação de Spearman.

O nível de significância adotado foi de 5%. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa *Statistical Package for Social Science* V17.0 [SPSS Inc, Chicago, IL, USA].

4 RESULTADOS

4.1 Características dos pacientes

Ao total, foram incluídos nesta pesquisa cinco pacientes com diagnóstico molecular confirmado de DPIT e com indicação de TRE. Os pacientes foram convidados a participar desta pesquisa através de seu diagnóstico ter sido feito pelos seguintes profissionais médicos e respectivos serviços e especialidades: paciente “5” diagnosticado pelo orientador do trabalho, pneumologista, do serviço da UTI Respiratória do Hospital de Messejana, Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Secretaria da Saúde do Estado do Ceará (SESA), pacientes “1” e “3” pelo neurologista clínico do Ambulatório de Doenças Neuromusculares do Serviço de Neurologia do Hospital Geral de Fortaleza, SESA; paciente “2” pela Diretora Geral do Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo (CREIM), da Universidade de São Paulo e o paciente “4” pelo neurologista clínico, do ambulatório de Neurologia Geral do HUWC, da UFC.

4.1.1 Dados demográficos e antropométricos

A TABELA 4 apresenta as características demográficas e antropométricas dos pacientes com diagnóstico de DPIT do Estado do Ceará com indicação de TRE à época das suas primeiras consultas médica e fisioterapêutica com a equipe de pesquisa.

Tabela 4 – Características demográficas e antropométricas de pacientes com DPIT do Estado do Ceará com indicação de TRE .

	1	2	3	4	5
Gênero	Fem.	Fem.	Masc.	Masc.	Masc.
Idade (anos)	27	36	21	55	61
Altura (m)	1,57	1,53	1,79	1,80	1,70
IMC (kg/m ²)	23,1	27,8	17,5	21,6	29,1
Raça	Mestiça	Mestiça	Mestiça	Branca	Caucasiana
Naturalidade	Quixadá/CE	Brejo Santo/CE	Quixadá/CE	Curral Velho/PB	Chieti/Itália
Cidade onde vive	Horizonte/CE	Brejo Santo/CE	Horizonte	Fortaleza	Eusébio
(distância de Fortaleza, km)	41	421	41		18
Profissão	Doméstica	Agricultora (aposentada)	Auxiliar, fábrica de calçados	Encarregado de obras	Engenheiro civil
Escolaridade	EFI	EMI	EMI	EMC	ESC
Estado civil	Casada	Casada	Solteiro	Casado	Casado

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

DPIT: Doença de Pompe de Início Tardio; Fem.: feminino; Masc.: masculino; IMC: Índice de massa corpórea. EFI: Ensino Fundamental Incompleto; EMI: Ensino Médio Incompleto; EMC: Ensino Médio Completo; ESC: Ensino Superior Completo.

A TABELA 5 apresenta os resultados da avaliação das mutações genéticas e dosagem da enzima alfa glicosidase ácida no sangue, tipo de sintoma inicial, idade do início dos sintomas, idade ao diagnóstico molecular e tempo de atraso no diagnóstico. A idade do início das manifestações clínicas ocorreu após os 18 anos de idade em todos os casos.

Tabela 5 – Mutações genéticas, dosagem da alfa glicosidase ácida, início dos sintomas, diagnóstico e tempo entre o início dos sintomas até o diagnóstico, em pacientes com DPIT no Estado do Ceará.

Pa c	Análise de alterações da enzima Glucosidase (GAA) **	de gene alfa- ácida *	Alfa glucosidas e (µml/l/h)	Idade do início dos sintomas , anos	Manifestação inicial/ principal	Idade ao diagnóstic o molecula r, anos	Tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico , anos
1	Alteração heterozigota no intron 1 do GAA gene (c.-32-13 T > G) e uma deleção heterozigota no exon 18		1,0	18	Motor/ Motor	25	07
2	Alterações heterozigose no intron 1 (c.-32-13 T > G); intron 2 (c.547-39 T > G e c.547-67 C > G); exon 15 (c.2114 A > G); exon 17 (c.2388 A > G).	em	0,9	26	Motor/ Motor	34	08
3	Apresentou mutação heterozigota (c.-32- 13 T > G) e uma deleção heterozigota no exon 18	uma	0,2	21	Motor/ Motor	21	0

Continuação

Pa c	Análise de alterações da enzima Glucosidase (GAA) **	de gene alfa- ácida *	Alfa glucosidas e ($\mu\text{ml/l/h}$) *	Idade do início dos sintomas, anos	Manifestação inicial/ principal	Idade ao diagnóstico molecular, anos	Tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico
4	Apresentou duas mutações heterozigotas, a primeira localizada no 5'UTR (c.-32-13T>G) e a segunda no exon 18 (c.2501_2502delC A p.T834Rfs*49)	duas	0,3	40	Motor/ Respiratório	54	14
5	Apresentou duas mutações heterozigotas no gene GAA. A primeira localizada no intron 1 (c.-32-13T>G) e a segunda no exon 2(c.525delT p.E176Rfs*45)	duas	0,3	45	Motor/ Respiratório	55	10

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

* Valor de referência: $\geq 3,9 \mu\text{mol/l/h}$.

**Método: A atividade de alfa-glucosidase foi medida por espectrometria de massa em tandem. O gene GAA foi analisado por PCR e o sequenciamento de ambas as cadeias de DNA de toda a codificação.

4.1.2 Sintomas e sinais

A TABELA 6 mostra os sintomas e sinais apresentados pelos pacientes. A queixa clínica mais comum foi de fraqueza da musculatura dos membros inferiores seguida de dor muscular. A dispneia foi relatada espontaneamente por 3 (60%) dos pacientes. Apenas uma paciente relatava sibilância associada à dispneia.

A paciente “1” tem rinite alérgica e teve dois episódios de pneumonia.

A paciente “2” é asmática e faz uso contínuo de belcometasona/formoterol por via

inalatória.

O paciente “3” teve um episódio de pneumonia.

O paciente “4” tem pais consanguíneos em 1º grau, antecedente de tabagismo e as seguintes comorbidades: Diabetes e Artrite Reumatóide.

O paciente “5” é hipertenso tratado com hidroclorotiazida, ex-tabagista (40 anos/01 maço/dia) e teve uma pneumonia prévia.

Tabela 6 – Sintomas e sinais de pacientes com DPIT no Estado do Ceará.

Pacientes	1	2	3	4	5
Estado geral					
Fadiga	+	+	-	+	+
Perda excessiva de peso (>10% do peso corporal nos últimos 6 meses)	+	+	-	-	-
Obesidade	-	-	-	-	+
Irritabilidade, ansiedade	+	+	+	+	-
Edema de MMII	-	+	-	-	+
Sistema Musculoesquelético					
Dificuldade para elevar o braço	-	-	-	-	-
Dificuldade para correr	+	+	-	+	+
Dificuldade para sentar a partir da posição deitada	+	-	-	-	-
Dificuldade para erguer-se a partir da posição sentada	+	-	+	-	+
Dores articulares	-	-	-	+	-
Subir ou descer escadas	0	2	3	3	2
Marcha	3	3	4	3	3
Cãibra	-	+	-	-	+
Mialgia (EVA)	6	8	7	10	7
Tônus	N	N	N	N	H
Trofismo					
<i>MMSS</i>	N	N	N	N	N
<i>MMII</i>	A	N	N	A	A

Continuação

Pacientes	1	2	3	4	5
Sensibilidade superficial	P	P	P	P	P
Curvaturas da coluna vertebral	Esc	HL, RT	N	N	HT
Escápula alada	+	-	+	-	-
Sinal de Gowers	+	+	+	+	+
Escala de Equilíbrio de Berg	41	51	56	54	46
Escala de Depressão de Beck	28	21	09	07	06
Sistema respiratório e Sono					
Falta de ar	1	1	0	2	2
Cefaleia matinal ou contínua	+	+	-	-	-
Despertar durante o sono com falta de ar ou taquicardia	+	+	+	+	-
Pesadelos frequentes	-	+	-	-	-
Pesadelos com dificuldade respiratória	+	+	+	-	-
Despertar frequente durante o sono para urinar	+	-	-	-	-
Dificuldade de concentração	+	+	+	+	-
Tosse	+	-	-	+	+
Expectoração	-	-	-	-	+
Assistência ventilatória intermitente noturna	-	-	-	+	+
Movimento respiratório paradoxal	-	-	-	+	+
Uso de musculatura acessória	-	-	-	+	+
Ausculta pulmonar	N	S	N	N	N
Sistema digestório					
DRGE					
RDQ	60	12	12	0	0
RSI	37	09	13	08	04
Constipação					
Intestino preso	+	+	-	+	-

Conclusão

Pacientes	1	2	3	4	5
Frequência da evacuação (/sem)	3	3	3	3	>3
Há quanto tempo? (anos)	5-10	2-5	2-5	>10	>10
Evacuação completa	+	+	-	-	+
Fezes ressecadas e duras	+	+	+	-	-
Muito esforço para evacuar	+	+	-	+	-
Fezes em bolas	-	+	+	+	-
Dispepsia					
Empachamento após refeição normal	+	+	-	-	+
Frequência (/sem)	2-4	5-7	0	0	5-7
Interrompe a refeição porque ficou muito cheio	+	+	-	-	-
Frequência (/sem)	2-4	5-7			5-7

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

-: ausente; +: presente; Tônus (N: normal, H: hipotonia, HE: hipertonia espástica); Trofismo (N: normal, A: atrofia), Marcha (4: normal, 3: alterações precoces, 2: necessita de auxílio, 1: restrito a cadeira de rodas, 0: paraplégico) (item h, ALS Functional Rating Scale); Subir escadas (4: normal, 3: lento, 2: perda do equilíbrio ou fadiga, 1: necessita de assistência, 0: incapaz) (item j, ALS Functional Rating Scale); Mialgia EVA: Escala visual analógica (0: ausente, 10: máximo); Curvaturas da coluna (N: normais, Esc: escoliose, HT: hipercifose torácica, HL: hiperlordose lombar, RT: retificação torácica, RL: retificação lombar); Escala de Equilíbrio de Berg (0-36: 100% de risco de queda, 37-44: locomoção segura, mas com recomendação de assistência ou com auxiliares de marcha, 46-56: não existem riscos de queda, locomoção segura); Sensibilidade superficial (P: preservada, A: alterada); Escala de depressão de Beck (0 a 11: depressão mínima, 12 a 19: depressão leve, 20 a 35: depressão moderada, 36 a 63: depressão grave); Respiração (0: normal, 1: dispneia com esforço leve como andar/falar, 2: dispneia em repouso); Ausculta pulmonar (N: Sons pulmonares normais; Ruídos adventícios: S: sibilos, R: roncos, C: crepitações). RSI: Índice de sintomas de refluxo faríngeo-laríngeo (0: nenhuma queixa, 5: queixa severa, com uma pontuação máxima de 45. Se >10 apresenta sintomas de refluxo). RDQ: Questionário de doença do refluxo gastroesofágico (0: nenhuma queixa, 5: queixa severa. Se >12 apresenta sintomas de refluxo)

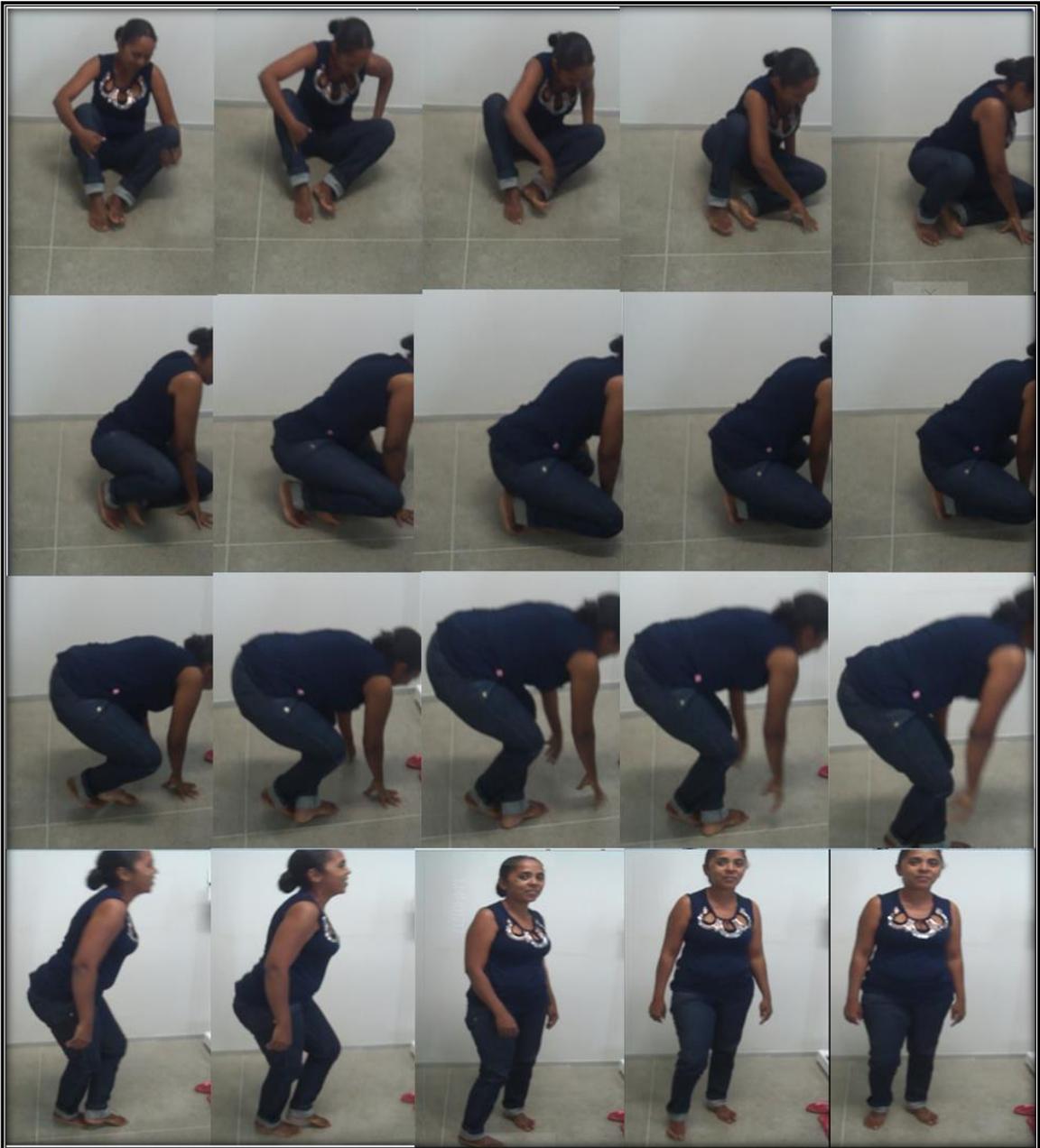
As FIGURAS 10 a 14 mostram a pesquisa do Sinal de Gowers (manobra do levantar miopático) nos pacientes com DPIT.

Figura 10 – Pesquisa do Sinal de Gowers na paciente “1” com DPIT.



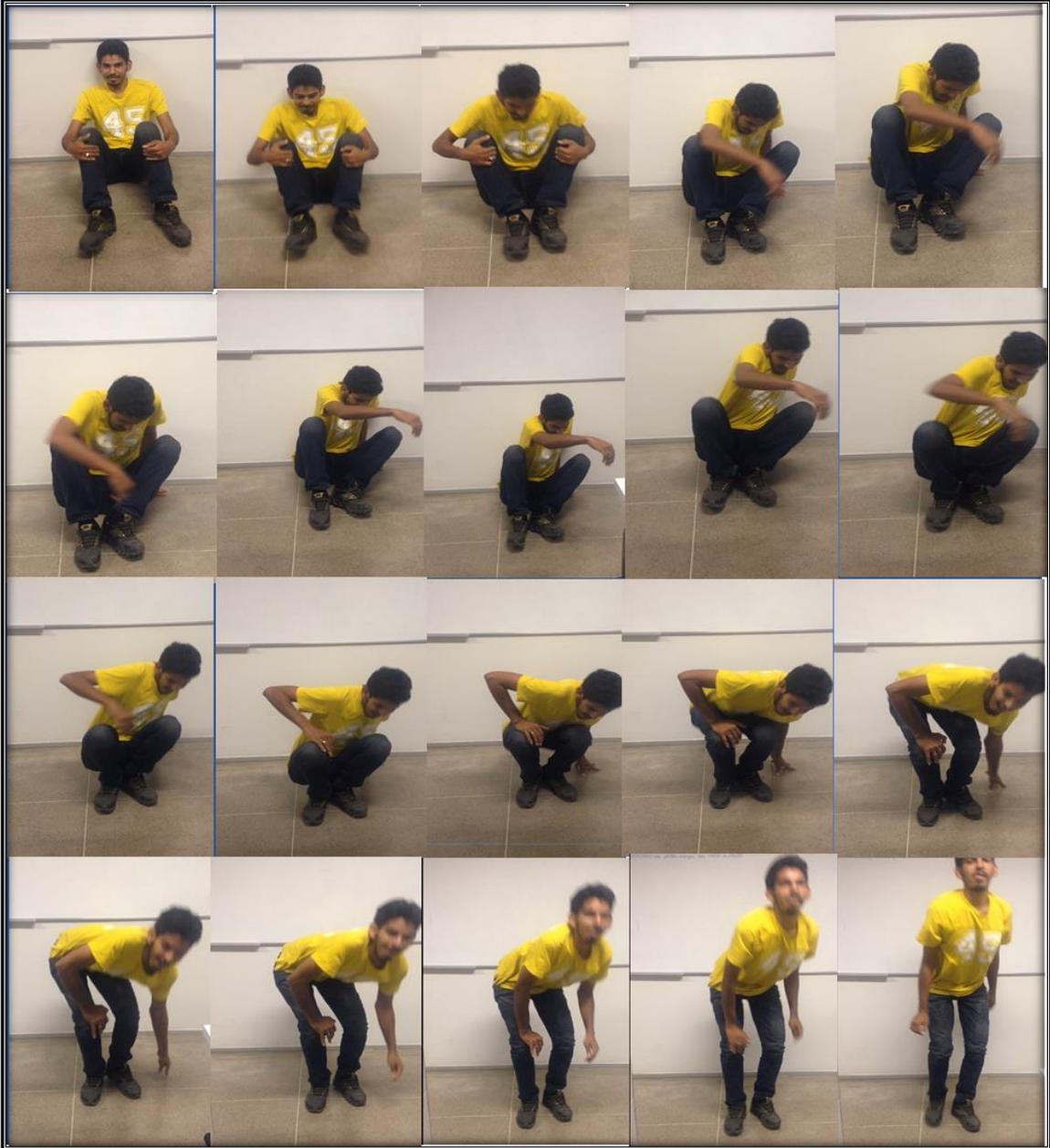
Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Figura 11 – Pesquisa do Sinal de Gowers na paciente “2” com DPIT.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Figura 12 – Pesquisa do Sinal de Gowers no paciente “3” com DPIT.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Figura 13 – Pesquisa do Sinal de Gowers no paciente “4” com DPIT.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Figura 14 – Pesquisa do Sinal de Gowers no paciente “5” com DPIT



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

A FIGURA 15 mostra a avaliação da discinesia da escápula em pacientes com DPIT, característica da Doença de Pompe.

Figura 15 – Pesquisa da discinesia da Escápula nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.
Somente os pacientes "1" e "3" são positivos.

A FIGURA 16 mostra a postura dos pacientes do estudo.

Figura 16 – Alteração postural de pacientes com DPIT.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

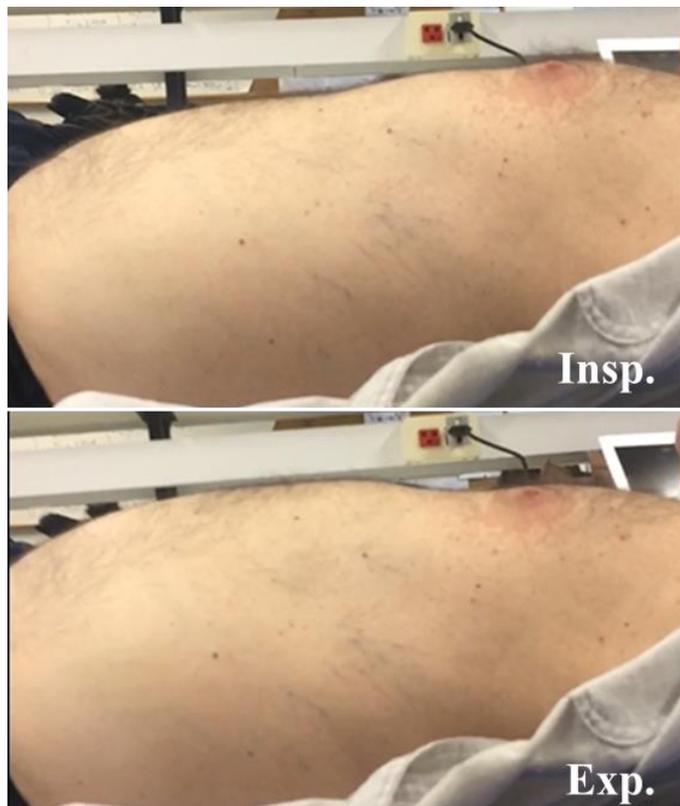
As FIGURAS 17 e 18 mostram o movimento de respiração paradoxal dos pacientes 4 e 5.

Figura 17 – Movimento de respiração paradoxal no paciente “4” com DPIT.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017

Figura 18 – Movimento de respiração paradoxal no paciente “5” com DPIT.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

4.1.3 Exames Laboratoriais – bioquímica, enzimas musculares, TSH e outros.

A TABELA 7 apresenta os exames laboratoriais – bioquímica, enzimas musculares, dosagem de TSH e T4 livre realizados no início do estudo dos 5 pacientes com DPIT.

Tabela 7 – Exames laboratoriais – bioquímica, enzimas musculares, TSH e T4 livre dos pacientes com DPIT no Estado do Ceará.

Pacientes	Valores de referência	1	2	3	4	5
CPK (U/L)	< 195	594	879	1812	183	614
LDH (U/L)	< 248	745	902	714	394	402
Glicemia (mg/dL)	70 - 99	87	82	93	150	90
Ureia (mg/dL)	16,6 a 48,5	21	17	24	34	48
Creatinina (mg/dL)	0,7 a 1,2	0,3	0,6	0,5	0,6	1,1
TSH (μ U/mL)	0,4 - 4,0	1,61	3,1	1,08	3,1	-
T4 livre (ng/dL)	0,89 a 1,76	1,09	0,65	1,01	1,08	-
TGP (U/L)	< 41	74	83	233	37	56
TGO (U/L)	< 38	79	91	215	28	32
Sódio (mEq/L)	135 a 148	138	136	138	142	142
Potássio (mEq/L)	3,5 a 5	4,6	4,3	4,3	4,6	3,9

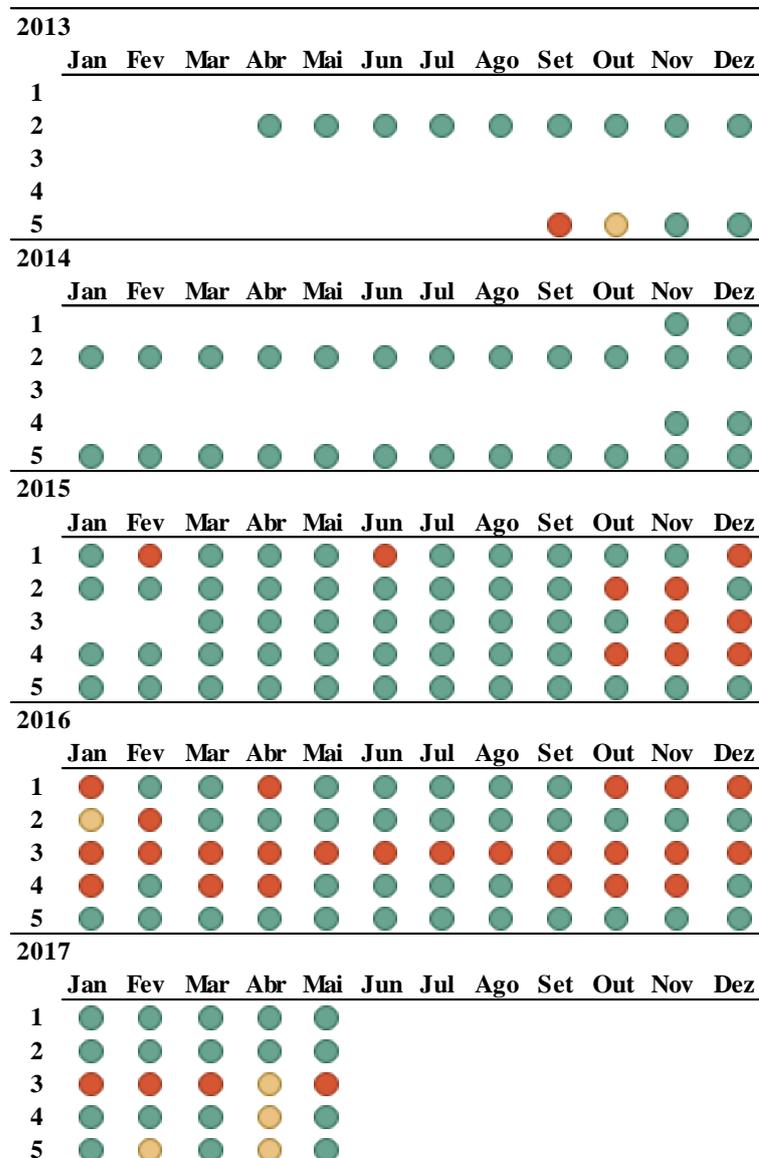
Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

CPK: Creatinofosfoquinase; LDH: Desidrogenase Láctica; TSH: Hormônio Tiroestimulante; TGP: transaminase glutâmico pirúvica. TGO: Transaminase Oxalacética.

4.1.4 Terapia de reposição enzimática

A TABELA 8 mostra a frequência com que os pacientes receberam a TRE no período do estudo.

Tabela 8 – Terapia de reposição enzimática (Myozyme[®]) nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

● : 2 doses por mês; ● : 1 dose por mês; ● : não fez infusão.

Dose: 20mg/Kg/dose; a cada 15 dias.

4.1.5 Biópsias musculares e Força muscular esquelética.

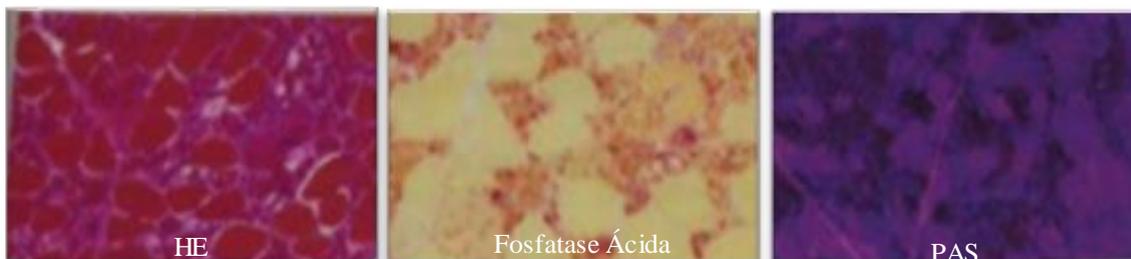
4.1.5.1 Biópsias musculares

Dois pacientes (1 e 4) realizaram biópsia muscular (FIGURAS 19 e 20).

A paciente “1” realizou biópsia do músculo quadríceps femoral direito 17 meses antes do início da TRE na qual apresentou alterações musculares de padrão miopático de aspecto vacuolar compatível com DPIT.

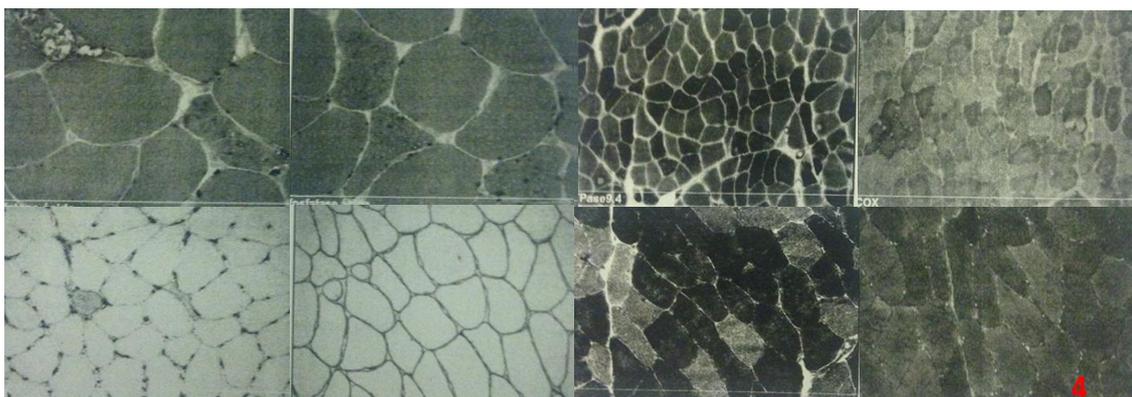
O paciente “4” realizou biópsia do músculo vasto lateral esquerdo oito meses antes do início da TRE que apresentou padrão histológico com alterações mistas leves, miopáticas e com significativa alteração lisossomal (reação autofágica) na biópsia muscular.

Figura 19 – Exame de Biópsia do músculo quadríceps femoral direito da paciente “1” com DPIT.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Figura 20 – Exame de Biópsia do músculo quadríceps femoral direito da paciente “4” com DPIT.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

4.1.5.2 Quadro da força global

A TABELA 9 mostra o grau de força muscular de acordo com a classificação da escala Medical Research Council (MRC) nos pacientes com DPIT.

Tabela 9 - Grau de força da musculatura esquelética de acordo com a Escala Medical Research Council (MRC) nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará na avaliação inicial.

	1		2		3		4		5	
	1ª m.		1ª m.		1ª m.		1ª m.		1ª m.	
	D	E								
Abd Ombro	5	5	4	4	5	4	4	4	4	4
Ad Ombro	5	5	4	4	5	4	4	4	4	4
Flex Ombro	4	4	4	4	5	4	4	4	4	4
Ext Ombro	5	5	4	4	5	4	4	4	4	4
Rot interna Ombro	4	4	4	4	5	4	4	4	4	4
Rot externa Ombro	4	5	4	4	5	4	4	4	4	4
Flex Cotovelo	5	5	5	5	5	5	4	4	4	4
Ext Cotovelo	5	5	5	5	5	5	4	4	4	4
Ext Punho	5	5	5	5	5	5	4	5	4	4
Flex Punho	5	4	5	5	5	5	4	5	4	4
Flex Quadril	4	4	3	3	4	4	4	3	4	3
Ext Quadril	4	4	3	3	4	4	4	3	4	3
Abd Quadril	4	4	4	4	4	4	4	3	4	3
Ad Quadril	4	4	4	4	4	4	4	3	4	3
Flex Joelho	5	5	4	4	4	4	4	5	4	4
Ext Joelho	5	5	4	4	4	4	4	5	4	4
Dorsiflexão Tornozelo	5	5	5	4	5	4	4	5	5	4
Flexão Plantar Tornozelo	5	5	5	4	5	4	4	5	5	4
Flex Pescoço	5		5		5		5		5	
Ext Pescoço	5		5		5		5		5	
Flex Tronco	5		5		5		4		3	
Ext Tronco	5		5		5		4		3	

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Tempo (1ª m.: 1ª medida); MRC: 0 a 5, sendo 5 grau normal de força muscular.

Abd.: abdução; Ad: adução; Flex.: flexão; Ext.: extensão.

4.1.5.3 Força de preensão manual

A TABELA 10 mostra a força de preensão manual (kgf) em pacientes com DPIT.

Tabela 10 – Dinamometria da mão dominante (kgf) nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará na 1ª medida do seguimento.

1ª medida	1	2	3	4	5
Resultado	27	22	31	40	38
% Predito	68,4	63	53,3	86,2	86,6

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

4.1.5.4 RNM da musculatura esquelética

Foram realizados exames de RNM em quatro pacientes. O paciente “5” não realizou este exame por não ter suportado permanecer na posição deitada para a realização do mesmo.

A TABELA 11 apresenta o grau de infiltração gordurosa na musculatura esquelética segundo a classificação descrita por Goutallier *et al.*

Tabela 11 – Grau de lipossustituição da musculatura esquelética em exame de RNM segundo o Sistema de Classificação Goutallier em pacientes com DPIT no Estado do Ceará.

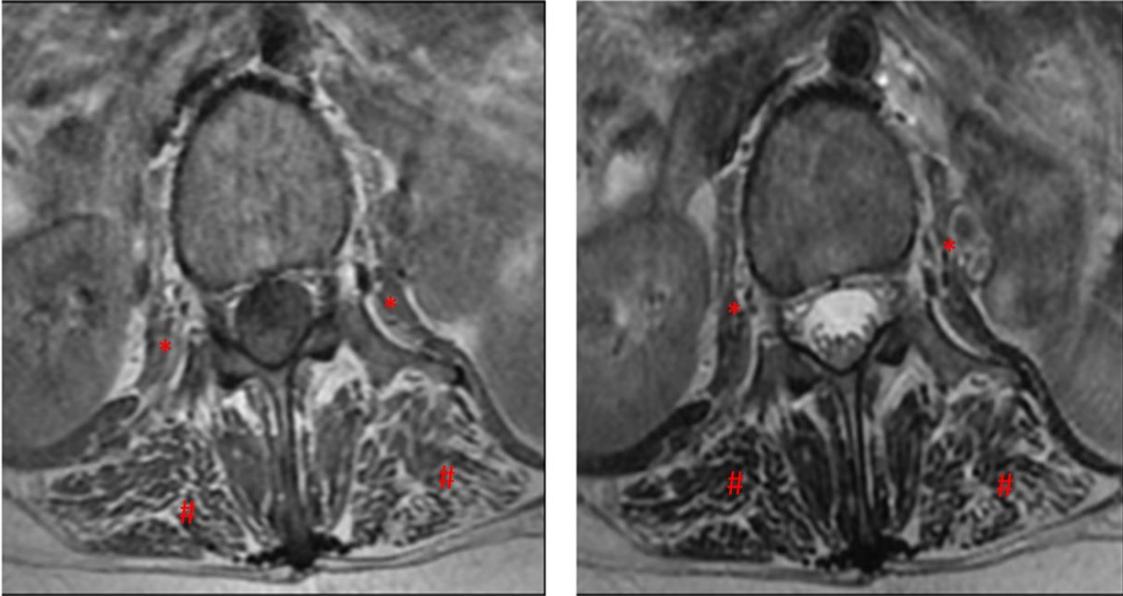
Pacientes	1	2	3	4	5
Grupos musculares					
Paravertebral posterior	4	2	3	4	
Psoas	4	0	0	4	
Glúteo máximo	3	1	2	4	
Musculatura anterior e posterior das coxas	4	1	1	4	
Língua	1	3	1	4	

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

0: Músculo sem gordura; 1: Algumas estrias de gordura dentro do músculo; 2: Infiltração gordurosa importante, mas maior proporção de músculo; 3: Gordura e músculo proporcionalmente iguais; 4: Predomínio de gordura sobre tecido muscular.

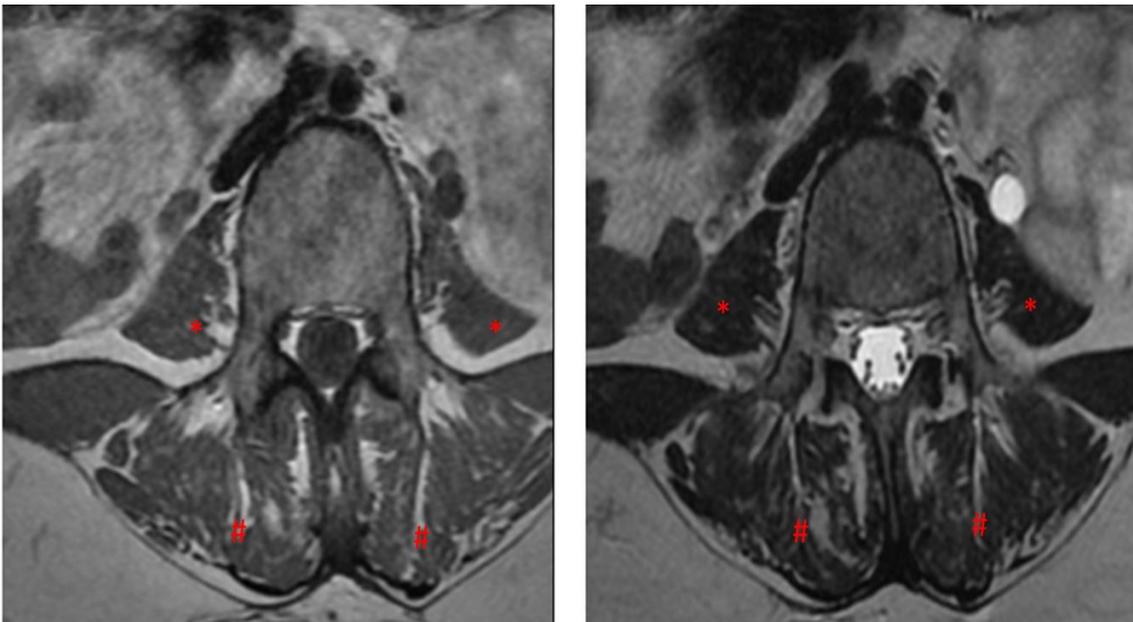
As FIGURAS 21 a 24 mostram as imagens representativas dos exames de RNM da musculatura paravertebral dos pacientes de 1 a 4.

Figura 21 – Imagem representativa de exame de RNM da musculatura paravertebral do paciente “1” com DPIT. Coluna lombar, seqüência axial T1 e T2, demonstrando musculatura paravertebral posterior # atrófica (Goutallier 3) e músculo psoas * com atrofia (Goutallier 3).



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

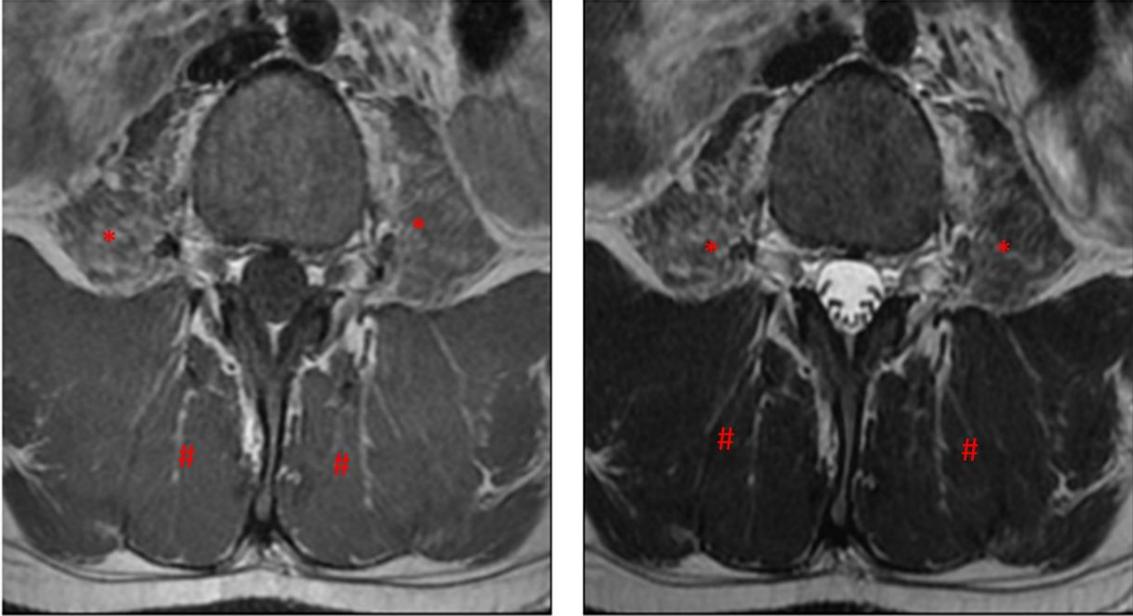
Figura 22 – Imagem representativa de exame de RNM da musculatura paravertebral da paciente “2” com DPIT. Coluna lombar, seqüência axial T1 e T2, demonstrando atrofia da musculatura paravertebral posterior # (Goutallier 2) e músculos psoas * normais (Goutallier 0).



