



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

NANCY DELMA SILVA VEGA CANJURA SOUSA

**SEGUIMENTO DE CINCO ANOS DO ENVOLVIMENTO DO SISTEMA
RESPIRATÓRIO EM PACIENTES COM DOENÇA DE POMPE DE INÍCIO
TARDIO EM TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA IRREGULAR NO
ESTADO DO CEARÁ**

FORTALEZA

2018

NANCY DELMA SILVA VEGA CANJURA SOUSA

**SEGUIMENTO DE CINCO ANOS DO ENVOLVIMENTO DO SISTEMA
RESPIRATÓRIO EM PACIENTES COM DOENÇA DE POMPE DE INÍCIO
TARDIO EM TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA IRREGULAR NO
ESTADO DO CEARÁ**

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

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Alcantara Holanda

FORTALEZA

2018

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)

S697s Sousa, Nancy Delma Silva Vega Canjura.
 SEGUIMENTO DE CINCO ANOS DO ENVOLVIMENTO DO SISTEMA RESPIRATÓRIO EM
 PACIENTES COM DOENÇA DE POMPE : DE INÍCIO TARDIO EM TERAPIA DE REPOSIÇÃO
 ENZIMÁTICA IRREGULAR NO ESTADO DO CEARÁ / Nancy Delma Silva Vega Canjura Sousa. – 2018.
 154 f. : il. color.

 Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
 Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2018.
 Orientação: Prof. Dr. Marcelo Alcantara Holanda.

 1. Doença de Pompe. 2. Doença do Depósito de Glicogênio tipo II. 3. Terapia de reposição enzimática. 4.
 Sistema respiratório. 5. Função pulmonar. I. Título.

CDD 610

NANCY DELMA SILVA VEGA CANJURA SOUSA

SEGUIMENTO DE CINCO ANOS DO ENVOLVIMENTO DO SISTEMA
RESPIRATÓRIO EM PACIENTES COM DOENÇA DE POMPE DE INÍCIO TARDIO EM
TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA IRREGULAR NO ESTADO DO CEARÁ

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

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA DE DISSERTAÇÃO

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

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

Prof. Dr. Mayron Faria de Oliveira
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

Prof. Dr. Pedro Braga Neto
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus acima de tudo.

À Nossa Sra pela proteção.

À minha família: meu esposo compreensivo Firmino pela valiosa ajuda em todos os momentos; minha filha Julie Maria pela força diária; meus pais Lúcia e Couto pela confiança e amparo; minha avó Beleu por suas poderosas orações, e aos meus irmãos Juan e Juanny pelo incentivo de sempre.

AGRADECIMENTOS

“Aqueles que passam por nós não vão sós. Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós” (Antoine de Saint- Exupery). Durante essa jornada do mestrado, recebi desafios que poderiam impedir de conceber esse valioso fruto: minha dissertação! Aprendi que nenhum empreendimento é realizado de forma fácil e sem esforço. Ao longo desse caminho construí boas obras e amadureci, sobretudo. Percebi que apesar do processo a que qualquer investigador está destinado parecer solitário, reúne contributos de várias pessoas. Desde o início, contei com a confiança e o apoio de algumas essenciais nesse processo. Aos colaboradores e incentivadores registro minha eterna e sincera gratidão, especialmente:

A Deus, fonte de paz, inspiração e sabedoria.

À Nossa Senhora, pela acolhida, serenidade e passar na frente das dificuldades.

À família que torce por mim mesmo distante... no Piauí.

Ao PROF. DR. MARCELO ALCANTARA HOLANDA, orientador dessa obra... dessa dissertação. Amigo em primeiro lugar. Agradeço a paciência, apoio, parceria, partilha do saber e as valiosas contribuições para os trabalhos que pude realizar. Acima de tudo, obrigada por continuar me permitindo estar nesta louca e prazerosa jornada. Por estimular o meu interesse pelo conhecimento e pela vida académica. Por despertar o que há de frutífero em mim, na ciência e na humanidade.

À ANDREA NÓBREGA CIRINO pela solidariedade, solicitude e por transformar um obstáculo em trampolim, fundamentais para a concretização desse importante projeto na minha vida.

Às amigas LUIZA GABRIELA DE CARVALHO GOMES FROTA e JULIANA ARCANJO LINO por acreditarem em mim, apoiar no momento de maior desespero, mostrar o melhor de ser multi (esposa, mãe, filha, fisioterapeuta, pós- graduanda...). Os dias no Resplab são leves na companhia valiosa e eterna de vocês. Meu profundo carinho. “Que a sorte sobre forte a favor de vocês”.

Às colegas do RESPLAB, RENATA DOS SANTOS VASCONCELOS e LIÉGINA MARINHO, pela acolhida, torcida e conselhos para contornar as dificuldades.

Aos funcionários do Serviço de Pneumologia 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 contribuição na análise dos dados.

ÀS PROF^{as}. DRA. EANES DELGADO BARROS PEREIRA e PROFA. DRA. ISMÊNIA DE CARVALHO BRASILEIRO pelas contribuições pontuadas na qualificação, que ajudaram a enriquecer e sedimentar essa dissertação.

Às secretárias do departamento de Ciências Médicas e de Cirurgia, RITA DE CÁSSIA DE ALMEIDA ANTUNES, MAGDA MARIA GOMES FONTENELE, pela presteza, em especial IVONE MARY FONTENELE DE SOUZA, por seu carinho, dedicação, atenção e disponibilidade durante o Mestrado.

À MARIA CLÁUDIA (CLAUDINHA da faxina) pela preocupação de cada dia.

E, especialmente, aos pacientes deste Estudo pela disponibilidade, solicitude e compreensão em todos os momentos.

Ao querido acolhedor Ceará... terra que aprendi a amar.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para este trabalho.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor,
mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou
o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o
que era antes”. (Marthin Luther King)

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Doença de Pompe (DP) conhecida também por doença de depósito de glicogênio tipo II é um distúrbio hereditário autossômico recessivo raro caracterizado por uma deficiência na enzima α -glucosidase ácida (AGA). Essa falha causa o acúmulo de glicogênio nos tecidos dos músculos esqueléticos e respiratório. Apresenta-se nas formas: infantil, juvenil e adulta (início tardio). Na Doença de Pompe de Início Tardio (DPIT) o diafragma e os músculos axiais paraespinhais são frequentemente envolvidos. A Terapia de Reposição Enzimática (TRE) é o único tratamento vigente no momento e pouco se conhece sobre as suas manifestações e resposta a essa terapia no Brasil. **OBJETIVOS:** Descrever uma série de casos de cinco pacientes com DPIT no Estado do Ceará ao longo de cinco anos de seguimento ambulatorial com os objetivos de: Caracterizar o envolvimento respiratório e motor à época do diagnóstico e sua evolução no período do estudo; Descrever e analisar o impacto de interrupções não programadas da TRE sobre o envolvimento respiratório e motor, analisando o comportamento das seguintes variáveis: parâmetros espirométricos - Capacidade Vital Forçada (CVF), Volume Expiratório Forçado no 1º Segundo (VEF1), Pico de Fluxo Expiratório (PFE), Índice de Tiffenau (VEF1/CVF); Pressões respiratórias máximas- Pressões Inspiratória e Expiratória Máximas (PI MAX e PE MAX); Função motora: forças Muscular Esquelética Global e Preensão Palmar, dispneia e tolerância ao exercício: Teste de Caminhada 6 Minutos (distância percorrida, saturação periférica de oxigênio, sensação de dispneia e fadiga nos MMII). E, avaliar a correlação de parâmetros da função pulmonar que se correlacionam com a disfunção diafragmática medida pela diferença percentual da CVF nas posições sentada e deitada. **MÉTODO:** Estudo de coorte, prospectivo, descritivo e observacional em humanos. O estudo foi realizado nos Laboratórios da Respiração da Faculdade de Medicina, e no Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará, no período de dezembro de 2012 a julho de 2018. 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 sexos. Foram realizadas 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), medida da pressão transdiafragmática (Pdi), evolução funcional (Teste de caminhada de seis minutos - TC6); com

acompanhamento ambulatorial e monitoramento da TRE dos pacientes. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa institucional e sob parecer nº 1.867.794.