Dados da pesquisa, 2017.

Fonte:

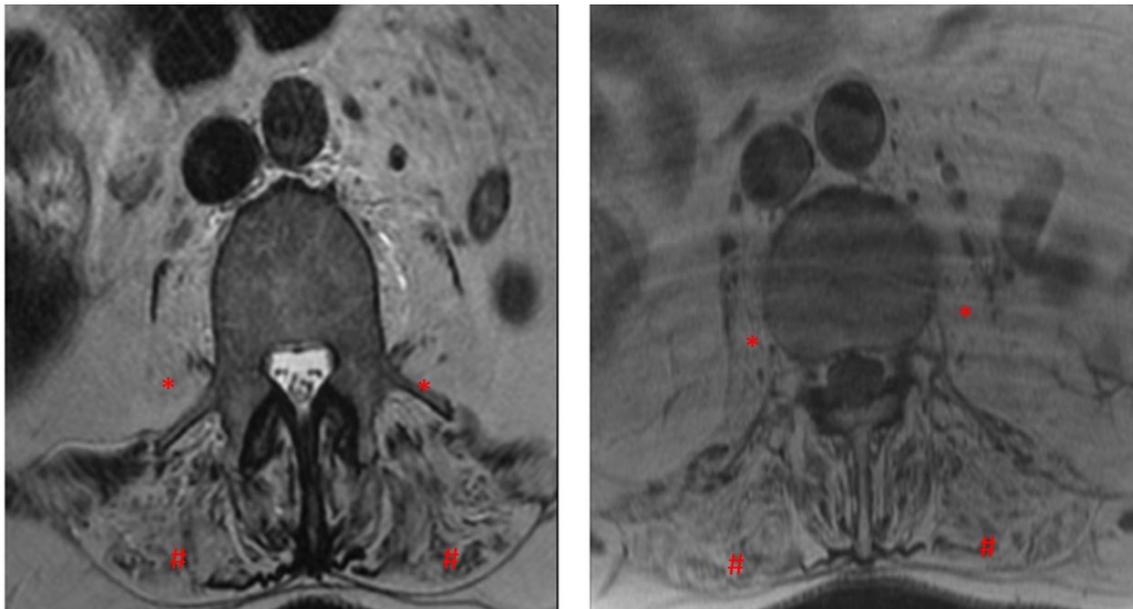
Figura 23 – Imagem representativa de exame de RNM da musculatura paravertebral do paciente “3” com DPIT. Coluna lombar, seqüência axial T1 e T2, demonstrando musculatura paravertebral posterior # normal (Goutallier 0) e músculo psoas * com atrofia (Goutallier 3).



Fonte:

Dados da pesquisa, 2017.

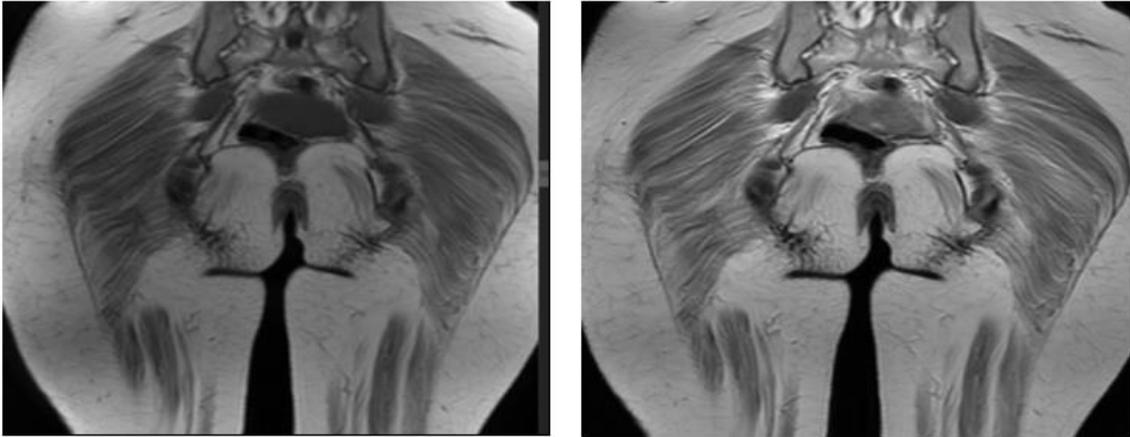
Figura 24 – Imagem representativa de exame de RNM da musculatura paravertebral do paciente “4” com DPIT. Coluna lombar, seqüência axial T1 e T2, evidenciando acentuada atrofia com lipossustituição da musculatura paravertebral posterior # (Goutallier 4) e músculo psoas * (Goutallier 4).



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

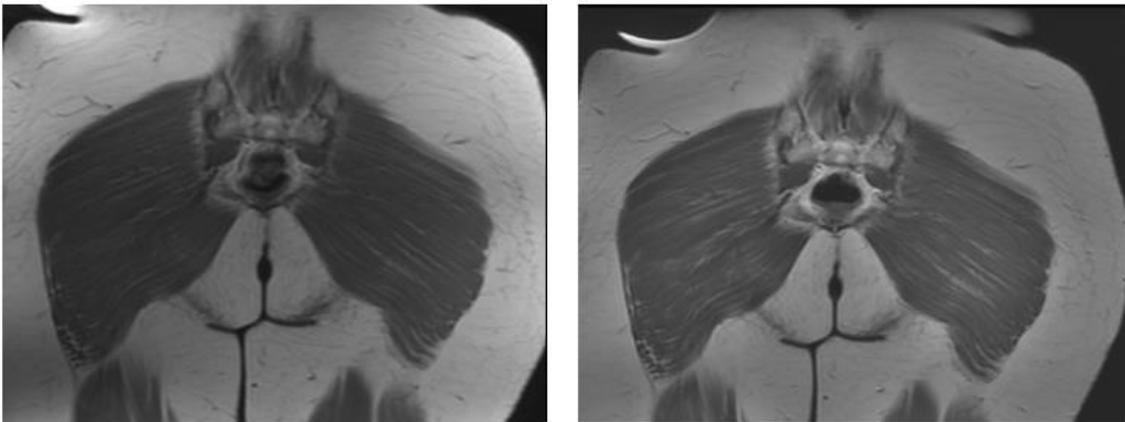
As FIGURAS 25 a 28 mostram imagens representativas de exame de RNM da musculatura da bacia dos pacientes de 1 a 4.

Figura 25 – Imagem representativa de exame de RNM da musculatura glútea da paciente “1” com DPIT. Região da bacia, sequência coronal T1 e T2, demonstrando atrofia dos glúteos máximos (Goutallier 3).



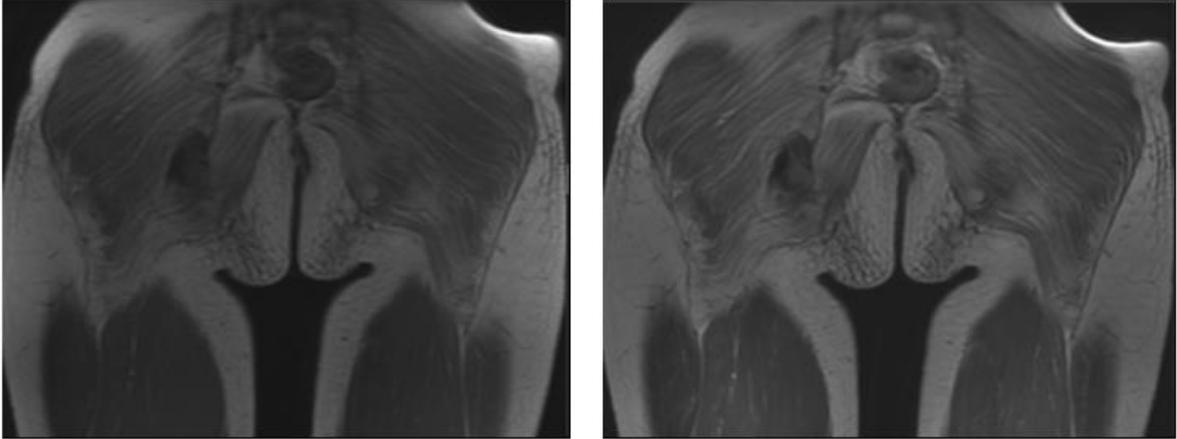
Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Figura 26 – Imagem representativa de exame de RNM da musculatura glútea da paciente “2” com DPIT. RNM da bacia, sequência coronal T1 e T2, demonstrando atrofia dos glúteos máximos (Goutallier 1).



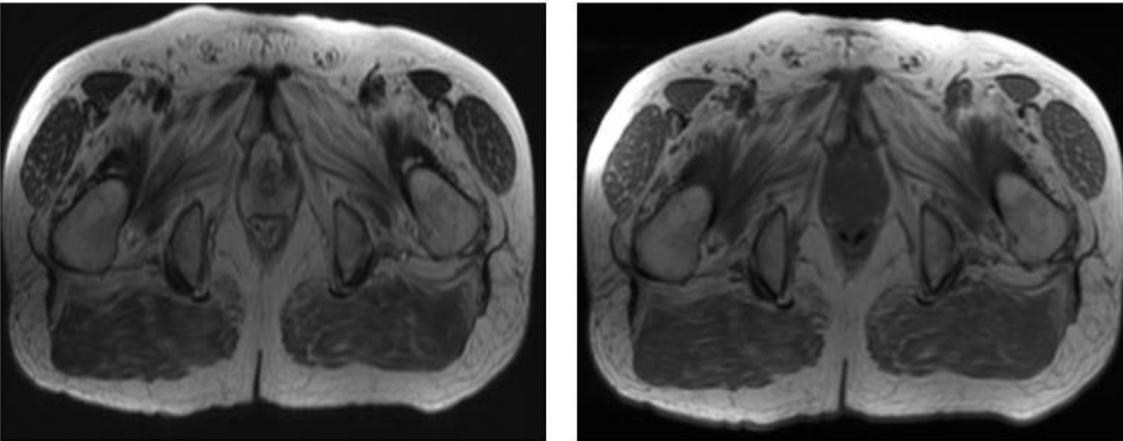
Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Figura 27 – Imagem representativa de exame de RNM da musculatura glútea do paciente “3” com DPIT. Região da bacia, seqüência coronal T1 e T2, demonstrando atrofia dos glúteos máximos (Goutallier 2).



Fonte: Dados da pesquisa, 2017

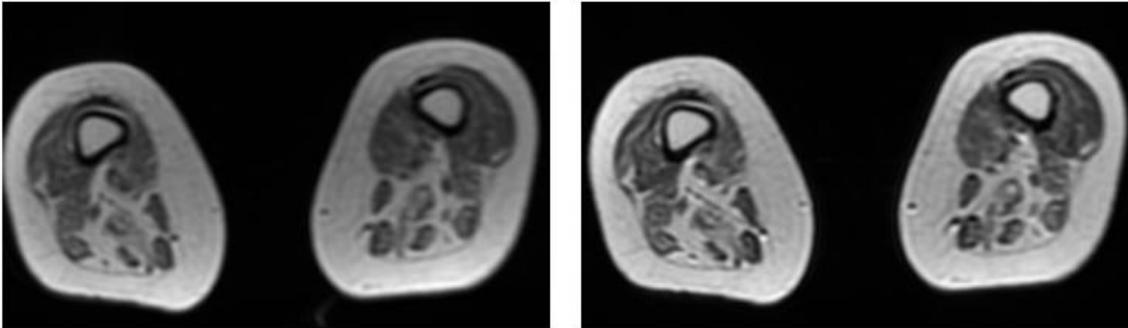
Figura 28 - – Imagem representativa de exame de RNM da musculatura adutora do paciente “4” com DPIT. Região da bacia, cortes axiais ponderados em T2 e T1 ao nível da bacia demonstrando acentuada atrofia (Goutallier 4) com lipossustituição dos músculos adutores (Goutallier 4).



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

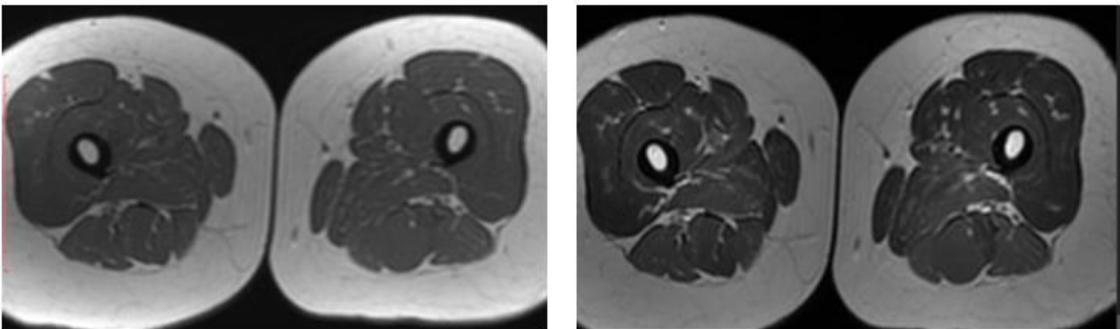
As FIGURAS 29 a 32 mostram imagens representativas de exame de RNM da musculatura da coxa dos pacientes com DPIT de 1 a 4.

Figura 29 – Imagem representativa de exame de RNM da musculatura da coxa da paciente “1” com DPIT. Coxas, terço médio sequência axial T1 e T2, demonstrando atrofia da musculatura anterior e posterior (Goutallier 4).



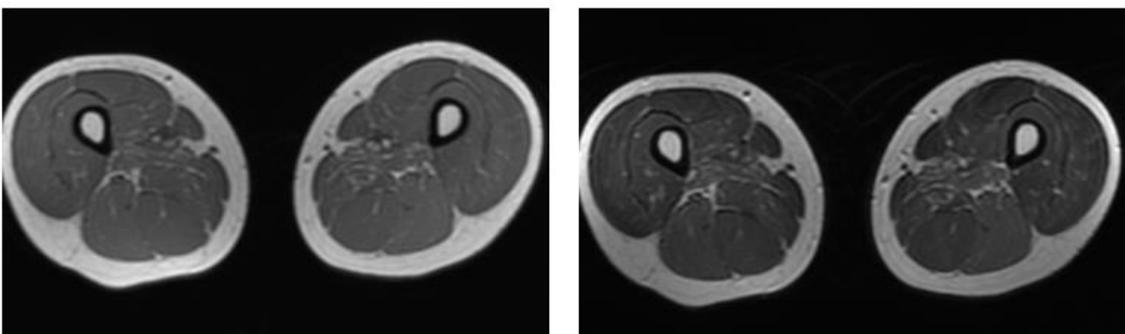
Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Figura 30 – Imagem representativa de exame de RNM da musculatura da coxa da paciente “2” com DPIT. Coxas, terço médio sequência axial T1 e T2, demonstrando atrofia da musculatura anterior e posterior (Goutallier 1).



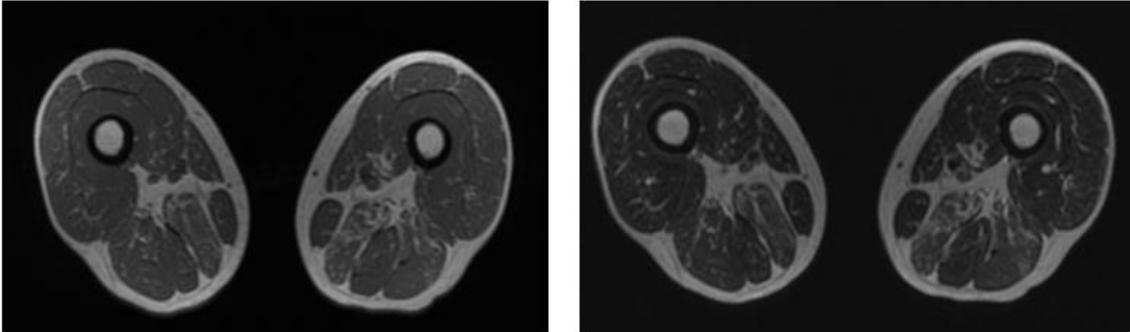
Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Figura 31 – Imagem representativa de exame de RNM da musculatura da coxa do paciente “3” com DPIT. Coxas, terço médio sequência axial T1 e T2, demonstrando atrofiada musculatura anterior e posterior (Goutallier 1).



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Figura 32 – Imagem representativa de exame de RNM da musculatura da coxa do paciente “4” com DPIT. Coxas, terço médio, sequência axial T1 e T2, demonstrando atrofia com lipossustituição dos músculos, notadamente do semitendinoso (Goutallier 4).

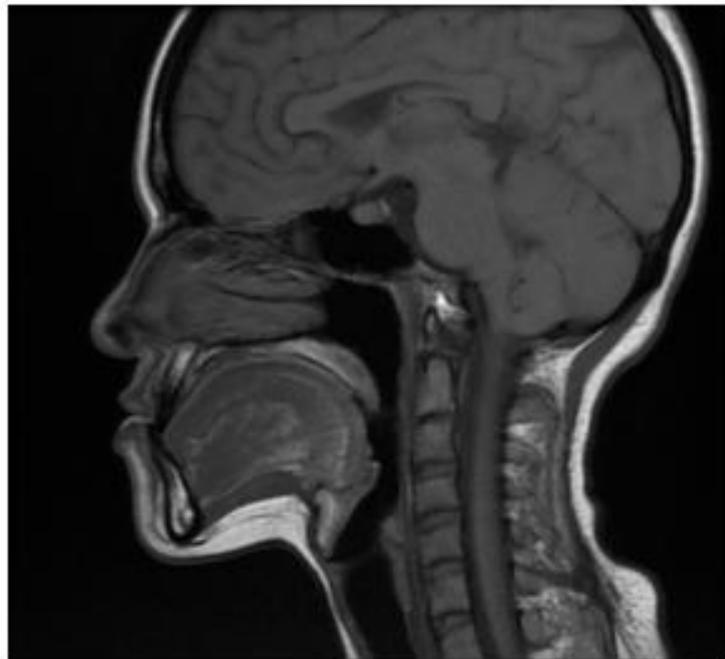


Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

4.1.5.5 RNM da língua

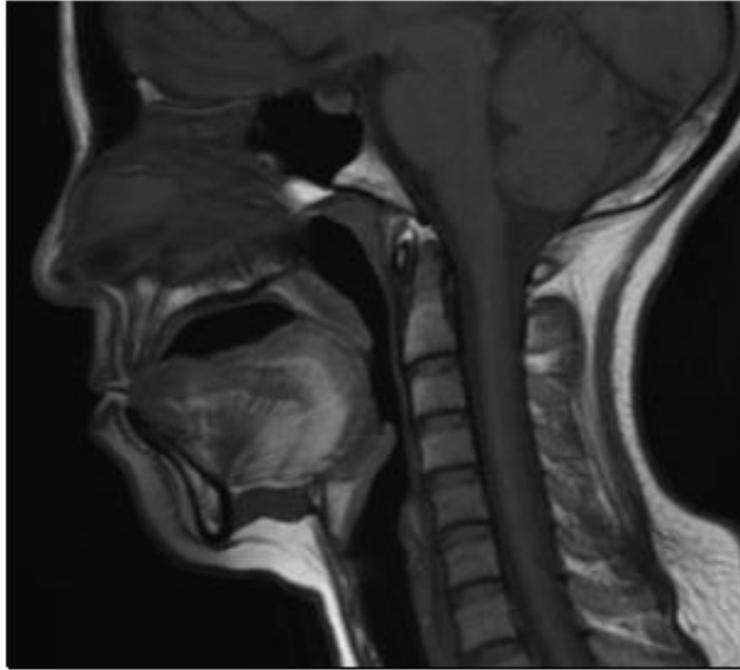
As FIGURAS 33 a 36 apresentam avaliações da língua através de exame de RNM.

Figura 33 – Imagem representativa de exame de RNM da língua da paciente “1” com DPIT. Corte sagital T1, demonstrando lipossustituição menor que 1/3 da musculatura intrínseca (Goutallier 1).



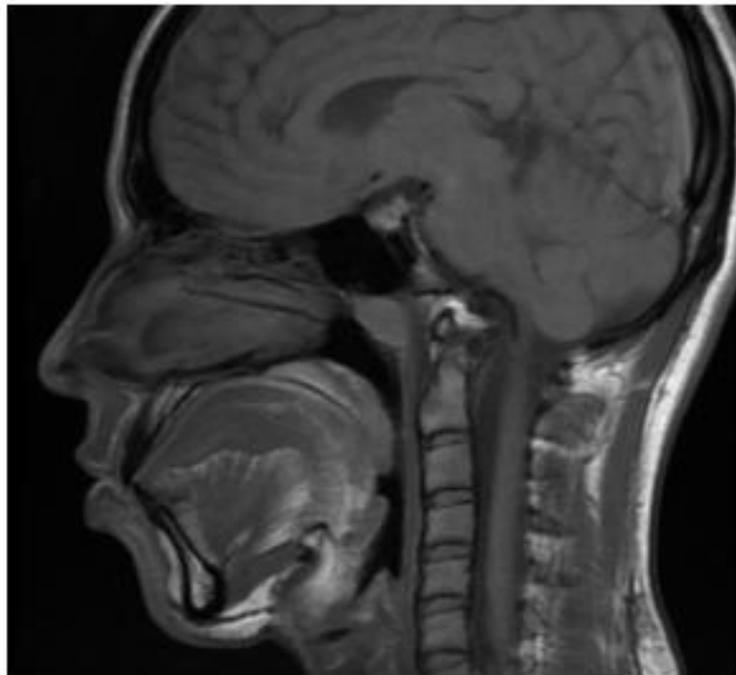
Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Figura 34 – Imagem representativa de exame de RNM da língua da paciente “2” com DPIT. Corte sagital T1, demonstrando lipossustituição maior que 2/3 da musculatura intrínseca (Goutallier 3).



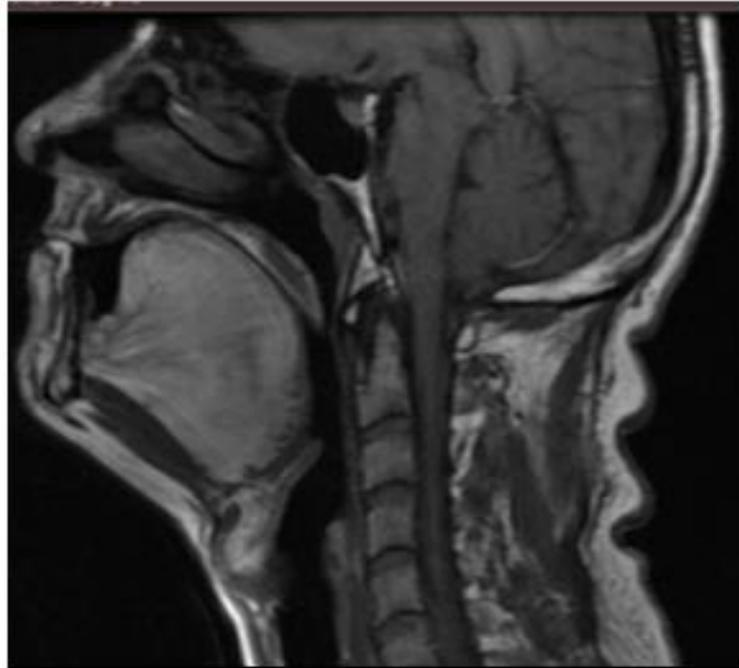
Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Figura 35 – Imagem representativa de exame de RNM da língua do paciente “3” com DPIT. Corte sagital T1, demonstrando lipossustituição menor que 1/3 da musculatura intrínseca (Goutallier 1).



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Figura 36 – Imagem representativa de exame de RNM da língua do paciente “4” com DPIT. Corte sagital ponderado em T1 evidenciando acentuada lipossustituição da língua (> 2/3 da musculatura intrínseca) (Goutallier 4).



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Figura 37 – Fotografia da língua no período do estudo dos pacientes com DPIT no Estado do Ceará. Os pacientes “4” e “5” apresentam Macroglossia da língua.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

4.1.6 Função respiratória: Espirometria, Pressão Inspiratória Máxima (P_Imax), Pressão Expiratória Máxima (P_Emax), Teste de Caminhada de 6 Minutos e Gasometria Arterial

A TABELA 12, 13 e 14 apresentam os dados da 1ª medida dos parâmetros da função respiratória, força muscular respiratória e resultados para o Teste de Caminhada de Seis Minutos nos pacientes com DPIT.

Tabela 12 - Função respiratória na 1ª medida do seguimento em pacientes com DPIT no Estado do Ceará.

1ª medida	1	2 Pós BD *	3	4	5
Espirometria					
CVF (L) (sentada)	2,24 (61)	2,41	3,51	2,21	1,71
(% previsto)		(71)	(76)	(45)	(40)
CVF (L) (deitada)	2,21 (60,2)	2,37	3,20	1,23	0,94
(% previsto)		(69,9)	(70)	(25)	(22)
CVF sentada – CVF deitada (%)	1,3	1,7	8,8	44,3	45
VEF ₁ (s)	1,88	1,91	3,38	1,89	1,29
VEF ₁ (d)	1,81	2,08	2,96	1,05	0,71
VEF ₁ (Δ)	3,7	-9	12,4	44,4	45
VEF ₁ /CVF (s)	0,83	0,86	0,96	0,85	0,75
FEF _{25%-75%} (s)	2,40	2,09	5,46	2,76	0,85
Pico Fluxo Exp. L/min (s)	270	213	469	324	241
Pico Fluxo Exp. L/min (d)	198	223,8	397	258	179

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

CVF: capacidade vital forçada; L: litros; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; s: sentada; d: deitada; min: minutos; Δ: delta.

* única paciente que teve resposta à prova broncodilatadora.

Tabela 13 – Força muscular respiratória na 1ª medida do seguimento em pacientes com DPIT no Estado do Ceará.

1ª medida	1	2	3	4	5
PI _{max} cm H ₂ O (s)	35	66	88	56	88
PI _{max} . cm H ₂ O (d)	29	58	57	52	50
PI _{max} (s) – PI _{max} (d) (%)	17,1	12,1	7,1	43,2	17,1
PE _{max} . cm H ₂ O (s)	44	71	56	86	112
PE _{max} . cm H ₂ O (d)	37	60	41	73	83
PE _{max} (s) – PE _{max} (d) (%)	15,9	15,5	15,1	25,9	15,9

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

PI_{max}: pressão inspiratória máxima; PE_{max}: Pressão expiratória máxima; s: sentada; d: deitada; cm H₂O: centímetros de água.

Tabela 14 - Distância percorrida no Teste de Caminhada de Seis Minutos na 1ª medida do seguimento em pacientes com DPIT no Estado do Ceará.

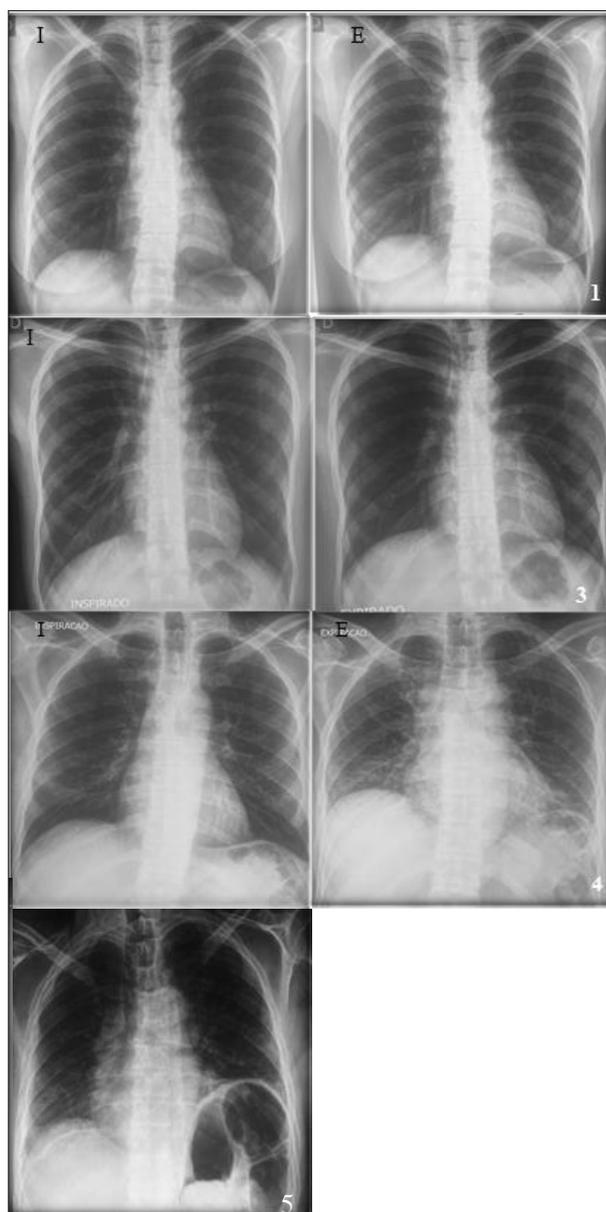
1ª medida	1	2	3	4	5
Distância Caminhada no TC6 (m)	182	360	395	450	360
Distância prevista no TC6 (m)	620	571	688	602	533
Limite inferior (m)	501,8	462,3	557	488	431,5
SpO ₂ rep (%)	94	99	97	95	91
SpO ₂ 6 min (%)	93	99	89	95	88
f rep (ipm)	23	20	28	21	28
f 6 min (ipm)	36	27	35	23	39
FC rep (bpm)	72	91	50	62	96
FC 6 min (bpm)	81	111	72	106	102
PA rep (mmHg)	100/80	120/80	100/70	110/70	120/80
PA 6 min (mmHg)	110/80	120/90	110/80	160/70	160/70
Dispneia rep	3	3	4	2	2
Dispneia 6 min	9	7	9	5	5
Borg MMII rep	5	3	2	2	3
Borg MMII 6 min	9	8	9	7	5
Sintomas	Fraqueza MMII	Tontura	Não	Não	Fadiga e falta de ar

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

TC6: Teste de Caminhada de Seis Minutos; m: metros; PA: pressão arterial; FC: frequência cardíaca; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; rep: repouso; f: frequência respiratória; min: minutos; MMII: membros inferiores; ipm: incursões respiratórias por minuto; bpm: batimentos por minuto; mmHg: milímetros de mercúrio.

A FIGURA 38 representa imagens de exames de radiografia de tórax dos pacientes “1”, “3”, “4” e “5” do estudo. O exame da paciente “2” ficou indisponível pelo fato de a mesma residir em cidade distante de Fortaleza e não ter conseguido enviá-lo até o presente momento.

Figura 38 – Imagens de exames de radiografia de tórax dos pacientes 1, 3, 4 e 5.



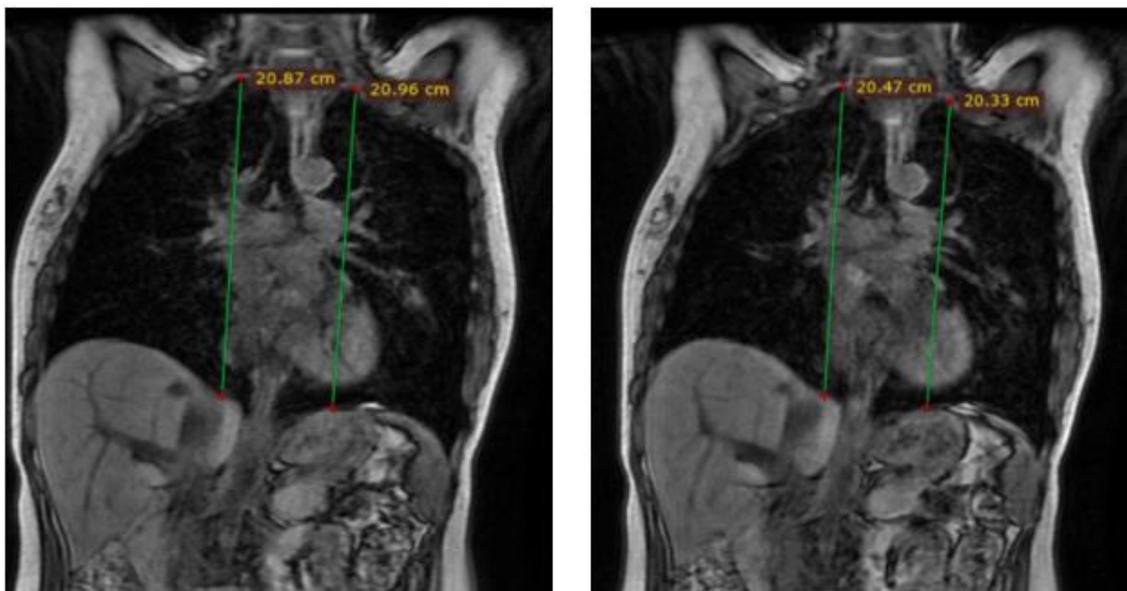
Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

I: inspiração; E: expiração.

Não foi possível obter o exame do paciente “5” em expiração máxima.

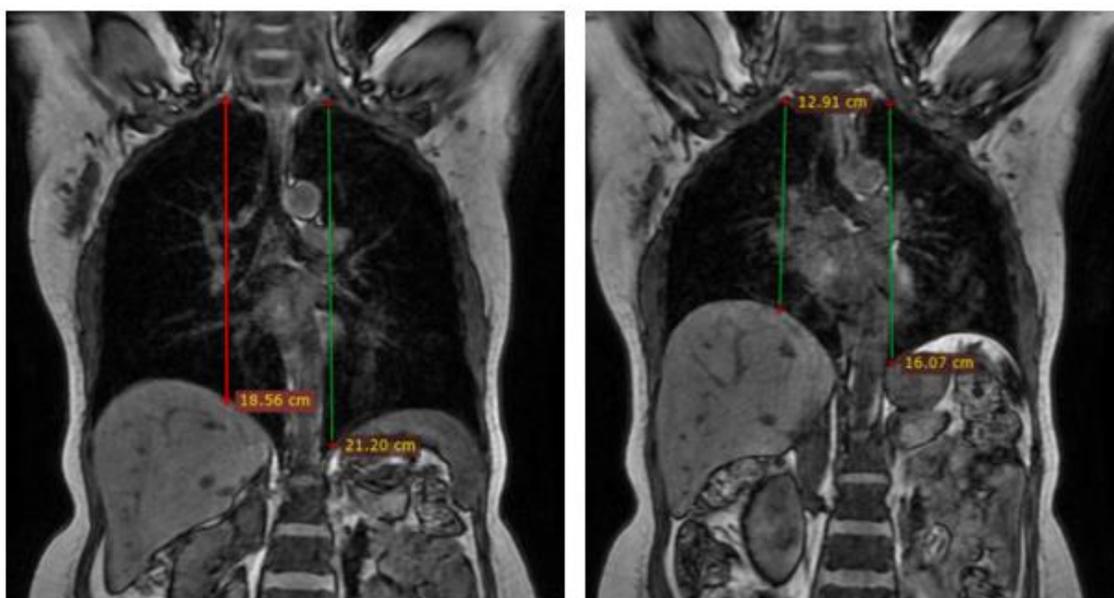
As FIGURAS 39 a 41 apresentam imagens representativas dos exames de RNM do tórax em inspiração e expiração máximas, demonstrando o rebaixamento do diafragma de 4 pacientes com DPIT.

Figura 39 - Imagem representativa de exame de RNM do tórax da paciente “1” com DPIT. Sequências coronais ponderadas em T1, realizadas em apneias inspiratória e expiratória, demonstrando o rebaixamento do diafragma de 0,4 cm à direita e 0,7 cm à esquerda.



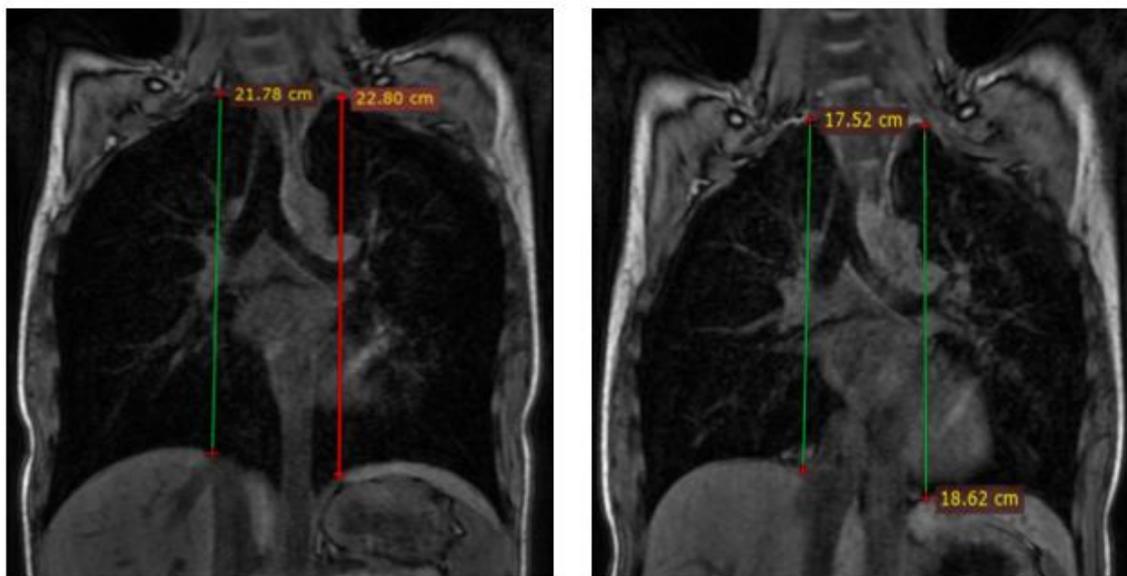
Fonte: Dados da pesquisa, 2017

Figura 40 - Imagem representativa de exame de RNM do tórax da paciente “2” com DPIT. Sequências coronais ponderadas em T1, realizadas em apneias inspiratória e expiratória, demonstrando o rebaixamento do diafragma de 5,6 cm à direita e 5,1 cm à esquerda.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

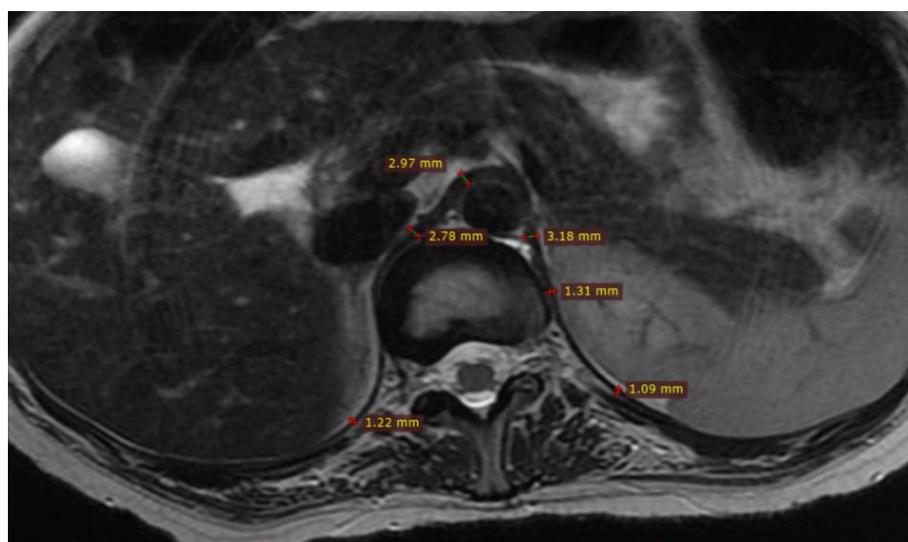
Figura 41 - Imagem representativa de exame de RNM do tórax do paciente “3” com DPIT. Sequências coronais ponderadas em T1, realizadas em apneias inspiratória e expiratória, demonstrando o rebaixamento do diafragma de 4,3 cm à direita e 4,2 cm à esquerda.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

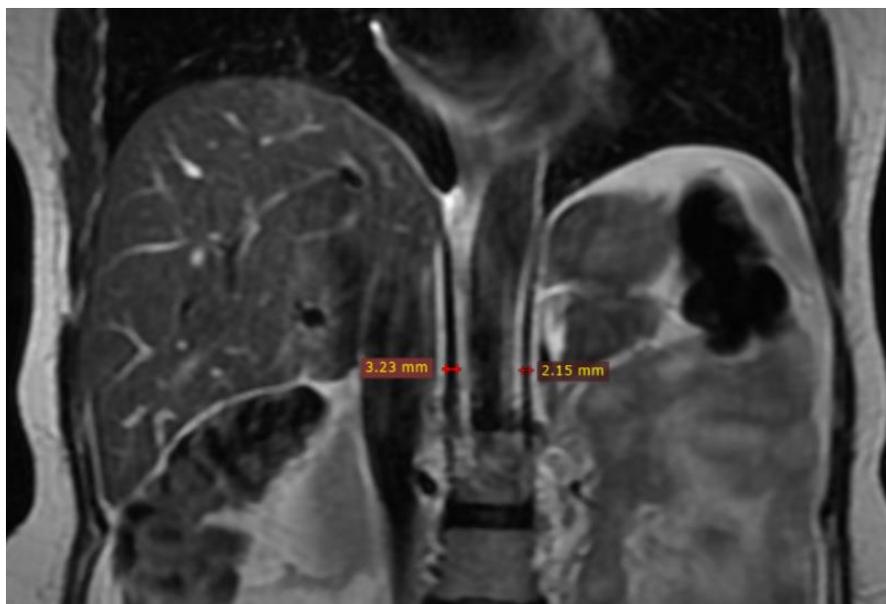
As FIGURAS 42 a 45 mostram a visualização e medida da espessura do diafragma em imagens representativas do exame de RNM do tórax de 4 pacientes com DPIT.

Figura 42 – Imagem representativa de exame de RNM do tórax da paciente “1” com DPIT. Corte axial demonstrando diafragma de espessura de 1,86mm a esquerda (média) e 2,32mm a direita (média).



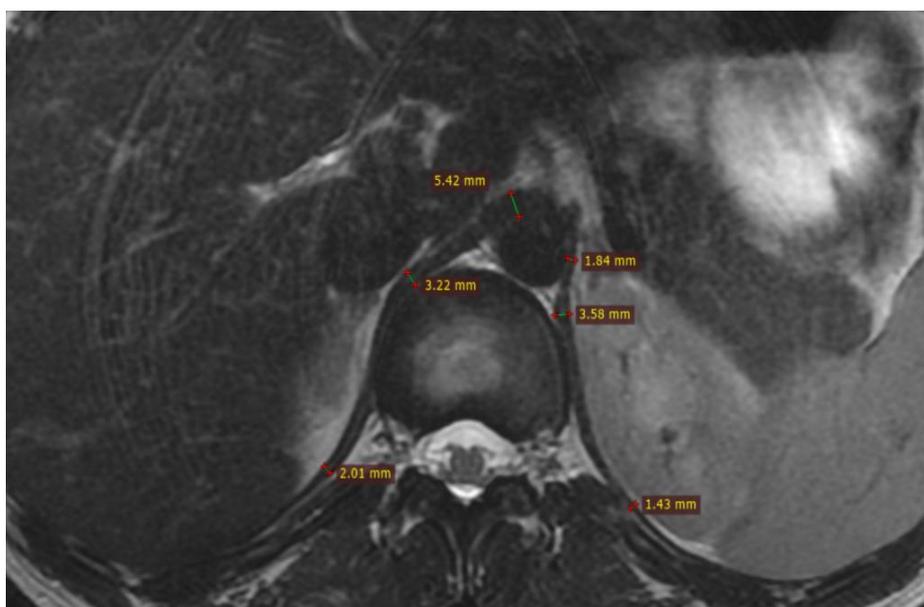
Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Figura 43 – Imagem representativa de exame de RNM do tórax da paciente “2” com DPIT. Corte axial demonstrando diafragma de 2,15 mm a esquerda e 3,23 mm a direita (espessura normal).



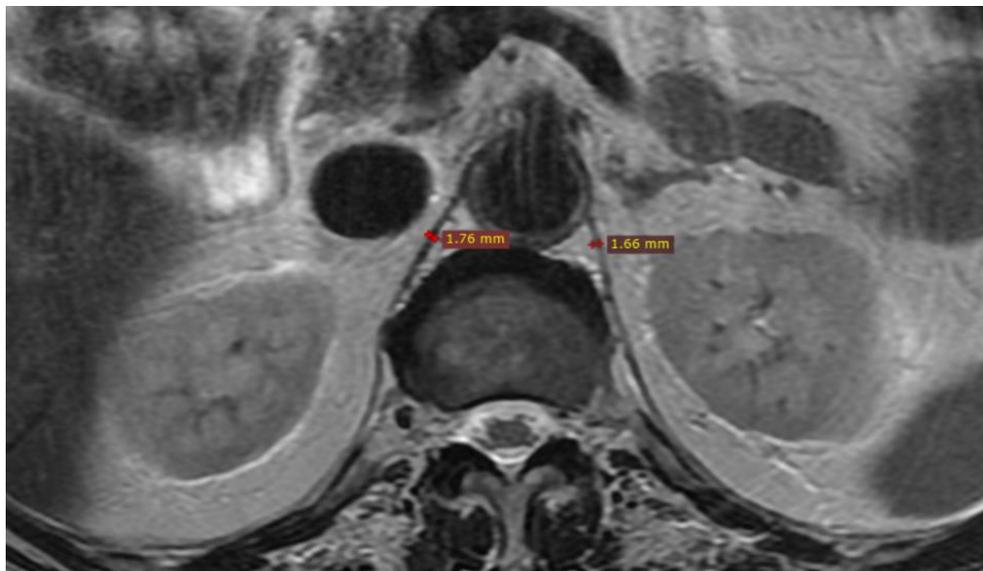
Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Figura 44– Imagem representativa de exame de RNM do tórax do paciente “3” com DPIT. Corte axial demonstrando diafragma de 2,28 mm a esquerda (média) e 3,55mm a direita (média); espessura normal.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Figura 45 – Imagem representativa de exame de RNM do tórax do paciente “4” com DPIT. Corte axial demonstrando diafragma de espessura de 1,66mm a esquerda e 1,76mm a direita, com acentuado afilamento.



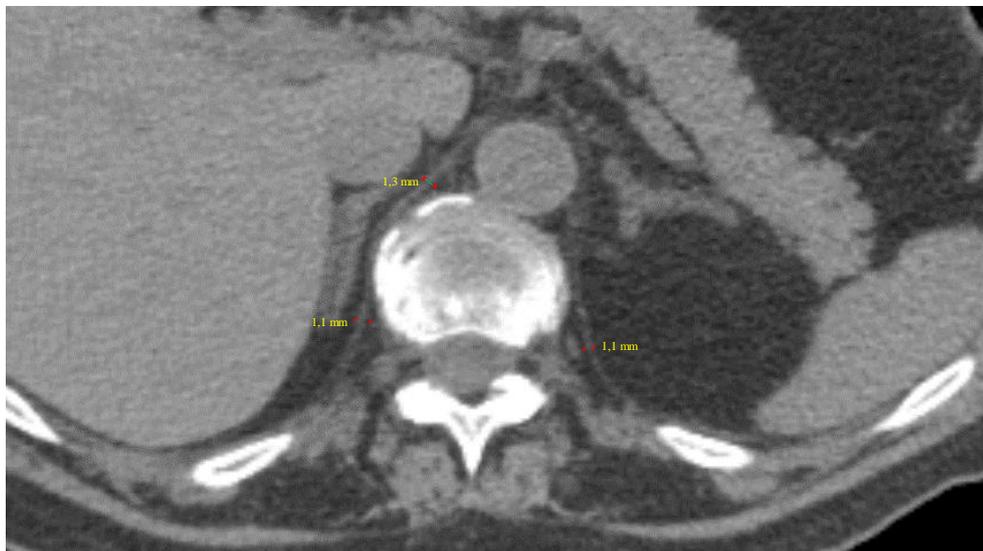
Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

4.1.7 Estudo de imagens do diafragma

4.1.7.1 Tomografia Computadorizada de Tórax

A FIGURA 46 apresenta uma imagem representativa do exame de TC de tórax com visualização e medida da espessura do diafragma do paciente 5.

Figura 46 – Imagem representativa de exame de TCAR do tórax do paciente “5” com DPIT. Corte axial demonstrando diafragma de espessura de 1,15mm a esquerda e 1,76mm a direita, com acentuado afilamento.



Fonte: Holanda, 2015.

A TABELA 15 apresenta os resultados de exame de Gasometria arterial colhida em ar ambiente no início do estudo em pacientes com DPIT.

Tabela 15 – Gasometria arterial realizada no início do estudo dos pacientes com DPIT do Estado do Ceará.

Pacientes	Valores de referência	1	2	3	4	5
Gasometria Arterial (ar ambiente)						
pH	7,35 a 7,45	7,49	-	7,41	7,40	7,32
PaCO ₂ (mmHg)	35 a 45	27,7	-	41,4	54,4	56,3*
PaO ₂ (mm Hg)	83 a 108	112,3	-	114,2	-	65
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	22 a 28	20,6	-	26	33,2	28,7
BE (mmol/L)	+3 a -3	-1,4	-	1,3	6,8	1,3
SaO ₂ (%)	95 a 99	98,7	-	98,7	-	91*

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

PaO₂: Pressão parcial de oxigênio. PaCO₂: pressão parcial de gás carbônico

*Paciente faz uso de VNI domiciliar

4.1.8 Avaliação do Sono (Sintomas, Escores da Escala de Epworth e Polissonografias)

As características do sono estão apresentadas na tabela abaixo.

Todos os pacientes apresentaram sonolência excessiva diurna (ESS > 10).

O paciente 1 apresentou boa eficiência do sono (>85%), com IAH e índice de despertar normais e arquitetura do sono dentro dos padrões de normalidade.

O paciente 3 teve uma eficiência do sono abaixo de 85%, com número de despertares e IAH dentro da normalidade e SpO₂ mínima de 81%.

O paciente 4 apresentou IAH grave, com 84,2 eventos obstrutivos por hora, havendo aumento do tempo nos estágios superficiais do sono (N1 e N2) e redução do sono de ondas lentas (N3) e REM. Permaneceu 86,1% do TTS com SpO₂ entre 81 e 90%, devido ao grande número de eventos respiratórios e despertares.

A TABELA 16 mostra a avaliação dos distúrbios respiratórios do sono em DPIT.

Tabela 16 – Distúrbios respiratórios do sono nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará.

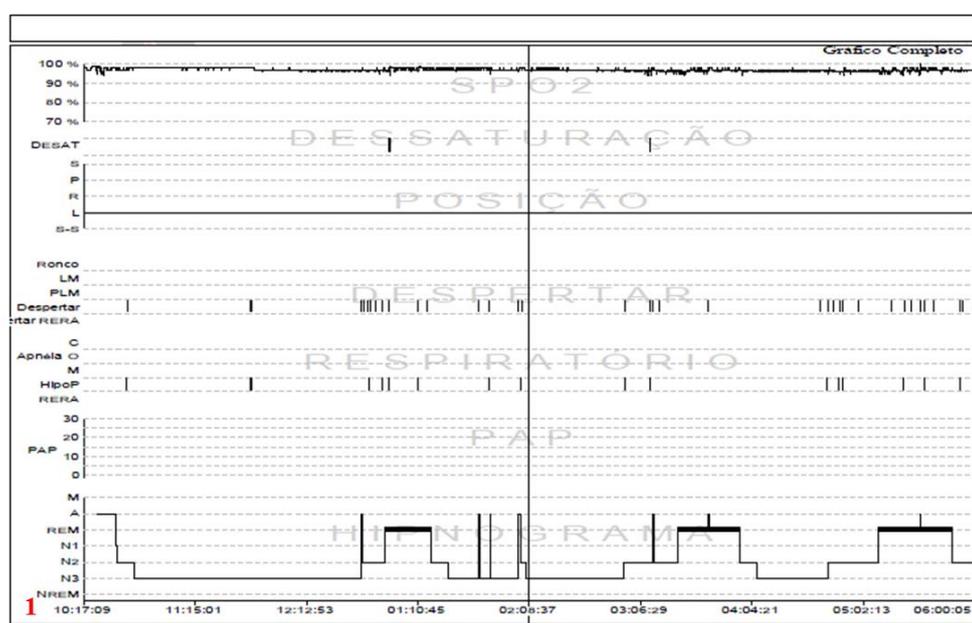
	1	2	3	4	5
ESS	12	15	16	12	16
Tempo total de sono (hora, min)	441,5	-	360	219,5	-
Eficiência do sono (%)	96,9	-	75	44	-
Despertares (min)	4,5	-	85,5	263	-
Estágios 1-2 (min) N ₁ – N ₂	107,5	-	201	173	-
Estágio 3 (min) N ₃	241	-	58	10,5	-
REM (min)	93	-	101	36	-
Despertares (n/h)	4,7	-	9,5	35,9	-
IAH (eventos/h)	2,3	-	2,3	84,2	-
SpO ₂ mínima durante o sono, %	93	-	81	75	-

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

ESS Escala de Sonolência de Epworth; REM: movimento rápido dos olhos; IAH: índice de apneia hipnóica

A polissonografia da paciente “1” mostrou ausência de ronco, tempo total de sono satisfatório, com eficiência do sono normal (96,9%), aumento do conteúdo proporcional do sono N3 (ondas lentas); aumento da latência para início do sono REM, índice de Apneia e hipopneia do sono dentro da normalidade (IAH 2,3/h); comportamento normal da oxihemoglobina (SpO₂ mínima: 93%) durante o sono e comportamento normal da frequência e ritmo cardíacos durante o sono, FIGURA 47.

Figura 47 – Registro de exame de Polissonografia da paciente “1”. Saturação periférica de oxigênio (inferior); posição; despertares; apneias obstrutivas; hipnograma (sono REM e NREM) da paciente “1”.

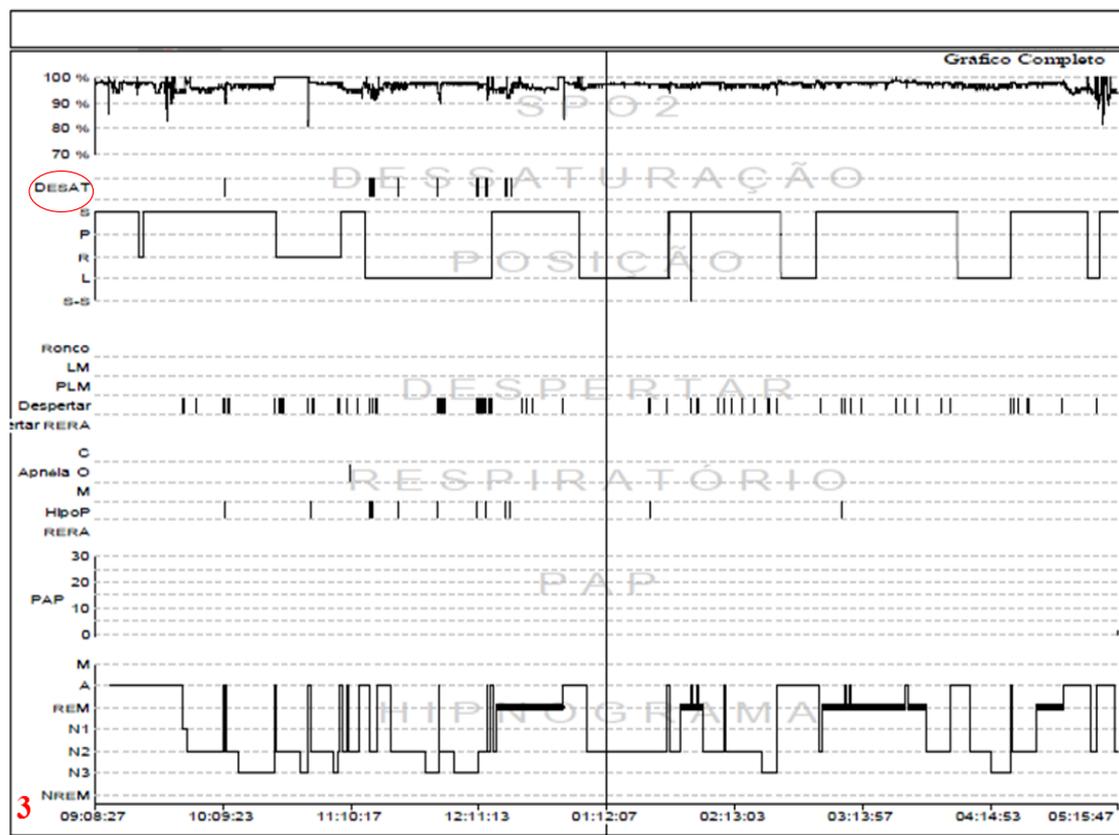


Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

O paciente “3” realizou exame de polissonografia que evidenciou presença de ronco, aumento do conteúdo proporcional do sono REM, aumento da latência para início do sono e para início do sono REM, índice de apneia e hipopneia do sono dentro da normalidade (IAH 2,3/h), dessaturação da oxihemoglobina (SpO₂ mínima: 81%), associada aos poucos eventos respiratórios com registro de momentos de bradicardia (FC mínima de 42 bpm), (FIGURA 48).

A FIGURA 48 mostra o Registro de exame de Polissonografia do paciente “3”.

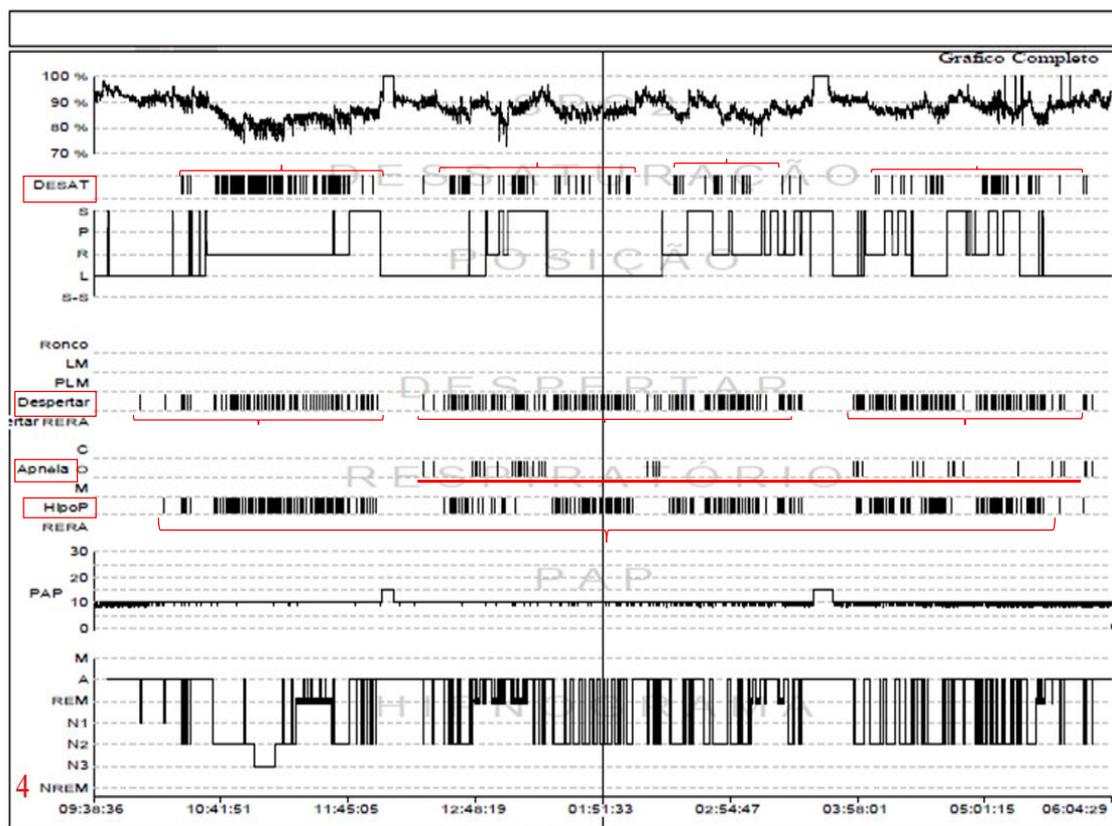
Figura 48 – Registro de exame de polissonografia do paciente “3”. Saturação periférica de oxigênio (inferior); posição; despertares; apneias obstrutivas; hipnograma (sono REM e NREM).



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

O paciente “4” foi submetido a uma polissonografia noturna que evidenciou intensa fragmentação do sono (índice de despertar: 35,9/h) com redução do conteúdo proporcional do sono de ondas lentas e do sono REM, redução do tempo total de sono e de sua eficiência (44,0%), registro de ronco, apneia e hipopneia do sono de grau acentuado (IAH 84,2/h), com predomínio em posição supina e dessaturação intensa e persistente da oxihemoglobina (SpO₂ mínima: 75%, passando 307,7 minutos com SpO₂ <90%) com comportamento normal da frequência e ritmo cardíacos durante o sono, caracterizando apneia obstrutiva do sono, conforme FIGURA 49.

Figura 49 – Registro de exame de polissonografia do paciente 4. Saturação periférica de oxigênio (inferior); posição; despertares; apneias obstrutivas; hipnograma (sono REM e NREM).



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

O paciente “5” faz uso de assistência ventilatória intermitente noturna. Realizou exame de oximetria noturna para titulação de VNI. O mesmo foi realizado em uso de VNI com máscara oronasal em modo BiPAP (IPAP = 22 cmH₂O e EPAP = 5 cmH₂O) sem oxigênio suplementar. dessaturação média de 91% (SpO₂ mínima: 85%). O BiPAP foi ajustado (IPAP: 24 cmH₂O e EPAP: 7 cmH₂O) e o paciente passou a apresentar uma saturação média de 94% (SpO₂ mínima: 90%). O laudo do exame sugere um incremento das pressões programadas na VNI (IPAP: 23 cmH₂O EPAP: 6 cmH₂O).

4.1.9 Pressões Transdiafragmáticas

A TABELA 17 mostra as medidas da pressão transdiafragmática (ΔP_{di}) dos pacientes nas posições sentada e deitada. As medidas foram realizadas em repouso (Respiração Normal) e fazendo Hiperventilação Voluntária.

Tabela 17 – Valores médios da Pressão Transdiafragmática (ΔP_{di}), em mmHg, nas posições sentada e deitada em repouso (Respiração Normal) e fazendo a manobra de Hiperventilação Voluntária dos pacientes com DPIT do Estado do Ceará.

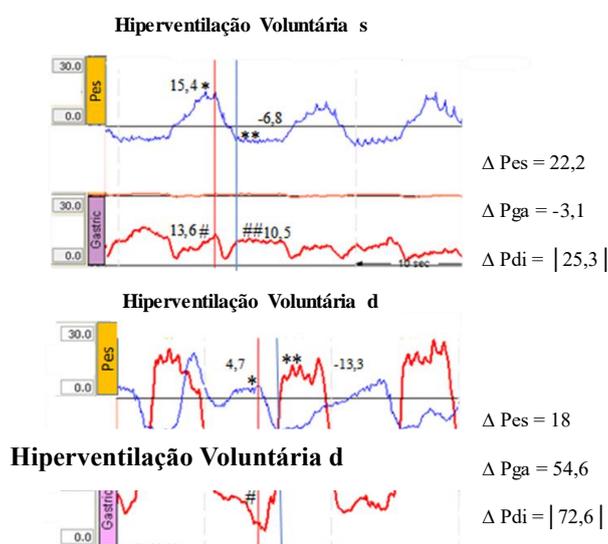
Paciente	Respiração Calma (s)	Respiração Calma (d)	Hiperventilação Voluntária (s)	Hiperventilação Voluntária (d)
1	6,13	10,7	22,1	76,07
2	6,4	9,37	16,1	36,43
3	4,03	3,8	17,57	47,7
4	-5,3	-6,4	1,57	-0,63
5	5,4	-7,23	1,87	-6,96

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Pac: paciente; s: sentada; d: deitada.

As FIGURAS 50 a 51 mostram o registro das pressões esofágica e gástrica durante a realização da manobra de Hiperventilação Voluntária nos pacientes “1” e “4” com DPIT.

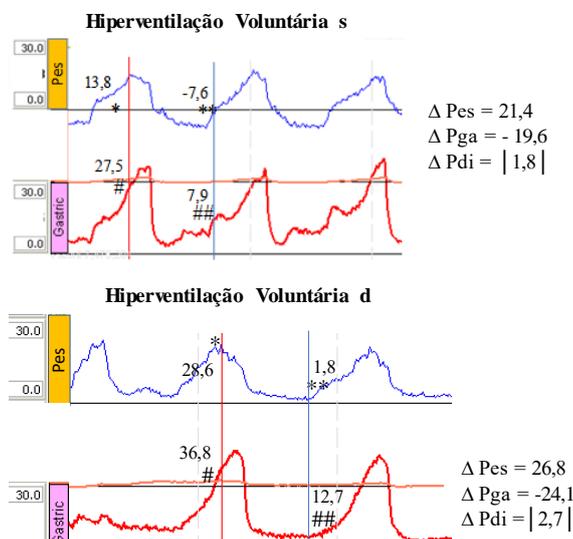
Figura 50 - Registro de curvas representativas das pressões esofágica (Pes) e gástrica (Pga) durante a realização da Hiperventilação Voluntária pela paciente “1” nas posições sentada e deitada e determinação da Pressão transdiafragmática (ΔP_{di}).



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

s: sentada; d: deitada; *: Pes Exp final; #: Pga Exp final; **: Pes Insp; ##: Pga Insp; Pdi: pressão transdiafragmática

Figura 51 - Registro das pressões esofágica (Pes) e gástrica (Pga) durante a realização da Hiperventilação Voluntária pelo paciente “4”, nas posições sentada e deitada e determinação da variação Pressão transdiafragmática (ΔPdi).



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

s: sentada; d: deitada; *: Pes Exp final; #: Pga Exp final; **: Pes Insp; ##: Pga Insp; Pdi: pressão transdiafragmática

4.1.10. Qualidade de Vida

Na TABELA 18 estão descritos os escores de cada componente do SF-36.

Tabela 18 – Valores dos escores dos domínios avaliados pelo Questionário de Qualidade de Vida SF-36 na 1ª medida em pacientes com DPIT no Estado do Ceará.

	1	2	3	4	5
Capacidade funcional	25	40	60	55	20
Limitação por aspectos físicos	0	50	0	100	25
Dor	41	74	52	100	72
Estado geral de saúde	32	10	32	97	5
Vitalidade	30	30	55	70	20
Aspectos sociais	25	37,5	50	75	87,5
Limitação por aspectos emocionais	0	66,6	0	100	33,3
Saúde mental	56	28	68	92	72
Componente Físico Sumarizado	27,7	36,9	34,4	49,8	25,9
Componente Mental Sumarizado	34,3	32,5	39,4	58,1	47,9

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Os itens são somados por domínio e transformados em pontuação entre 0-100, com valores mais altos representando melhor função.

4.1.11 Classificação Internacional da Funcionalidade

TABELA 19 apresenta os qualificadores da Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF) de acordo com as funções do corpo nos pacientes com DPIT.

Tabela 19. Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF) de acordo com as funções do corpo nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará.

Funções do corpo / Pacientes	1	2	3	4	5
Funções da respiração (b440)	1	1	1	2	3
Funções respiratórias adicionais (b450)	2	2	2	2	1
Funções de tolerância ao exercício (b455)	2	2	2	1	1
Funções do sono (b134)	1	2	2	4	3
Sensação de dor (b280)	3	2	2	1	2
Funções de manutenção de peso (b530)	1	1	0	0	1
Funções de potência muscular (b730)	1	1	1	1	1
Funções de resistência muscular (b740)	2	2	2	1	1
Funções do padrão de marcha (b770)	1	1	0	1	1
Funções de defecação (b525)	3	3	2	2	0

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

0: nenhuma deficiência; 1: deficiência leve; 2: deficiência moderada; 3: deficiência grave; 4: deficiência completa; 8: não especificada; 9: não aplicável.

A TABELA 20 mostra os qualificadores da classificação Internacional de Funcionalidade (CIF) de acordo com estrutura corporal dos pacientes com DPIT.

Tabela 20. Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF) de acordo com a estrutura corporal dos pacientes com DPIT no Estado do Ceará

Estruturas do corpo / Pacientes	1	2	3	4	5
Estruturas do sistema respiratório (s430)	1	0	0	3	3
Estruturas da região da cabeça e pescoço (s710)	0	0	0	0	0
Estruturas da extremidade superior (s730)	1	1	1	1	1
Estruturas da região pélvica (s740)	2	2	1	1	2
Estruturas do tronco (s760)	0	0	0	1	2

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

0: nenhuma deficiência; 1: deficiência leve; 2: deficiência moderada; 3: deficiência grave; 4: deficiência completa; 8: não especificada; 9: não aplicável.

Na TABELA 21, são apresentados os qualificadores da Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF) de acordo com a atitude e participação dos pacientes com DPIT.

Tabela 21 - Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF) de acordo com a atividade e participação dos pacientes com DPIT do Estado do Ceará.

Atividades e Participação / Pacientes	1	2	3	4	5
Executar a rotina diária (d230)	3	3	1	0	0
Andar (d450)	2	2	1	1	1
Movendo-se em torno de (d455)	3	3	1	3	3
Fazer o serviço de casa (d640)	1	1	1	1	1
Mudando a posição básica do corpo (d410)	3	3	1	1	1
Levantamento e transporte de objetos (d430)	2	3	1	1	3
Mover-se usando equipamentos (d465)	0	0	0	0	0
Relacionamentos d770	1	0	0	0	0

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

0: nenhuma deficiência; 1: deficiência leve; 2: deficiência moderada; 3: deficiência grave; 4: deficiência completa; 8: não especificada; 9: não aplicável.

A TABELA 22 mostra os qualificadores da Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF) dos pacientes com DPIT de acordo com os fatores ambientais no período do estudo.

Tabela 22 - Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF) de acordo com os fatores ambientais dos pacientes com DPIT no Estado do Ceará.

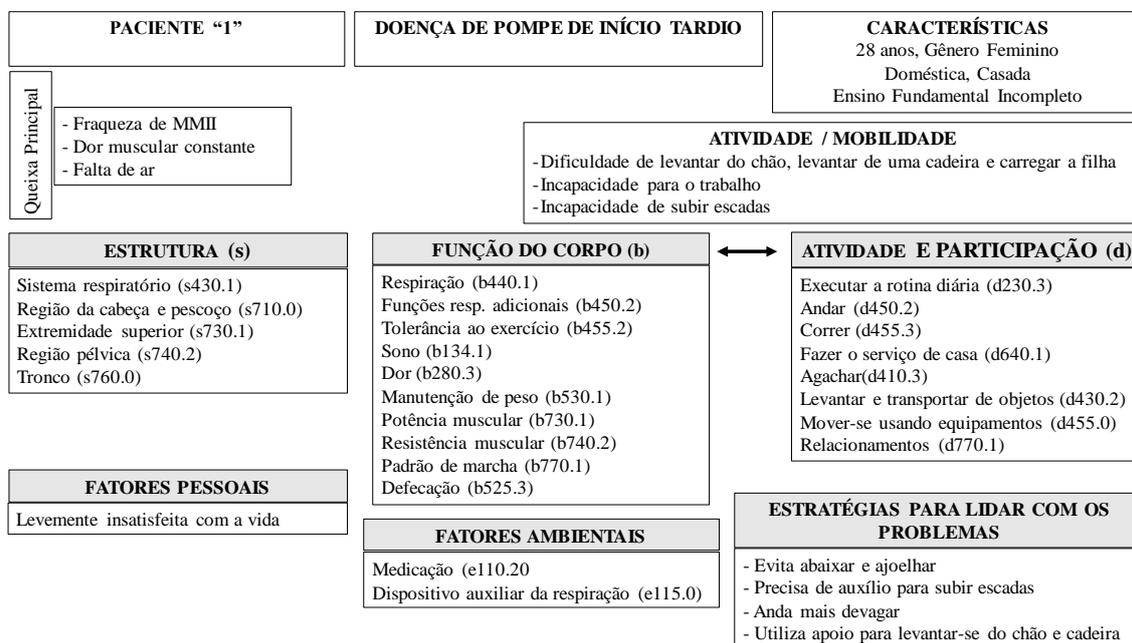
Fatores Ambientais / Pacientes	1	2	3	4	5
Produtos ou substâncias para consumo pessoal (e110)	2	0	2	2	0
Produtos e tecnologia para uso pessoal na vida diária (e115)	0	0	0	1	1

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

0: nenhuma deficiência; 1: deficiência leve; 2: deficiência moderada; 3: deficiência grave; 4: deficiência completa; 8: não especificada; 9: não aplicável.

As FIGURAS 52 a 56 apresentam a caracterização dos pacientes com DPIT e os resultados obtidos por meio de instrumentos utilizados na avaliação fisioterapêutica e classificados segundo a Classificação Internacional De Funcionalidade (CIF) no período do estudo.

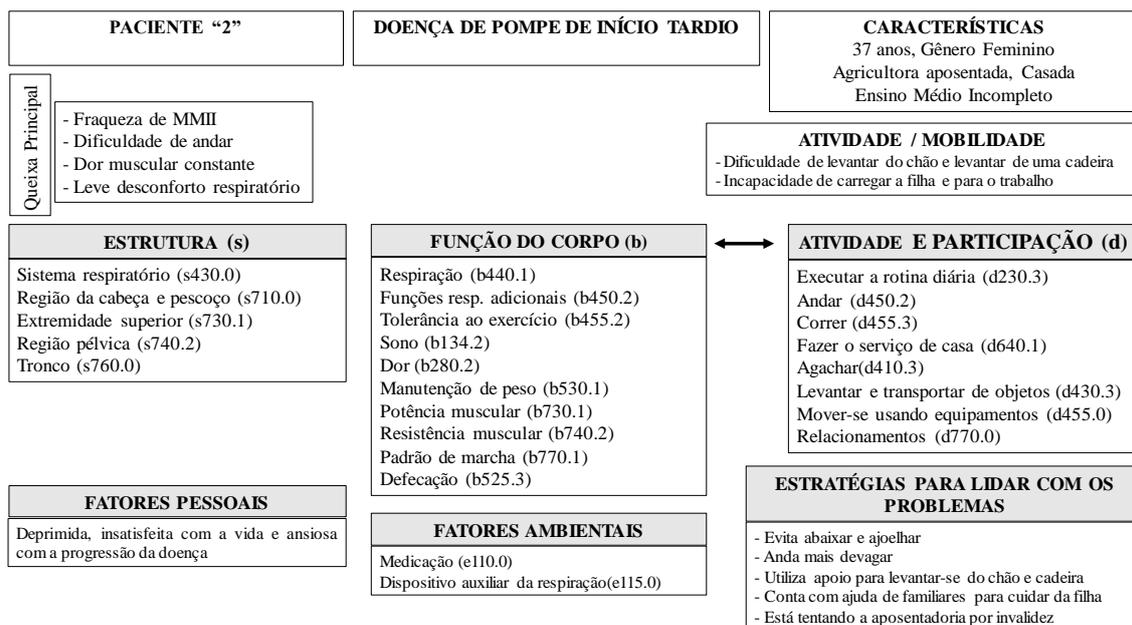
Figura 52 - Caracterização da paciente “1” e os resultados obtidos por meio de instrumentos utilizados na avaliação fisioterapêutica e classificados segundo a Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF).



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

0: nenhuma deficiência; 1: deficiência leve; 2: deficiência moderada; 3: deficiência grave; 4: deficiência completa; 8: não especificada; 9: não aplicável.

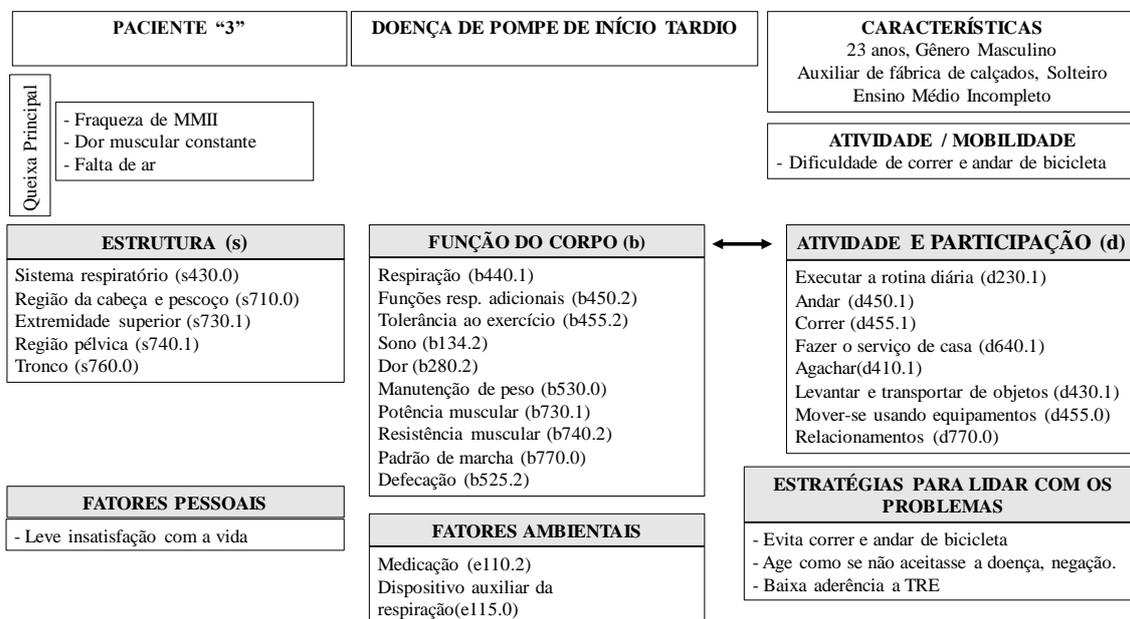
Figura 53 - Caracterização da paciente “2” e os resultados obtidos por meio de instrumentos utilizados na avaliação fisioterapêutica e classificados segundo a Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF) no período do estudo.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

0: nenhuma deficiência; 1: deficiência leve; 2: deficiência moderada; 3: deficiência grave; 4: deficiência completa; 8: não especificada; 9: não aplicável.