RESULTADOS E CONCLUSÕES: A queixa clínica mais comum foi de fraqueza da musculatura dos membros inferiores seguida de dor muscular. Percebeu-se um déficit motor em especial dos músculos de membros inferiores e da musculatura axial dos cinco pacientes. O envolvimento respiratório da DPIT se mostrou variável, dependendo diretamente do tempo da doença. Os dois pacientes com maior comprometimento respiratório apresentavam clinicamente movimento respiratório paradoxal. O comprometimento da função diafragmática nesses casos se mostrou maior que o próprio envolvimento motor em dois dos cinco indivíduos e se associou à necessidade de ventilação não-invasiva (VNI) noturna. A TRE promoveu melhora ou estabilidade da evolução da CVF e de outros parâmetros espirométricos confirmando assim ser este o melhor parâmetro para avaliação e seguimento do envolvimento respiratório. A avaliação da força motora global pela escala da MRC demonstrou-se melhor para o seguimento da progressão da DPIT do que a medida da força de preensão palmar. Períodos de interrupções da TRE, sobretudo se prolongados, comprometeram a resposta ao tratamento, com recuperação funcional parcial ou total após retomada do mesmo. As pressões respiratórias máximas não variaram de forma correspondente às mudanças na CVF nem os parâmetros medidos no teste de caminhada de 6 minutos, sendo esses possivelmente menos úteis para avaliar a resposta à TRE do que a CVF medida nas posições sentada e deitada. A medida da diferença do PFE nas posições sentada e deitada tem correlação com a medida correspondente para a CVF, e pode ser objeto de estudo em trabalhos futuros.

Palavra Chave: Doença de Pompe; Doença do Depósito de Glicogênio tipo II; Terapia de reposição enzimática; Sistema respiratório; Função pulmonar

ABSTRACT

INTRODUCTION: Pompe disease (PD), also known as type II glycogen deposition disease, is a rare autosomal recessive hereditary disorder characterized by a deficiency in the enzyme α -glucosidase acid (AGA). This failure causes the accumulation of glycogen in tissues of the skeletal and respiratory muscles. It is presented in forms: infant, juvenile and adult (late onset). In late-onset Pompe disease (LOPD) the diaphragm and the paraspinal axial muscles are often involved. Enzyme Replacement Therapy (ERT) is the only current treatment. Little is known about pulmonary manifestations in PD in Brazil, contributing to the management difficulty in this population. **OBJECTIVES:** To describe a series of cases of five patients with LOPD in the state of Ceara during five years of outpatient follow-up with the objectives of: Characterizing the respiratory and motor involvement at the time of diagnosis and its evolution in the study period; To describe and analyze the impact of unprogrammed interruptions of ERT on respiratory and motor involvement by analyzing the behavior of the following variables: Spirometric parameters - Forced Vital Capacity (FVC), Forced Expiratory Volume in the 1st Second (FEV₁), Expiratory Flow Peak), Tiffenau Index (FEV₁/ FVC); Maximum respiratory pressures - Maximum Inspiratory and Expiratory Pressures (MIP and MEP); Motor function: Global Muscle Forces and Palmar Hold, dyspnea and exercise tolerance: Walk Test 6 Minutes (distance, peripheral oxygen saturation, dyspnea sensation and fatigue in the lower limbs). And, evaluate the correlation of pulmonary function parameters that correlate with diaphragmatic dysfunction measured by the percentage difference of FVC in the sitting and lying positions. **METHOD:** This was a prospective, descriptive and observational cohort study in humans. The study was carried out at Resplab and the Walter Cantídio University Hospital of the Federal University of Ceara from December 2012 to July 2018. The population was composed of five patients with a confirmed molecular diagnosis of LOPD with indication of ERT in the State of Ceara. Adult patients, older than 18 years, of both genders were included. The respiratory function (spirometry) and the maximum respiratory pressures were evaluated in the sitting and lying positions; chest X-ray; evaluation of the diaphragmatic thickness, through examination of MRI and high resolution chest computed tomography (HRCT), transdiaphragmatic pressure measurement (Pdi), functional evolution (six-minute walk test - 6MWT); with outpatient follow-up and monitoring of patients ERT. The study was approved by the Ethics Committee in Institutional Research and under opinion n° 1,867,794. **RESULTS AND CONCLUSIONS:** The most common clinical complaint was weakness of lower limb

muscles followed by muscle pain. A motor deficit was especially noticed in the muscles of the lower limbs and the axial musculature of the five patients. The respiratory involvement of the LOPD was variable, depending directly on the time of the disease. Two patients with the greatest respiratory compromise had a paradoxical respiratory movement. The impairment of diaphragmatic function in these cases was greater than the motor involvement itself in two of the five individuals and was associated with the need for noninvasive ventilation (NIV) at night. The ERT promoted improvement or stability of the evolution of FVC and other spirometric parameters confirming that this is the best parameter for evaluation and follow-up of respiratory involvement. The assessment of global motor strength by the MRC scale was shown to be better for the follow-up of LOPD progression than the measurement of palmar grip strength. Periods of ERT interruptions, especially if prolonged, compromised the response to treatment, with partial or total functional recovery after resumption of treatment. The maximum respiratory pressures did not vary correspondingly to the changes in FVC nor the parameters measured in the 6-minute walk test, which were possibly less useful for evaluating the ERT response than the FVC measured in the sitting and lying positions. The measurement of the difference in PEF in the sitting and lying positions correlates with the corresponding measure for FVC, and may be object of study in future studies.

Keywords: Pompe disease; Glycogen deposition disease; Enzyme replacement therapy; Respiratory system; Pulmonary function

LISTA DE FIGURAS

Figura 01	Padrão de herança autossômica recessiva	24
Figura 02	Fisiopatologia da doença de Pompe	27
Figura 03	Fraqueza muscular em adultos com doença de Pompe	29
Figura 04	Avaliação diagnóstica com a enzima AGA na Doença de Pompe.....	34
Figura 05	Músculos respiratórios	39
Figura 06	Dinamômetro hidráulico manual	51
Figura 07	Registro das pressões respiratórias máximas	53
Figura 08	Metodologia utilizada na avaliação da espessura do diafragma	54
Figura 09	Movimento de respiração paradoxal nos pacientes 4 e 5.....	65
Figura 10	Terapia de reposição enzimática (Myozyme [®]) nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará no período do estudo.....	67
Figura 11	Evolução da dinamometria na mão dominante (Kgf) na paciente 1 com DPIT no Estado do Ceará no período de estudo.....	69 70
Figura 12	Evolução da dinamometria na mão dominante (Kgf) na paciente 2 com DPIT no Estado do Ceará no período de estudo.....	70
Figura 13	Evolução da dinamometria na mão dominante (Kgf) na paciente 3 com DPIT no Estado do Ceará no período de estudo.....	71
Figura 14	Evolução da dinamometria na mão dominante (Kgf) na paciente 4 com DPIT no Estado do Ceará no período de estudo.....	71
Figura 15	Evolução da dinamometria na mão dominante (Kgf) na paciente 5 com DPIT no Estado do Ceará no período de estudo.....	72
Figura 16	Imagens de exames de radiografia de tórax da paciente 1.....	73
Figura 17	Imagem representativa de exame de RNM do tórax da paciente 1 com DPIT.....	74
Figura 18	Evoluções da Capacidade Vital Forçada (CVF) em litros, e do Pico de Fluxo Expiratório (PFE) em litros por segundo paciente 1 com DPIT	75

Figura 19	Evoluções do Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF_1) em litros e da relação VEF_1/CVF da paciente 1 com DPIT no Estado do Ceará.....	76
Figura 20	Evoluções da Pressão Inspiratória Máxima (PI MAX) e da Pressão Expiratória Máxima (PE MAX), em cmH_2O , da paciente 1 com DPIT no CE.	77
Figura 21	Evolução da $DTC6'$ na paciente 1 com DPIT no Estado do Ceará	78
Figura 22	Evolução da SpO_2 na paciente 1 com DPIT no Estado do Ceará	78
Figura 23	Evolução da sensação de dispneia (BORG) na paciente 1 com DPIT no CE.....	79
Figura 24	Evolução da sensação de cansaço MMII (BORG) paciente 1 com DPIT no CE....	80
Figura 25	Imagens de exames de radiografia de tórax da paciente 2	81
Figura 26	Imagem representativa de exame de RNM do tórax do paciente 2 com DPIT.....	82
Figura 27	Evoluções da Capacidade Vital Forçada (CVF) em litros, e do Pico de Fluxo Expiratório (PFE) em litros por segundo, na paciente 2 com DPIT CE.....	83
Figura 28	Evoluções do Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF_1) em litros e da relação VEF_1/CVF da paciente 2 com DPIT CE	84
Figura 29	Evoluções da Pressão Inspiratória Máxima (PI MAX) e da Pressão Expiratória Máxima (PE MAX), em cmH_2O , paciente 2 com DPIT no CE.....	85
Figura 30	Evolução da Distância Percorrida no Teste de Caminhada de Seis Minutos ($DTC6'$), em metros, da paciente 2 durante o período do estudo	86
Figura 31	Evolução da SpO_2 na paciente 2 com DPIT no Estado do Ceará	87
Figura 32	Evolução da sensação de dispneia (BORG) na paciente 2 com DPIT no CE.....	88
Figura 33	Evolução da sensação de cansaço MMII (BORG) paciente 2 DPIT no CE.....	88
Figura 34	Imagens de exames de radiografia de tórax do paciente 3.....	90
Figura 35	Imagem representativa de exame de RNM do tórax do paciente 3 com DPIT.....	90
Figura 36	Evoluções da Capacidade Vital Forçada (CVF) em litros, e do Pico de Fluxo Expiratório (PFE) em litros por segundo do paciente 3 com DPIT	91
Figura 37	Evoluções do Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF_1) em litros e da relação VEF_1/CVF do paciente 3 com DPIT no Estado do Ceará.....	93