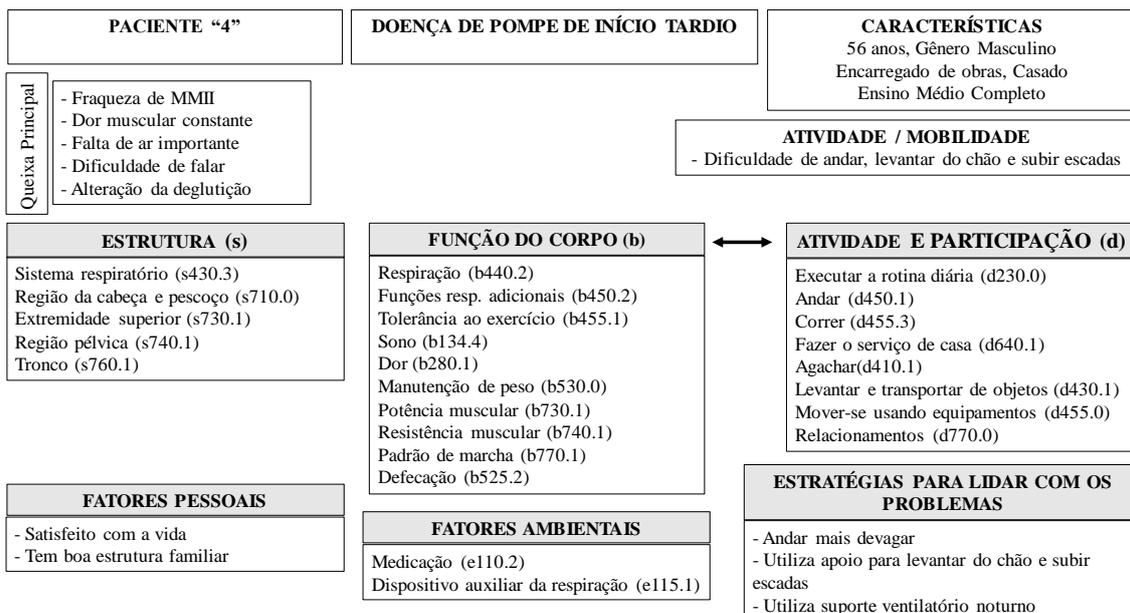
Figura 54 - Caracterização da paciente “3” e os resultados obtidos por meio de instrumentos utilizados na avaliação fisioterapêutica e classificados segundo a Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF).



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

0: nenhuma deficiência;1: deficiência leve; 2: deficiência moderada; 3: deficiência grave; 4: deficiência completa; 8: não especificada; 9: não aplicável.

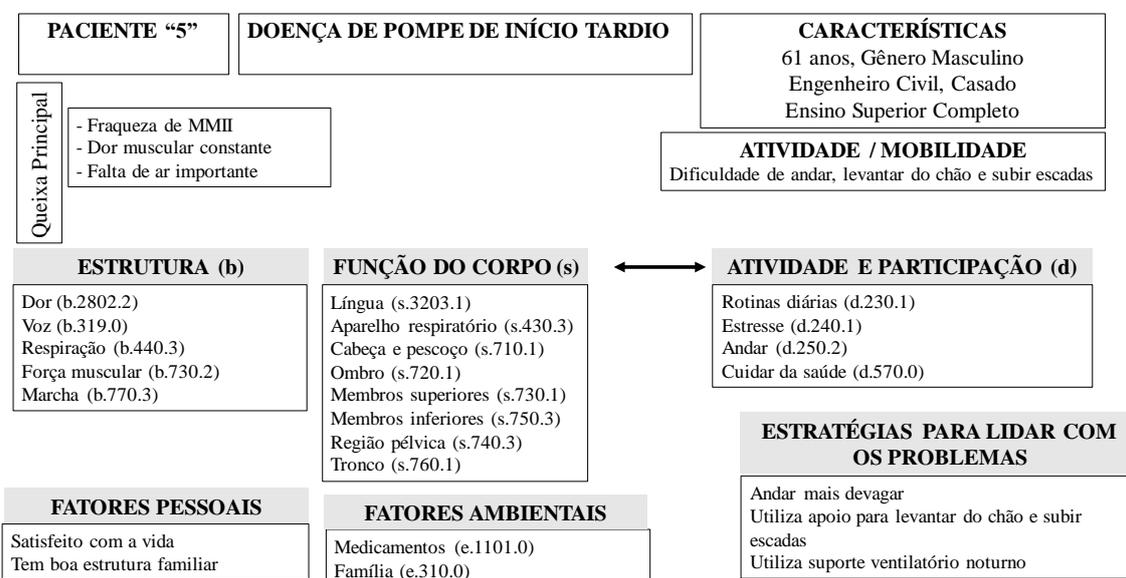
Figura 55 - Caracterização da paciente “4” e os resultados obtidos por meio de instrumentos utilizados na avaliação fisioterapêutica e classificados segundo a Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF).



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

0: nenhuma deficiência;1: deficiência leve; 2: deficiência moderada; 3: deficiência grave; 4: deficiência completa; 8: não especificada; 9: não aplicável.

Figura 56 - Caracterização da paciente “5” e os resultados obtidos por meio de instrumentos utilizados na avaliação fisioterapêutica e classificados segundo a Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF).



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

0: nenhuma deficiência; 1: deficiência leve; 2: deficiência moderada; 3: deficiência grave; 4: deficiência completa; 8: não especificada; 9: não aplicável.

4.2 Seguimento ambulatorial dos pacientes com DPIT do Estado do Ceará

4.2.1 Função respiratória (espirometria e pressões respiratória máximas)

A TABELA 23 apresenta a diferença percentual da Capacidade Vital Forçada entre as posições sentada e deitada no período do estudo em DPIT ao longo de 25 meses de seguimento.

Tabela 23 – Valores da Capacidade Vital Forçada em litros, nas posições sentada e deitada e a sua diferença percentual em pacientes com DPIT ao longo de 25 meses de seguimento.

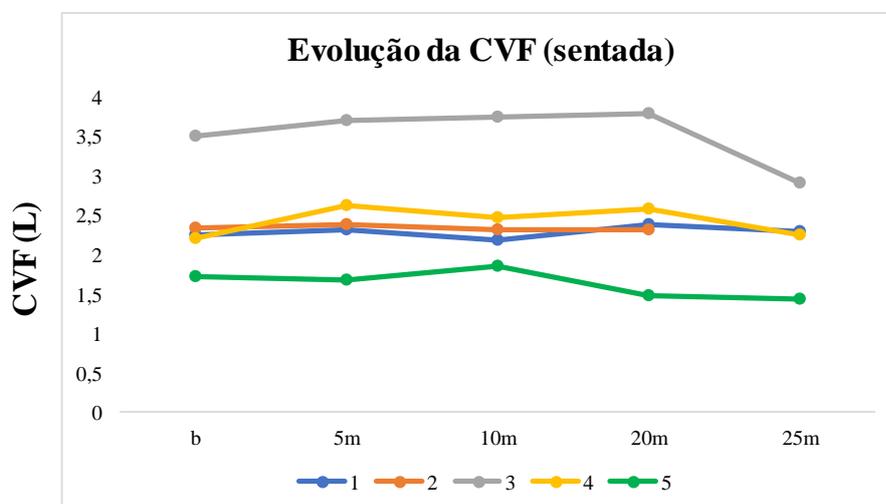
Pac	1ª medida			5 meses			10 meses			20 meses			25 meses		
	S	D	Dif (%)	S	D	Dif (%)	S	D	Dif (%)	S	D	Dif (%)	S	D	Dif (%)
1	2,24	2,21	1,3	2,31	2,26	2	2,19	2,13	2,7	2,38	2,25	5			
2	2,33	2,14	1,7	2,37	2,33	1,7	2,32	2,2	5,2	2,31	2,26	2,2			
3	3,51	3,2	8,8	3,71	3,74	-0,8	3,75	3,67	2,1	3,78	3,52	6,9	2,91	2,85	2,1
4	2,21	1,23	44,3	2,62	1,6	38,9	2,47	1,37	44,5	2,57	1,38	46,3	2,25	1,38	38,7
5	1,71	0,94	45	1,68	0,73	56,5	1,85	0,98	47	1,47	0,93	36,7	1,43	0,8	44,1

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Dif.: diferença.

A FIGURA 57 apresenta a evolução da Capacidade Vital Forçada (CVF), em litros, na posição sentada ao longo de 25 meses de seguimento.

Figura 57 – Evolução da Capacidade Vital Forçada (CVF), em litros, na posição sentada no período do estudo nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará ao longo de 25 meses de seguimento.

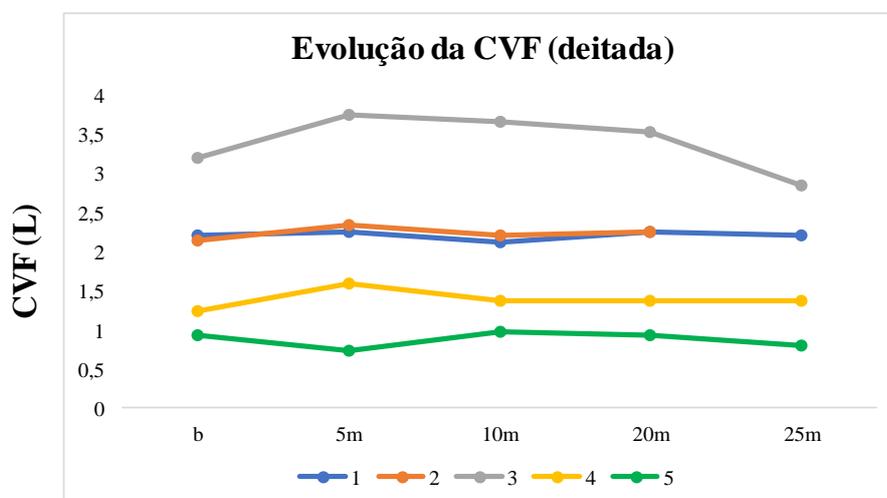


Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Teste de Friedman. $p = 0,66$

A FIGURA 58 apresenta a evolução da Capacidade Vital Forçada (CVF), em litros, na posição deitada ao longo de 25 meses de seguimento.

Figura 58 – Evolução da Capacidade Vital Forçada (CVF), em litros, na posição deitada no período do estudo nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará ao longo de 25 meses de seguimento.

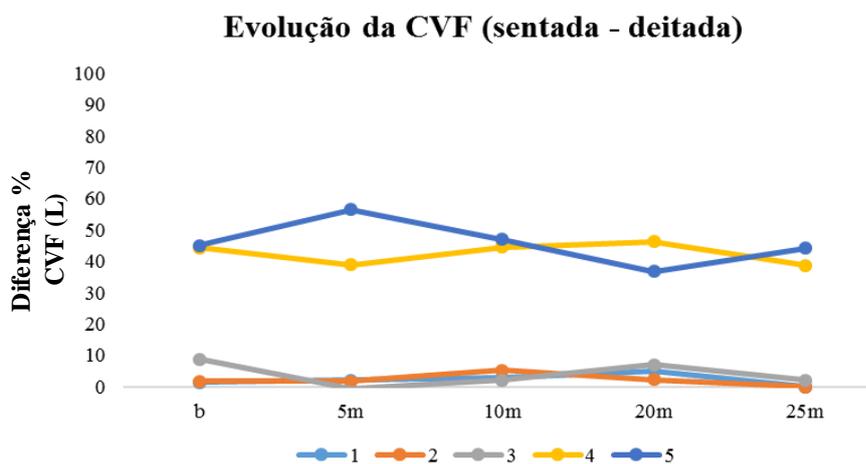


Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Teste de Friedman. $p = 0,17$

A FIGURA 59 apresenta a diferença percentual da Capacidade Vital Forçada (CVF), em litros, entre as posições sentada e deitada ao longo de 25 meses de seguimento.

Figura 59 – Diferença percentual da Capacidade Vital Forçada (CVF), em litros, entre as posições sentada e deitada nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará ao longo de 25 meses de seguimento.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Teste de Friedman. $p = 0,37$

A TABELA 24 mostra a Diferença do Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF₁), em litros, entre as posições sentada e deitada em pacientes com DPIT ao longo do seguimento.

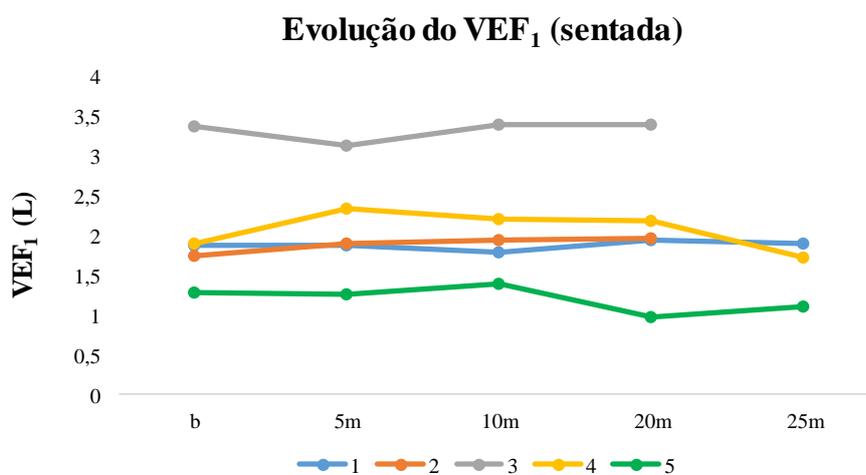
Tabela 24 – Valores do Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF₁), em litros, nas posições sentada e deitada e a sua diferença percentual em pacientes com DPIT ao longo de 25 meses de seguimento.

Pac	1ª medida			5 meses			10 meses			20 meses			25 meses		
	S	D	Dif (%)	S	D	Dif (%)	S	D	Dif (%)	S	D	Dif (%)	S	D	Dif (%)
1	1,88	1,81	3,7	1,88	1,98	-5,3	1,8	1,59	11,7	1,95	2,02	-3,6			
2	1,74	1,5	14	1,91	1,5	21,5	1,95	1,72	11,8	1,96	1,78	9,2			
3	3,38	2,96	12,4	3,14	3,14	0	3,4	3,31	2,6	3,39	3,18	6,2	2,67	2,55	4,5
4	1,89	1,05	44,4	2,35	1,54	34,5	2,21	1,3	41,2	2,18	1,24	43,1	1,73	1,24	28,3
5	1,29	0,71	45	1,26	0,55	56,3	1,4	0,74	47,1	0,98	0,49	50	1,1	0,53	51,8

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

A FIGURA 60 apresenta a Evolução do VEF₁ na posição sentada em pacientes com DPIT ao longo de 25 meses de seguimento.

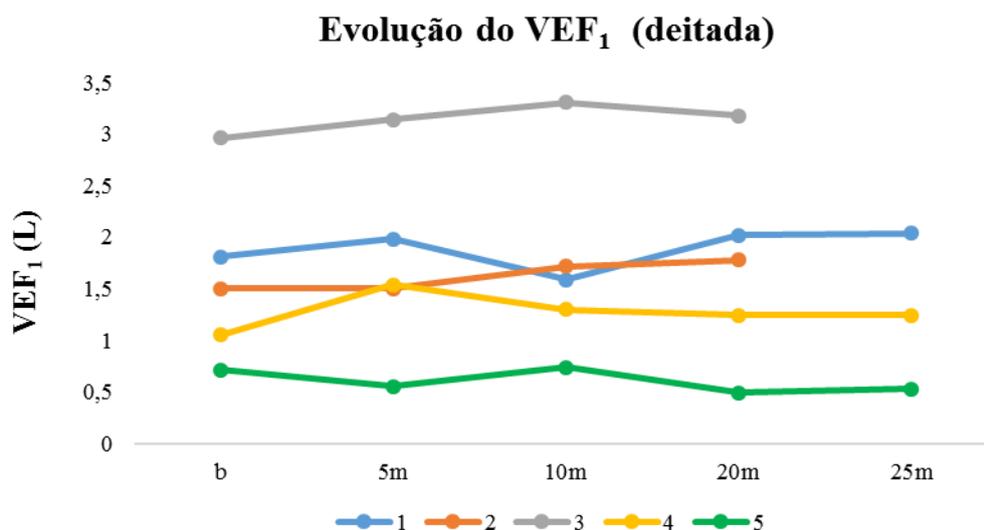
Figura 60 – Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF₁) na posição sentada nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará ao longo de 25 meses de seguimento.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.
 Teste de Friedman. $p = 0,51$.

A FIGURA 61 apresenta a Evolução do VEF₁ na posição deitada em pacientes com DPIT ao longo de 25 meses de seguimento.

Figura 61 – Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF₁) na posição deitada nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará ao longo de 25 meses de seguimento.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.
Teste de Friedman. $p = 0,72$.

A TABELA 25 mostra a Variação do Pico Expiratório de Fluxo (PEF), em litros/minuto, nas posições sentada e deitada nos pacientes com DPIT analisados.

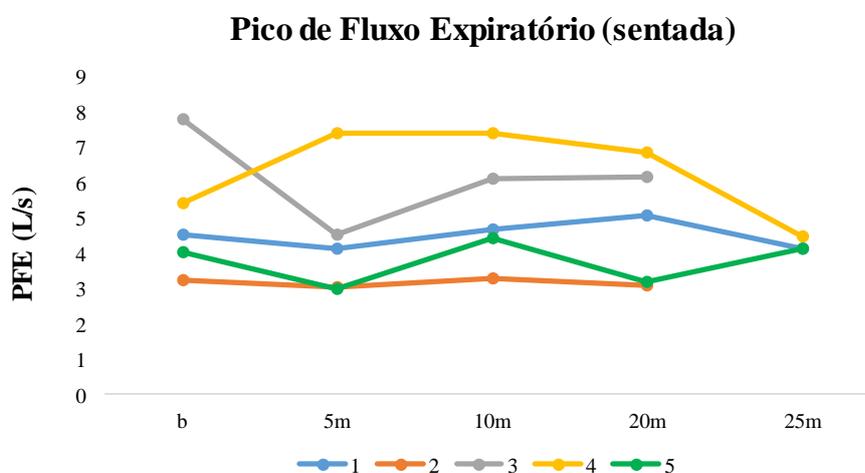
Tabela 25 - Valores do Pico de Fluxo Expiratório (l/s), nas posições sentada e deitada e a sua diferença percentual em pacientes com DPIT ao longo de 25 meses de seguimento.

Pacientes	1ª medida			5 meses			10 meses			20 meses			25 meses		
	S	D	Δ	S	D	Δ	S	D	Δ	S	D	Δ	S	D	Δ
1	4,5	3,3	1,2	4,1	3,3	0,7	4,6	3,3	1,3	5	4,4	0,6			
2	3,2	3,2	0	2	3,2	-0,1	3,3	3,1	0,2	3,1	3,2	-0,1			
3	7,8	6,6	1,2	4,5	5,1	-0,6	6,1	5,59	0,5	6,1	6,1	0	6	5,4	0,6
4	5,4	4,3	1,1	7,3	4,3	3	7,4	3,1	4,3	6,8	4,3	2,5	4,4	4,3	0,1
5	4	2,7	1,3	2,9	2,3	0,6	4,4	3,8	0,6	3,2	1,9	1,3	4,1	2,4	0,7

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.
S: sentada; D: deitada.

A FIGURA 62 apresenta a Evolução do PFE na posição sentada em pacientes com DPIT ao longo de 25 meses de seguimento.

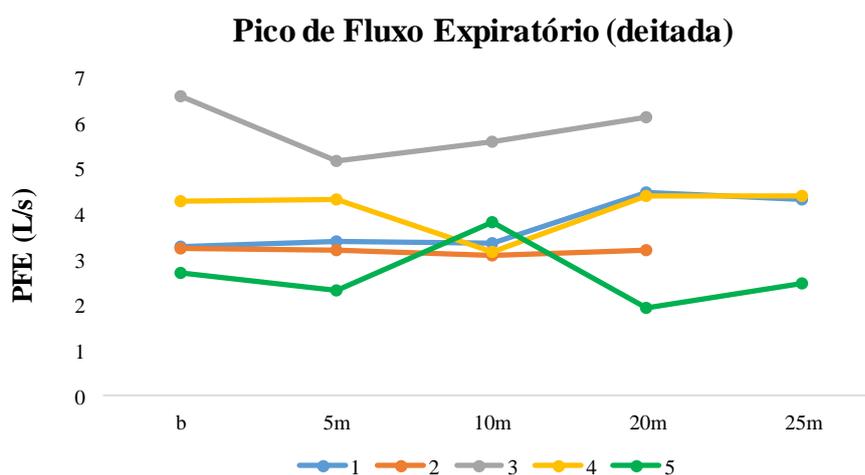
Figura 62 – Pico de Fluxo Expiratório (PFE) na posição sentada nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará ao longo de 25 meses de seguimento.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.
 Teste de Friedman. $p = 0,10$.

A FIGURA 63 apresenta a Evolução do PFE na posição deitada em pacientes com DPIT ao longo de 25 meses de seguimento.

Figura 63 – Pico de Fluxo Expiratório (PFE) na posição deitada nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará ao longo de 25 meses de seguimento.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.
 Teste de Friedman. $p = 0,64$.

A TABELA 26 mostra a diferença da Pressão Inspiratória Máxima (PI_{max}), em cmH₂O, entre as posições sentada e deitada no período do estudo em DPIT.

Tabela 26 – Valores da Pressão Inspiratória Máxima (PI_{max}), em cmH₂O, nas posições sentada e deitada e a sua diferença em pacientes com DPIT ao longo de 25 meses de seguimento.

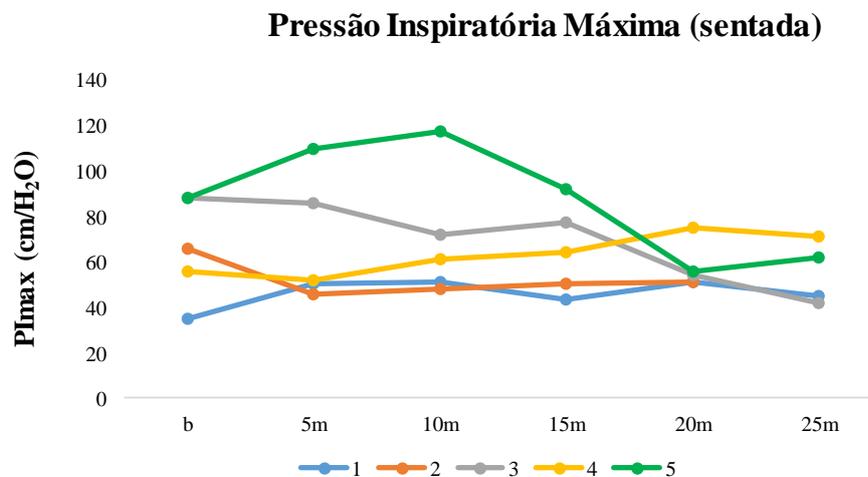
Paciente		1	2	3	4	5
1ª medida	S	35	66	88	56	88
	D	29	58	57	52	50
	Δ	6	8	31	4	38
5 meses	S	50	46	86	52	110
	D	39	36	57	40	60
	Δ	11	10	29	12	50
10 meses	S	51	48	72	61	117
	D	36	38	56	41	57
	Δ	15	10	16	20	60
15 meses	S	43	50	77	64	92
	D	38	46	41	42	45
	Δ	5	4	36	22	47
20 meses	S	51	51	54	75	56
	D	36	46	48	56	38
	Δ	15	5	6	19	18
25 meses	S	45		42	71	62
	D	31		33	58	40
	Δ	14		9	13	22

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Pac: paciente; S: sentada; D: deitada. Delta= diferença percentual

A FIGURA 64 apresenta os Valores da Pressão Inspiratória Máxima (PI_{max}), em cmH₂O, na posição sentada em pacientes com DPIT ao longo de 25 meses de seguimento.

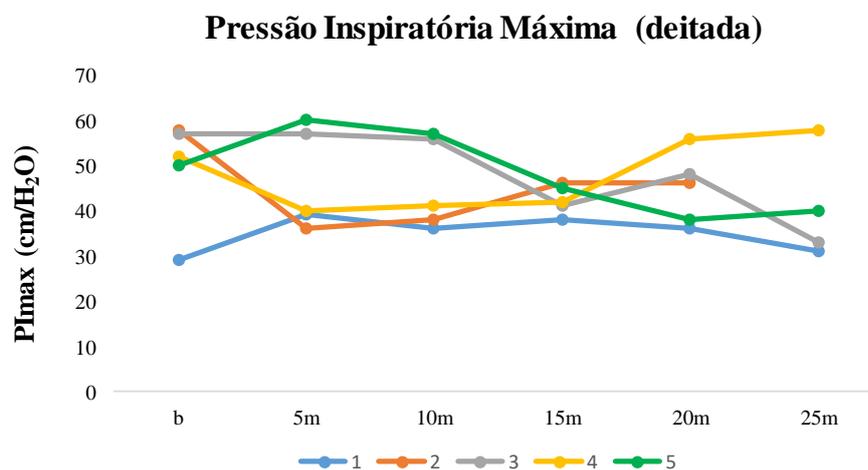
Figura 64 - Valores da Pressão Inspiratória Máxima (PI_{max}), em cmH₂O, na posição sentada nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará ao longo de 25 meses de seguimento.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.
 Teste de Friedman. $p = 0,97$.

A FIGURA 65 apresenta os Valores da Pressão Inspiratória Máxima (PI_{max}), em cmH₂O, na posição deitada em pacientes com DPIT ao longo de 25 meses de seguimento.

Figura 65 - Valores da Pressão Inspiratória Máxima (PI_{max}), em cmH₂O, na posição deitada nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará ao longo de 25 meses de seguimento.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.
 Teste de Friedman. $p = 0,89$.

A TABELA 27 mostra a diferença da Pressão Expiratória Máxima (PE_{max}), em cmH₂O, entre as posições sentada e deitada no período do estudo em DPIT.

Tabela 27 – Valores da Pressão Expiratória Máxima (PEmax), em cmH₂O, nas posições sentada e deitada e a sua diferença percentual em pacientes com DPIT ao longo de 25 meses de seguimento.

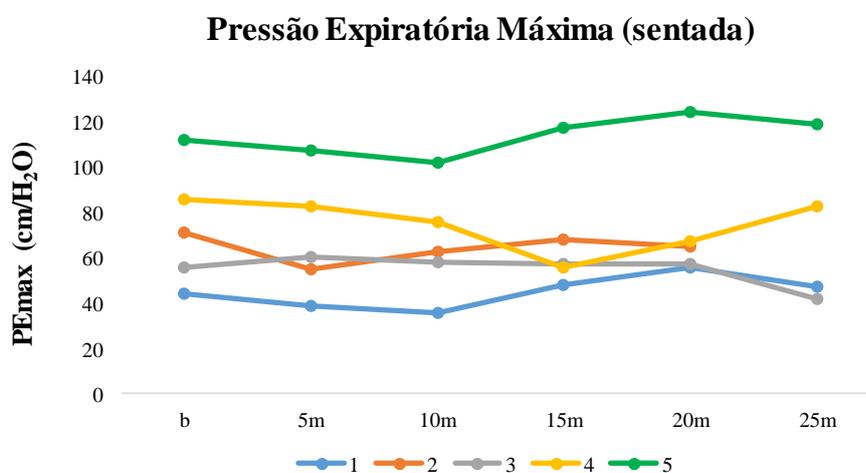
Paciente		1	2	3	4	5
1ª medida	S	44	71	56	86	112
	D	37	60	41	73	83
	Δ	7	11	15	13	29
5 meses	S	39	55	60	83	107
	D	34	41	42	63	100
	Δ	5	14	18	20	7
10 meses	S	36	63	58	76	102
	D	31	48	46	53	95
	Δ	5	15	12	23	7
15 meses	S	48	68	57	56	117
	D	47	50	39	40	95
	Δ	1	18	18	16	22
20 meses	S	56	65	57	67	124
	D	50	45	45	49	88
	Δ	6	20	12	18	36
25 meses	S	47		42	83	119

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Legenda: S: sentado; D: deitado; Δ: diferença percentual; PEmax: pressão expiratória máxima.

A FIGURA 66 apresenta os Valores da Pressão Expiratória Máxima (PI_{max}), em cmH₂O, na posição sentada em pacientes com DPIT ao longo de 25 meses de seguimento.

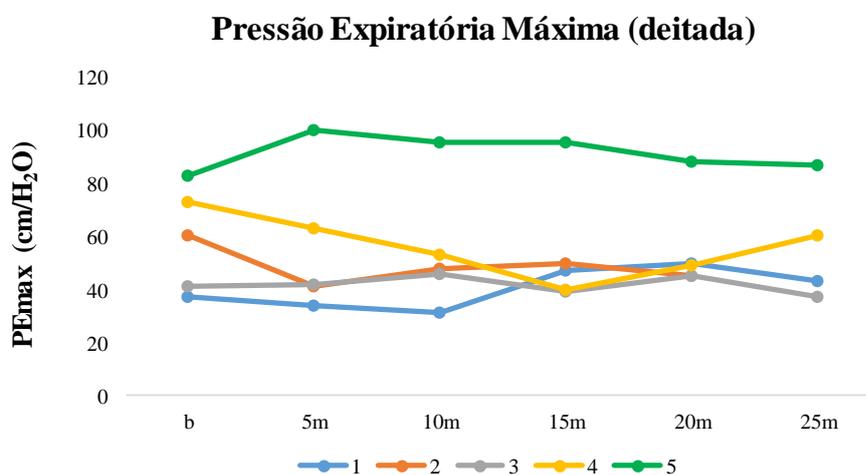
Figura 66 – Valores da Pressão Expiratória Máxima (PEmax), em cmH₂O, na posição sentada nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará ao longo de 25 meses de seguimento.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.
 Teste de Friedman. $p = 0,69$.

A FIGURA 67 apresenta os Valores da Pressão Expiratória Máxima (PEmax), em cmH₂O, na posição deitada em pacientes com DPIT ao longo de 25 meses de seguimento.

Figura 67 – Valores da Pressão Expiratória Máxima (PEmax), em cmH₂O, na posição deitada nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará ao longo de 25 meses de seguimento.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.
 Teste de Friedman. $p = 0,99$.

4.2.2 Qualidade de vida (questionário de qualidade de Vida SF-36)

Na TABELA 28 estão descritos os valores do Componente Físico Sumarizado ao longo do tempo.

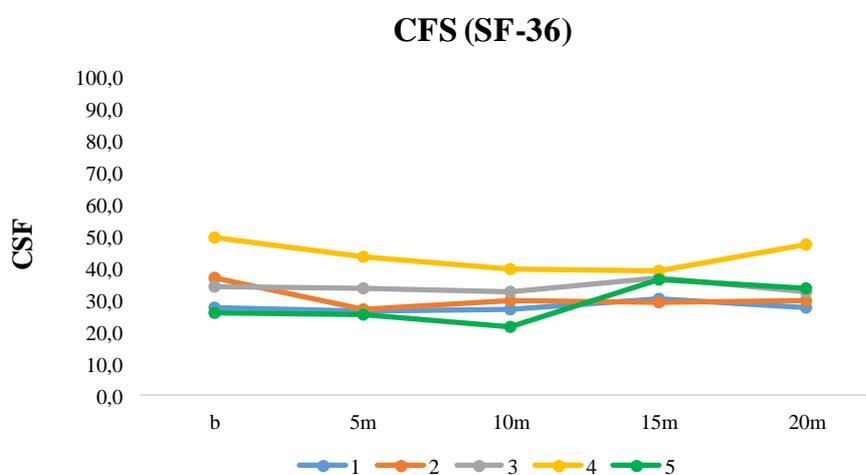
Tabela 28 – Escores do Componente Físico Sumarizado avaliado pelo Questionário de Qualidade de Vida SF-36 em pacientes com DPIT ao longo de 23 meses de seguimento.

Pacientes	1ª medida	5 meses	10 meses	15 meses	20 meses
1	27,7	26,3	27,3	30,4	27,5
2	36,9	27	29,9	29,3	29,9
3	34,4	33,6	32,3	37	32,5
4	49,8	43,4	39,6	39,4	47,4
5	25,9	25,2	21,5	36,6	33,7

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

A FIGURA 68 mostra a análise do Componente Físico Sumarizado no Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) em pacientes com DPIT.

Figura 68 – Análise do Componente Físico Sumarizado no Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) ao longo de 23 meses de seguimento.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Teste de Friedman. $p = 0,08$.

Na TABELA 29 mostra a análise do Componente Mental Sumarizado ao longo do tempo.

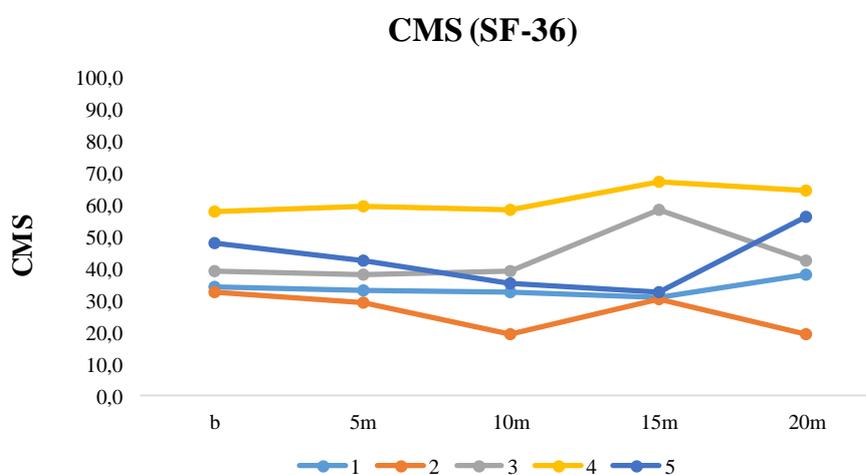
Tabela 29 – Escores do Componente Mental Sumarizado avaliado pelo Questionário de Qualidade de Vida SF-36 em pacientes com DPIT ao longo de 23 meses de seguimento.

Pacientes	1ª medida	5 meses	10 meses	15 meses	20 meses
1	34,3	33,3	32,7	31,1	38,1
2	32,5	29,3	19,2	30,3	19,2
3	39,4	38,2	39,2	58,2	42,4
4	58,1	59,6	58,3	67,3	64,6
5	47,9	42,7	35,3	32,4	56,4

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

A FIGURA 69 mostra a análise do Componente Mental Sumarizado no Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) em pacientes com DPIT.

Figura 69 – Análise do Componente Mental Sumarizado no Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) ao longo de 23 meses de seguimento.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.
 Teste de Friedman. $p = 0,30$.

Na TABELA 30 estão descritos os escores da capacidade funcional ao longo do tempo.

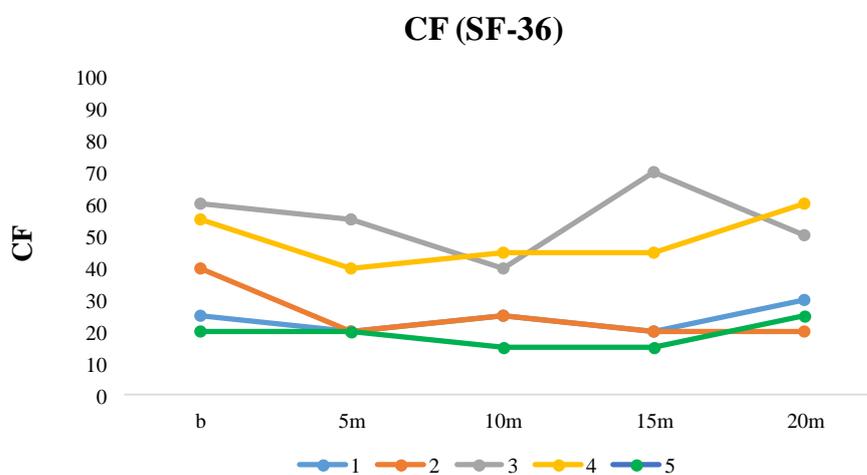
Tabela 30 – Escores do Componente Capacidade Funcional avaliado pelo Questionário de Qualidade de Vida SF-36 em pacientes com DPIT ao longo de 23 meses de seguimento.

Pacientes	1ª medida	5 meses	10 meses	15 meses	20 meses
1	25	20	25	20	30
2	40	20	25	20	20
3	60	55	40	70	50
4	55	40	45	45	60
5	20	20	15	15	25

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

A FIGURA 70 mostra a análise do Componente Capacidade funcional no Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) em pacientes com DPIT.

Figura 70 – Análise do Componente Capacidade funcional no Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) ao longo de 23 meses de seguimento.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.
 Teste de Friedman. $p = 0,19$.

Na TABELA 31 estão descritos os escores do Componente Limitação por Aspectos Físicos ao longo do tempo.

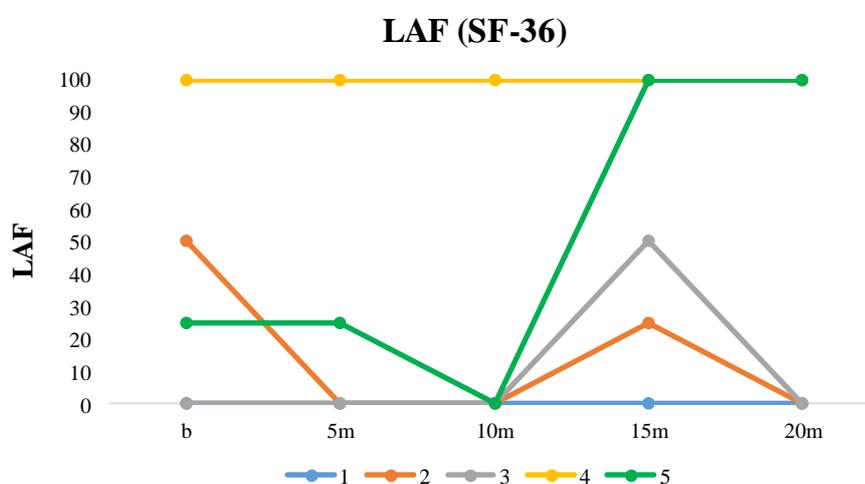
Tabela 31 – Escores do Componente Limitação por Aspectos Físicos avaliado pelo Questionário de Qualidade de Vida SF-36 em pacientes com DPIT ao longo de 23 meses de seguimento.

Pacientes	1ª medida	5 meses	10 meses	15 meses	20 meses
1	0	0	0	0	0
2	50	0	0	25	0
3	0	0	0	50	0
4	100	100	100	100	100
5	25	25	0	100	100

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

A FIGURA 71 mostra a análise do Componente de Limitação por Aspectos Físicos no Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) em pacientes com DPIT.

Figura 71 – Análise do Componente de Limitação por Aspectos Físicos no Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) ao longo de 23 meses de seguimento.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Teste de Friedman. $p = 0,146$.

Na TABELA 32 estão descritos os escores da Dor ao longo do tempo.

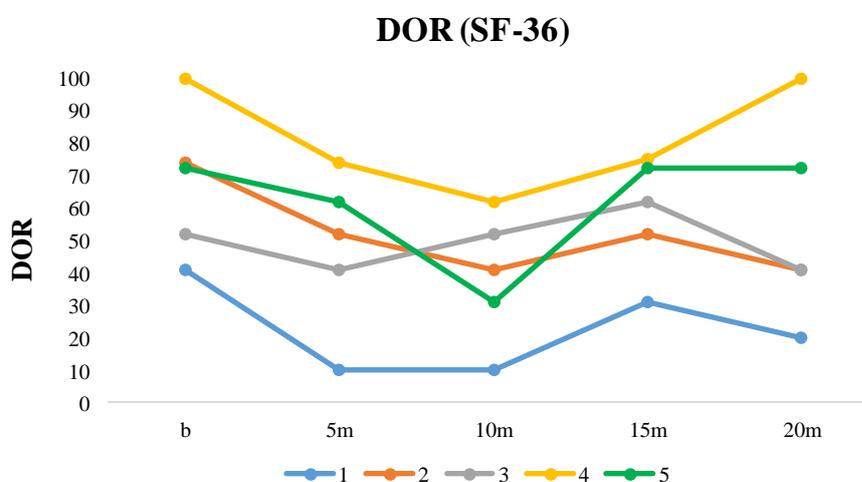
Tabela 32 – Escores do Componente Dor avaliado pelo Questionário de Qualidade de Vida SF-36 em pacientes com DPIT ao longo de 23 meses de seguimento.

Pacientes	1ª medida	5 meses	10 meses	15 meses	20 meses
1	41	10	10	31	20
2	74	52	41	52	41
3	52	41	52	62	41
4	100	74	62	75	100
5	72	62	31	72	72

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

A FIGURA 72 mostra a análise do Componente Dor no Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) em pacientes com DPIT.

Figura 72 – Análise do Componente Dor no Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) ao longo de 23 meses de seguimento.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.
 Teste de Friedman. $p = 0,19$.

Na TABELA 33 estão descritos os valores do Componente Estado Geral de Saúde ao longo do tempo.

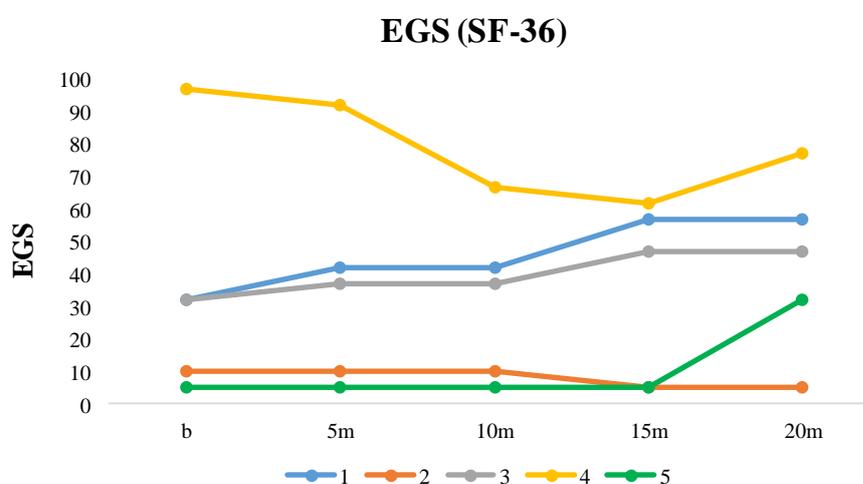
Tabela 33 – Valores do Componente Estado Geral de Saúde avaliado pelo Questionário De Qualidade De Vida SF-36 em pacientes com DPIT ao longo de 23 meses de seguimento.

Pacientes	1ª medida	5 meses	10 meses	15 meses	20 meses
1	32	42	42	57	57
2	10	10	10	5	5
3	32	37	37	47	47
4	97	92	67	62	77
5	5	5	5	5	32

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

A FIGURA 73 mostra a análise do Componente Estado Geral de Saúde no Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) em pacientes com DPIT.

Figura 73 – Análise do Componente Estado Geral de Saúde no Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) ao longo de 23 meses de seguimento.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Teste de Friedman. $p = 0,77$.

Na TABELA 34 estão descritos os escores do Componente de Vitalidade ao longo do tempo.

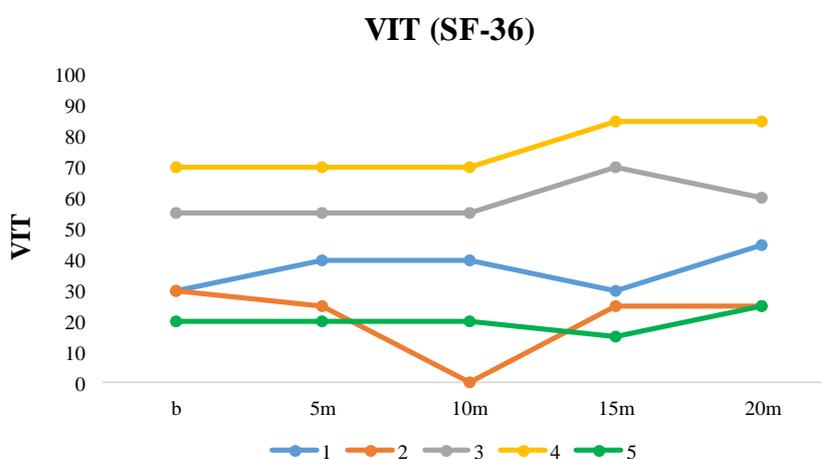
Tabela 34 – Escores do Componente de Vitalidade avaliado pelo Questionário de Qualidade de Vida SF-36 em pacientes com DPIT ao longo de 23 meses de seguimento.

Pacientes	1ª medida	5 meses	10 meses	15 meses	20 meses
1	30	40	40	30	45
2	30	25	0	25	25
3	55	55	55	70	60
4	70	70	70	85	85
5	20	20	20	15	25

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

A FIGURA 74 mostra a análise do Componente Vitalidade no Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) em pacientes com DPIT.

Figura 74 – Análise do Componente Vitalidade no Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) ao longo de 23 meses de seguimento.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.
 Teste de Friedman. $p = 0,21$.

Na TABELA 35 estão descritos os valores do Componente de Aspectos Sociais ao longo do tempo.

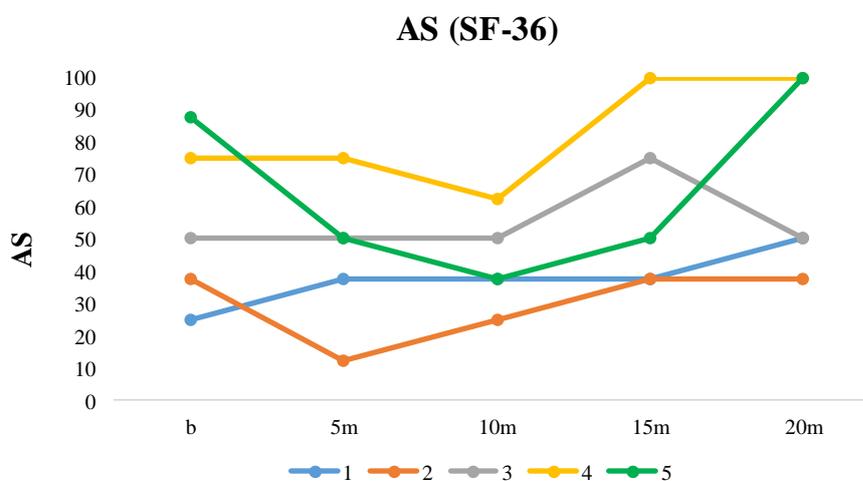
Tabela 35 – Escores do Componente de Aspectos Sociais avaliado pelo Questionário de Qualidade de Vida SF-36 em pacientes com DPIT ao longo de 23 meses de seguimento.

Pacientes	1ª medida	5 meses	10 meses	15 meses	20 meses
1	25	37,5	37,5	37,5	50
2	37,5	12,5	25	37,5	37,5
3	50	50	50	75	50
4	75	75	62,5	100	100
5	87,5	50	37,5	50	100

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

A FIGURA 75 mostra a análise do Componente de Aspectos Sociais no Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) em pacientes com DPIT.

Figura 75 – Análise do Componente de Aspectos Sociais no Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) ao longo de 23 meses de seguimento.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Teste de Friedman. * p = 0,046.

Na TABELA 36 estão descritos os valores do Componente de Limitação por Aspectos Emocionais ao longo do tempo.

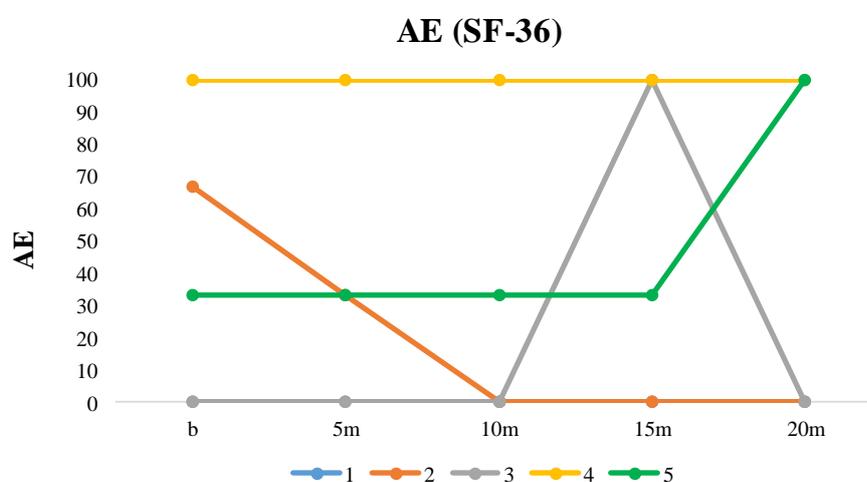
Tabela 36 – Escores do Componente de Limitação por Aspectos Emocionais avaliado pelo Questionário de Qualidade de Vida SF-36 em pacientes com DPIT ao longo de 23 meses de seguimento.

Pacientes	1ª medida	5 meses	10 meses	15 meses	20 meses
1	0	0	0	0	0
2	66,6	33,3	0	0	0
3	0	0	0	100	0
4	100	100	100	100	100
5	33,3	33,3	33,3	33,3	100

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

A FIGURA 76 mostra a análise do Componente de Limitação por Aspectos Emocionais no Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) em pacientes com DPIT.

Figura 76 – Análise do Componente de Aspectos Emocionais no Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) ao longo de 23 meses de seguimento.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Teste de Friedman. $p = 0,874$.

Na TABELA 37 estão descritos os valores do Componente de Saúde Mental ao longo do tempo.

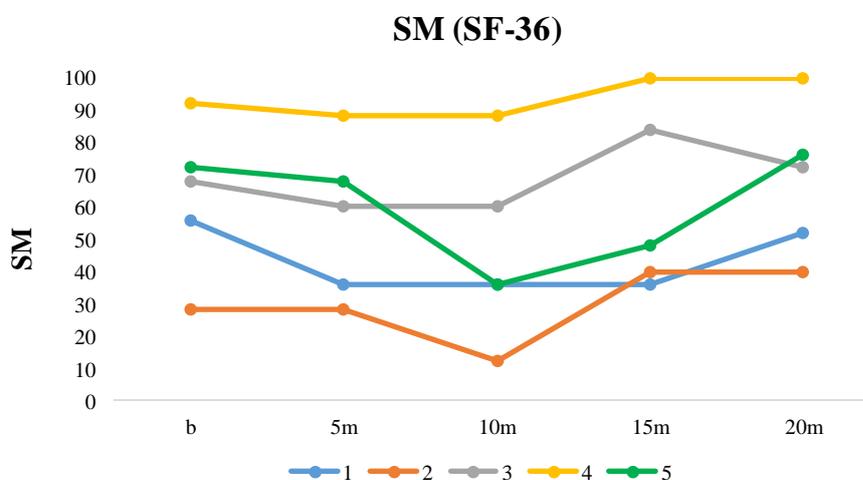
Tabela 37 – Escores do Componente de Saúde Mental avaliado pelo Questionário de Qualidade de Vida SF-36 em pacientes com DPIT ao longo de 23 meses de seguimento.

Pacientes	1ª medida	5 meses	10 meses	15 meses	20 meses
1	56	36	36	36	52
2	28	28	12	40	40
3	68	60	60	84	72
4	92	88	88	100	100
5	72	68	36	48	76

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

A FIGURA 77 mostra a análise do Componente de Saúde Mental no Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) em pacientes com DPIT.

Figura 77 – Análise do Componente de Saúde Mental no Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) ao longo de 23 meses de seguimento.



Dados da pesquisa, 2017.
 Teste de Friedman. *p = 0,01.

Fonte:

4.2.3 Evolução funcional (Teste de caminhada de seis minutos e força de preensão manual)

A TABELA 38 mostra a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos no período do estudo dos pacientes com DPIT.

Tabela 38 – Distância percorrida (m) no Teste de Caminhada de Seis Minutos dos pacientes com DPIT no Estado do Ceará ao longo de 25 meses de seguimento.

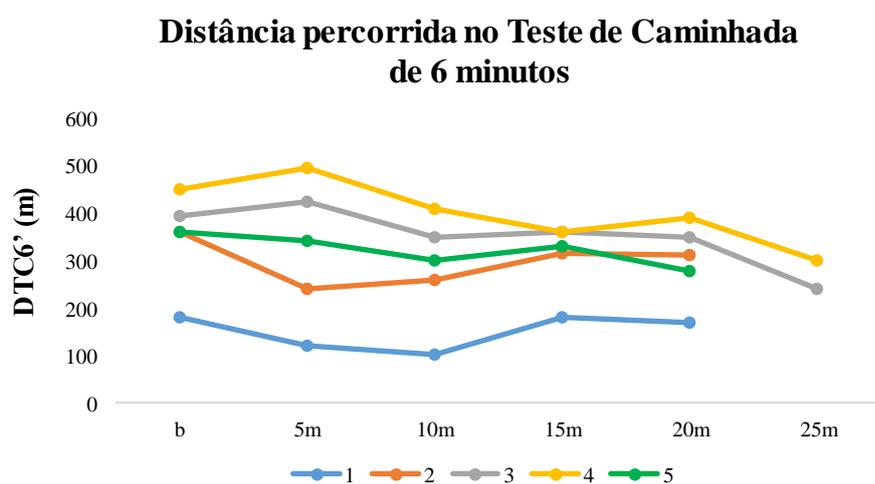
Pac	1ª medida		5 meses		10 meses		15 meses		20 meses		25 meses	
	DTC6'	Pre v	DTC6'	Pre v	DTC6'	Pre v	DTC6'	Pre v	DTC6'	Pre v	DTC6'	Pre v
1	182	29 %	120	19 %	102	16 %	180	29 %	168	27 %		
2	360	63 %	240	41 %	261	44 %	317	54 %	312	53 %		
3	395	57 %	425	62 %	348	50 %	360	53 %	351	52 %	240	36 %
4	450	74 %	495	82 %	408	68 %	360	60 %	390	65 %	300	50 %
5	360	67 %	343	64 %	300	56 %	330	62 %	280	52 %		

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Pac: paciente; DTC6': distância percorrida; Prev: Distância prevista.

A FIGURA 78 mostra a Distância Percorrida (m) no Teste de Caminhada de Seis Minutos em pacientes com DPIT.

Figura 78 – Distância Percorrida (m) no Teste de Caminhada de Seis Minutos ao longo de 25 meses de seguimento.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Teste de Friedman. * p = 0,048.

A TABELA 39 mostra a diferença da saturação periférica de oxigênio (SpO₂), no teste de caminhada de seis minutos no período do estudo dos pacientes com DPIT.

Tabela 39 – Diferença da saturação periférica de oxigênio (%), repouso – final, no Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6') dos pacientes com DPIT ao longo de 23 meses de seguimento.

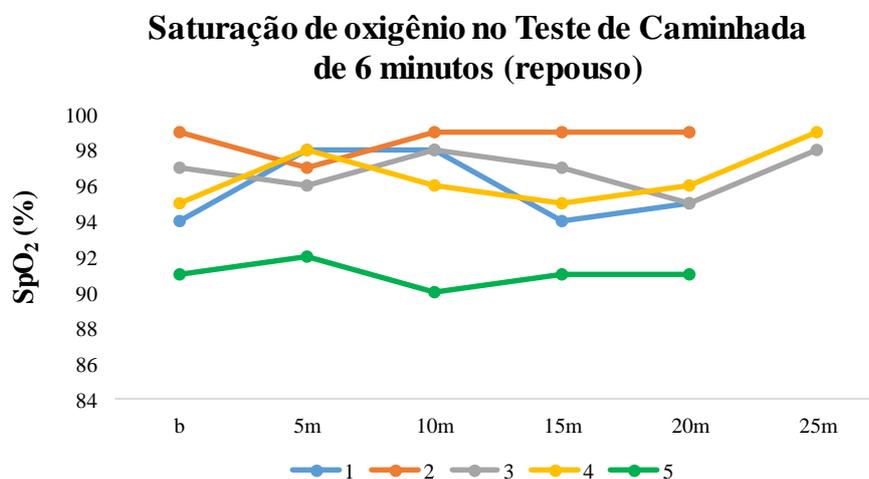
Pac	1ª medida			5 meses			10 meses			15 meses			20 meses			25 meses		
	rep	fin	dif	rep	fin	dif	rep	fin	dif	rep	fin	dif	rep	fin	dif	rep	fin	dif
1	94	93	1	98	96	2	98	95	3	94	91	3	95	90	5			
2	99	99	0	97	93	4	99	96	3	99	99	0	99	94	5			
3	97	89	8	96	89	7	98	89	9	97	90	7	95	88	7	98	96	2
4	95	95	0	98	95	3	96	96	0	95	90	5	96	89	7	99	96	3
5	91	88	3	92	87	5	90	86	4	91	88	3	91	86	5			

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Pac: paciente; rep: repouso; fin: final; dif: diferença.

A FIGURA 79 mostra a saturação periférica de oxigênio (%), repouso, no Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6').

Figura 79 – Saturação periférica de oxigênio (%), repouso, no Teste de Caminhada de Seis Minutos ao longo de 23 meses de seguimento.

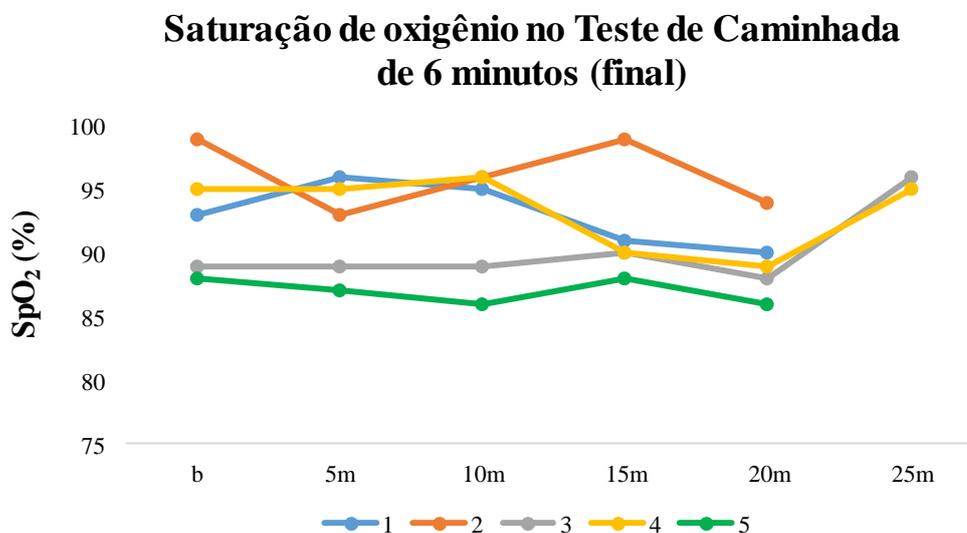


Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Teste de Friedman. $p = 0,71$.

A FIGURA 80 mostra a saturação periférica de oxigênio (%), final, no Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6').

Figura 80 – Saturação periférica de oxigênio (%), final, no Teste de Caminhada de Seis Minutos ao longo de 23 meses de seguimento.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.
 Teste de Friedman. $p = 0,08$.

A TABELA 40 mostra o escore de dispneia pela Escala de Borg modificada (repouso – final) no Teste de Caminhada de Seis Minutos nos pacientes do estudo.

Tabela 40 – Escore de dispneia segundo a Escala de Borg modificada (repouso – final) no Teste de Caminhada de Seis Minutos nos pacientes com DPIT.

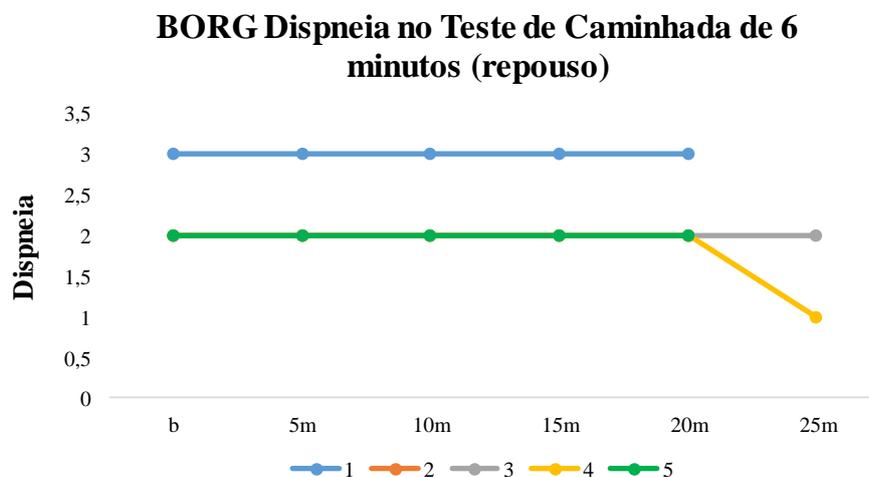
Pac	1 ^a medida		5 meses		10 meses		15 meses		20 meses		25 meses	
	rep	fin	rep	fin	rep	fin	rep	fin	rep	fin	rep	fin
1	3	9	3	8	3	8	3	5	3	9	3	8
2	2	5	2	5	2	7	2	7	2	5	2	5
3	2	7	2	7	2	9	2	4	2	7	2	7
4	2	5	2	8	2	8	2	8	2	5	2	8
5	2	5	2	5	2	5	2	5	2	5	2	5

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Pac: paciente; rep: repouso; fin: final.

A FIGURA 81 mostra o escore de dispneia pela Escala de Borg modificada (repouso) no Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6^o).

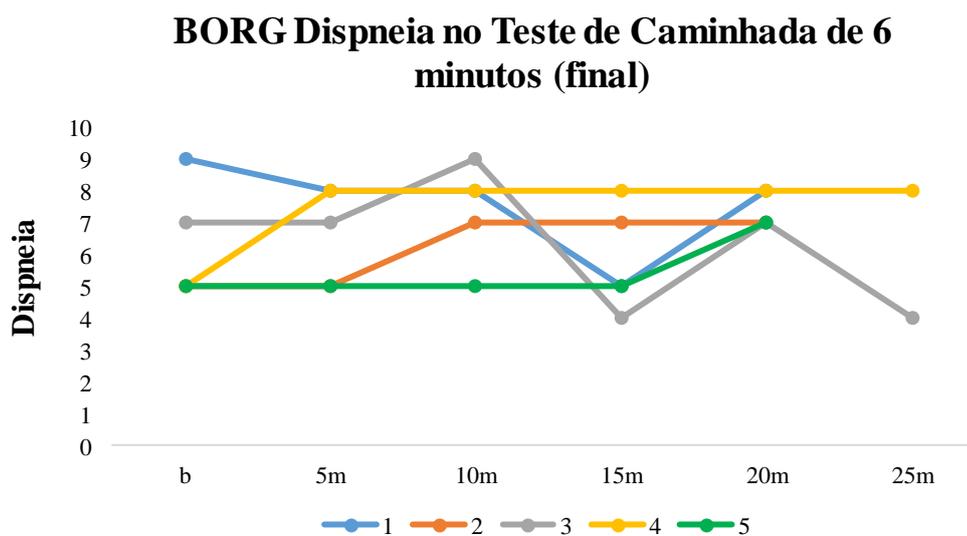
Figura 81 – Escore de dispnea pela Escala de Borg modificada (repouso) no Teste de Caminhada de Seis Minutos ao longo de 23 meses de seguimento.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.
 Teste de Friedman. $p = 1,0$.

A FIGURA 82 mostra o escore de dispnea pela Escala de Borg modificada (final) no Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6').

Figura 82 – Escore de dispnea pela Escala de Borg modificada (final) no Teste de Caminhada de Seis Minutos ao longo de 23 meses de seguimento.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.
 Teste de Friedman. $p = 0,36$.

A TABELA 41 mostra o escore de fadiga de membros inferiores (MMII) medido de acordo com a Escala de Borg modificada (repouso – final) no Teste de Caminhada de Seis

Minutos nos pacientes com DPIT.

Tabela 41 –Escore de fadiga de membros inferiores (MMII) pela Escala de Borg modificada (repouso – final) no Teste de Caminhada de Seis Minutos nos pacientes do estudo.

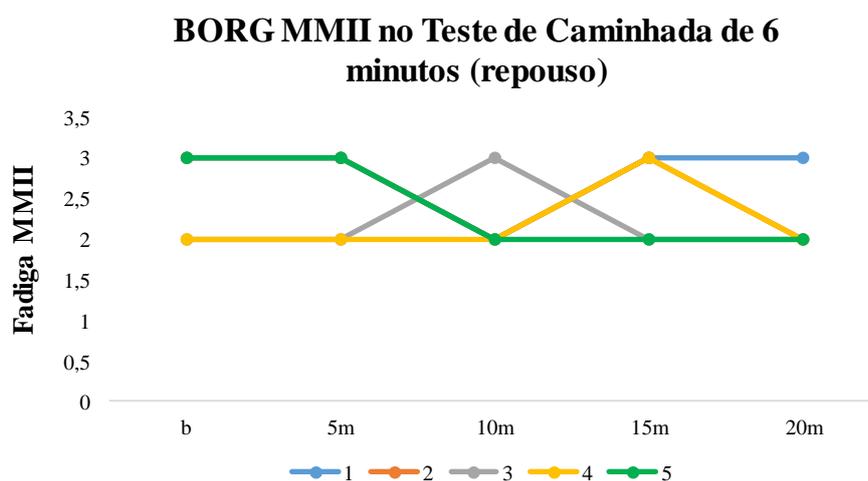
Pac	1ª medida		5 meses		10 meses		15 meses		20 meses		25 meses	
	rep	fin	rep	fin	rep	fin	rep	fin	rep	fin	rep	fin
1	3	3	3	4	2	4	3	4	3	7		
2	3	3	3	4	2	4	3	4	2	4		
3	2	9	2	9	3	8	2	8	2	6	3	7
4	2	7	2	6	2	7	3	7	2	6	1	6
5	3	5	3	6	2	5	2	5	2	7		

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Pac: paciente; rep: repouso; fin: final.

A FIGURA 83 mostra o Escore de fadiga de membros inferiores (MMII) pela Escala de Borg modificada (repouso) no Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6’).

Figura 83 – Escore de fadiga de membros inferiores (MMII) pela Escala de Borg modificada (repouso) no Teste de Caminhada de Seis Minutos ao longo de 23 meses de seguimento.

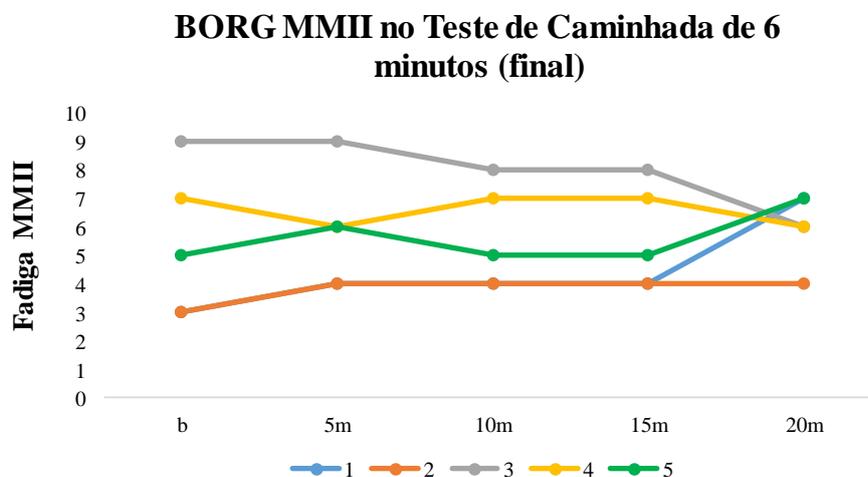


Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Teste de Friedman. $p = 0,40$.

A FIGURA 84 mostra o Escore de fadiga de membros inferiores (MMII) pela Escala de Borg modificada (final) no Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6’).

Figura 84 – Escore de fadiga de membros inferiores (MMII) pela Escala de Borg modificada (final) no Teste de Caminhada de Seis Minutos ao longo de 25 meses de seguimento.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.
 Teste de Friedman. $p = 0,90$.

A TABELA 42 mostra os valores individuais da Força de Preensão Manual medida por Dinamometria da mão (kgf) dos pacientes com DPIT ao longo de 25 meses de seguimento.

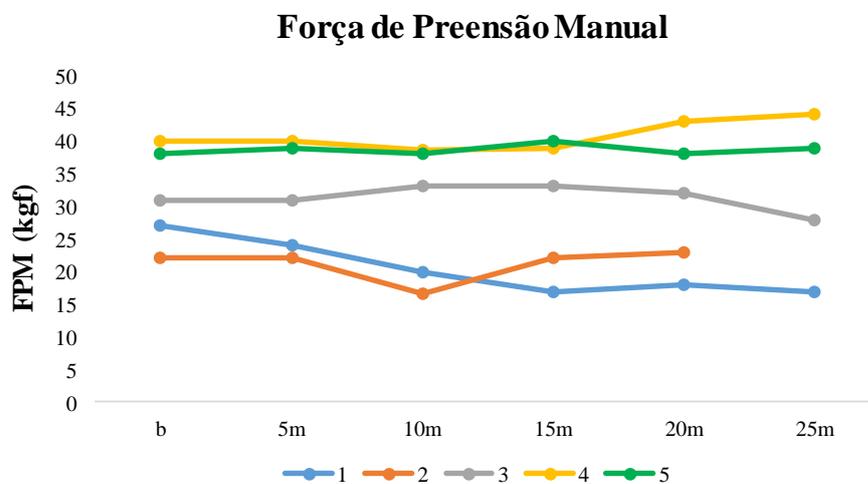
Tabela 42 – Força de Preensão Manual (kgf) nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará ao longo de 25 meses de seguimento.

Pac	1ª medida		5 meses		10 meses		15 meses		20 meses		25 meses	
	res	% pred	res	% pred	res	% pred	res	% pred	res	% pred	res	% pred
1	27	68,4	24	60,8	20	52,5	17	44,6	18	47,2	17	44,3
2	22	63	22	63,6	16,5	46,5	22	62,1	23	65		
3	31	53,3	31	55,3	33	59,1	33	59,1	32	57,3	28	50,1
4	40	86,2	40	87,5	38,5	83,2	39	86,1	43	94,9	44	97,1
5	38	86,6	39	88,8	38	87,4	40	86,6	38	86,6	39	88,8

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.
 Res: resultado; % Pred.: percentual do predito.

A FIGURA 85 mostra Força de Preensão Manual (kgf) dos pacientes com DPIT no Estado do Ceará ao longo de 25 meses de seguimento.

Figura 85 – Força de Preensão Manual (kgf) dos pacientes com DPIT no Estado do Ceará ao longo de 25 meses de seguimento.



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.
Teste de Friedman. $p = 0,81$.

4.3 Correlação entre variáveis que caracterizam os pacientes com DPIT

A TABELA 43 mostra a correlação entre a Pressão Transdiafragmática e a Função Respiratória em pacientes com DPIT aos 20 meses do seguimento.

Tabela 43: Correlação entre as variáveis Pressão Transdiafragmática (mmHg) e Função Respiratória em pacientes com DPIT aos 20 meses do seguimento.

	Pdi Respiração Calma		Pdi Hiperv. Vol.	
	s	d	s	d
PI _{max} s (cmH ₂ O) 20m	r= -0,872 p= 0,054	r= -0,872 p= 0,054	r= -0,821 p= 0,08	r= -0,718 p= 0,17
PI _{max} d (cmH ₂ O) 20m	r= -0,700 p= 0,18	r= -0,400 p= 0,50	r= -0,600 p= 0,28	r= -0,300 p= 0,62
dif. PI s_d 20m	r= -0,700 p= 0,18	r= -0,600 p= 0,28	r= -0,600 p= 0,28	r= -0,500 p= 0,39
PE _{max} s (cmH ₂ O) 20m	r= -0,300 p= 0,62	r= -0,900* p= 0,03	r= -0,900* p= 0,03	^a
PE _{max} d (cmH ₂ O) 20m	r= -0,051 p= 0,93	r= -0,359 p= 0,55	r= -0,154 p= 0,80	r= -0,359 p= 0,55
dif. PE s_d 20m	r= 0,100 p= 0,87	r= -0,700 p= 0,18	r= -0,700 p= 0,18	r= -0,900* p= 0,03
CVF s (L) 20m	r= -0,600 p= 0,28	r= 0,200 p= 0,74	r= 0,200 p= 0,74	r= 0,500 p= 0,39
CVF d (L) 20m	r= 0,200 p= 0,74	r= 0,600 p= 0,28	r= 0,600 p= 0,28	r= 0,700 p= 0,18
Delta CVF 20m	r= -0,900* p= 0,03	r= -0,800 p= 0,10	r= -0,700 p= 0,18	r= -0,600 p= 0,28
VEF ₁ s (L)20m	r= -0,500 p= 0,39	r= 0,100 p= 0,87	r= 0,000 p= 1,0	r= 0,300 p= 0,62
VEF ₁ d (L) 20m	r= 0,100 p= 0,87	r= 0,700 p= 0,18	r= 0,700 p= 0,10	r= 0,900* p= 0,03
Delta VEF ₁ 20m	r= -,0300 p= 0,62	r= -0,900* p= 0,03	r= -0,900* p= 0,03	^a
PFE s (L/min) 20m	r= -0,900* p= 0,03	r= -0,200 p= 0,74	r= -0,200 p= 0,74	r= 0,100 p= 0,87
PFE d (L/min) 20m	r= -0,300 p= 0,62	r= 0,500 p= 0,39	r= 0,600 p= 0,28	r= 0,800 p= 0,10

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Pdi: pressão transdiafragmática; Hiperv. Vol.: hiperventilação voluntária; PI_{max}: pressão inspiratória máxima; PE_{max}: pressão expiratória máxima; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; PFE: pico de fluxo expiratório; dif: diferença; s: sentada; d: deitada; p < 0,05, ^a: valor constante das variáveis.

Teste de Correlação de Spearman.

A TABELA 44 mostra a correlação entre a Pressão Transdiafragmática e a Qualidade de Vida em pacientes com DPIT aos 20 meses do seguimento.

Tabela 44: Correlação entre as variáveis Pressão Transdiafragmática (mmHg) e a Qualidade de Vida em pacientes com DPIT aos 20 meses do seguimento.

	Pdi Respiração Calma		Pdi Hiperv. Vol.	
	s	d	s	d
CF 20m	r= -0,900* p= 0,03	r= -0,200 p= 0,74	r= -0,200 p= 0,74	r= 0,100 p= 0,87
LAF 20m	r= -0,577 p=0,30	r= -0,866 p= 0,058	r= -0,866 p= 0,058	r= -0,866 p= 0,058
DOR 20m	r= -0,667 p= 0,21	r= -0,872* p= 0,05	r= -0,975* p= 0,00	r= -0,872* p= 0,05
EGS 20m	r= -0,700 p= 0,18	r= -0,000 p= 1,0	r= -0,100 p= 0,87	r= -0,200 p= 0,74
V 20m	r= -0,821 p= 0,08	r= -0,051 p= 0,93	r= -0,154 p= 0,80	r= -0,205 p= 0,74
AS 20m	r= -0,738 p= 0,15	r= -0,791 p= 0,11	r= -0,632 p= 0,25	r= -0,632 p= 0,25
AE 20m	r= -0,577 p= 0,30	r= -0,866 p= 0,58	r= -0,866 p= 0,58	r= -0,866 p= 0,58
SM 20m	r= -0,900* p= 0,03	r= -0,800 p= 0,10	r= -0,700 p= 0,18	r= -0,600 p= 0,28
CFS 20m	r= -0,800 p= 0,10	r= -0,900* p= 0,37	r= -0,900* p= 0,37	r= -0,800 p= 0,10
CMS 20m	r= -0,900* p= 0,03	r= -0,800 p= 0,10	r= -0,700 p= 0,18	r= -0,600 p= 0,28

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Pdi: pressão transdiafragmática; Hiperv. Vol.: hiperventilação voluntária; s: sentada; d: deitada; m: meses; CF: componente físico; LAF: limitação por aspectos físicos; EGS: estado geral da saúde; V: vitalidade; AS: aspectos sociais; AE: aspectos emocionais; SM: saúde mental; CSF: componente físico sumarizado; CMS: componente mental sumarizado; $p < 0,05$, ^a: valor constante das variáveis.

Teste de Correlação de Spearman.

A TABELA 45 mostra a correlação entre a Pressão Transdiafragmática e os Testes

Funcionais em pacientes com DPIT aos 20 meses do seguimento.

Tabela 45: Correlação entre as variáveis Pressão Transdiafragmática (mmHg) e os Testes Funcionais em pacientes com DPIT aos 20 meses do seguimento.

	Pdi Respiração calma		Pdi Hiperv. Vol.	
	s	d	s	d
DTC6' (metros) 20m	r= -0,700 p= 0,18	r= -0,400 p= 0,50	r= -0,600 p= 0,28	r= -0,300 p= 0,62
DTC6' (%) previsto	r= -0,300 p= 0,62	r= 0,500 p= 0,39	r= 0,600 p= 0,28	r= 0,800 p= 0,10
SpO ₂ (%) rep 20m	r= 0,205 p= 0,74	r= 0,410 p= 0,49	r= -0,154 p= 0,80	r= 0,154 p= 0,80
SpO ₂ (%) final 20m	r= 0,600 p= 0,28	r= 0,800 p= 0,10	r= 0,300 p= 0,62	r= 0,500 p= 0,39
BORG dispneia rep 20m	r= 0,354 p= 0,55	r= 0,707 p= 0,18	r= 0,707 p= 0,18	r= 0,707 p= 0,18
BORG dispneia final 20m	r= -0,289 p= 0,63	r= 0,289 p= 0,63	r= 0,000 p= 1,0	r= 0,289 p= 0,63
BORG MMII rep 20m	r=0,354 p= 0,55	r= 0,707 p= 0,18	r= 0,707 p= 0,18	r= 0,707 p= 0,18
BORG MMII final 20m	r= -0,105 p= 0,86	r= -0,158 p= 0,80	r= 0,211 p= 0,73	r= 0,000 p= 1,0
FPM (kgf) 20m	r= -0,800 p= 0,10	r= -0,900* p= 0,03	r= -0,900* p= 0,03	r= -0,800 p= 0,10
FPM %prev 20m	r= -0,500 p= 0,39	r= -1,000* .	r= -0,800* p= 0,10	r= -0,900 p= 0,03

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Pdi: pressão transdiafragmática; Hiperv. Vol.: hiperventilação voluntária; D: distância percorrida; TC6': teste de caminhada de seis minutos; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; MMII: membros inferiores; FPM: força de prensão manual; % prev: percentual do previsto; s: sentada; d: deitada; rep: repouso; p< 0,05, *: valor constante das variáveis.

Teste de Correlação de Spearman.

A TABELA 46 mostra a correlação entre a Pressão Transdiafragmática e os dados antropométricos em pacientes com DPIT aos 20 meses do seguimento.

Tabela 46: Correlação entre as variáveis Pressão Transdiafragmática (Pdi) e os dados antropométricos em pacientes com DPIT aos 20 meses do seguimento.