Figura 38	Evoluções da Pressão Inspiratória Máxima (PI MAX) e da Pressão Expiratória Máxima (PE MAX), em cmH ₂ O, do paciente 3 com DPIT no CE.....	94
Figura 39	Evolução da DTC6' no paciente 3 com DPIT no Estado do Ceará	95
Figura 40	Evolução da SpO ₂ no paciente 3 com DPIT no Estado do Ceará	96
Figura 41	Evolução da sensação de dispneia (BORG) no paciente 3 com DPIT CE.....	96
Figura 42	Evolução da sensação de cansaço MMII (BORG) paciente 3 com DPIT CE.....	97
Figura 43	Imagens de exames de radiografia de tórax do paciente 4.....	98
Figura 44	Imagem representativa de exame de RNM do tórax do paciente 4 com DPIT.....	99
Figura 45	Evoluções da Capacidade Vital Forçada (CVF) em litros, e do Pico de Fluxo Expiratório (PFE) em litros por segundo do paciente 4 com DPIT	100
Figura 46	Evoluções do Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF ₁) em litros e da relação VEF ₁ /CVF do paciente 4 com DPIT no Estado do Ceará.....	101
Figura 47	Evoluções da Pressão Inspiratória Máxima (PI MAX) e da Pressão Expiratória Máxima (PE MAX), em cmH ₂ O, do paciente 4 com DPIT no CE.....	102
Figura 48	Evolução da DTC6' no paciente 4 com DPIT no Estado do Ceará	103
Figura 49	Evolução da SpO ₂ no paciente 4 com DPIT no Estado do Ceará	103
Figura 50	Evolução da sensação de dispneia (BORG) no paciente 4 com DPIT CE.....	104
Figura 51	Evolução da sensação de cansaço MMII (BORG) paciente 4 com DPIT CE.....	105
Figura 52	Imagens de exames de radiografia de tórax do paciente 5.....	106
Figura 53	Imagem representativa de exame de TCAR do tórax do paciente 5 com DPIT.....	107
Figura 54	Evoluções da Capacidade Vital Forçada (CVF) em litros, e do Pico de Fluxo Expiratório (PFE) em litros por segundo do paciente 5 com DPIT	108
Figura 55	Evoluções do Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF ₁) em litros e da relação VEF ₁ /CVF do paciente 5 com DPIT no Estado do Ceará.....	109
Figura 56	Evoluções da Pressão Inspiratória Máxima (PI MAX) e da Pressão Expiratória Máxima (PE MAX), em cmH ₂ O, do paciente 5 com DPIT no CE.....	110
Figura 57	Evolução da DTC6' no paciente 5 com DPIT no Estado do Ceará	111
Figura 58	Evolução da SpO ₂ no paciente 5 com DPIT no Estado do Ceará	112

Figura 59	Evolução da sensação de dispneia (BORG) no paciente 5 com DPIT CE.....	112
Figura 60	Evolução da sensação de cansaço MMII (BORG) paciente 5 com DPIT CE.....	113
Figura 61	Correlação entre as variáveis Δ CVF e Δ PFE em pacientes com DPIT NO CE.....	115

LISTA DE TABELAS

Tabela 01	Grau de força muscular de acordo com o escore de MRC.....	50
Tabela 02	Classificação da espessura do diafragma	55
Tabela 03	Caracterização geral dos pacientes com DPIT do Estado do Ceará	60
Tabela 04	Caracterização quanto à função motora no momento da primeira avaliação clínica e fisioterapêutica dos pacientes com DPIT do Estado do Ceará	62
Tabela 05	Caracterização do envolvimento respiratório dos pacientes com DPIT do Estado do Ceará.....	63 64
Tabela 06	Escores dos membros superiores e inferiores quanto ao grau de força da musculatura esquelética de acordo com a Escala Medical Research Council (MRC) nos cinco pacientes com DPIT no Estado do Ceará durante período do estudo	68 69
Tabela 07	Correlação entre as variáveis o delta da CVF e do PFE em pacientes com DPIT aos 5 anos do seguimento.....	114

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ASR	Arritmia Sinusal Respiratória
ASHT	American Society of Hand Therapists
ATS	Sociedade Torácica Americana
Bpm	Batimentos por Minuto
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CPK	Creatinofosfoquinase
CVF	Capacidade Vital Forçada
DHL	Desidrogenose Láctica
DPIT	Doença de Pompe de Início Tardio
EFI	Ensino Fundamental Incompleto
EMC	Ensino Médio Completo
ENMG	Eletroneuromiografia
EMI	Ensino Médio Incompleto
ESC	Ensino Superior Completo
<i>F</i>	Frequência Respiratória
FC	Frequência Cardíaca
FEF ₂₅₋₇₅	Fluxo Expiratório Forçado Médio Obtido Durante A Manobra De CVF, Na Faixa Intermediária Entre 25 E 75% Da CVF
Fem	Feminino
GAA	Alfa Glicosidase Ácida
H	Hora

HC	Hemograma Completo
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IMC	Índice De Massa Corpórea
Masc	Masculino
MmHg	Milímetro De Mercúrio
MMII	Membros Inferiores
MMSS	Membros Superiores
MRC	Medical Research Council
NREM	Movimento Não Rápido dos Olhos
PA	Pressão Arterial
PaCO ₂	Pressão Parcial de Gás Carbônico
PaO ₂	Pressão Parcial de Oxigênio
Pdi	Pressão Transdiafragmática
PE MAX	Pressão Expiratória Máxima
PEF	Pico Expiratório de Fluxo
PI MAX	Pressão Inspiratória Máxima
REM	Movimento Rápido dos Olhos
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SpO ₂	Saturação Periférica de Oxigênio
SASO	Síndrome da Apneia Obstrutiva Crônica
SESA	Secretaria de Saúde de do Estado do Ceará
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia Computadorizada
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
TRF	Tribunal Regional Federal
TSH	Hormônio Tireoestimulante
UFC	Universidade Federal do Ceará
US	Ultrassonografia
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

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
p	Valor de p
U/L	Unidades por litro
mg/dL	Miligramas por decilitro
μU/mL	Micrograma (s) por litro
ng/dL	Nanograma por mililitro
mEq/L	Miliequivalentes por litro
μm/l/m	Microlitro por minuto
μmol/l/h	Micromol (es) por litro por hora
cmH ₂ O	Centímetros de água
kgf	Kilograma força
m	Metros
cm	Centímetros
Δ	Delta (diferença)
<	Menor
>	Maior
≥	Maior ou igual
≤	Menor ou igual
° C	Graus centígrados
®	Marca Registrada
©	Copyright (direito autoral)

SUMÁRIO

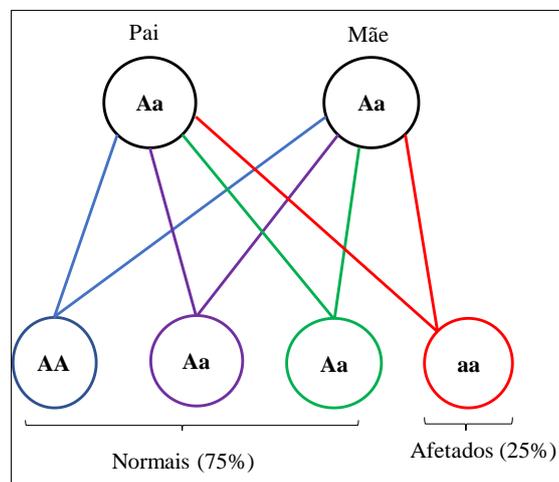
1	INTRODUÇÃO	24
1.1	Aspectos genéticos da Doença de Pompe	25
1.2	Fisiopatologia da Doença de Pompe	26
1.3	Manifestações Clínicas da Doença de Pompe	28
1.4	Diagnóstico da DPIT	30
1.5	Tratamento da DPIT	35
1.6	Entendendo os músculos respiratórios	38
1.7	Comprometimento Respiratório na DPIT	39
	Pergunta de partida	42
	Hipóteses	42
	Justificativa	43
2	OBJETIVOS	44
2.1	Objetivo Geral	44
2.2	Objetivos Específicos	44
3	METODOLOGIA	45
3.1	Delineamento do estudo.....	45
3.2.	Local e Período do Estudo.....	45
3.3.	População e Amostra.....	45
3.3.1	<i>Seleção dos Pacientes</i>	45
3.3.1.1.	<i>Critérios De Inclusão</i>	46
3.3.1.2.	<i>Critérios De Exclusão</i>	46
3.3.1.3.	<i>Busca por pacientes</i>	46
3.4	Aspectos Éticos.....	46
3.5	Desenho do Estudo.....	47
3.5.1	<i>Caracterização dos pacientes com DPIT do Estado do Ceará</i>	49
3.5.1.1.	<i>Consultas médicas e fisioterapêuticas</i>	49
3.5.1.2.	<i>Medida do grau de força muscular esquelética</i>	50
3.6	Função respiratória.....	52

3.6.1	<i>Espirometria nas posições sentada e deitada.....</i>	52
3.6.2	<i>Pressões respiratórias máximas nas posições sentada e deitada.....</i>	52
3.6.3	<i>Radiografia de tórax e espessura do diafragma</i>	54
3.6.4	<i>Força diafragmática</i>	55
3.6.5	<i>Teste de caminhada de seis minutos (TC6')</i>	56
3.7	Desfechos primários e secundários	57
3.8	Método Estatístico.....	57
4	RESULTADOS.....	58
4.1	Características gerais dos pacientes.....	58
4.2	Características motoras dos pacientes	61
4.3	Características respiratórias dos pacientes	62
4.4	<i>Evolução dos parâmetros de função respiratória e motora ao longo da terapia de reposição enzimática (Myozyme®).....</i>	<i>65</i>
4.5	<i>Evolução do quadro da força muscular global e preensão palmar.....</i>	<i>67</i>
4.6	<i>Evolução da função respiratória</i>	<i>72</i>
4.6.1	Paciente 1	72
4.6.2	Paciente 2	80
4.6.3	Paciente 3	89
4.6.4	Paciente 4	97
4.6.5	Paciente 5	105
5.	DISCUSSÃO.....	116
5.1	Características gerais dos cinco pacientes com DPIT no CE.....	116
5.2	Comportamento da TRE dos cinco pacientes com DPIT no CE.....	121
5.3	Respostas da força muscular e preensão palmar dos cinco pacientes DPIT CE	123
5.4	Resposta a função pulmonar dos cinco pacientes com DPIT no CE.....	125
6.	CONCLUSÕES.....	133
7.	REFERÊNCIAS	134
	APÊNDICES.....	141
	ANEXOS.....	149

1. INTRODUÇÃO

A **Doença de Pompe (DP)** pertence ao grupo das glicogenases, caracterizada por ser uma doença genética, autossômica recessiva, relacionada a falha do armazenamento de glicogênio. Isso gera deficiência de enzimas específicas que afetam o processo de síntese ou degradação do glicogênio, resultando em manifestações clínicas variadas. Por isso, a DP é conhecida também por **Doença de depósito de glicogênio tipo II**, um distúrbio hereditário raro caracterizado por uma deficiência na enzima α -glucosidase ácida (AGA), que hidrolisa o glicogênio lisossomal em glicose. Pode também implicar em outros processos fisiopatológicos como autofagia e anormalidades no metabolismo energético. O resultado desse acúmulo de glicogênio nos tecidos provoca disfunção celular e progressivo dano ao músculo esquelético (principalmente), respiratório e cardíaco, já que há um intenso processo de liposs substituição (acumulando gordura) nos mesmos (KISHNANI *et al*, 2005; TAKANO *et al*, 2016; LEE, *et al* 2017).

FIGURA 01 – Padrão de herança autossômica recessiva.



Fonte: NOGUEIRA, 2017.

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

A primeira descrição da DP foi pelo patologista holandês Joannes Cassianus Pompe, após a apresentação do caso de uma criança de 7 meses que morreu com hipertrofia idiopática do coração em 1932. Além da cardiopatia, a lactente apresentava fraqueza

muscular generalizada. Ele observou que os sintomas da criança estavam associados com o armazenamento maciço de glicogênio em todos os tecidos examinados, inclusive os do diafragma (GIJN; GIJSELHART, 2011). 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 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, em 1954 com G.T. Cori de 1954 (KISHNANI; HOWEL, 2004). Após 1967 começaram a ser testadas as primeiras terapias utilizando enzimas em pacientes com DP. Na década de 90, duas formas diferentes de AGA foram produzidas através de técnicas de DNA recombinante (DASOUKI *et al*, 2014).

A **incidência** individual ou combinada de suas formas clínicas ainda é desconhecida com exatidão. Estima-se 1: 40.000 nascidos vivos em todo o mundo quando os fenótipos de início tardio mais leves são incluídos (FAYSSOIL, 2007; KAMISLI, 2015; TAKANO *et al*, 2016) e a frequência da doença é baixa, ocorrendo em menos de 1 em 100.000 recém nascidos (FAYSSOIL, 2007). Os programas de triagem neonatal em Taiwan e Áustria revelaram incidências mais elevadas, de aproximadamente 1:28.000 (FALK, 2013; KAMISLI, 2015). Na América Latina, apenas 88 pacientes foram registrados com a doença até 2012. Em Portugal 1:600.00 até 2004 (KAMISLI, 2015; LLERENA JUNIOR *et al*, 2015; CHAN *et al* 2017; SIXEL *et al* 2017). No Brasil, estima-se de 3 a 10 % pacientes com DP, sendo 108 pacientes diagnosticados. O **Ceará** teria 65 pacientes e apenas 05 diagnosticados com DPIT (NOGUEIRA, 2017). Com a implantação do Banco de Dados mundial **Pompe Registry** no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) e Laboratório da Respiração (Resplab) teremos acesso aos dados atualizados no Brasil, principalmente dos portadores dessa doença no Ceará. Os portadores de Pompe que não são tratados podem morrer dentro de 1 a 2 anos (FALK, 2013). No Ceará foram diagnosticados até a data desse trabalho cinco pacientes com a forma tardia da DP, descrita no item 1.3 desse trabalho, mostrando que pode estar havendo falta de diagnóstico dessa patologia por ser rara e de difícil diagnóstico precoce, sem contar com o não registro numa base de dados acessível aos estudos nessa área no Norte/Nordeste.

1.1 Aspectos genéticos da Doença de Pompe

A deficiência de α -1,4-glicosidase resulta das mutações no gene que codifica o ácido 1,4-1,4-glicosidase. O gene AGA está localizado no cromossomo 17q25.2-q25.3, aproximadamente 20 kbp de comprimento e consiste de 20 exons . Para data, mais de 300 mutações no gene AGA foram descritos no Banco de Dados de Mutação da Doença de Pompe e Banco de Dados de Mutação de Gene Humano. 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. 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 (FU LIONG *et al.*, 2014).

1.2 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 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).