	Pdi Respiração calma		Pdi Hiperv. Vol.	
	s	d	s	d
Peso (kg) 20m	r= -0,600 p= 0,28	r= -1,000 .	r= -0,800 p= 0,10	r= -0,900* p= 0,03
IMC (kg/m ²) 20m	r= 0,100 p= 0,87	r= -0,700 p= 0,18	r= -0,700 p= 0,18	r= -0,900* p= 0,03
CPK (U/L)	r= 0,300 p= 0,62	r= 0,100 p= 0,87	r= 0,400 p= 0,50	r= 0,200 p= 0,74
Goutallier	r= -0,632 p= 0,36	r= -0,316 p= 0,68	r= -0,316 p= 0,68	r= -0,316 p= 0,68
Tempo de doença (anos)	r= -0,359 p= 0,55	r= -0,205 p= 0,74	r= -0,205 p= 0,74	r= -0,359 p= 0,55
Média da Espessura do diafragma (mm)	r= 0,200 p= 0,74	r= 0,600 p= 0,28	r= 0,600 p= 0,28	r= 0,700 p= 0,18
Espessura do diafragma esq (mm)	r= 0,200 p=0,37	r= 0,600 p= 0,14	r= 0,600 p=0,14	r= 0,700 p= 0,09
Espessura do diafragma dir (mm)	r= 0,200 p= 0,37	r= 0,600 p= 0,14	r= 0,600 p= 0,14	r= 0,700 p= 0,09
Escore de classificação da espessura do diafragma esq	r= -0,289 p= 0,31	r= -0,289 p= 0,31	r= -0,289 p= 0,31	r= -0,289 p= 0,31
Escore de classificação da espessura do diafragma dir	r= -0,577 p= 0,15	r= -0,866 p= 0,02	r= -0,866 p= 0,02	r= -0,866 p= 0,02
% espessura diafragma esq	r= 0,200 p= 0,37	r= 600 p= 0,14	r= 0,600 p= 0,14	r= 0,700 p= 0,09
% espessura diafragma dir	r= 0,500 p= 0,19	r= 0,700 p= 0,09	r= 0,500 p= 0,19	r= 0,600 p= 0,14

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Pdi pressão transdiafragmática; Hiperv. Vol.: hiperventilação voluntária; IMC: índice de massa corpórea; m: meses; CPK: creatinofosfoquinase; s: sentada; d: deitada; p< 0,05, ^a: valor constante das variáveis; esq: esquerdo; dir: direito

Teste de Correlação de Spearman.

A TABELA 47 mostra a correlação entre a Pressão Transdiafragmática e os escores de força muscular esquelética (MRC) avaliados em pacientes com DPIT aos 20 meses do seguimento.

Tabela 47: Correlação entre as variáveis Pressão Transdiafragmática (Pdi) e os escores de força muscular esquelética (MRC) avaliados em pacientes com DPIT aos 20 meses do seguimento.

	Pdi		Pdi	
	Respiração calma		Hiperv. Vol.	
	s	d	s	d
ABD ombro 20m Dir	r= 0,354 p=,559	r= 0,000 p=1,00	r= - 0,354 p= 0,55	r= - 0,354 p= 0,55
ABD ombro 20m Esq	r= 0,000 p= 1,00	r= -0,577 p= 0,38	r= -0,866 p=0,058	r=-0,866 p=0,058
ADD ombro 20m Dir	- -	- -	- -	- -
ADD ombro 20m Esq	r= -0,354 p=0,55	r= -0,707 p=0,18	r= -0,707 p=0,18	r= -0,707 p=0,18
Flexão ombro 20m Dir	- -	- -	- -	- -
Flexão ombro 20m Esq	r= -0,354 p=0,55	r= -0,707 p=0,18	r= -0,707 p=0,18	r= -0,707 p=0,18
Extensão ombro 20m Dir	r= -0,354 p=0,55	r= -0,707 p=0,18	r= -0,707 p=0,18	r= -0,707 p=0,18
Extensão ombro 20m Esq	r= -0,354 p=0,55	r= -0,707 p=0,18	r= -0,707 p=0,18	r= -0,707 p=0,18
Rotação Interna Ombro Dir	r= 0,354 p=0,55	r=0,000 p=1,00	r= -0,354 p=0,55	r= -0,354 p=0,55
Rotação Interna Ombro Esq	r= -0,354 p=0,55	r= -0,577 p=0,30	r= -0,866 p=0,58	r= -0,866 p=0,58
Rotação Externa Ombro Dir	- -	- -	- -	- -
Rotação Externa Ombro Esq	r= -0,354 p=0,55	r= -0,707 p=0,18	r= -0,707 p=0,18	r= -0,707 p=0,18
Flexão Quadril Dir	r= 0,000 p=1,00	r= -0,707 p=0,18	r= -0,354 p=0,55	r= 0,000 p=1,00

Continuação:

	Pdi		Pdi	
	Respiração calma		Hiperv. Vol.	
	s	d	s	d
Flexão Quadril Esq	r= -0,707 p=0,18	r= -0,354 p=0,55	r= 0,000 p=1,00	r= 0,000 p=1,00
ABD Quadril Dir	- -	- -	- -	- -
ABD Quadril Esq	r= -0,707 p=0,18	r= -0,354 p=0,55	r= 0,000 p=1,00	r= 0,000 p=1,00
ADD Quadril Dir	r= -0,354 p=0,55	r= 0,000 p=1,00	r= -0,354 p=0,55	r= -0,354 p=0,55
ADD Quadril Esq	r= -0,671 p=0,21	r=-0,224 p= 0,71	r= 0,224 p=0,71	r= 0,224 p=0,71
Flex Cotovelo Dir	r=-0,866 p=0,58	r=-0,866 p=0,58	r=-0,577 p=0,30	r=-0,577 p=0,30
Flex Cotovelo Esq	r=-0,354 p=0,55	r=0,000 p=1,00	r=0,354 p=0,55	r=0,354 p=0,55
Ext Cotovelo Dir	r=-0,866 p=0,58	r=-0,866 p=0,58	r=-0,577 p=0,30	r=-0,577 p=0,30
Ext Cotovelo Esq	r= -0,354 p=0,55	r=0,000 p=1,00	r=0,354 p=0,55	r=0,354 p=0,55
Ext Punho Dir	r=0,707 p=0,18	r=-0,354 p=0,55	r=0,000 p=1,00	r=0,00 p=1,00
Ext Punho Esq	r=-0,577 p=0,30	r=0,289 p=0,63	r=0,289 p=0,63	r=0,577 p=0,30
Flexão Punho Dir	r=-0,707 p=0,18	r=0,000 p=1,00	r=-0,354 p=0,55	r=0,000 p=1,00
Flexão Punho Esq	r=-0,577 p=0,30	r=-,289 p=0,63	r=0,289 p=0,63	r=0,577 p=0,30
Flexão Joelho Dir	r=0,354 p=0,55	r=0,000 p=1,00	r=0,354 p=0,55	r=0,354 p=0,55

Conclusão:

	Pdi Respiração calma		Pdi Hiperv. Vol.	
	s	d	s	d
Flexão Joelho Esq	r=-0,354 p=0,55	r=0,000 p=1,00	r=0,354 p=0,55	r=0,354 p=0,55
Extensão Joelho Dir	r=-0,354 p=0,55	r=0,000 p=1,00	r=0,354 p=0,55	r=0,354 p=0,55
Extensão Joelho Esq	- -	- -	- -	- -
Dorsiflexão Dir	r=-0,354 p=0,55	r=0,000 p=1,00	r=0,354 p=0,55	r=0,354 p=0,55
Dorsiflexão Esq	r=-0,577 p=0,0	r=0,289 p=0,63	r=0,289 p=0,63	r=0,577 p=0,30
Flexão plantar Dir	r=-0,354 p=0,55	r=0,000 p=1,00	r=0,354 p=0,55	r=0,354 p=0,55
Flexão plantar Esq	r= -0,866 p=0,58	r= -0,289 p=0,63	r= -0,289 p=0,63	r= 0,000 p=1,00
Flexão Pescoço	- -	- -	- -	- -
Extensão pescoço	r=0,000 p=1,00	r=0,707 p=-0,18	r=0,354 p=0,55	r=0,707 p=0,18
Flexão Tronco	r=0,000 p=1,00	r=0,354 p=0,55	r=0,707 p=0,18	r=0,707 p=0,18
Extensão Tronco	r=0,224 p=0,71	r=0,894 p=0,04	r=0,671 p=0,21	r=0,894 p=0,04

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Pdi pressão transdiafragmática; Hiperv. Vol.: hiperventilação voluntária;; $p < 0,05$, ^a: valor constante das variáveis; esq: esquerdo; dir: direito
Teste de Correlação de Spearman.

5. DISCUSSÃO

O presente trabalho é o primeiro do tipo realizado no Brasil que descreveu várias características dos pacientes com diagnóstico de DPIT, a saber: variáveis demográficas, genéticas, fenotípicas, funcionais e de QV; a correlação dessas características com o comprometimento estrutural e funcional da musculatura diafragmática, incluindo a sua força medida pelo padrão outro, a ΔP_{di} , e a evolução dessas variáveis ao longo de aproximadamente dois anos de seguimento ambulatorial, durante o qual receberam tratamento com a TRE.

CARACTERÍSTICAS GERAIS

As características apresentadas pela presente amostra de pacientes confirmam a heterogeneidade e a complexidade das formas de apresentação da DPIT. Nossos achados confirmam trabalhos prévios em que a idade mais frequente para o diagnóstico é bem variável, a maioria se situando entre a terceira e a quinta décadas de vida (HAGEMANS *et al.*, 2005; SIXEL *et al.*, 2017). Considera-se que a raridade da doença, a sobreposição e inespecificidade de sintomas e sinais clínicos, sobretudo com outras doenças neuromusculares, e em alguns casos, a dificuldade ao acesso ao sistema de saúde podem levar ao retardo no diagnóstico (SIXEL *et al.*, 2017). Considerando a natureza progressiva da DPIT, a duração desde o início dos sintomas é frequentemente o melhor preditor da gravidade da doença e dos efeitos relacionados à qualidade de vida. Portanto, indivíduos com maior duração de doença geralmente apresentam maior gravidade da doença e menor qualidade de vida (MC NAMARA *et al.*, 2015). Quanto ao diagnóstico um dos nossos casos o obteve por meio de um pneumologista, dois por neurologistas e dois outros foram investigados sob a ótica geneticista por terem irmãos acometidos. Esses fatos demonstram ser a doença um território para atuação de diversas especialidades a partir da abordagem diagnóstica. Cerca de um terço dos pacientes com DPIT apresentam um irmão com o diagnóstico (BYRNE, 2011). Com relação às mutações genéticas cabe ressaltar que a mutação mais comum descrita na literatura, a c.-32-13 T>G, está presente em todos os pacientes. Mais de 500 mutações já foram descritas com grande variação quanto a correlação genótipo-fenótipo. A mutação mais comum, também presente em nossa amostra não é descrita na forma infantil e apenas na DPIT.

Todos os cinco pacientes apresentam acometimento muscular esquelético clinicamente e funcionalmente importantes. Porém, quanto aos aspectos fenotípicos

respiratórios podemos separar os pacientes do presente trabalho em dois pequenos subgrupos. Dois dos cinco indivíduos apresentam grave disfunção diafragmática, com força praticamente nula do principal músculo da respiração, ao contrário dos outros três, que apesar de apresentarem um leve acometimento respiratório funcional, relatam mínima ou leve dispneia aos esforços, sem qualquer grau de insuficiência ventilatória. Os dois pacientes com grave disfunção do diafragma são caracteristicamente do gênero masculino, mais idosos, com maior tempo de retardo entre o início dos sintomas e apresentam insuficiência respiratória com necessidade de suporte ventilatório não invasivo. Clinicamente, chama a atenção o evidente sinal de movimento paradoxal do diafragma (MCCOOL; TZELEPIS, 2012), achado clínico surpreendentemente pouco relatado na literatura, mesmo por aqueles que investigaram a disfunção diafragmática e o envolvimento respiratório com maior profundidade (GAETA *et al.*, 2013, 2015 e SIXEL *et al.*, 2017) embora seja recomendada uma inspeção atenta do padrão respiratório na procura por este sinal (BOENTERT *et al.*, 2016). Esses achados apontam, conforme já descrito por outros autores, o possível papel de fatores modificadores da relação genótipo-fenótipo na DPIT. De certo modo, nossos resultados estão em alinhamento com o fato do gênero masculino, uma maior extensão do envolvimento motor e maior tempo de duração da doença terem sido associados a um maior comprometimento respiratório em um estudo que avaliou 92 pacientes (75 adultos) com DPIT (VAN DER BEEK, 2011). Também, verifica-se desproporção entre o acometimento diafragmático e o motor nos dois pacientes com disfunção do diafragma. Chama a atenção o fato desses indivíduos não terem maiores dificuldades para deambular e outras atividades da vida diária, mesmo ante situação de força diafragmática nula.

ENVOLVIMENTO MOTOR

Os pacientes do estudo apresentam importante comprometimento da musculatura axial e proximal, do tronco e cinturas pélvica e do ombro, com mínimo envolvimento da musculatura distal conforme se evidenciou pelos sintomas, sinais clínicos como o sinal de Gowers, presente em todos, escores para força de diferentes grupos musculares segundo o MRC e pela medida objetiva da força de preensão palmar. Esta última se mostrou particularmente preservada nos dois pacientes com disfunção diafragmática grave. Além disso, os pacientes apresentam deformidades posturais e ortopédicas, comprometendo a marcha e a coluna vertebral com escoliose, lordose ou cifose. Os pacientes “1” e “3” apresentam atrofia da musculatura da escápula com sinal positivo de discinesia escapular (escápula alada), manifestação também observada por Laforet *et al.* (2004). Este achado tem sido amplamente

descrito na literatura. Figueiroa-Bonaparte *et al.* (2016) avaliaram a força motora e/ou deformidades em um grande número de pacientes. Os músculos mais gravemente afetados no tronco são os paravertebrais, oblíquos abdominais, intercostais, transversais abdominais e reto abdominal, e que muitas vezes sofrem atrofia e degeneração gordurosa. Por esse motivo a análise de área paravertebral e abdominal é crucial para detectar mudanças e a progressão da degeneração gordurosa dos músculos (ALEJALDRE *et al.*, 2012). Nos 4 pacientes da pesquisa em que se fez avaliação do acometimento muscular por exame RNM foi possível demonstrar graus variados de degeneração lipomatosa e atrofia muscular das musculaturas paravertebrais posteriores, psoas, coxa e glúteos e na língua. A RNM é uma ferramenta sensível para detectar alterações musculares lipomatosas e calcular volumes musculares em miopatias. Carlier *et al.* (2015) mostraram a utilidade de usar imagens de RNM de corpo inteiro em grupo de 20 pacientes com DPIT, revelando que os pontos mais claros (sinais brilhantes) indicavam a substituição de gordura em alguns músculos específicos. Na presente pesquisa, o grau de lipossustituição da musculatura anterior e posterior das coxas dos pacientes “1” e “4” mostrou predomínio de gordura sobre tecido muscular, e os pacientes “2” e “3” apresentaram algumas estrias de gordura dentro do músculo, o que diferiu do resultado encontrado por Gruhn *et al.* (2015), que, ao avaliarem 4 pacientes, apenas 1 apresentou predomínio de gordura sobre tecido muscular. A avaliação muscular por imagens de RNM revelou que a degeneração tissular pode ocorrer antes de manifestação clínica de fraqueza, levando em conta que os pacientes 1, 2 e 3 apresentaram grau de força de musculatura esquelética normal ou com mínima alteração (graus 4-5) de acordo com a escala MRC na avaliação inicial. A língua se mostrou gravemente comprometida nos 4 pacientes em que se fez a RNM, sendo que em 2 deles, independente da expressão fenotípica respiratória e da gravidade da doença. O que corrobora com os achados de Jones *et al.*, 2015, que observaram fraqueza facial e lingual, associada a disartria e disfagia em DPIT em diferentes estágios da doença e uma correlação inversa entre a força facial e lingual e a disartria. Um dos pacientes desta pesquisa apresenta disartria e dificuldades para deglutição (paciente 4). O comprometimento deste músculo tem sido valorizado por alguns autores como um importante marcador da doença (DUBROVSKY *et al.*, 2011).

Foi observado maior comprometimento dos grupos musculares proximais com relação aos distais. A média do grau de força muscular, pelo MRC, para todos os grupos musculares analisados foi de 4,2. Conforme demonstrado na tabela 9, em todos os casos foi observado maior comprometimento dos grupos musculares proximais dos membros com relação aos distais. A média para os grupos musculares (ombros e quadris) foi de 3,8 enquanto para os grupos musculares distais (cotovelos, joelhos, punhos e tornozelos) foi de 4,5. Os grupos

musculares de membros superiores (MMSS) estavam tão comprometidos quanto os de membros inferiores (MMII), sendo que a força muscular média para MMSS foi de 4,3 e para os MMII 3,9. Não houve diferença entre os grupos musculares extensores e os flexores (média de força muscular: 4,2) nas articulações estudadas. Quanto à força dos músculos flexores e extensores do pescoço, encontramos grau 5 em todos os casos, porém na avaliação da musculatura do tronco o paciente “5” apresentou comprometimento importante que o impede de realizar movimento contra a gravidade (grau 2).

A presença de força muscular grau 3 pela MRC, como observado na musculatura proximal dos MMII (esquerda) dos pacientes “4” e “5”, denota impossibilidade de realizar esses movimentos contra resistência. Se esta musculatura não for adequadamente exercitada, ocorrerá atrofia muscular por desuso e deformidades.

É importante ressaltar que, apesar de muito utilizada, a escala MRC apresenta como limitação ser subjetiva e requerer experiência do examinador para quantificar e discriminar o grau de força muscular (especialmente os graus 4 e 5). A utilização de equipamentos para medir a força isométrica tem maior sensibilidade, porém também necessita de colaboração efetiva do paciente, de força muscular adequada e de ausência de deformidades.

ENVOLVIMENTO FUNCIONAL E MUSCULAR RESPIRATÓRIO

Nenhum dos nossos pacientes teve sintomas respiratórios como a primeira manifestação da doença. Contudo, um deles teve seu diagnóstico estabelecido por abordagem pneumológica de um quadro de desmame prolongado da ventilação mecânica. Em um estudo, 4 em 9 pacientes apresentaram insuficiência respiratória aguda como a manifestação inicial da doença (KEUNEN *et al.*, 1984). Os pacientes com disfunção diafragmática grave apresentam dispneia em repouso e ortopneia. Todos os pacientes do presente estudo apresentaram algum grau de redução da CVF medida na posição sentada, sendo esta inferior a 80% dos valores previstos. Nossos dados confirmam que a medida da redução percentual da CVF entre as posições sentada e deitada se correlaciona fortemente com a medida direta da força diafragmática. Os dois pacientes com disfunção severa deste músculo apresentaram redução de aproximadamente 45% da CVF ao modificarem a posição de sentada para deitada, corroborando estudos prévios (SIXEL *et al.*, 2017; PRIGENT *et al.*, 2012). Redução maior que 20% deste parâmetro já indica fraqueza diafragmática significativa (BOENTERT *et al.*, 2016). Os parâmetros medidos nos dois pacientes são compatíveis com os que se observa em casos de paralisia bilateral do diafragma, onde se espera redução em torno de 50% neste parâmetro. A

redução marcante da CVF provavelmente se deve a deslocamento cefálico do diafragma, causando redução da capacidade residual funcional (CRF) (TOBIN, 1988). Observamos ainda redução proporcional do VEF₁ em relação à CVF, tanto nas posições sentada e deitada, sendo a redução percentual deste parâmetro também relacionada à disfunção diafragmática mais grave, acompanhando o comportamento da CVF. De forma inesperada, os pacientes apresentaram valores de PFE relativamente preservados se comparados à VEF₁ e à CVF. O pico de fluxo da tosse não foi medido, mas os valores de PFE na posição sentada indicam que o mesmo não deve estar comprometido nos nossos pacientes. De fato, os pacientes não se queixaram de problemas relacionados à tosse ineficaz ou à retenção de secreção nas vias aéreas. Vale citar que a paciente 2 apresentou diagnóstico de asma com resposta significativa à prova broncodilatadora em exame espirométrico feito previamente a sua inclusão na pesquisa. Não encontramos na literatura associação entre asma ou hiperresponsividade brônquica e DPIT. Quanto às pressões respiratórias máximas, todos os pacientes apresentaram algum grau de redução da P_{Imax} e P_{E_{max}}. Esses parâmetros também estão reduzidos na disfunção diafragmática. No entanto eles dependem da capacidade e motivação do paciente para cooperar, causando limitação na sua avaliação. Cabe aqui discutir estes resultados à luz da relação dos mesmos com a medida direta da força diafragmática. Esta foi realizada diretamente por meio de uma técnica nova, usando a MIEGAR com manobras previamente padronizadas por profissionais com experiência no manejo da técnica (NOBRE; SOUZA, 2015). Aplicou-se um conhecimento clássico da fisiologia respiratória (GILBERT *et al.*, 1981) para determinação da ΔP_{di} aos valores obtidos com os canais de sensores posicionados no esôfago e estômago, tanto durante a respiração calma, quanto durante manobra de hiperventilação voluntária de curta duração também previamente padronizada, tanto nas posições sentada quanto deitada. Verificou-se correlação entre a medida da ΔP_{di} e parâmetros espirométricos, notadamente relação direta com o valor de VEF₁ na posição deitada e uma relação inversa com a diferença ou redução percentual dos valores de CVF e VEF₁, entre as posições sentada e deitada, sendo este resultado esperado com base em trabalhos previamente publicados (PRIGENT *et al.*, 2012; BOENTERT *et al.*, 2016). Por outro lado, um resultado inesperado foi a correlação inversa entre a ΔP_{di} e as medidas de P_{E_{max}} e PFE. Estes achados apontam para um provável complexo rearranjo do papel dos músculos abdominais expiratórios da respiração, em contraposição à gravidade da disfunção diafragmática. Uma possível explicação envolveria a ativação da musculatura expiratória abdominal mantendo contração muscular contínua durante a posição ereta e eventualmente na posição sentada. A contração dos músculos abdominais favoreceria a relação tensão-

comprimento do diafragma. Outro mecanismo que favoreceria a ação inspiratória dos músculos abdominais seria a sua ativação na fase expiratória, forçando o diafragma num movimento em sentido cefálico, reduzindo o volume pulmonar abaixo da sua posição de equilíbrio na CRF. Esses músculos, ao relaxarem, ao final da expiração, promoveriam movimento caudal passivo do diafragma, apoiando-o na inspiração (TROYER; ESTENNE, 1988). É razoável supor que a progressiva e lenta disfunção do diafragma possa favorecer um correspondente fortalecimento da musculatura abdominal na sua contração em fase com a expiração, preservando relativamente a sua força, e explicando a PEmax menos comprometida do que a própria ΔP_{di} . De fato, a relação PEmax/PImax aumentada foi descrita em pacientes com paralisia diafragmática uni ou bilateral (KOO *et al.*, 2016). Nos pacientes com grave disfunção diafragmática da nossa amostra a relação PEmax/PImax é maior que nos outros pacientes. Se considerarmos a relação PEmax/ ΔP_{di} , podemos inferir que o acometimento diafragmático é desproporcional em relação ao envolvimento da musculatura abdominal expiratória nesses indivíduos. Tal fato se alinha à relativa manutenção do PFE na espirometria. Os valores médios da ΔP_{di} foram mais altos na posição deitada que sentada. Isso pode ser justificado pela redução do volume pulmonar na posição deitada, favorecendo a melhor relação tensão-comprimento do diafragma, sem descartar o mecanismo de ativação da musculatura abdominal mesmo nessa posição, cujos efeitos foram descritos acima, ou ainda, e não de modo incluyente, um relativo aumento do comando neural por piora da ventilação alveolar nesta posição. As alterações da gasometria arterial que chamaram a atenção foram a hipercapnia nos dois pacientes com grave comprometimento diafragmático, confirmando a hipoventilação alveolar nesses indivíduos.

A presente pesquisa conseguiu avaliar a espessura diafragmática em imagens de RNM e TC segundo metodologia publicada há algumas décadas e recentemente regatada, ante o interesse em se avaliar o diafragma crural nesses pacientes (CASKEY *et al.*, GAETA *et al.*, 2013). Foi observada importante atrofia diafragmática nas imagens de RNM e TC, sendo que os dois pacientes com graus mais avançados de atrofia apresentam força diafragmática quase nula. Como esperado, detectou-se correlação direta entre o grau de atrofia do diafragma, avaliada nas imagens e a ΔP_{di} , mas não entre esta e as espessuras médias dos diafragmas direito e esquerdo medidas em mm, ou em percentual do previsto. Gaeta *et al.*, (2013), ao avaliarem a espessura do diafragma de 10 pacientes, encontraram comprometimento assimétrico em 4 de 8 pacientes, sendo o diafragma direito o mais comprometido em 3 desses casos e o esquerdo em 1. Em 2 pacientes não foi possível realizar a mensuração. Nosso estudo mostrou resultado diferente, onde 4 dos 5 pacientes apresentaram comprometimento maior do diafragma

esquerdo, 3 deles apresentando atrofia avançada e apenas 1 apresentou espessura normal do diafragma direito. Durante a aquisição dos exames de imagem de RNM os pacientes foram orientados a realizar inspiração e expiração máximas com o intuito de avaliar a expansão diafragmática, porém, como não foi utilizado equipamento para a realização de exame da função pulmonar concomitante à aquisição das imagens durante a RNM, como foi feito no estudo de Wens *et al.* (2015), não temos como afirmar que as aquisições foram realizadas em inspiração e expiração máximas. Assim como Gaeta *et al.* (2013), os dados avaliados apontam o comprometimento do diafragma como a causa predominante da insuficiência respiratória em nossos pacientes com DPIT. A desproporcionalidade entre o comprometimento do diafragma em relação à musculatura esquelética distal foi demonstrada pela relação inversa entre a ΔP_{di} e a FPM. Por outro lado, o envolvimento da musculatura extensora do tronco medida pelo escore MRC se correlacionou com a ΔP_{di} de forma direta. Em geral, o comprometimento diafragmático se acompanha de envolvimento dos músculos axiais e proximais (GAETA *et al.*, 2013), nem sempre ocorrendo o inverso.

O mecanismo fisiopatológico para o predomínio do acometimento diafragmático na disfunção respiratória ainda não está claro. Estudos em modelo animal sugerem que a lesão muscular pode estar associada também à patologia dos motoneurônios espinhais, em especial do nervo frênico, o que contribui para o déficit motor diafragmático mais acentuado (DERUISSEAU *et al.*, 2009; FULLER *et al.* 2009; FALK *et al.*, 2015).

Para explicar o envolvimento respiratório na DPIT, Fuller *et al.* (2013) propuseram um modelo conceitual. A hipótese do mesmo é de que há três períodos críticos no desenvolvimento de insuficiência respiratória na DPIT. Período crítico 1: acumulação de glicogênio em unidades motoras respiratórias (por exemplo, miofibras, motoneurônios e mesmo axônios). Os processos patológicos começam nesta fase, mas sem sintomas aparentes. Período crítico 2: A disfunção contrátil das fibras musculares começa a se desenvolver. A função muscular respiratória encontra-se prejudicada, mas contrabalançada com aumentos compensatórios, ação de outros músculos respiratórios além do diafragma, aumento do comando neural. Período crítico 3: o comprometimento neuromuscular respiratório atinge um ponto crítico no qual os mecanismos de compensação são ineficazes e a insuficiência respiratória franca se estabelece. Baseado neste modelo nossos pacientes seriam assim distribuídos: 3 deles estariam no período 2 e os dois com disfunção grave do diafragma, no período 3.

A tolerância ao exercício foi avaliada pelo TC6. Nesse teste os pacientes deste estudo apresentaram uma diminuição da capacidade funcional demonstrada pela redução da distância percorrida no TC6' ao longo dos 25 meses do seguimento. A paciente "1" apresentou comprometimento maior, tendo caminhado 29% do previsto, enquanto os demais pacientes caminharam acima de 50% do previsto. Isso pode ser justificado pelo fato dessa paciente apresentar comprometimento motor pronunciado, associado à alteração do equilíbrio e dificuldade de realizar mudanças posturais. O paciente "4" apresentou o melhor desempenho, tendo caminhado 69,8% da distância prevista. Esse paciente participou do programa de reabilitação pulmonar da nossa Instituição durante três meses e, desde então realiza caminhadas sem supervisão. Curiosamente, é um dos pacientes com comprometimento respiratório importante, que tem disfunção diafragmática grave e utiliza suporte ventilatório não invasivo noturno, mas que só apresentou queda da SpO₂ no final do TC6' aos 20 meses do seguimento, quando havia ficado sem fazer uso da TRE, por indisponibilidade do sistema de saúde, durante 3 meses. Após voltar a utilizar a medicação regularmente a queda da SpO₂ ao final do teste foi mínima. O paciente "3", que teve a menor aderência à TRE, apresentou no decorrer desse estudo problemas psicossociais relacionados à toxicomania, caminhou 21% a menos que o previsto (155 metros) no final do seguimento quando comparado à avaliação inicial. Estes dados mostram haver uma redução da capacidade funcional durante o exercício como previamente descrito em pacientes com DPIT (CRESCIMANO *et al.*, 2015; PREISLER; HALLER; VISSING, 2014), demonstrada pela redução da distância percorrida no TC6' e da SpO₂ durante o seguimento.

Os 5 pacientes apresentaram sonolência excessiva diurna de acordo com a ESS. O paciente 1 mostrou padrão de sono normal; os pacientes 3 e 4 apresentaram baixa eficiência do sono, com períodos de dessaturação; e o paciente 4 ainda apresentou distúrbio obstrutivo do sono em grau acentuado. Neste indivíduo, o IAH dele foi de 84,2 eventos/h. É possível que seu acometimento, esteja associado à acentuada lipossustituição da língua (Goutallier 4), fraqueza da mesma e macroglossia, contribuindo para maior hipotonia e colapso de VAS. Esse mesmo paciente ainda apresenta respiração paradoxal, fraqueza muscular respiratória e redução da ΔP_{di} . Apresentou períodos longos de dessaturação durante o exame de PSG e uma hipercapnia diurna (PaCO₂ = 54,4 mmHg).

Os distúrbios respiratórios do sono se manifestam em maior frequência nos indivíduos com fraqueza diafragmática concomitante (BOENTERT *et al.*, 2015). Pacientes com DPIT que apresentam alterações do padrão do sono, evoluem para hipoventilação noturna e o

desenvolvimento eventual de insuficiência respiratória diurna. As dificuldades respiratórias e os distúrbios do sono tornam a VNI necessária para a maioria dos indivíduos com DPIT. Os sintomas relacionados ao sono podem ser indicativos de fraqueza muscular respiratória. O grau de comprometimento do sono e comprometimento respiratório correlaciona-se com a disfunção do diafragma, grau de restrição ventilatória, bem como função pulmonar durante o dia. (BOENTERT *et al.*, 2015). De acordo com FIORENTINO *et al.* (2014), o papel do diafragma nessas doenças neuromusculares é fundamental. Se a força do diafragma está preservada, mas as vias aéreas superiores ou músculos intercostais estão fracos, então os eventos obstrutivos irão predominar. Por outro lado, quando pacientes têm disfunção diafragmática grave, com fraqueza dos músculos acessórios e intercostais durante o sono, pode haver hipoventilação e anormalidades nas trocas gasosas.

BOENTERT *et al.* (2014) realizaram um estudo com 65 pacientes com doença de Pompe, e demonstraram haver correlação entre a sonolência excessiva diurna (ESS) e a fadiga (*Fatigue Severity Scale*). No presente estudo não foi utilizada essa escala de fadiga. Esse sintoma foi avaliado mediante um questionário objetivo desenvolvido pela pesquisadora principal. Mesmo assim, foi possível constatar que dos 5 pacientes que apresentaram sonolência excessiva diurna, 4 deles relataram a fadiga como condição limitante. Os pacientes da presente pesquisa associam o uso da VNI a melhora dos sintomas respiratórios, corroborando com o estudo de Mellies *et al.* (2005), na qual pacientes com disfunção respiratória, doença padrão restritiva, hipoxemia noturna e hipercapnia se beneficiaram do uso, porém o uso da VNI não substitui a TRE.

QUALIDADE DE VIDA E FUNCIONALIDADE

A realização de estudos para avaliar a QV e a funcionalidade de indivíduos com DPIT ainda é incipiente no Brasil. Nesse trabalho, a QV foi avaliada por auto relatados dos pacientes no SF-36. Corroborando com estudos anteriores (HAGEMANS *et al.*, 2004) a pontuação do SF-36 ficou claramente abaixo da população em geral, indicando ter sido substancialmente diminuído o componente físico sumarizado. Considerando que a DPIT é uma doença rara e que causa incapacidades, a mensuração deste comprometimento é tarefa difícil visto envolver diversos fatores. Os instrumentos frequentemente utilizados nas avaliações funcionais e neurológicas têm limitações em captar mudanças na saúde do paciente, especialmente entre indivíduos com comprometimento mínimo (FRÓES *et al.*, 2011).

Os pacientes tiveram sua funcionalidade classificada segundo a CIF. Trata-se de

recomendação da Diretriz para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento clínico de pacientes com doença de Pompe juvenil e do adulto (LLERENA JR *et al.*, 2015). Os pacientes apresentam prejuízo na função e estrutura corporal, limitação nas atividades, restrição em participação e, em dois casos, dependência de suporte ventilatório não invasivo noturno. Parte desses problemas poderiam ser evitados se os pacientes fossem diagnosticados e tratados com TRE precocemente como sugeriram Rigter *et al.* (2012). Além disso, os domínios Função corporal, incluindo respiração, tolerância ao exercício e sono; e o domínio Atividade e participação, incluindo execução das atividades de vida diária, mobilidade, comportamento, relação familiar e marcha foram os mais afetados. Esse resultado corrobora com o estudo de BOS *et al.* (2015) que, ao avaliar doentes neuromusculares, obtiveram maior comprometimento nas mesmas dimensões. Diversas causas podem contribuir para a limitação da capacidade funcional em pacientes com DPIT, incluindo alterações respiratórias e da função muscular periférica. Os fatores determinantes dessa redução são incertos (PREISLER *et al.*, 2012). Consideramos que o prejuízo da funcionalidade na nossa amostra se relaciona com a demora entre o início das manifestações clínicas da DPIT e o diagnóstico, enfatizando a necessidade de um diagnóstico precoce.

SEGUIMENTO AMBULATORIAL E RESPOSTA À TRE

Durante o seguimento ambulatorial de 20 a 25 meses verificou-se redução significativa da distância percorrida no TC6', mas, ao mesmo tempo, aumento dos escores de aspectos sociais e de saúde mental do questionário de qualidade de vida. Não foram detectadas diferenças significativas nos testes de função pulmonar relacionados à espirometria (CVF, VEF₁ e PFE) e às pressões respiratórias máximas (P_Imax e P_Emax), embora tenham se verificado variações individuais clinicamente relevantes. Em geral considera-se resultado positivo do tratamento a estabilização de sintomas e da função motora e respiratória (PARK *et al.*, 2014).

A redução significativa da distância percorrida no TC6', foi resultado diferente do encontrado por Vielhaber *et al.* (2011), no qual foram avaliados 2 pacientes com DPIT que receberam a TRE por período aproximado de 24 meses e que mostrou aumento de distância percorrida, melhora da QV (alívio de dor) e melhora da CVF.

Durante o seguimento os dados clínicos dos pacientes foram registrados e comparados com os períodos em que os mesmos não fizeram a TRE com o intuito de avaliar se a medicação pode influenciar a evolução da doença. Apesar de não ter havido diferença estatisticamente significativa nas medidas de P_Imax durante o seguimento dos pacientes, houve

queda importante durante o período em que os pacientes ficaram sem medicação.

Não foram reportados efeitos adversos da TRE pelos pacientes.

PONTOS FORTES

Um dos pontos fortes do presente estudo consiste na contribuição original do mesmo na demonstração estrutural e funcional do comprometimento diafragmático e sua relação com aspectos fenotípicos respiratórios e também motores em uma amostra de pacientes com DPIT no Brasil. Além disso a medida da QV, a realização da CIF e o seguimento clínico e funcional respiratório e motor ao longo de 2 anos de tratamento com TRE, medicação de alto custo para o sistema de saúde, geraram dados originais que podem embasar planos terapêuticos e até mesmo políticas públicas para esta população de pacientes acometidos.

LIMITAÇÕES

Uma limitação importante desse estudo é o pequeno tamanho da amostra, no entanto, isso reflete a raridade da doença. Tanto assim que apenas um outro estudo avaliou o envolvimento respiratório em 6 pacientes com DPIT no Brasil (SIXEL *et al.*, 2017). O número pequeno de pacientes aumenta a chance de erro estatístico do tipo β . Os questionários de QV foram aplicados e coletados pela pesquisadora principal, e não um indivíduo “neutro” ou “cego” em relação a aspectos clínicos, de adesão ao tratamento e outros, o que pode resultar em vieses de resposta por parte do paciente. A falta de um grupo controle para as medidas de espessura do diafragma na RNM e para as mensurações de ΔP_{di} com a técnica de MIEGAR e nas manobras de hiperventilação voluntária constituem limitação a ser superada em trabalhos sequencias à presente investigação.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E PERSPECTIVAS:

A partir desta pesquisa consideramos ser possível a avaliação direta da estrutura e da função diafragmática na DPIT no nosso Estado e no país. A técnica de medida da espessura do diafragma em exame de RNM e da ΔP_{di} encontra-se padronizada em nossa instituição e certamente deve e pode ser aperfeiçoada. Importante destacar que outros métodos de avaliação diafragmática estão descritos como a fluoroscopia, a ultrassonografia, a eletromiografia e a

pletismografia optoeletrônica, mas todos ainda de baixa utilização na prática clínica (SIXEL *et al.*, 2017, MCCOOL; TZELEPIS, 2012). Dentre estes, o exame de ultrassonografia é o mais promissor por sua facilidade de uso, menor custo e maior acessibilidade. O presente trabalho reforça a ideia que nos pacientes com DPIT que apresentarem diminuição da CVF > 10 a 25% na mudança postural sentada-deitada, em um pulmão restritivo, deve ser feita avaliação diafragmática minuciosa sempre que possível. Acreditamos que a RNM tenha a vantagem de avaliar o comprometimento do diafragma e de todos os grupos musculares mais comumente envolvidos, e possa auxiliar na decisão sobre início de tratamento com a TRE nos casos assintomáticos ou oligossintomáticos, bem como no seguimento dos pacientes (FIGUEIROA-BONAPARTE, 2016). Certamente os cinco pacientes deverão repetir o exame de RNM com análise comparativa em relação ao exame inicial.

No presente trabalho apenas descrevemos as mutações específicas do gene GAA encontradas nos pacientes. Atualmente investiga-se polimorfismos de genes não relacionados à doença em si, mas associados à função muscular, como o da enzima conversora de angiotensinogênio (ECA), entre outros, capazes de modificar o fenótipo da doença, como o tempo livre da afecção e a presença de dor muscular (DE FILIPPI *et al.*, 2014), algo eventualmente a ser pesquisado na presente amostra ou em uma futura população maior de indivíduos.

Novos tratamentos tem surgido para a DPIT. Eles vão desde treinamento muscular respiratório a implantação de marcapasso diafragmático (VAN DE BERG *et al.*, 2015; SMITH *et al.*, 2016). Para a avaliação da eficácia de novos tratamentos é imprescindível um acompanhamento rigoroso de seus efeitos sobre o envolvimento multidimensional da doença, particularmente sobre o sistema respiratório.