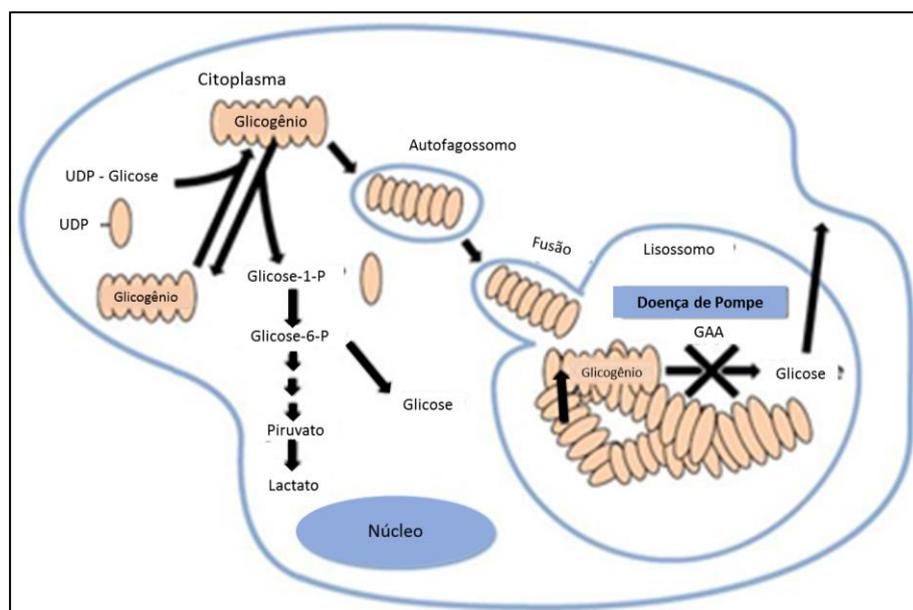
No caso da DP, as mutações do gene AGA alteram a sequência de aminoácidos que compõem a enzima alfa- glicosidase ácida comprometendo sua atividade enzimática.

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). Ainda não se tem estudos precisos sobre a prática da atividade física e seus resultados nos músculos nesses pacientes.

FIGURA 02: Fisiopatologia da doença de Pompe



Fonte: NOGUEIRA, 2017 (Adaptado de RABEN *et al.*, 2002.)
 GAA: alfa glicosidase ácida; UDP: uridina difosfato.

1.3 Manifestações Clínicas da Doença de Pompe

Como em outros erros inatos do metabolismo, a DP está associada a uma série de fenótipos com envolvimento variado de órgãos, idade de início, gravidade e taxa de progressão (BYRNE *et al.*, 2011; FU LIONG *et al.*, 2014). Possui um amplo espectro de apresentações clínicas, sendo as 3 principais formas: infantil, juvenil e início tardio (adulta). Na prática clínica as formas infantil e adulta são as mais reconhecidas. Diferenciam-se quanto a presença ou ausência de cardiomiopatia, e no início dos sintomas antes ou depois de um ano de idade (CHAN *et al.*, 2017).

Na clássica doença de Pompe de início infantil (DPII) a atividade AGA está ausente (ou quase) e a doença se manifesta logo após o nascimento, evoluindo rapidamente para insuficiência cardiorrespiratória e morte, geralmente no primeiro ano de vida. Devido à maior atividade residual da AGA na idade adulta a doença evolui lentamente e progressivamente - **Doença de Pompe de Início Tardio (DPIT)** (CHAN *et al.*, 2017). Este fenótipo se caracteriza por miopatia proximal com aumento da creatina quinase e posterior envolvimento dos músculos respiratórios, resultando em insuficiência respiratória, (FAYSSOIL, 2007; FU LIONG *et al.*, 2014; LEE, *et al* 2017) e distúrbios respiratórios do sono (ORLIKOWSKI *et al.*, 2008), o envolvimento cardíaco e as complicações são raras (FAYSSOIL, 2007; NOGUEIRA, 2017).

O presente trabalho contempla a DPIT, portanto a partir daqui será abordado aspectos detalhados inerentes a esse tipo de doença.

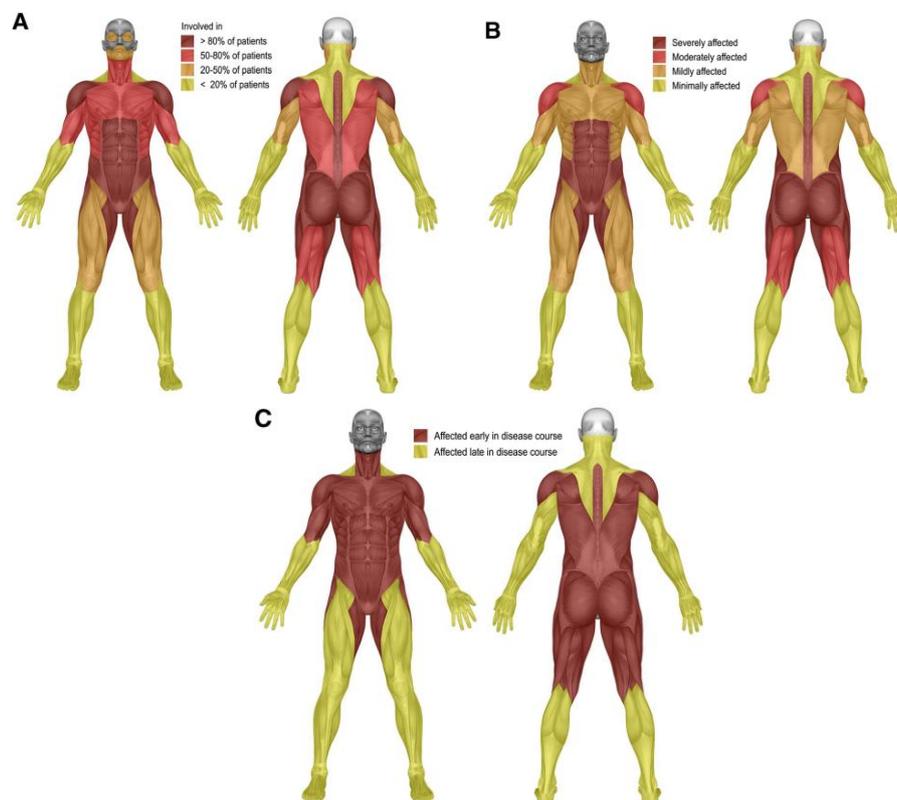
A DPIT pode se manifestar em qualquer idade, entre o primeiro ano até a sexta década de vida, e compreende todos os outros subtipos menos graves da doença. O tempo médio entre o aparecimento do primeiro sintoma até o diagnóstico varia, sendo em média de sete anos. As manifestações clínicas variam de acordo com a idade, a taxa de progressão da doença e o grau de envolvimento de órgãos, e podem resultar em comprometimento motor irreversível. Indivíduos com DPIT tipicamente apresentam dificuldades na deambulação e comprometimento da função pulmonar (ANNANE; ORLIKOWSKI, 2008; FU LIONG *et al.*, 2014; CHAN *et al.*, 2017).

Historicamente, o DPIT foi conceituado como uma miopatia proximal de cinturas, com comprometimento respiratório maior que o esperado. Ao longo da última década, a compreensão do espectro de manifestações fenotípicas de DPIT ampliou-se substancialmente. Inclui o envolvimento da musculatura bulbar, manifestando-se com fraqueza lingual associada a disartria e disfagia, osteoporose, escoliose, síndrome da coluna

rígida, distúrbios respiratórios do sono incluindo síndromes de apneia obstrutiva do sono (SASO) e central, neuropatia de fibras pequenas, perda auditiva neurossensorial, cerebral e aneurismas, hipertrofia cardíaca, arritmias, disfunção da motilidade gastrointestinal, envolvimento do esfíncter anal, dor e fadiga. Indivíduos com mais tempo duração da doença geralmente apresentam maior gravidade e diminuição da qualidade de vida (CHAN *et al.*, 2017).

A característica mais peculiar aos adultos é a fraqueza muscular progressiva, iniciando pela musculatura proximal, especialmente dos membros inferiores e da musculatura do tronco. Ocorre perda da função motora e dificuldade de realização de atividades diárias como caminhar ou subir escadas, correr ou praticar esportes, primariamente devido à fraqueza da cintura pélvica (CHAN *et al.*, 2017, LLERENA JR *et al.*, 2016). Ao longo do tempo verifica-se o envolvimento dos músculos da cintura escapular. A fraqueza da musculatura abdominal, paralisia da língua e a macroglossia reforçam a suspeita clínica. Ocorre ainda alterações posturais mais evidentes na coluna vertebral e aparecimento de movimentos compensatórios (CHAN *et al.*, 2017).

FIGURA 03 - Fraqueza muscular em adultos com doença de Pompe



Fonte: VAN DER BEEK, 2011 *et al.*, 2012.

Distribuição da fraqueza muscular esquelética (A), gravidade do músculo fraqueza dos grupos musculares individuais (B) e envolvimento de os músculos individuais ao longo do tempo (C)

A avaliação da função muscular esquelética, força e estrutura deve incluir: testes funcionais cronometrados e escalas de mobilidade; teste de caminhada durante 6 minutos; subir e descer escadas; testes de quantificação da força muscular; exame de ressonância nuclear magnética do músculo esquelético, incluindo língua, paraespinal e coxas (LLERENA JUNIOR *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 JUNIOR *et al.*, 2016).

O diafragma e os músculos paraespinhais (sustentadores das vértebras da coluna) 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 matinal e sonolência diurna. Em alguns doentes, a disfunção do diafragma é a principal manifestação clínica (KANTERS *et al.*, 2013; HANISCH *et al.*, 2014; ASLAN *et al.*, 2016; CHAN *et al.*, 2017, LLERENA JR *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, diarreia crônica, incontinência intestinal, dor abdominal, sensação de plenitude, perda de apetite, saciedade precoce e vômitos, provavelmente devido ao acúmulo do glicogênio no músculo liso do trato gastrointestinal (RABEN *et al.*, 2002). Ocasionalmente apresentam disfagia para sólidos resultante do envolvimento dos músculos faríngeos, que participam no reflexo de deglutição (RABEN *et al.*, 2002; ASLAN *et al.*, 2016; LLERENA JUNIOR *et al.*, 2016).

A maioria dos indivíduos com DPIT, é isenta de comprometimento cardíaco (KISHNANI; HOWEL, 2004).

1.4 Diagnóstico da DPIT

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 (GAETA *et al.*, 2015; LLERENA JR *et al.*, 2016).

É de grande importância a realização da anamnese seguida de exame físico detalhado durante a investigação clínica. 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; KAMISLI, 2015).

A biópsia muscular, no contexto da avaliação diagnóstica, permite a análise histopatológica do tecido muscular esquelético. (KISHNANI *et al.*, 2014; LLERENA JR *et al.*, 2016)

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; HOWEL, 2004).

A avaliação das alterações musculares por Ressonância Nuclear Magnética (RNM) tem se mostrado útil em doenças musculares hereditárias, no caso da DP 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, independentemente 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 (CARLIER *et al.*, 2011; KISHNANI *et al.*, 2014). O grau de atrofia 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 (Raio X) é utilizada na avaliação do componente pulmonar; eventual existência de redução do volume pulmonar, atelectasias. Além de permitir a identificação de osteopenia e deformidades torácicas (KISHNANI *et al.*, 2014; GAETA *et al.*, 2015; LLERENA JR *et al.*, 2016).

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).

A literatura aponta que deve ser realizado sempre um segundo teste confirmatório da DP baseado na análise enzimática ou genética a fim de evitar o erro diagnóstico (KISHNANI *et al.*, 2014; LLERENA JR *et al.*, 2016). Os exames específicos devem ser considerados no processo de investigação diagnóstica: teste de determinação do grau de atividade da enzima alfa-glicosidase ácida em cultura de fibroblastos e/ou demonstração de mutações do gene dessa enzima. 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;).

Os exames específicos devem ser considerados no processo de investigação diagnóstica: teste de determinação do grau de atividade da enzima alfa-glicosidase ácida em cultura de fibroblastos e/ou demonstração de mutações do gene dessa enzima (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; LLERENA JR *et al.*, 2016).

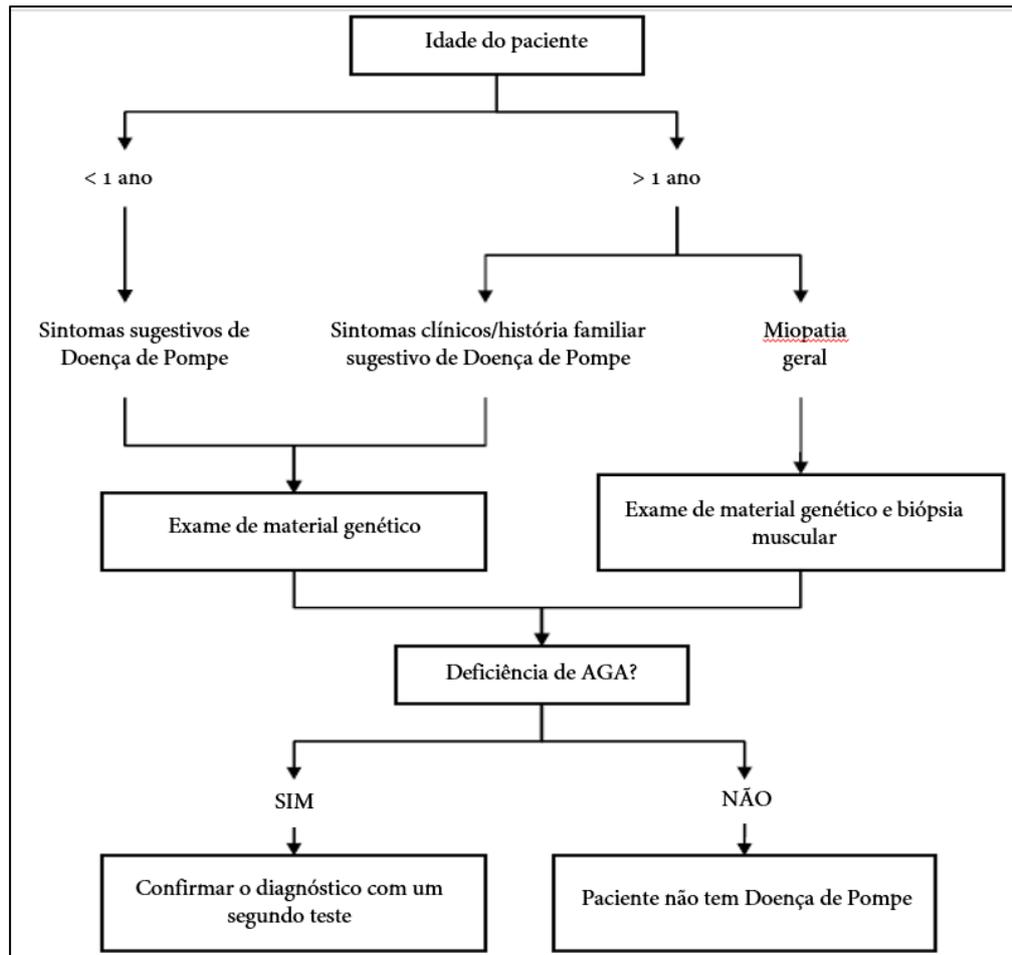
O teste de escolha para *screening* da DP é a determinação da atividade da enzima específica em amostras de sangue seco. Porém, diante da necessidade de um segundo teste laboratorial, pode ser utilizado: dosagem da atividade da enzima alfa-glicosidase ácida em cultura de fibroblastos da pele, que vai 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. A análise molecular também pode ser necessária para confirmar o diagnóstico no caso de o indivíduo ser assintomático (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).

FIGURA 04 - Avaliação diagnóstica com a enzima AGA na Doença de Pompe



Fonte KISHNANI; HOWEL, 2004 (adaptado)

O diagnóstico diferencial deve ser feito com outras doenças neuromusculares: distrofias musculares (distrofia muscular de Duchenne e Becker, miopatia miofibrilar, distrofia miotônica tipo 2), miopatias inflamatórias (polimiosite), miopatias congênitas (miopatia centronuclear, doença de Danon), miopatias metabólicas (síndrome de McArdle), doenças do neurônio motor (atrofia muscular espinhal tipos 2 e 3) e doenças da junção neuromuscular (miastenia gravis, síndrome miastênica congênita) (LLERENA JR *et al.*, 2016).

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.

1.5 Tratamento da DPIT

A importância da determinação precoce do diagnóstico na DPIT se deve a necessidade de adequar o manejo terapêutico. Até 2006, 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 (BYRNE *et al.*, 2011, BRAND *et al.*, 2013).

Atualmente o tratamento da DP é realizado através da Terapia de Reposição Enzimática (TRE), na qual a enzima AGA é repostada nos pacientes onde se encontra ausente ou deficiente. Esse tipo de terapia com enzima exógena alfa-glicosidase ácida recombinante humana (AGArh) foi aprovada na União Europeia (*European Medicines Agency* (EMA) e nos Estados Unidos *Food and Drug Administration* (FDA) com o nome Myozyme[®] em abril de 2006, e Lumizyme[®] em 2010, ambos fabricados pela empresa Genzyme Corporation. O Myozyme[®] foi liberado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil em 2007 (BYRNE *et al.*, 2011, CUPLER *et al.*, 2012). 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 AGArh (CUPLER *et al.*, 2012).

Em geral, a TRE é bem tolerada podendo ser considerada segura. A maioria das reações adversas 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 AGA, 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. 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).