No Laboratório da Respiração (Resplab), no de Gastroenterologia (LabGastro), e no serviço de imagem do HUWC/UFC conta-se agora, graças a este trabalho, com professores, pesquisadores e profissionais de saúde comprometidos na assistência e pesquisa clínica de pacientes com DPIT. Além disso, parcerias foram estabelecidas na área de genética e neurologia, e fortalecidas na área de reabilitação pulmonar e fisioterapia abrindo caminhos para a consolidação de uma linha de pesquisa sólida sobre a DPIT e outras doenças similares, como as neuromusculares em geral.

6 CONCLUSÕES

O presente trabalho descreveu, pela primeira vez no nosso país, as características demográficas, genéticas, fenotípicas, funcionais e de qualidade de vida dos pacientes com diagnóstico de DPIT. Todos os pacientes apresentam a mutação genética mais comum da doença, bem como o envolvimento de grupos musculares proximais e axiais com repercussões clínicas e funcionais correlatas. O comprometimento respiratório foi evidenciado em todos os indivíduos, mas o fenótipo de franca insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica esteve presente em dois dos cinco pacientes, se caracterizando por grave atrofia e disfunção do diafragma, avaliados respectivamente por exames de imagem (RNM e TC) e a medida da ΔP_{di} , padrão ouro nesta avaliação. A tolerância ao exercício, a QV e a funcionalidade classificada segundo a CIF se mostraram comprometidas. Em todos os 4 pacientes que realizaram exame de RNM demonstrou-se envolvimento da língua e, em um dos indivíduos com grave disfunção diafragmática, o envolvimento lingual foi mais grave, com macroglossia, achados associados a um quadro clínico e polissonográfico de SASO de grau acentuado.

A medida da ΔP_{di} se mostrou aumentada na posição deitada em relação a sentada e se correlacionou de modo inverso à redução postural da CVF e do VEF_1 entre as posições sentada e deitada, ao PFE, à PE_{max} e à atrofia do diafragma, apontando para uma relativa preservação da força dos músculos expiratórios, em contraponto ao envolvimento diafragmático, achados originais desta pesquisa.

Durante o seguimento ambulatorial de aproximadamente dois anos verificou-se redução significativa da distância percorrida no TC6', mas, ao mesmo tempo, aumento dos escores de aspectos sociais e de saúde mental do questionário de QV. Não foram detectadas diferenças significativas nos testes de função pulmonar relacionados à espirometria (CVF, VEF_1 e PFE) e às pressões respiratórias máximas (PI_{max} e PE_{max}), apontando para estabilidade da função pulmonar durante o tratamento com TRE neste intervalo de tempo.

7 REFERÊNCIAS

AL JASMI, F., *et al.* Diagnosis and treatment of late-onset Pompe disease in the Middle East and North Africa region: Consensus recommendations from an expert group. **BMC Neurology.**, v. 15, p. 1-17, 2015

AMANCIO, F. A. M.; SCALCO, F. B.; COELHO, C. A. R. Investigação diagnóstica de erros inatos do metabolismo em um hospital universitário. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v.43, n.3, p. 169-174, jun. 2007.

ANGELINI, C.; SEMPLICINI, C. Enzyme Replacement Therapy for Pompe Disease. **Curr. Neurol. Neurosci. Rep.**, v.12, p. 70-75, 2012.

ASLAN, G. K. *et al.* Inspiratory Muscle Training in Late-Onset Pompe Disease: The Effects on Pulmonary Function Tests, Quality of Life, and Sleep Quality. **Lung**, n. 194, p. 555-561, 2016.

ATS Statement: Guidelines for the sixminute walk test. **Am Respir Crit Care Med.**; v. 66, p. 111-7, 2002.

BECK, A. T.; *et al.* An Inventory for measuring depression Arch of General. **Psychiatry**, v. 4, p. 53-63, 1961.

BERTOLAZI, A. N. *et al.* Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. **J Bras Pneumology**. 35, n. 9, p. 877-883, 2009.

BHENGU, L. *et al.* Diagnosis and management of Pompe disease. **SAMJ**, v. 104, n. 4 p. 272-274, apr. 2014.

BLACK, L. F.; HYATT, R. E. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and Sex. **American Review of Respiratory Disease**, v. 99, p. 696-702, 1969.

BONAPARTE, S. F. *et al.* Muscle MRI Findings in Childhood/Adult Onset Pompe Disease

Correlate with Muscle Function. **PLOS ONE**, p. 1-19, Oct. 2016.

BOENTERT, M. *et al.* Practical Recommendations for Diagnosis and Management of Respiratory Muscle Weakness in Late-Onset Pompe Disease. **International Journal of Molecular Sciences.**, p. 1-17, 2016.

BOS, I.; KUKS, J.B.M.; WYNIA, K. Development and testing psychometric properties of an ICF-based health measure: the neuromuscular disease impact profile. **J Rehabil Med.**, n.47, p.445-453, 2015.

BRAND, G. D. *et al.* Diagnosing lysosomal storage diseases in a Brazilian non-newborn population by tandem mass spectrometry. **Clinics.** v. 68, n. 11, p. 1469-1473, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 466, de 12 de dezembro de 2012. Dispõe sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>> . Acesso em: 20 ago. 2013.

BRASILEIRO, I. C. *et al.* Atividades e participação de crianças com Paralisia Cerebral conforme a Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde. **Rev. Bras. Enferm.**, v. 62, n. 4, p. 503-511, jul-ago. 2009.

BRITO-AVÔ, L. *et al.* Recomendações para o Diagnóstico da Forma Tardia da Doença de Pompe. **Revista Científica da Ordem dos Médicos.**, v. 27 p. 525-529, 2014.

CARLIER, P. G. *et al.* Skeletal muscle quantitative nuclear magnetic resonance imaging follow-up of adult Pompe patients. **J. Inherit. Metab. Dis.**, v. 38, p. 565-572, 2015.

CARLIER, R. Y. *et al.* Whole-body muscle MRI in 20 patients suffering from late onset Pompe disease: Involvement patterns. **Science Direct - Neuromuscular Disorders**, n. 21, p. 791–799, 2011.

CARLOS, A. C. P. *et al.* I Consenso Brasileiro sobre Espirometria. **J Pneumol.**, v. 22, n.3, mai./jun. de 1996.

CASE, L. E. *et al.* Safety and efficacy of alternative alglucosidase alfa regimens in Pompe disease. **ScienceDirect Neuromuscular Disorders.**, v. 25, p. 321-332, 2015.

CASKEY, C. I. *et al.* Aging of the diaphragm: A CT study. **Radiology**, v. 171, n. 2, p. 385-389, may 1989.

CHAN, J. *et al.* The emerging phenotype of late-onset pompe disease: A systematic literature review. **Molecular Genetics and Metabolism**, dec. 2016.

CLAUDINE, F. *et al.* Supine Fall in Lung Volumes in the Assessment of Diaphragmatic Weakness in Neuromuscular Disorders. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 82, January 2001.

COSTA, D. *et al.* Novos valores de referência para pressões respiratórias máximas na população brasileira. **J Bras Pneumol.**, v. 36, n. 3, p. 306-312, 2010.

CRESCIMANNO, G. *et al.* 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. **Science Direct Neuromuscular Disorders**, n. 25, p. 542–547, 2015.

CUPLER, E. J. *et al.* Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. **Muscle Nerve**, n. 45, p. 319–333, 2012.

DASOUKI, M. *et al.* Pompe disease: literature review and cases series. **Neurol Clin.**, v.32, p. 751-776, 2014.

DE JONGUE, B. *et al.* Critical illness neuromyopathy. **Clin Pulm Med.**, v. 12, n. 2, p. 90-96, 2005.

DERUISSEAU L. R., FULLER D. D., QIU K., DERUISSEAU K. C., DONNELLY WH J. R., MAH C. *et al.* Neural deficits contribute to respiratory insufficiency in Pompe disease. **Proc Natl Acad Sci USA**. v.106, n. 23, p. 9419-24, 2009.

DIAS, J. A. *et al.* Força de preensão palmar: métodos de avaliação e fatores que influenciam

a medida. **Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum.**, v. 12, n. 3, p. 209-216, 2010.

DIAS, J. J. *et al.* The working space of the hand in rheumatoid arthritis: its impact on disability. **Journal of Hand Surgery.**, v. 34, n. 4, 2009.

EL HUSNY, A. S.; FERNANDES-CALDATO, M.C. Erros inatos do metabolismo: revisão e literatura. **Revista Paraense de Medicina.**, v. 20, n. 2, p. 41-45, 2006.

FALK D. J. *et al.* Peripheral nerve and neuromuscular junction pathology in Pompe disease. **Hum Mol Genet.** v. 24, n. 3, p.625-36, 2015.

FAVEJEE, M. M. *et al.* Physioterapy management in late-onset Pompe disease: Clinical practice in 88 patients. **Molecular Genetics and Metabolism.**, v. 107, p. 111-115, 2012.

FESS, E. E. *et al.* Grip strength In: Casanova J, editor. Clinical Assessment Recommendations. **American Society of Hand Therapists**, v. 2, p. 41, 1992.

FRÓES, K. S. S. *et al.* Factors associated with health-related quality of life for adults with stroke sequelae. **Arq Neuropsiquiatr.**, v. 69, n. 2, p. 371-76, 2011.

FROMAGEOT, C. *et al.* Supine Fall in Lung Volumes in the Assessment of Diaphragmatic Weakness in Neuromuscular Disorders. **Arch. Phys. Med. Rehabil.**, v. 82, p. 123-128, 2001.

FUKUDA, T. *et al.* Acid Alpha-Glucosidase Deficiency (Pompe Disease). **Current Neurology and Neuroscience Reports.**, v. 7, p. 71-77, 2007.

GAETA, M. *et al.* Late-onset Pompe disease (LOPD): Correlations between respiratory muscles CT and MRI features and pulmonary function. **Elsevier - Molecular Genetics and Metabolism**, v. 100, p. 290-296, 2013.

GAETA, 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. **Science Direct Neuromuscular disorders**, n. 25, p. 852-858, 2015.

GIJN, J. V.; GIJSELHART J. P. Pompe en zijn ziekte (Doença de Pompe). **Ned. Tijdschr Geneeskd.**, v. 155, a. 2878, p. 1-2, 2011.

GILBERT, R.; AUCHINCLOSS JR, J. H.; PEPPI, D. Relationship of Rib Cage Abdomen Motion to Diaphragm Function During Quiet Breathing. **Chest**, v. 80, n. 5, p. 607-612, nov. 1981.

GOUTALLIER, D. *et al.* Fatty muscle degeneration in cuff ruptures. Pre-and postoperative evaluation by CT scan. **Clin Orthop Relat Res**, n.78, p. 304, 1994.

GRANDE, L. M. D. *et al.* Inhaled Beta Agonist Bronchodilator Does Not Affect Trans-diaphragmatic Pressure Gradient but Decreases Lower Esophageal Sphincter Retention Pressure in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). **J. Gastrointest. Surg.**, v. 20, p. 1679-1682, 2016.

GRANDE, L. M. D. *et al.* Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux in Patients with Chronic Pulmonary Obstructive Disease is Linked to an Increased Transdiaphragmatic Pressure Gradient and not to a Defective Esophagogastric Barrier. **J. Gastrointest. Surg.**, v. 20, p. 104-110, 2016.

GRIGULL, L. *et al.* Diagnostic support for selected neuromuscular diseases using answerpattern recognition and data mining techniques: a proof of concept multicenter prospective trial. **BMC Medical Information and Decision Making**, 2016.

GRUHN, K. M. *et al.*, Muscle imaging data in late-onset Pompe disease reveal a correlation between the pre-existing degree of lipomatous muscle alterations and the efficacy of long-term enzyme replacement therapy. **Molecular Genetics and Metabolism Reports**, v. 3, p. 58-64, 2015.

GÜNGÖR, D. *et al.* Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study. **Orphanet Journal of Rare Diseases.**, v. 8, n. 49, p. 1-7, 2013.

HAGEMANS, M.L. *et al.* Late-onset Pompe disease primarily affects quality of life in

physical health domains. **Neurology**, v. 63, p.1688-1692, 2004.

IWAMA, A. M. *et al.* The six-minute walk test and body weight-walk distance product in healthy Brazilian subjects. **Braz J Med Biol Res.**, v. 42, n. 11, p. 1080-1085, 2009.

JOHNSON, E. M. *et al.* Pulmonary function tests (maximum inspiratory pressure, maximum expiratory pressure, vital capacity, forced vital capacity) predict ventilator use in late-onset Pompe disease. **Science Direct Neuromuscular Disorders**, v. 26, p. 136-145, 2016.

JONES H. N. *et al.* Increased inspiratory and expiratory muscle strength following respiratory muscle strength training (RMST) in two patients with late-onset Pompe disease. **Molecular Genetics and Metabolism**, n. 104, p. 417-420, 2011.

JONES, H. N., *et al.* Quantitative assessment of lingual strength in late-onset Pompe disease. **Muscle & Nerve.**, v. 51, p. 731-735, 2015.

KANTERS, T. A. *et al.* A conceptual disease model for adult Pompe disease. **Orphanet Journal of Rare diseases**, v.10, n.112, p. 1-9, 2015.

KISHNANI P. S., *et al.* Methods of diagnosis of patients with Pompe disease: Data from the Pompe Registry. **Mol Genet Metab.**, v. 113, n. 1-2, p. 84-91, 2014.

KISHNANI, P. S. *et al.* A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. **J. Pediatr.**, v. 148, p. 671-676, 2006a.

KISHNANI, P. S., *et al.* Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine.*, **Pompe disease guideline**, v. 8, n. 5, May 2006.

KISHNANI, P. S.; HOWELL, R.R. Pompe disease in infants and children. **J. Pediatr.**, v. 144, n. 5 p. 35-43, 2004.

KUHN, M. I.; BORGES, V.; BOCK P. M. Tratamento da Doença de Pompe – deficiência de alfa-glicosidase ácida. **Infarma Ciências Farmacêuticas**, v. 26, p. 179-187, 2014.

KUNTZ, G. A. *et al.* Homozygotic intronic GAA mutation in three sibling with late-onset Pompe's disease. **Arq. Neuropsiquiatr.** v. 68, n. 2, p. 194-197, 2010.

LÉVESQUE, S. *et al.* Diagnosis of late-onset Pompe disease and other muscle disorders by next-generation sequencing. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, p. 1-10, 2016.

LIM, J. A.; LI, L.; RABEN N. Pompe disease: from pathophysiology to therapy and back again. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 6, a. 177, jul. 2014.

LLERENA JR, J. C. *et al.* Guidelines for the diagnosis, treatment and clinical monitoring of patients with juvenile and adult Pompe disease. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 74, n. 2, p. 166-176, 2016.

LUNA-HEREDIA, E.; MARTÍN-PEÑA, G.; RUIZ-GALIANA, J. Handgrip dynamometry in healthy adults. **Clin Nutr.**, v. 24, n. 2, p. 250-258, Apr. 2005.

MACNAMARA, E. R. *et al.* Expanding our understanding of lower urinary tract symptoms and incontinence in adults with pompe disease. **JIMD Rep.**, v. 20, p. 5-10, 2015.

MARTINIUK, F. *et al.* Carrier Frequency for Glycogen Storage Disease Type II in New York and Estimates of Affected Individuals Born with the Disease. **American Journal of Medical Genetics**, v. 79, p. 69-72, 1998.

MELLIES, U. *et al.* Respiratory failure in Pompe disease: Treatment with noninvasive ventilation. **Neurology**, v. 64, p. 1465-1467, 2005.

MORA, E.L.R.; JABUONSKI, T.A.; AMADO, V.M. Aspectos respiratórios da doença de Pompe: Relato de caso. **Rev. Portuguesa de Pneumologia**, v.14, n. 1, p. 159-164, 2008.

NEDER, J. A. *et al.* Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. **Braz J Med Biol Res.** v. 32, n. 6, p. 719-727, 1999.

NEDER, J.A. *et al.* Revisão 6 - Teste de caminhada e degrau.

Disponível em: <<http://sbpt.org.br/?s=temas+para+revis%C3%A3o>>.

Acesso em 01 Jul 2015.

NOVAES, R. D. *et al.* Equações de referência para a predição da força de preensão manual em brasileiros de meia idade e idosos. **Fisioter. Pesqui.**, vol. 16, n. 3, p. 217-222, 2009.

PARK, J. S.; KIM, H.G; SHIN, J. H., CHOI, Y. C., KIM, S. D. Effect of enzyme replacement therapy in late onset Pompe disease: open pilot study of 48 weeks follow-up. **Neurol Sci.** 2015 v. 36, n. 4, p. 599-605.

PECIN, I. *et al.* Pompe disease – guidelines for diagnosis and management of adults patients, **Lijec Vjesn.**, v. 137, n. 7-8, p. 216-218, Jul-Aug. 2015.

PEREIRA, C. A. C. *et al.* Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33(4): p. 397-406, 2007.

PEREIRA, S. J.; BERDITCHEVISKY, C. R.; MARIE, S. K. N. Reporto of the first Brazilian infantile Pompe disease patient to be treated with recombinant human acid alpha-glucosidase. **Jornal de Pediatria**, v. 84, n. 3, p. 272-275, 2008.

PLOEG, V. D. A. T.; REUSER, A. J. Pompe's disease. **Lancet.**, v. 132, n. 9646, p. 1342-1353, 2008.

PRINGENT, H. *et al.* Supine volume drop and diaphragmatic function in adults with Pompe disease. **Euro. Resp. J.**, v. 39, n. 6, p. 1545-1546, 2012.

QUEMELO, P. R. V. *et al.* Evaluation of clinical and functional abnormalities in Pompe disease: Case Report. **Medicina (Ribeirão Preto)**., v. 46, n. 3, p. 313-317, 2013.

RABEN, N. *et al.* Acid a-glucosidase deficiency (glycogenosis type II, Pompe disease). **Current molecular medicine**, v. 2, n. 2, p. 145-166, 2002.

RIGSTER, T. *et al.* Severely impaired health status at diagnosis of Pompe disease: A cross-

sectional analysis to explore the potential utility of neonatal screening. **Molecular Genetics and Metabolism**, n. 107, p. 448-455, 2012.

SAMPAIO, R. F. *et al*, Aplicação Da Classificação Internacional De Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF) Na Prática Clínica Do Fisioterapeuta. **Rev. bras. fisioter.**, v. 9, n. 2, p.129-136, 2005.

SIXEL, B. S. *et al*. Manifestações respiratórias na doença de Pompe de início tardio: Uma série de casos no Brasil. **JBP**, v. 43, n. 1, p. 54-59, 2017

SMITH, B. K. *et al*. Diaphragm Pacing as a Rehabilitative Tool for Patients With Pompe Disease Who Are Ventilator-Dependent: Case Series. **Physical Therapy**, v. 5, p. 696-703 2016.

SOUZA, M. Â. N. *et al*. Anatomical and functional deficiencies of crural diaphragm in patients with esophagitis. **NGM**, p. 1-8, 2016.

SOUZA, M. Â. N. *et al*. Increased inspiratory esophagogastric junction pressure in systemic sclerosis: An add-on to antireflux barrier. **WJG**, v. 21, n. 7, p. 2067-2072, Feb. 2015.

SOUZA, R. B. *et al*. Pressões respiratórias máximas. **J Pneumol.**, v. 28, n. 3, p. 155-165, 2002.

STUCKI, G., *et al*. Developing human functioning and Rehabilitation research from the comprehensive perspective. **J. Rehabil. Med.**, v. 39, p. 665-671, 2007.

TARNOPOLSKY M. *et al*. Pompe Disease: Diagnosis and Management. Evidence-Based Guidelines from a Canadian Expert Panel. **The Canadian Journal of Neurological Sciences.**, v. 43, p. 472-485, 2016.

TERZIS G. *et al*. Effects of aerobic and resistance exercise training on late-onset Pompe disease patients receiving enzyme replacement therapy. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 104, p. 279-283, 2011.

Utilização da CIF em pacientes com sequela de AVC. **Neurocienc.**, n. 19., v. 4, p. 653-662, 2011.

VAN DEN BERG, L. M. *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 Journal of Rare Diseases**, 2015.

VIELHABER, S. *et al.* 24-Months results in two adults with Pompe disease on enzyme replacement therapy. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 113, p. 350-357, 2011.

WENS, S. C. *et al.* Lung MRI and impairment of diaphragmatic function in Pompe disease. **BMC Pulm. Met.**, v. 15, p. 54, 2015

WERNECK, L. C., Muscle biopsy in Pompe disease. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 71, n. 5, p. 284-289, 2013.

World Health Organization, International Classification of Functional, Disability and Health, WHO, Genev

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O senhor (a) está sendo convidado (a) a participar da pesquisa “CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, GENÉTICAS, FENOTÍPICAS, DE QUALIDADE DE VIDA E RESPOSTA À TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA DOS PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE POMPE DE INÍCIO TARDIO DO ESTADO DO CEARÁ” neste hospital, que tem como pesquisadora responsável a fisioterapeuta Andréa da Nóbrega Cirino Nogueira, que lhe acompanha no ambulatório de Pneumologia.

Solicitamos que leia atentamente as informações que se seguem e pergunte o que desejar para obter todos os esclarecimentos necessários para decidir conscientemente sobre a sua participação nesse estudo. Então, se de acordo, assine a autorização na última folha.

Este trabalho tem como objetivo identificar as alterações clínico funcionais e cardiorrespiratórias na forma tardia da Doença de Pompe (DP).

No estado do Ceará apenas cinco pacientes possuem o diagnóstico da doença de Pompe. Para monitorar a progressão da DP e guiar os tratamentos e intervenções necessárias, é recomendada uma avaliação clínica e funcional em intervalos curtos de tempo, a cada três a seis meses. Dessa forma o senhor vai se beneficiar desse acompanhamento. Além disso, iremos avaliar sua qualidade de vida. Sabemos que pacientes com DP tem falta de ar, dificuldade de andar, levantar, engolir e dificuldade para realizar suas atividades diárias.

Após a consulta médica rotineira no Ambulatório de Pneumologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, quando serão realizados o exame clínico pelo seu médico assistente e os exames de rotina (ecocardiograma, eletrocardiograma, espirometria, manometria esofágica, polissonografia, radiografia de tórax, ressonância magnética do corpo inteiro, tomografia de impedância elétrica e ultrassonografia diafragmática), se o senhor (a) preencher os critérios de inclusão e aceitar participar da pesquisa, será encaminhado para avaliação fisioterapêutica.

A avaliação fisioterapêutica consistirá na avaliação da sua respiração através da medida da força da tosse, avaliação do seu condicionamento através do teste de camii durante seis minutos, avaliação do risco de ter alterações do sono e a avaliação da sua qual de vida.

Para realizar a medida da força da sua tosse serão realizadas algumas medidas de força da sua respiração através de um aparelho denominado Manovacuômetro. O senhor (a) posicionará os lábios em um bucal e o seu nariz será fechado por um clip nasal (como um pegador de roupa protegido por uma esponja), em seguida deverá encher o peito de ar (puxar o

ar) o máximo que conseguir. Esta respiração profunda vai ser repetida três vezes, para que possa ser escolhido o melhor resultado. Alguns pacientes se queixam de dor de cabeça e tontura passageira após a realização dessas medidas.

Para avaliar seu condicionamento será feito o Teste de Caminhada de Seis Minutos. Esse teste será feito para medir a distância que o senhor (a) consegue caminhar durante seis minutos. O senhor (a) pode parar quantas vezes achar necessário. No entanto, no exercício físico existe um risco mínimo de sentir cansaço, dor nas pernas, tontura e falta de ar. Durante a realização desse teste, o senhor será observado por uma equipe treinada que estará alerta a qualquer alteração física ou queixa referida pelo senhor (a) que possa sugerir a interrupção do esforço exigido. Durante esse exame o senhor (a) irá nos dizer o quanto está cansado, ou seja, o quanto está sentindo falta de ar por caminhar. Para que o senhor possa quantificar esse cansaço será mostrado ao senhor uma escala de zero a dez (0 a 10), a escala de Borg, onde 0 é nenhum cansaço e 10 é muito, muito cansado.

O senhor também será questionado sobre a qualidade do seu sono. Será utilizada a escala de sonolência de Epworth, uma escala que avalia a chance de o senhor cochilar durante o dia. Ela tem oito perguntas e demora aproximadamente dois minutos para ser respondida. O senhor pode se sentir constrangido ao responder sobre seu sono. Caso isso aconteça esse questionamento será interrompido sem que isso lhe cause nenhum problema.

O senhor também será questionado sobre a sua qualidade de vida. Para isso será aplicado o Questionário de Qualidade de Vida SF-36. Este questionário tem onze perguntas sobre como o senhor (a) se sente agora e como se sentia antes e demora em média quatro minutos para ser respondido. O senhor pode se sentir constrangido ao responder sobre sua saúde. Caso isso aconteça esse questionamento será interrompido sem que isso lhe cause nenhum problema.

O senhor (a) poderá se beneficiar desse estudo, pois essa avaliação vai mostrar quanto a doença está afetando sua respiração, capacidade de caminhar e realizar as atividades do seu dia a dia e, a partir dessa avaliação poderemos traçar estratégias para melhorar sua qualidade de vida e, se necessário, lhe encaminhar para uma reabilitação física.

Não existirá nenhuma despesa com o deslocamento do senhor para a realização dessa avaliação. Essa avaliação só será feita nos dias em que o senhor vier realiza acompanhamento rotineiro.

Esclarecimentos dados pelo pesquisador sobre garantias do participante da pesquisa:

O senhor (a) terá acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

O senhor (a) terá liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade do seu tratamento.

O senhor terá salvaguardada a confidencialidade, o sigilo e a privacidade.

As informações obtidas através desse estudo serão tratadas rigorosamente com confidencialidade. Os resultados desta pesquisa serão divulgados publicamente, entretanto, sua identidade jamais será revelada.

Não haverá despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação.

A sua participação neste estudo é voluntária. E você pode recusar-se a participar ou parar a qualquer momento da pesquisa.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para o esclarecimento de eventuais dúvidas.

A principal investigadora é Andréa da Nóbrega Cirino Nogueira, que pode ser encontrada na Rua Bento Albuquerque, 2500 ap. 708. Cocó. - CEP: 60 192-050 - Fortaleza, CE. Tel.: (85) 987730239.

“Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUWC – Rua Capitão Francisco Pedro, 1290, Rodolfo Teófilo; fone: (85) 3366-8589 – E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br”

Caso você se sinta suficientemente informado a respeito das informações que leu ou que foram lidas para você sobre os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes e que sua participação é voluntária, que não há remuneração para participar do estudo e se você concordar em participar solicitamos que assine no espaço abaixo.

Assinatura do paciente/representante legal Data / /

Assinatura da testemunha Data / /

Assinatura do responsável pelo estudo Data / /

APÊNDICE B - FICHA DE AVALIAÇÃO FISIOTERAPÊUTICA

1. IDENTIFICAÇÃO

Data de Avaliação: ___/___/___

Prontuário: _____

Nome: _____

Data de Nascimento: ___/___/___ Idade: ___ anos Gênero: M () F ()

RG _____ CPF _____ Naturalidade: _____

Etnia _____ Escolaridade: _____

Profissão: _____ E-mail _____

Telefone: Res: (____) _____ Celular: (____) _____

Endereço: _____

CEP: _____ Cidade/estado: _____

Data do diagnóstico: _____

2. ANAMNESE

2.1) QP:

2.2) HDP:

2.3) HDA:

2.4) Medicamentos em uso:

2.5) Pais consanguíneos: () não () sim. Qual parentesco? _____

2.6) Problemas graves ou similares na família: () não () sim. Quais: _____

2.7) Tratamentos Realizados Anteriormente:

() Fisioterapia Motora () Fisioterapia Respiratória () Hidroterapia () Fonoaudiologia ()

Terapia Ocupacional () Nutrição () Psicologia

() Outro, qual? _____

Há quanto tempo realiza o tratamento? _____

Qual a frequência? Dias da semana _____

Tempo de terapia _____

2.8) Tratamentos Realizados Atualmente:

() Fisioterapia Motora () Fisioterapia Respiratória () Hidroterapia () Fonoaudiologia ()
Terapia Ocupacional () Nutrição () Psicologia () Outro, qual? _____

Há quanto tempo realiza o tratamento? _____

Qual a frequência? Dias da semana _____

Tempo de terapia _____

3. EXAME FÍSICO

3.1) Tônus

() Normal () Hipotonia () Hipertonia Espástica, onde? _____ (circular abaixo)

0. Tônus muscular normal.

1. Hipertonia leve. Aumento do tônus muscular com restrição do movimento passivo de extremidade e mínima resistência em menos da metade de seu arco de movimento.

2. Hipertonia moderada. Aumento de tônus muscular durante a maior parte do arco de movimento, mas pode se movimentar passivamente a parte afetada com facilidade.

3. Hipertonia intensa. Aumento proeminente do tônus muscular, com dificuldade para efetuar movimentos passivos.

4. Hipertonia extrema. A parte afetada permanece rígida, tanto para a flexão como para extensão.

Fonte: Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. Practitioner.1964;192:540-542.

3.2) Trofismo

A) Normal B) Atrofia C) Hipertrofia D) Hipotrofia

() MSD () MSE () MID () MIE

3.3) ADM (passiva)

(N) Normal (D) Diminuído (F) Frouxidão articular

Ombro: Flexão () Extensão () Abdução () Adução () R. Interna

Cotovelo: Flexão () Extensão ()

Punho: Flexão () Extensão () D. ulnar () D. radial ()

Mãos: Flex. dedos () Ext. dedos () Add. dedos () Abd. dedos ()

Quadril: Flexão () R.Externa () R.Interna ()

Joelho: Flexão () Extensão ()

Pé: Dorsiflexão () Extensão () Abdução () Adução () R. Interna

() Extensão () Flexão Plantar ()

3.4) Força Muscular (0 a 5)

FM	D	E	FM	D	E	FM	D	E
Flexão do pescoço			COTOVELO			QUADRIL		
Ext. do pescoço			Flexão			Flexão		
TRONCO			Extensão			Extensão		
Flexão			ANTEBRAÇO			JOELHO		
Extensão			Pronação			Flexão		
OMBRO			Supinação			Extensão		
Flexão			PUNHO			TORNOZELO		
Extensão			Flexão			Dorsiflexão		
Adução			Extensão			Flexão Plantar		
Abdução			MÃOS			PÉS		
Rotação Interna			Flexão dos dedos			Flexão dos artelhos		
Rotação Externa			Extensão dos dedos			Extens. dos artelhos		
			Abdução do polegar					

Escala Medical Research Council (MRC) modificada por Daniels & Worthingham. Daniels L., Worthingham C. Muscle Testing: Techniques of manual examination. 5 TMed. Philadelphia, PA:WB Saunders Co 1986

3.5) Queixas musculares

Queixas	MSD prox.	MSD dist.	MSE prox.	MSE dist.	MID prox.	MID Dist	MIE prox.	MIE dist.
Fraqueza								
Fasciculação								
Câimbra								

3.6) Retrações Musculares/Deformidades

Grupos Musculares	D	E
Flexores do ombro		
Flexores do cotovelo		
Flexores do punho		
Flexores dos dedos da mão		
Flexores do quadril		
Flexores do joelho		
Flexores do tornozelo		
Flexores dos dedos do pé		

3.7) Marcha

() Independente () s/ alteração () Espástica () Claudicante

Festinante Tesoura Atáxica Anserina Outra: _____

Alterações:

Se não possui, com qual idade perdeu _____

Faz uso de meios auxiliares? Não Sim, qual? _____

1 bengala 2 bengalas bengala 4pt. andador muleta canadense muleta axial

órteses tutores outro _____

Cadeirante manual motorizado adaptada com apoio de cabeça

3.8) Equilíbrio (Pontuação 0-4)

a. Sentado para em pé _____

b. Em pé sem apoio _____

c. Sentado sem apoio _____

d. Em pé para sentado _____

e. Transferências _____

f. Em pé com os olhos fechados _____

g. Em pé com os pés juntos _____

h. Reclinar à frente com os braços estendidos _____

i. Apanhar objeto do chão _____

j. Virando-se para olhar para trás _____

k. Girando 360 graus _____

l. Colocar os pés alternadamente sobre um banco _____

m. Em pé com um pé em frente ao outro _____

n. Em pé apoiado em um dos pés _____

TOTAL: _____

Fonte: Wood-Dauphinee S, Berg K, Bravo G, Williams JI: The Balance Scale: Responding to clinically meaningful changes. Canadian Journal of Rehabilitation 10: 35-50,1997.

3.9) Sinal De Gowers

Ausente Presente, quando apareceu? _____

3.10) Coordenação Motora

Index-index: Realiza Não realiza

Index-nariz: Realiza Não realiza

Calcanhar-jelho: Realiza Não realiza

3.11) Sensibilidade Superficial

Preservada Alterada, onde? _____

3.12) Dor

() Não () Sim, onde? _____

Qual o grau? _____ (de acordo com a tabela abaixo)

3.13) Curvaturas da coluna vertebral

() Normais () Hiper cifose torácica () Hiperlordose lombar () Retificação torácica

() Retificação lombar () Escoliose

3.14) Complicações associadas

	SIM	NÃO
Escápula alada		
Pseudo hipertrofia do tríceps sural		
Sub-luxação de ombro		
Sub- luxação de quadril		
Hiperextensão de joelho		

4. TABELA DOS SINTOMAS DA HIPOVENTILAÇÃO PULMONAR (por ordem de frequência)

	SIM	NÃO
Fadiga		
Falta de ar		
Cefaleia matinal ou contínua		
Sonolência durante o dia e episódios frequentes de sono		
Despertar durante o sono com falta de ar ou taquicardia		
Dificuldade para deglutir		
Dificuldade de concentração		
Pesadelos frequentes		
Pesadelos com dificuldade respiratória		
Sintomas e sinais de insuficiência cardíaca devido ao comprometimento respiratório		
Edema de MMII		
Irritabilidade, ansiedade		
Despertar frequente durante o sono para urinar		
Função intelectual prejudicada		
Diminuição do rendimento escolar		
Depressão		
Perda excessiva de peso		
Dores musculares		
Comprometimento da memória		
Falta de controle das secreções de via aéreas		
Obesidade		

5. ATIVIDADES DE VIDA DIÁRIA

AVD's		
Alimentação		
Higiene		
Vestuário		
Locomoção Independente		
Locomoção com assistência		
Locomoção com assistência total		

Fonte: Bach JR. Evolução Natural. In: Guia de exames e tratamento das doenças neuromusculares. São Paulo: Santos. 2004. p 12.