Apenas alguns pacientes adultos não desenvolvem sintomas da DP no início da doença. Há controvérsias sobre se esses pacientes devem ser tratados com TRE, a fim de impedir a progressão já que são poucos dados disponíveis na sua história natural. Um estudo francês investigou 7 pacientes adultos DP assintomáticos por 2 anos e demonstrou que pacientes com DP assintomática apresentam uma combinação heterogênea biológica, histológica, e anormalidades na RNM muscular que podem permanecer clinicamente silencioso por décadas, mesmo sendo uma condição rara. Curiosamente, a maioria dos pacientes eram mulheres (5 de 7; 72%). Esse achado sugere que as diferenças de gênero podem contribuir para o fenótipo da DP, sendo as mulheres menos afetados que os homens. Em um estudo de fatores preditivos para o resultado da função pulmonar na DP mostrou que o gênero masculino foi um dos principais preditores de estado respiratório ruim. Mais recentemente, foi demonstrado que, na maioria das famílias com DP, os homens foram mais gravemente afetados do que as mulheres. A base molecular da contribuição de gênero para o fenótipo de glicogenoses musculares permanece em grande parte desconhecido. (ECHANIZ-LAGUNA, 2105).

Têm sido apontados benefícios relacionados à utilização da TRE na melhora da função da musculatura acometida e aumento da sobrevida (DE VRIES *et al.*, 2012; 28). Na pesquisa de ANDREASSEN *et al.*, 2014 com quatro pacientes foram observadas melhorias na função muscular após a 2 anos de TRE (aumento da força de até 50% no quadríceps) e no desempenho do teste de caminhada 6 minutos (aumento da distância percorrida até 40%). A literatura aponta que a musculatura esquelética pode não ser sensível o suficiente para refletir mudanças na sua força e nas mudanças funcionais durante o curso natural da DP nos primeiros anos de TRE. O que se considera positivo na TRE é a manutenção da força muscular sem atrofia quando feita continuamente (PARK *et al.*, 2015). Por isso, a necessidade de trabalhos com maior tempo de seguimento (VAN DER BEEK *et al.*, 2012; DE VRIES *et al.*, 2012). Certo é que a duração da doença e o desempenho nas atividades cotidianas são os fatores mais importantes para um rápido declínio na força muscular, o que pode ajudar a decidir quem tratar e quando (VAN DER BEEK *et al.*, 2012).

Um estudo mostrou que as mulheres se beneficiam mais do tratamento com a enzima do que os homens adultos, com relação à força muscular. Utilizando a mesma dose (20 mg/kg de peso corporal) a quantidade de enzima por grama nas fibras musculares foi maior nas mulheres do que nos homens (DE VRIES *et al.*, 2012). VAN DER BEEK *et al.*, 2012 verificaram a distribuição da fraqueza muscular registrada nos exames clínicos e de

imagem (tomografia computadorizada e ressonância magnética da coxa) e encontraram fraqueza do músculo quadríceps em 55% dos pacientes.

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).

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 (NOGUEIRA, 2017).

Parece que as atuais formas de mediação do receptor para absorção da AGA atualmente disponíveis no mercado não tornam o tratamento com TRE bem sucedido. Apenas atenuam a progressão da doença, além de requerer alta carga na dose, a cada quinze dias por toda vida, e elevado custo aos cofres públicos. Essa significativa quantia financeira está em torno de \$ 700.000 /ano considerando um paciente adulto (DASOUKI *et al.*, 2014).

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

É importante ressaltar que o paciente com DPIT deve fazer a TRE num hospital de referência, onde haja possibilidade de intervenção em caso de qualquer evento adverso relacionado à infusão venosa. Também é essencial informar a família sobre os objetivos dessa terapia, as expectativas sobre o tratamento com base no estágio da doença, e as diretrizes para o acompanhamento e avaliação do tratamento clínico. Os profissionais de saúde devem abordar a dificuldade de prever a resposta ao tratamento a longo prazo com TRE e priorizar os fatores que poderiam potencialmente influenciar a resposta ao tratamento, como função respiratória e envolvimento muscular. A equipe multidisciplinar deve ser instruída em relação a essas questões. Recomenda-se ainda treinar a equipe de enfermagem, funcionários da farmácia sobre o manuseio do medicamento antes da primeira infusão e fornecer orientação específica aos médicos e a equipe do centro de infusão. Deve-se sempre registrar a ocorrência de qualquer evento adverso, estejam ou não associados com a TRE. A dose da enzima deve seguir as recomendações do fabricante- atualmente a dose padrão da medicação é de uma infusão de 20mg / kg a cada 15 dias e mínimo de quatro horas. Embora os eventos adversos em pacientes com DPIT sejam considerados raros as reações geralmente

são leves a moderados e respondem positivamente a uma redução na taxa de infusão. Os efeitos secundários mais graves e raramente observados nessa terapia são reações anafiláticas com risco de vida, alergia grave e imunomediadas (SIXEL *et al.* 2017).

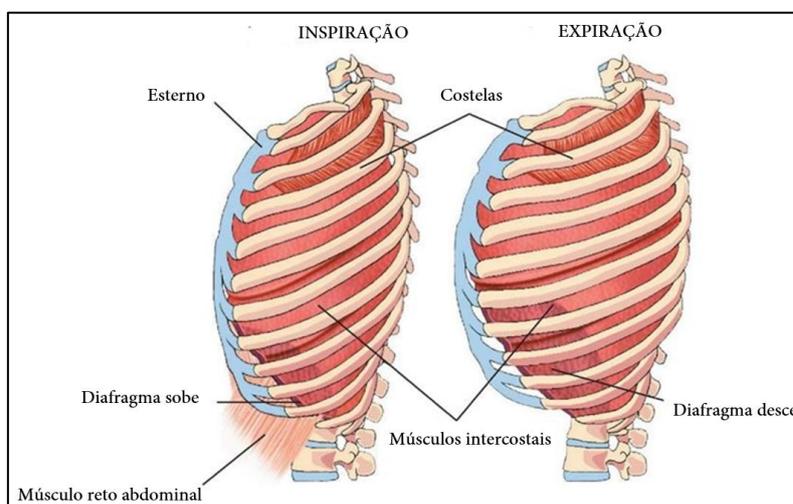
1.6 Entendendo os músculos respiratórios

Os músculos respiratórios servem para movimentar o ar para dentro e para fora dos pulmões (ventilação), associados a troca de gases pulmonares nas células fornecendo O₂ ao sangue arterial e removendo CO₂. Os músculos envolvidos na ventilação são do tipo esqueléticos (ou estriados). Existem também outros tipos de músculos respiratórios que controlam o calibre das vias aéreas condutivas para os nossos pulmões, tanto acima como abaixo da laringe. Alguns destes músculos são também esqueléticos, classificados em duas categorias: 1) aqueles músculos que controlam a potência da via condutiva nasal, oral e faríngea para o ar, denominados de vias aéreas superiores; e 2) músculos que controlam a abertura (abdutores) ou fechamento (adutor) da entrada laríngea. Os músculos do tipo liso revestem as vias aéreas da traqueia e dos brônquios até os alvéolos, onde as trocas gasosas ocorrem. Sua contração e relaxamento controlam a permeabilidade das vias aéreas aumentando ou diminuindo a resistência ao fluxo de ar (GRANGER, 2012).

Os músculos respiratórios esqueléticos também conhecidos por da bomba ventilatória servem para mover o ar para dentro (inspiração) e para fora (expiração) dos pulmões. Categorizados como músculos inspiratórios ou expiratórios com base em sua ação mecânica na parede torácica e cavidade torácica que se traduz em uma diminuição na inspiração ou aumento na expiração na pressão torácica (GRANGER, 2012).

Os músculos das vias aéreas servem para regular ativamente o diâmetro das vias aéreas e, assim, diminuir a resistência ao fluxo de ar durante tanto a inspiração como na expiração. O controle da permeabilidade delas também é importante na correspondência ventilação de alvéolos à sua perfusão e prevenindo a aspiração de objetos estranhos ou nocivos material em nossos pulmões. Em particular, os músculos esqueléticos das vias aéreas superiores e os que controlam a abertura da entrada laríngea deve exibir padrões de ativação coordenados com os da nossos músculos da bomba inspiratória e expiratória para otimizar o fluxo de ar para dentro e para fora de nossos pulmões (GRANGER, 2012).

FIGURA 05 – Músculos respiratórios



Fonte: Google, 2018 (adaptado).