6. ORIENTAÇÕES FISIOTERAPÊUTICAS

- Alongamentos
- Posicionamentos
- Conservação de energia
- Marcha
- Indica. apoio anti equino
- Indic. colar cervical
- Bengala
- Outros Exercícios domiciliares Passivos Ativos
- Ativo assistido: _____

APÊNDICE C - REGISTRO DA MANOMETRIA GASTROESOFÁGICA DE ALTA RESOLUÇÃO

PACIENTE _____ DATA ___ / ___ / _____

SENTADO

RESPIRAÇÃO CALMA							
Pes basal	Pes insp	delta Pes	Pga basal	Pga insp	delta Pga	Δ Pdi	média Δ Pdi
HIPERVENTILAÇÃO VOLUNTÁRIA							
Pes basal	Pes insp	delta Pes	Pga basal	Pga insp	delta Pga	Δ Pdi	média Δ Pdi

Obs

DEITADO

RESPIRAÇÃO CALMA							
Pes basal	Pes insp	delta Pes	Pga basal	Pga insp	delta Pga	Δ Pdi	média Δ Pdi

HIPERVENTILAÇÃO VOLUNTÁRIA							
Pes basal	Pes insp	delta Pes	Pga basal	Pga insp	delta Pga	Δ Pdi	média Δ Pdi

Obs

APÊNDICE D - FORMULÁRIO DE CLASSIFICAÇÃO BASEADO NA CIF

INFORMAÇÕES DO PACIENTE												
FUNÇÕES DO CORPO												
Funções fisiológicas dos sistemas corporais (incluindo funções psicológicas) Quanto prejuízo a pessoa tem em ...						Nenhuma deficiência	Deficiência ligeira	Deficiência moderada	Deficiência grave	Deficiência completa	Não especificada	Não especificada
						0	1	2	3	4	8	9
b440	Funções da respiração	<input type="checkbox"/>										
	<p>Funções de inalação de ar nos pulmões, troca de gases entre ar e sangue e exalação de ar. Inclusões: funções da frequência respiratória, ritmo e profundidade; Deficiências tais como apneia, hiperventilação, respiração irregular, respiração paradoxal e broncoespasmo. Exclusões: funções musculares respiratórias (b445); Funções respiratórias adicionais (b450); Funções de tolerância ao exercício (b455) Fontes de informação: HDA () Questionário () Avaliação clínica () Exames Descrição do problema:</p>											
						0	1	2	3	4	8	9
b450	Funções respiratórias adicionais	<input type="checkbox"/>										
	<p>Funções adicionais relacionadas à respiração, como tosse, espirros e bocejo. Inclusões: funções de sopro, assobios e respiração bucal Fontes de informação: HDA () Questionário () Avaliação clínica () Exames Descrição do problema:</p>											
						0	1	2	3	4	8	9
b455	Funções de tolerância ao exercício	<input type="checkbox"/>										
	<p>Funções relacionadas com a capacidade respiratória e cardiovascular, conforme necessário para o esforço físico duradouro. Inclusões: funções de resistência física, capacidade aeróbia, resistência e fatigabilidade. Exclusões: funções do sistema cardiovascular (b410-b429); Funções do sistema hematológico (b430); Funções respiratórias (b440); Funções musculares respiratórias (b445); Funções respiratórias adicionais (b450) Fontes de informação: HDA () Questionário () Avaliação clínica () Exames Descrição do problema:</p>											
						0	1	2	3	4	8	9
b134	Funções do sono	<input type="checkbox"/>										
	<p>Funções mentais gerais do desengajamento físico, mental e periódico, reversível e seletivo, do imediato Ambiente acompanhado de alterações fisiológicas características. Inclusões: funções da quantidade de sono, e início, manutenção e qualidade do sono; Funções que envolvem o ciclo do sono, insônia, hipersonia e narcolepsia (hipersonolência de sono). Fontes de informação: HDA () Questionário () Avaliação clínica () Exames Descrição do problema:</p>											

Funções de eliminação de resíduos e de alimentos não digeridos como fezes e funções relacionadas. Inclusões: funções de eliminação, consistência fecal, frequência de defecação; Continência fecal, flatulência; Deficiências tais como constipação, diarreia, fezes aquosas e incompetência do esfíncter anal ou incontinência											
Exclusões: funções digestivas (b515); Funções de assimilação (b520); Sensações associadas ao sistema digestivo (b535)											
Fontes de informação: HDA () Questionário () Avaliação clínica () Exames											
Descrição do problema:											
ESTRUTURAS DO CORPO											
Partes anatómicas do corpo, tais como órgãos, membros e seus componentes Quanto prejuízo a pessoa tem na ...		Nenhuma deficiência	Deficiência ligeira	Deficiência moderada	Deficiência grave	Deficiência completa	Não especificada	Não especificada			
		0	1	2	3	4	8	9			
s430 Estrutura do sistema respiratório		<input type="checkbox"/>									
			1	2	3	4	5	6	7	8	9
		Natureza*									
		Localização**									
* 0 = nenhuma alteração na estrutura, 1 = ausência total, 2 = ausência parcial, 3 = parte adicional, 4 = dimensão aberrante, 5 = descontinuidade, 6 = posição divergente, 7 = alterações qualitativas na estrutura, 8 = não especificado, 9 = não aplicável											
** 0 = mais de uma região, 1 = direita, 2 = esquerda, 3 = ambos os lados, 4 = frente, 5 = costas, 6 = proximal, 7 = distal, 8 = não especificado, 9 = não aplicável											
Fontes de informação: HDA () Questionário () Avaliação clínica () Exames											
Descrição do problema:											
		0	1	2	3	4	8	9			
s710 Estrutura da região da cabeça e pescoço		<input type="checkbox"/>									
			1	2	3	4	5	6	7	8	9
		Natureza*									
		Localização**									
* 0 = nenhuma alteração na estrutura, 1 = ausência total, 2 = ausência parcial, 3 = parte adicional, 4 = dimensão aberrante, 5 = descontinuidade, 6 = posição divergente, 7 = alterações qualitativas na estrutura, 8 = não especificado, 9 = não aplicável											
** 0 = mais de uma região, 1 = direita, 2 = esquerda, 3 = ambos os lados, 4 = frente, 5 = costas, 6 = proximal, 7 = distal, 8 = não especificado, 9 = não aplicável											
Fontes de informação: HDA () Questionário () Avaliação clínica () Exames											
Descrição do problema:											

		0	1	2	3	4	8	9			
s730	Estrutura da extremidade superior	<input type="checkbox"/>									
			1	2	3	4	5	6	7	8	9
		Natureza*									
		Localização**									
	<p>* 0 = nenhuma alteração na estrutura, 1 = ausência total, 2 = ausência parcial, 3 = parte adicional, 4 = dimensão aberrante, 5 = descontinuidade, 6 = posição divergente, 7 = alterações qualitativas na estrutura, 8 = não especificado, 9 = não aplicável</p> <p>** 0 = mais de uma região, 1 = direita, 2 = esquerda, 3 = ambos os lados, 4 = frente, 5 = costas, 6 = proximal, 7 = distal, 8 = não especificado, 9 = não aplicável</p>										
	Fontes de informação: HDA () Questionário () Avaliação clínica () Exames										
	Descrição do problema:										
		0	1	2	3	4	8	9			
s740	Estrutura da região pélvica	<input type="checkbox"/>									
			1	2	3	4	5	6	7	8	9
		Natureza*									
		Localização**									
	<p>* 0 = nenhuma alteração na estrutura, 1 = ausência total, 2 = ausência parcial, 3 = parte adicional, 4 = dimensão aberrante, 5 = descontinuidade, 6 = posição divergente, 7 = alterações qualitativas na estrutura, 8 = não especificado, 9 = não aplicável</p> <p>** 0 = mais de uma região, 1 = direita, 2 = esquerda, 3 = ambos os lados, 4 = frente, 5 = costas, 6 = proximal, 7 = distal, 8 = não especificado, 9 = não aplicável</p>										
	Fontes de informação: HDA () Questionário () Avaliação clínica () Exames										
	Descrição do problema:										
		0	1	2	3	4	8	9			
s760	Estrutura do tronco	<input type="checkbox"/>									
			1	2	3	4	5	6	7	8	9
		Natureza*									
		Localização**									
	<p>* 0 = nenhuma alteração na estrutura, 1 = ausência total, 2 = ausência parcial, 3 = parte adicional, 4 = dimensão aberrante, 5 = descontinuidade, 6 = posição divergente, 7 = alterações qualitativas na estrutura, 8 = não especificado, 9 = não aplicável</p> <p>** 0 = mais de uma região, 1 = direita, 2 = esquerda, 3 = ambos os lados, 4 = frente, 5 = costas, 6 = proximal, 7 = distal, 8 = não especificado, 9 = não aplicável</p>										
	Fontes de informação: HDA () Questionário () Avaliação clínica () Exames										
	Descrição do problema:										

ATIVIDADES E PARTICIPAÇÃO		Nenhuma deficiência	Deficiência ligeira	Deficiência moderada	Deficiência grave	Deficiência completa	Não especificada	Não especificada
Execução de uma tarefa ou ação por um indivíduo e envolvimento em uma situação de vida Quanta dificuldade tem a pessoa na ... P = desempenho de ... C = capacidade em ...		0	1	2	3	4	8	9
d230	Executar a rotina diária P	<input type="checkbox"/>						
	C	<input type="checkbox"/>						
Realizar ações simples ou complexas e coordenadas para planejar, gerenciar e completar os requisitos de procedimentos ou deveres cotidianos, como o tempo de orçamentação e planejamento de atividades separadas ao longo do dia. Inclusões: gerenciar e completar a rotina diária; Gerenciar seu próprio nível de atividade								
Fontes de informação: HDA () Questionário () Avaliação clínica () Exames								
Descrição do problema:								
		0	1	2	3	4	8	9
d450	Andar P	<input type="checkbox"/>						
	C	<input type="checkbox"/>						
Movendo-se ao longo de uma superfície a pé, passo a passo, de modo que um pé está sempre no chão, como quando passeia, passear, andando para a frente, para trás ou para os lados. Inclusões: caminhar distâncias curtas ou longas; Andar em diferentes superfícies; Andar em torno de obstáculos								
Fontes de informação: HDA () Questionário () Avaliação clínica () Exames								
Descrição do problema:								
		0	1	2	3	4	8	9
d455	Movendo-se em torno de P	<input type="checkbox"/>						
	C	<input type="checkbox"/>						
Movendo todo o corpo de um lugar para outro por outros meios além de caminhar, como escalar sobre uma rocha ou correr, descer uma rua, pular, correr, saltar, dar cambalhotas ou correr em torno de obstáculos. Inclusões: rastejar, escalar, correr, pular e nadar								
Fontes de informação: HDA () Questionário () Avaliação clínica () Exames								
Descrição do problema:								

		0	1	2	3	4	8	9
d640	Fazendo serviço de casa P	<input type="checkbox"/>						
	C	<input type="checkbox"/>						
<p>Gerenciar uma casa limpando a casa, lavando roupas, usando eletrodomésticos, armazenando alimentos e lixo, tais como varrer, esfregar, lavar; Recolha e eliminação de resíduos domésticos lixo; arrumar quartos, armários e gavetas; Coleta, lavagem, secagem, dobrar e passar roupa; Limpeza de calçado;</p> <p>Utilização de vassouras, escovas e aspiradores de pó; usando máquinas de lavar roupa, secadores e ferros.</p> <p>Inclusões: lavagem e secagem de roupas e vestuário; Limpeza de área de cozinha e utensílios; Limpeza sala de estar; Usando casa</p> <p>Armazenar as necessidades diárias e eliminar o lixo</p> <p>Fontes de informação: HDA () Questionário () Avaliação clínica () Exames</p> <p>Descrição do problema:</p>								
	C	<input type="checkbox"/>						
d410	Mudando a posição básica do corpo P	<input type="checkbox"/>						
	C	<input type="checkbox"/>						
<p>Entrando e saindo de uma posição corporal e movendo-se de um local para outro, como levantar-se de uma cadeira, ajoelamento.</p> <p>Inclusões: mudar a posição do corpo de deitado, de agachar ou de se ajoelhar, sentado ou de pé, dobrando e deslocando o Centro de gravidade do corpo</p> <p>Fontes de informação: HDA () Questionário () Avaliação clínica () Exames</p> <p>Descrição do problema:</p>								
d430	Levantamento e transporte de objetos P	<input type="checkbox"/>						
	C	<input type="checkbox"/>						
<p>Levantando um objeto ou levando algo de um lugar para outro, como quando levantar uma xícara ou carregar uma criança de um espaço para outro.</p> <p>Inclusões: levantamento, transporte nas mãos ou braços, ou sobre ombros, quadril, costas ou cabeça; colocando para baixo</p> <p>Fontes de informação: HDA () Questionário () Avaliação clínica () Exames</p> <p>Descrição do problema:</p>								
d465	Movendo-se usando equipamentos P	<input type="checkbox"/>						
	C	<input type="checkbox"/>						
<p>Movendo todo o corpo de um lugar para outro, em qualquer superfície ou espaço, usando dispositivos específicos projetados para facilitar a movimentação</p> <p>Ou criar outras maneiras de se movimentar, como com patins, esquis ou equipamento de mergulho, ou</p> <p>Cadeira de rodas ou um andador.</p> <p>Fontes de informação: HDA () Questionário () Avaliação clínica () Exames</p> <p>Descrição do problema:</p>								

		0	1	2	3	4	8	9				
d770	Relacionamentos íntimos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
	C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Criar e manter relações estreitas ou românticas entre indivíduos, como marido e mulher, amantes ou Parceiros.												
Inclusões: relações românticas, conjugais e sexuais												
Fontes de informação: HDA () Questionário () Avaliação clínica () Exames												
Descrição do problema:												
FATORES AMBIENTAIS												
Constituem o ambiente físico, social e atitudinal no qual as pessoas vivem e conduzem suas vidas.												
Quanto de um facilitador ou barreira a pessoa experimenta em relação a ...												
Também pode-se classificar fatores ambientais como um facilitador e uma barreira se aplicável.												
		Facilitador completo	Facilitador grave	Facilitador moderado	Facilitador suave	Sem facilitador / barreira	Barreira suave	Barreira moderada	Barreira substancial	Barreira completa	Não especificado	Não aplicável
		+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9
e110	Produtos ou substâncias para consumo pessoal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Qualquer objecto ou substância natural ou de origem humana recolhida, transformada ou fabricada para ingestão.												
Inclusões: alimentos, bebidas e drogas												
Fontes de informação: HDA () Questionário () Avaliação clínica () Exames												
Descrição do problema:												
		+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	8	9
e115	Produtos e tecnologia para uso pessoal na vida diária	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Os equipamentos, produtos e tecnologias utilizados pelas pessoas nas actividades diárias, incluindo as adaptadas ou especialmente concebidas,												
Localizados dentro, sobre ou perto da pessoa que os usa.												
Inclusões: produtos gerais e de assistência e tecnologia para uso pessoal												
Fontes de informação: HDA () Questionário () Avaliação clínica () Exames												
Descrição do problema:												

APÊNDICE E – FICHA DO TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS

NOME:

PRONTUÁRIO

IDADE: _____ **PESO:** _____ **ALTURA:** _____ **IMC:** _____

DISTÂNCIA PREVISTA	$511 + \text{altura}^2 (\text{cm}) \times 0,0066 - \text{idade}^2 (\text{anos}) \times 0,030 - \text{IMC}^2 (\text{kg/m}^2) \times 0,068$
LIMITE INFERIOR	81% do valor previsto
FC máx	$220 - \text{idade} (\text{anos})$

Data ___ / ___ / _____

Distância prevista _____ Limite inferior _____ FC máx _____

	FC	SpO ₂	f	PA	BORG	
					Dispneia	MMII
Repouso						
3 min						
6 min						
5 min (rec)						

Distância percorrida _____ Voltas _____

Parou ou fez pausa antes dos seis minutos? Sim () Não ()

Tempo	FC	SpO ₂	f	PA	BORG	
					Dispneia	MMII

Utilizou oxigênio? Sim () Não () Quanto? _____ L/min

Sintomas durante o teste? Sim () Não () Qual? _____

Sintomas ao final do teste? Sim () Não () Qual? _____

Observações:

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO APROVADO

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
WALTER CANTÍDIO - HUWC /
UFC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ALTERAÇÕES CLÍNICO FUNCIONAIS E CARDIORRESPIRATÓRIAS NA FORMA TARDIA DA DOENÇA DE POMPE

Pesquisador: ANDRÉA DA NÓBREGA CIRINO NOGUEIRA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 61168716.2.0000.5045

Instituição Proponente: Hospital Universitário Walter Cantídio/ Universidade Federal do

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.857.794

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de doutorado apresentado pela fisioterapeuta Andréa da Nóbrega Cirino Nogueira e orientado pelo médico pneumologista Marcelo Alcântara Holanda. É um estudo de coorte, descritivo e observacional que será realizado no ambulatório de pneumologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (HUWC/UFC) no período de novembro de 2016 a dezembro de 2017. A amostra será formada pelos únicos cinco pacientes portadores de Doença de Pompe de início tardio do Estado do Ceará, de ambos os gêneros. Serão excluídos da amostra os pacientes portadores de miopatias metabólicas, miopatias inflamatórias, distrofias musculares, miopatias congênitas, doença do neurônio motor ou da placa neuromuscular.

Nos pacientes selecionados será realizada uma avaliação inicial de aferição da altura, cálculo do IMC, investigação sobre as medicações em uso, pressão arterial, frequência cardíaca, saturação de oxigênio e ausculta pulmonar. Posteriormente serão realizadas as avaliações que fazem uso de equipamentos: ecocardiograma, eletrocardiograma, espirometria, manometria esofágica de alta resolução, manovacuometria, polissonografia, radiografia de tórax, ressonância magnética do corpo inteiro, teste de caminhada de seis minutos, tomografia de impedância elétrica e ultrassonografia diafragmática. Além disso, serão utilizadas a escala visual analógica de

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1250
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-370
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8613 Fax: (85)3281-4961 E-mail: cep@huwc.ufc.br

Continuação do Parecer: 1.867.794

mensuração da de dispneia, a escala modificada de Borg e escala de sonolência de Epworth e o questionário de qualidade de vida (SF36). O O orçamento é de R\$ 789 reais. Os dados do estudo serão digitados no Excel e analisados através do STATA™, versão 10.0.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral: descrever as alterações clínico-funcionais e cardiorrespiratórias nos pacientes diagnosticados com Doença de Pompe de início tardio no estado do Ceará.

Objetivos Específicos: comparar as alterações clínico-funcionais e cardiorrespiratórias nos pacientes diagnosticados com Doença de Pompe de início tardio no estado do Ceará; documentar e analisar a avaliação clínico-funcional com a terapia de reposição enzimática; avaliar e analisar a evolução da qualidade de vida ao longo de dois anos de follow up; comparar esses achados com a literatura.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora aborda:

O presente estudo apresenta riscos relacionados à realização dos exames de rotina, tais como: o eletrocardiograma pode causar desconforto pelo gel (sensação fria e melada) e a pele pode ficar avermelhada no local onde são grudadas as peças de borracha; o ecocardiograma pode causar desconforto pelo gel (sensação fria e melada); o ralo X de tórax poderá provocar falta de ar pelo movimento de encher o peito de ar e prender o ar durante o exame; a espirometria poderá causar sensação de tontura ; na realização da Polissonografia pode ocorrer de o paciente se sentir desconfortável por ter que dormir monitorado no hospital; na realização do Teste de Caminhada de Seis Minutos existe um risco mínimo de sensação de cansaço, dor nos músculos, tontura e falta de ar; a manovacumetria pode provocar dor de cabeça e tontura passageira; a Tomografia de Impedância Elétrica pode causar um pouco de desconforto pela cola dos eletrodos; a Ressonância Magnética pode causar desconforto pelo barulho da máquina e também, por ter que ficar parado e fechado no local durante o exame; a ultrassonografia do diafragma pode causar desconforto pelo gel (sensação fria e melada); e a Manometria Esofágica pode provocar sensação de náusea e dor durante a passagem da sonda. Benefícios: Os participantes se beneficiarão desse estudo, pois serão realizados exames que diagnosticarão parâmetros relacionados à progressão da doença e à resposta terapêutica.

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290
Bairro: Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-370
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8613 **Fax:** (85)3281-4961 **E-mail:** cephuwo@huwc.ufc.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
WALTER CANTÍDIO - HUWC /
UFC



Continuação do Parecer: 1.867.794

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa exequível.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos apresentados e adequados: Folha de Rosto, Termo de Fiel Depositário, Termo de Compromisso de utilização dos prontuários, currículo dos pesquisadores, Termo de anuência do departamento de Medicina Clínica, gastroenterologia, cardiologia, pneumologia e radiologia; declaração de concordância dos pesquisadores, orçamento no valor de 789 reais, TCLE e Instrumentos de pesquisa.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Tendo atendido as pendências postas por este CEP, o projeto se encontra adequado do ponto de vista ético.

Considerações Finais a critério do CEP:

A pesquisadora deverá apresentar relatórios parciais e final a este CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_558668.pdf	07/12/2016 17:25:57		Acelto
Outros	Nota_de_esclarecimento_pendencias.docx	07/12/2016 13:48:55	ANDRÉA DA NOBREGA CIRINO NOGUEIRA	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CORRIGIDO.docx	07/12/2016 13:48:14	ANDRÉA DA NOBREGA CIRINO NOGUEIRA	Acelto
Outros	QUESTIONARIO_SF_36.docx	07/12/2016 12:30:24	ANDRÉA DA NOBREGA CIRINO NOGUEIRA	Acelto
Outros	Escala_de_Sonolencia_de_Epworth.docx	07/12/2016 12:27:41	ANDRÉA DA NOBREGA CIRINO NOGUEIRA	Acelto
Outros	ANEXO_2_ESCALA_VISUAL_ANALOGICA_EVÁ.docx	07/12/2016 12:26:45	ANDRÉA DA NOBREGA CIRINO NOGUEIRA	Acelto

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290
Bairro: RodolfoTeófilo CEP: 60.430-370
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8613 Fax: (85)3281-4961 E-mail: cephuwo@huwc.ufc.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
WALTER CANTÍDIO - HUWC /
UFC



Continuação do Parecer: 1.867.794

Outros	ESCALA_MODIFICADA_DE_BORG.docx	07/12/2016 12:26:05	ANDRÉA DA NOBREGA CIRINO NOGUEIRA	Acelto
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	14/10/2016 17:45:42	ANDRÉA DA NOBREGA CIRINO NOGUEIRA	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ELEMENTOS_PRE_TEXTUAIS_POMPE_AVALIACAO.doc	13/10/2016 18:58:40	ANDRÉA DA NOBREGA CIRINO NOGUEIRA	Acelto
Outros	FIEL_DEPOSITARIO_SAME_HUWC.pdf	13/10/2016 18:57:20	ANDRÉA DA NOBREGA CIRINO NOGUEIRA	Acelto
Outros	termo_de_compromisso_utilizacao_de_dados.pdf	13/10/2016 18:56:47	ANDRÉA DA NOBREGA CIRINO NOGUEIRA	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_POMPE_AVALIACAO.doc	13/10/2016 18:55:22	ANDRÉA DA NOBREGA CIRINO NOGUEIRA	Acelto
Outros	LATTES_MARCELO.pdf	13/10/2016 18:51:47	ANDRÉA DA NOBREGA CIRINO NOGUEIRA	Acelto
Outros	LATTES_ANDREA.pdf	13/10/2016 18:48:16	ANDRÉA DA NOBREGA CIRINO NOGUEIRA	Acelto
Outros	ANUENCIA_RADIOLOGIA.pdf	13/10/2016 18:47:39	ANDRÉA DA NOBREGA CIRINO NOGUEIRA	Acelto
Outros	ANUENCIA_DEP_MEDICINACLINICA.pdf	13/10/2016 18:44:32	ANDRÉA DA NOBREGA CIRINO NOGUEIRA	Acelto
Outros	ANUENCIA_GASTROENTEROLOGIA.pdf	13/10/2016 18:44:07	ANDRÉA DA NOBREGA CIRINO NOGUEIRA	Acelto
Outros	ANUENCIA_CARDIOLOGIA.pdf	13/10/2016 18:43:36	ANDRÉA DA NOBREGA CIRINO NOGUEIRA	Acelto
Outros	ANUENCIA_PNEUMOLOGIA.pdf	13/10/2016 18:43:18	ANDRÉA DA NOBREGA CIRINO NOGUEIRA	Acelto
Outros	CARTA_ENCAMINHAMENTO_CEP.pdf	13/10/2016 18:42:48	ANDRÉA DA NOBREGA CIRINO NOGUEIRA	Acelto
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_CONCORDANCIA_PESQUISADORES.pdf	13/10/2016 18:41:58	ANDRÉA DA NOBREGA CIRINO NOGUEIRA	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-370
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8613 Fax: (85)3281-4961 E-mail: cephuwo@huwc.ufc.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
WALTER CANTÍDIO - HUWC /
UFC



Continuação do Parecer: 1.867.794

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

FORTALEZA, 12 de Dezembro de 2016

Assinado por:
Maria de Fátima de Souza
(Coordenador)

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-370
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8613 Fax: (85)3281-4061 E-mail: cephuwo@huwc.ufc.br

ANEXO B - ESCALA DE DEPRESSÃO DE BECK

Nesse questionário existem grupos de alternativas. Por favor, leia cuidadosamente cada uma delas a seguir, selecione a afirmativa que melhor descreve como você se sentiu NA SEMANA QUE PASSOU, INCLUINDO O DIA DE HOJE. Desenhe um círculo em torno do número ao lado da afirmativa que foi selecionada. Se várias afirmativas no mesmo grupo lhe parecem aplicar-se igualmente bem, circule cada uma delas. Certifique-se que leu todas as alternativas de um grupo antes de fazer a escolha.

Paciente: _____

Data: ___ / ___ / _____

1. Humor

- 0) Não me sinto triste
- 1) Sinto-me triste
- 2) Sinto-me triste o tempo todo e não consigo sair disto
- 3) Estou tão triste e infeliz que não posso aguentar

2. Pessimismo

- 0) Não estou particularmente desencorajado (a) quanto ao futuro
- 1) Sinto-me desencorajado (a) quanto ao futuro
- 2) Sinto que não tenho nada por esperar
- 3) Sinto que o futuro é sem esperança e que as coisas não podem melhorar

3. Sensação de fracasso.

- 0) Não me sinto fracassado (a)
- 1) Sinto que falhei mais que o indivíduo médio
- 2) Quando olho para trás em minha vida, tudo o que vejo é uma porção de fracassos.
- 3) Sinto que sou um fracasso completo como pessoa

4. Insatisfação.

- 0) Otenho tanta satisfação com as coisas como antes
- 1) Não gosto das coisas da maneira como costumava gostar
- 2) Não consigo mais satisfação real em alguma coisa
- 3) Estou insatisfeito (a) ou entediado (a) com tudo

5. Sentimento de culpa.

- 0) Não me sinto particularmente culpado (a)

- 1) Sinto-me culpado (a) boa parte do tempo
 - 2) Sinto-me muito culpado (a) a maior parte do tempo
 - 3) Sinto-me culpado (a) o tempo todo
6. Sensação de punição.
- 0) Não sinto que esteja sendo punido (a)
 - 1) Sinto que posso ser punido (a)
 - 2) Sinto que estou sendo punido (a)
 - 3) Mereço estar sendo punido (a)
7. Auto-ódio.
- 0) Não me sinto desapontado (a) comigo mesmo (a)
 - 1) Sinto-me desapontado (a) comigo mesmo (a)
 - 2) Sinto-me aborrecido (a) comigo mesmo (a)
 - 3) Eu me odeio
8. Auto-acusação.
- 0) Não sinto que seja pior que qualquer outra pessoa
 - 1) Critico-me por minhas fraquezas ou erros
 - 2) Responsabilizo-me o tempo todo por minhas falhas
 - 3) Culpo-me por todas as coisas que acontecem
9. Desejo de autopunição.
- 0) Não tenho nenhum pensamento a respeito de me matar
 - 1) Tenho pensamentos sobre me matar, mas não os levaria adiante
 - 2) Gostaria de me matar
 - 3) Eu me mataria, se tivesse oportunidade
10. Crise de choro.
- 0) Não costumo chorar mais que o habitual
 - 1) Chora mais do que antes
 - 2) Atualmente choro o tempo todo
 - 3) Eu me mataria, se tivesse oportunidade
11. Irritabilidade.
- 0) Não me irrita mais agora que em qualquer outra época
 - 1) Fico molesto (a) ou irritado (a) mais facilmente que antes
 - 2) Atualmente sinto-me irritado (a) o tempo todo
 - 3) Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me
12. Isolamento social.

- 0) Não perdi o interesse nas outras pessoas
- 1) Interesse-me menos do que antes pelas outras pessoas
- 2) Perdi a maior parte de meu interesse nas outras pessoas
- 3) Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas

13. Indecisão.

- 0) Tomo decisões mais ou menos tão bem quanto em qualquer época
- 1) Adio minhas decisões mais que antes
- 2) Tenho maior dificuldade em tomar decisões que antes
- 3) Não consigo mais tomar decisão alguma

14. Imagem corporal.

- 0) Não sinto que minha aparência seja pior que antes
- 1) Preocupo-me por estar parecendo velho (a) ou sem atrativos
- 2) Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos
- 3) Considero-me feio (a)

15. Inibição no trabalho.

- 0) Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes
- 1) Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa
- 2) Tenho que me forçar muito até fazer qualquer coisa
- 3) Não consigo fazer nenhum trabalho

16. Distúrbio do sono.

- 0) Durmo tão bem quanto antes
- 1) Não durmo tão bem quanto antes
- 2) Acordo várias horas mais cedo que meu habitual e não consigo voltar a dormir
- 3) Não durmo

17. Fatigabilidade.

- 0) Não fico mais cansado (a) que de hábito
- 1) Fico cansado (a) com mais facilidade que antes
- 2) Sinto-me cansado (a) ao fazer quase qualquer coisa
- 3) Estou cansado demais para fazer qualquer coisa

18. Perda de apetite.

- 0) Meu apetite não está pior que de hábito
- 1) Meu apetite já não é tão bom quanto costumava ser
- 2) Meu apetite está muito pior agora

3) Não tenho mais nenhum apetite

19. Perda de peso

0) Não perdi muito peso, se é que perdi algum peso

1) Perdi mais de 2,5 Kg

2) Perdi mais de 5 Kg

3) Perdi mais de 7,5 Kg

4) Estou deliberadamente tentando perder peso: sim () não ()

20. Preocupações somáticas

0) Não me preocupo com minha saúde mais que antes

1) Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações de estômago ou prisão de ventre

2) Estou muito preocupado (a) com problemas físicos e é muito difícil pensar em outras coisas além disso

3) Estou tão preocupado (a) com meus problemas físicos que não consigo pensar em mais nada

21. Perda de libido

0) Não tenho notado qualquer mudança recente em meu interesse sexual

1) Estou menos interessado (a) em sexo que antes

2) Estou bem menos interessado em sexo ultimamente

3) Perdi completamente o interesse no sexo

Interpretação:

A Escala de Depressão de Beck é formada por vinte e um grupos de afirmativas, cada grupo contendo 4 classificações, apresentando valores de 0 a 3 (0 = nenhum, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = grave).

Sendo que: 0 - 11 = depressão mínima, 12 - 19 = depressão leve, 20 - 35 = depressão moderada, 36 - 63 = depressão grave (19)

ANEXO C - ESCALA DE EQUILÍBRIO DE BERG

Paciente: _____

DESCRIÇÃO DOS ITENS Pontuação (0-4)

1. Sentado para em pé _____
 2. Em pé sem apoio _____
 3. Sentado sem apoio _____
 4. Em pé para sentado _____
 5. Transferências _____
 6. Em pé com os olhos fechados _____
 7. Em pé com os pés juntos _____
 8. Reclinar à frente com os braços estendidos _____
 9. Apanhar objeto do chão _____
 10. Virando-se para olhar para trás _____
 11. Girando 360 graus _____
 12. Colocar os pés alternadamente sobre um banco _____
 13. Em pé com um pé em frente ao outro _____
 14. Em pé apoiado em um dos pés _____
- TOTAL _____

INSTRUÇÕES GERAIS

- Demonstre cada tarefa e/ou instrua o sujeito da maneira em que está escrito abaixo. Quando reportar a pontuação, registre a categoria da resposta de menor pontuação relacionada a cada item.
- Na maioria dos itens pede-se ao sujeito para manter uma dada posição por um tempo determinado. Progressivamente mais pontos são subtraídos caso o tempo ou a distância não sejam atingidos, caso o sujeito necessite de supervisão para a execução da tarefa, ou se o sujeito apoia-se num suporte externo ou recebe ajuda do examinador.
- É importante que se torne claro aos sujeitos que estes devem manter seus equilíbrios enquanto tentam executar a tarefa. A escolha de qual perna permanecerá como apoio e o alcance dos movimentos fica a cargo dos sujeitos. Julgamentos inadequados irão influenciar negativamente na performance e na pontuação.
- Os equipamentos necessários são um cronômetro (ou relógio comum com ponteiro dos segundos) e uma régua ou outro medidor de distância com fundos de escala de 5, 12,5 e 25cm. As cadeiras utilizadas durante os testes devem ser de altura razoável. Um degrau ou um banco (da altura de um degrau) pode ser utilizado para o item #12.

1. SENTADO PARA EM PÉ

INSTRUÇÕES: Por favor, fique de pé. Tente não usar suas mãos como suporte.

- 4 capaz de permanecer em pé sem o auxílio das mãos e estabilizar de maneira independente
- 3 capaz de permanecer em pé independentemente usando as mãos
- 2 capaz de permanecer em pé usando as mão após várias tentativas
- 1 necessidade de ajuda mínima para ficar em pé ou estabilizar
- 0 necessidade de moderada ou máxima assistência para permanecer em pé

2. EM PÉ SEM APOIO

- INSTRUÇÕES: Por favor, fique de pé por dois minutos sem se segurar em nada.

- 4 capaz de permanecer em pé com segurança por 2 minutos
- 3 capaz de permanecer em pé durante 2 minutos com supervisão
- 2 capaz de permanecer em pé durante 30 segundos sem suporte
- 1 necessidade de várias tentativas para permanecer 30 segundos sem suporte
- 0 incapaz de permanecer em pé por 30 segundos sem assistência

Se o sujeito é capaz de permanecer em pé por 2 minutos sem apoio, marque pontuação máxima na situação sentado sem suporte. Siga diretamente para o item #4.

3. SENTADO SEM SUPORTE PARA AS COSTAS MAS COM OS PÉS APOIADOS SOBRE O CHÃO OU SOBRE UM BANCO

- INSTRUÇÕES: Por favor, sente-se com os braços cruzados durante 2 minutos.

- 4 capaz de sentar com segurança por 2 minutos
- 3 capaz de sentar com por 2 minutos sob supervisão
- 2 capaz de sentar durante 30 segundos
- 1 capaz de sentar durante 10 segundos
- 0 incapaz de sentar sem suporte durante 10 segundos

4. EM PÉ PARA SENTADO

- INSTRUÇÕES: Por favor, sente-se.

- 4 senta com segurança com o mínimo uso das mão
- 3 controla descida utilizando as mãos
- 2 apóia a parte posterior das pernas na cadeira para controlar a descida
- 1 senta independentemente mas apresenta descida descontrolada
- 0 necessita de ajuda para sentar

5. TRANSFERÊNCIAS

- INSTRUÇÕES: Pedir ao sujeito para passar de uma cadeira com descanso de braços para outra sem descanso de braços (ou uma cama)

- 4 capaz de passar com segurança com o mínimo uso das mãos
- 3 capaz de passar com segurança com uso das mãos evidente
- 2 capaz de passar com pistas verbais e/ou supervisão
- 1 necessidade de assistência de uma pessoa
- 0 necessidade de assistência de duas pessoas ou supervisão para segurança

6. EM PÉ SEM SUPORTE COM OLHOS FECHADOS

- INSTRUÇÕES: Por favor, feche os olhos e permaneça parado por 10 segundos

- 4 capaz de permanecer em pé com segurança por 10 segundos
- 3 capaz de permanecer em pé com segurança por 10 segundos com supervisão
- 2 capaz de permanecer em pé durante 3 segundos
- 1 incapaz de manter os olhos fechados por 3 segundos mas permanecer em pé

() 0 necessidade de ajuda para evitar queda

7. EM PÉ SEM SUPORTE COM OS PÉS JUNTOS

- INSTRUÇÕES: Por favor, mantenha os pés juntos e permaneça em pé sem se segurar

() 4 capaz de permanecer em pé com os pés juntos independentemente com segurança por 1 minuto

() 3 capaz de permanecer em pé com os pés juntos independentemente com segurança por 1 minuto, com supervisão

() 2 capaz de permanecer em pé com os pés juntos independentemente e se manter por 30 segundos

() 1 necessidade de ajuda para manter a posição mas capaz de ficar em pé por 15 segundos com os pés juntos

() 0 necessidade de ajuda para manter a posição mas incapaz de se manter por 15 segundos

8. ALCANCE A FRENTE COM OS BRAÇOS EXTENDIDOS PERMANECENDO EM PÉ

- INSTRUÇÕES: Mantenha os braços estendidos a 90 graus. Estenda os dedos e tente alcançar a maior distância possível. (o examinador coloca uma régua no final dos dedos quando os braços estão a 90 graus. Os dedos não devem tocar a régua enquanto executam a tarefa. A medida registrada é a distância que os dedos conseguem alcançar enquanto o sujeito está na máxima inclinação para frente possível. Se possível, pedir ao sujeito que execute a tarefa com os dois braços para evitar rotação do tronco.)

() 4 capaz de alcançar com confiabilidade acima de 25cm (10 polegadas)

() 3 capaz de alcançar acima de 12,5cm (5 polegadas)

() 2 capaz de alcançar acima de 5cm (2 polegadas)

() 1 capaz de alcançar mas com necessidade de supervisão

() 0 perda de equilíbrio durante as tentativas / necessidade de suporte externo

9. APANHAR UM OBJETO DO CHÃO A PARTIR DA POSIÇÃO EM PÉ

- INSTRUÇÕES: Pegar um sapato/chinelo localizado a frente de seus pés

() 4 capaz de apanhar o chinelo facilmente e com segurança

() 3 capaz de apanhar o chinelo mas necessita supervisão

() 2 incapaz de apanhar o chinelo mas alcança 2-5cm (1-2 polegadas) do chinelo e manter o equilíbrio de maneira independente

() 1 incapaz de apanhar e necessita supervisão enquanto tenta

() 0 incapaz de tentar / necessita assistência para evitar perda de equilíbrio ou queda

10. EM PÉ, VIRAR E OLHAR PARA TRÁS SOBRE OS OMBROS DIREITO E ESQUERDO

- INSTRUÇÕES: Virar e olhar para trás sobre o ombro esquerdo. Repetir para o direito. O examinador pode pegar um objeto para olhar e colocá-lo atrás do sujeito para encorajá-lo a realizar o giro.

() 4 olha para trás por ambos os lados com mudança de peso adequada

() 3 olha para trás por ambos por apenas um dos lados, o outro lado mostra menor mudança de peso

() 2 apenas vira para os dois lados mas mantém o equilíbrio

() 1 necessita de supervisão ao virar

() 0 necessita assistência para evitar perda de equilíbrio ou queda

11. VIRAR EM 360 GRAUS

- INSTRUÇÕES: Virar completamente fazendo um círculo completo. Pausa. Fazer o mesmo na outra direção

- 4 capaz de virar 360 graus com segurança em 4 segundos ou menos
- 3 capaz de virar 360 graus com segurança para apenas um lado em 4 segundos ou menos
- 2 capaz de virar 360 graus com segurança mas lentamente
- 1 necessita de supervisão ou orientação verbal
- 0 necessita de assistência enquanto vira

12. COLOCAR PÉS ALTERNADOS SOBRE DEGRAU OU BANCO PERMANECENDO EM PÉ E SEM APOIO

- INSTRUÇÕES: Colocar cada pé alternadamente sobre o degrau/banco. Continuar até cada pé ter tocado o degrau/banco quatro vezes.

- 4 capaz de ficar em pé independentemente e com segurança e completar 8 passos em 20 segundos
- 3 capaz de ficar em pé independentemente e completar 8 passos em mais de 20 segundos
- 2 capaz de completar 4 passos sem ajuda mas com supervisão
- 1 capaz de completar mais de 2 passos necessitando de mínima assistência
- 0 necessita de assistência para prevenir queda / incapaz de tentar

13. PERMANECER EM PÉ SEM APOIO COM OUTRO PÉ A FRENTE

- INSTRUÇÕES: (DEMONSTRAR PARA O SUJEITO - Colocar um pé diretamente em frente do outro. Se você perceber que não pode colocar o pé diretamente na frente, tente dar um passo largo o suficiente para que o calcanhar de seu pé permaneça a frente do dedo de seu outro pé. (Para obter 3 pontos, o comprimento do passo poderá exceder o comprimento do outro pé e a largura da base de apoio pode se aproximar da posição normal de passo do sujeito).

- 4 capaz de posicionar o pé independentemente e manter por 30 segundos
- 3 capaz de posicionar o pé para frente do outro independentemente e manter por 30 segundos
- 2 capaz de dar um pequeno passo independentemente e manter por 30 segundos
- 1 necessidade de ajuda para dar o passo mas pode manter por 15 segundos
- 0 perda de equilíbrio enquanto dá o passo ou enquanto fica de pé

14. PERMANECER EM PÉ APOIADO EM UMA PERNA

- INSTRUÇÕES: Permaneça apoiado em uma perna o quanto você puder sem se apoiar

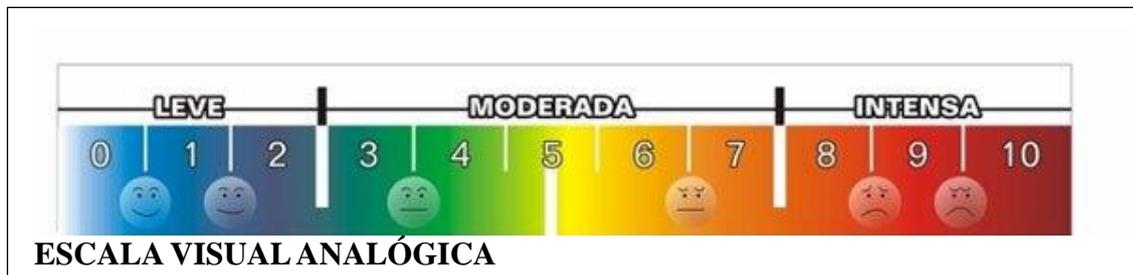
- 4 capaz de levantar a perna independentemente e manter por mais de 10 segundos
- 3 capaz de levantar a perna independentemente e manter entre 5 e 10 segundos
- 2 capaz de levantar a perna independentemente e manter por 3 segundos ou mais
- 1 tenta levantar a perna e é incapaz de manter 3 segundos, mas permanece em pé independentemente
- 0 incapaz de tentar ou precisa de assistência para evitar queda

PONTUAÇÃO TOTAL (máximo = 56)

Responsável: _____
 ____/____/____

Data:

ANEXO D - ESCALA VISUAL ANALÓGICA



ANEXO E - ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH (ESS-BR)

Qual é a probabilidade de você cochilar ou dormir nas seguintes situações?

Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você não tenha feito alguma destas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam.

Escolha o número mais aproximado para cada questão.

0	Nenhuma chance de cochilar
1	Pequena chance de cochilar
2	Moderada chance de cochilar
3	Alta chance de cochilar

Situações	Probabilidade de cochilar			
Sentado e lendo	0	1	2	3
Assistindo TV	0	1	2	3
Sentado em um lugar público (Ex.: Sala de espera, cinema, igreja)	0	1	2	3
Como passageiro (Ex.: trem, carro, ônibus andando 1 hora)	0	1	2	3
Deitando-se para descansar a tarde	0	1	2	3
Sentado e conversando com alguém	0	1	2	3
Sentado calmamente após o almoço (sem álcool)	0	1	2	3
Dirigindo um carro, enquanto para no trânsito por alguns minutos	0	1	2	3

ANEXO F – ESCALA MODIFICADA DE BORG

0	Nenhuma
0,5	Muito, muito leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Pouco acentuada
5	Acentuada
6	Forte
7	Forte
8	Muito forte
9	Bastante forte
10	Máxima

Fonte: GIFT; NARSAVAGE, 1998.