<https://www.vitonica.com/anatomia/los-musculos-que-intervienen-en-la-respiracion>

1.7 Comprometimento Respiratório na DPIT

O acometimento mais grave nos pacientes com DPIT é observado nos músculos esqueléticos. A miopatia nos músculos proximais reduz mobilidade e eventualmente leva à perda da deambulação independente. Além disso, fraqueza dos músculos respiratórios (em especial, do diafragma) gera uma disfunção respiratória que se manifesta inicialmente como distúrbios respiratórios do sono e hipercapnia noturna. Em mais de 70% dos pacientes, a disfunção progride para insuficiência respiratória, que é a causa mais comum de mortalidade em DPIT (BYRNE, 2017).

Um estudo apontou que a TRE atenua a fraqueza do músculo esquelético associada à doença, porém não evita falha na manutenção da ventilação alveolar. Mesmo fazendo uso dessa terapia os pacientes podem acabar desenvolvendo insuficiência respiratória e alguns acabam necessitando de ventilação mecânica. O sucesso da TRE de uma forma geral nos pacientes com DP tem sido no prolongamento da sobrevida. No entanto, 25% dos pacientes de com DP de início precoce morrem nos primeiros 5 anos de tratamento e 65% dos pacientes experimentam insuficiência ventilatória (DASOUKI et al., 2014).

O predomínio da fraqueza diafragmática frente aos outros músculos respiratórios parece ser uma característica da DP. Nesse sentido, a utilização de métodos capazes de avaliar isoladamente a ação do diafragma pode ser útil para a descrição e a monitorização do agravo. Reforçando o que já foi mencionado, a mensuração da Pdi é o padrão ouro para o diagnóstico de disfunção diafragmática; porém, outros métodos mais simples, como a medida de CVF na posição supina e a diferença de CVF entre a posição sentada e supina também estão descritos e são recomendados para o acompanhamento clínico da DP. No momento, pouco se conhece sobre as manifestações pulmonares em pacientes com DP no Brasil, contribuindo para a dificuldade do manejo nessa população (SIXEL *et al.* 2017)

Mesmo fazendo o tratamento com a TRE a resposta muscular nas vias respiratórias é muitas vezes sub-ótima. Devido à fraqueza muscular respiratória a morbidade e a mortalidade permanecem um desafio terapêutico primário para pacientes com esta condição (JONES *et al.*, 2104).

Segundo AMBROSINO *et al.*, 2013, o acompanhamento dos pacientes com DPIT é importante para o diagnóstico precoce, prevenção e tratamento oportuno e adequado de complicações pulmonares. Deve mudar de acordo com a gravidade e taxa de deterioração da função pulmonar. Nos últimos anos, acompanhamento foi padronizado por recomendações e diretrizes de acompanhamento que identifica três diferentes categorias de pacientes: pacientes com doença rapidamente progressiva (avaliações a cada 3-6 meses); pacientes com doença lentamente progressiva (avaliações a cada 6 a 12 meses), e pacientes em longo prazo com VNI (avaliações a cada 3-6 meses).

Os pacientes com DPIT são classificados em pré-sintomático, sintomático e grave. Isso reflete uma variação fenotípica da doença e representa o ponto de partida para a classificação de medidas de resultados respiratórios. No primeiro estágio tem-se fraqueza muscular proximal ou posição ereta e redução de CVF supina. Na segunda fase, fraqueza muscular nos membros ou na posição vertical e redução da CVF supina ou dificuldade na realização de atividades cotidianas, podendo haver uso de VNI. Terceira fase, perda de deambulação, dependência de VNI e/ou VM (traqueostomia). A TRE é indicada em todos os estágios, e deve ser constantemente reavaliado principalmente após o primeiro ano de tratamento (AMBROSINO *et al.*, 2013).

A investigação de VIANELLO *et al.*, 2013 demonstrou que a TRE é efetivamente eficaz na redução (42%) do número horas de VM requeridas diariamente e das internações hospitalares (43%) com exacerbações respiratórias nos pacientes com DPIT. Melhorou nos primeiros 12 meses e foi mantido nos 5 anos do estudo.

É certo que a maioria dos pacientes com função pulmonar estabilizada, relatou menos fadiga e melhora na função motora e qualidade de vida nas pesquisas já realizadas na DPIT. Os dados indicam uma estabilização dessa função e leve melhora no desempenho do teste de caminhada de 6 minutos (STROTHOTTE *et al.*, 2010). Neste sentido, o foco do nosso estudo foi analisar os aspectos respiratórios dos primeiros pacientes com diagnóstico de DPIT do estado do Ceará submetidos a TRE observando as variantes clínicas dessa doença, relacionando com o tempo de uso dessa terapia e seu ônus para o Estado.

Diante do comprometimento respiratório importante nos pacientes com DPIT 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 (ASLAN *et al.*, 2016).

Em relação a judicialização da TRE no Brasil, uma pesquisa realizada em 2016 no Tribunal Regional Federal (TRF) da 1ª Região (compreende 14 unidades da federação) encontrou 17 processos de 2003 a 2015 relacionados às demandas de saúde de pacientes com doenças neuromusculares raras. Desses, 64,7% correspondentes à DP. A demanda por medicamento correspondeu a 94,11%. O medicamento Myozyme[®], objeto de 11 julgados entre os anos de 2008 e 2015, possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), porém, não faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no Sistema Único de Saúde (SUS) (COSTA, 2016).

A judicialização desse fármaco pode induzir, portanto, a padronização dos mesmos para serem disponibilizados na rede pública de saúde. O tempo para que esses processos ocorram pode interferir na sobrevivência de um paciente que tem o medicamento não padronizado (e algumas vezes ainda não registrado pela ANVISA) como a única opção de tratamento. Isso o motiva a recorrer ao Poder Judiciário, amparado pelo 'direito à vida' assegurado pela Constituição Federal de 1988. Para que haja a implementação efetiva no diagnóstico e terapêutica e transformação do cenário da assistência atual é necessária articulação entre as instâncias administrativas do Estado, e entre profissionais da saúde (COSTA, 2016).

Justificativa

A DP tem comprometimento neuromuscular, é do tipo progressiva, incurável e sub diagnosticada. O espectro clínico dessa doença tem uma variação grande, com significativas diferenças relacionadas à idade do início dos sintomas, progressão da doença e ao fenótipo clínico, o que torna o diagnóstico precoce difícil (KOEBERL *et al.*, 2017).

A manifestação clínica tardia durante a fase adulta - DPIT – envolve sistema motor e tem a disfunção diafragmática como maior causa de mortalidade, por isso a importância do acompanhamento desses pacientes. A função pulmonar é bastante prejudicada devido ao comprometimento dos músculos respiratórios, principalmente o diafragma (MEIJDEN *et al.*, 2018).

DPIT ainda enfrenta barreiras em aspectos cruciais como a maioria das patologias raras no Brasil (SIXEL *et al.*, 2017). No estado do Ceará existem 5 (cinco) pacientes que possuem a confirmação diagnóstica molecular da DPIT atualmente tratados com a TRE. Essa terapia tem um custo elevado, o que dificulta o acesso ao mesmo. Cada um dos 5 pacientes com DPIT no Ceará faz uso dessa terapia em diferentes condições, motivando-nos a investigar o seu impacto na função pulmonar. Particularmente a não adesão plena ao tratamento seja por interrupções (pontuais- uso de meia dose da medicação, e prolongadas- nenhuma medicação) por falta da oferta do medicamento ou por fatores relacionados aos pacientes podem potencialmente comprometer a evolução clínica da DPIT.

Apesar de ser uma doença rara, há centros de pesquisas estudando a DP e publicando os efeitos da TRE nesses doentes, principalmente na Europa. No entanto, a literatura tem descrito os resultados obtidos com o uso contínuo da TRE, sem interrupções na mesma, sendo a grande maioria em países desenvolvidos (HUNDSBERGER, 2014; 2018). É certo que as perspectivas de tratamento com TRE nos pacientes com Pompe diferem conforme a realidade do sistema de saúde de cada país. Faz-se necessário, portanto conhecer a fundo os impactos da TRE na função motora e respiratória nos pacientes com DPIT no nosso meio, compará-los com os da literatura e identificar as peculiaridades de sua utilização, incluindo a análise do efeito de eventuais interrupções não programadas da TRE sobre a evolução da doença durante um longo período de seguimento ambulatorial. Os resultados poderão subsidiar futuros estudos na área, como por exemplo a definição de esquemas de administração da TRE que facilitem a adesão e o acesso ao mesmo, bem como a escolha de parâmetros respiratórios e de função motora que reflitam o impacto da TRE na evolução da DPIT.

Perguntas de partida

1. Quais as características do envolvimento respiratório e motor nos pacientes com DPIT?
2. Qual a sua evolução ao longo de 5 anos de seguimento ambulatorial?
3. Quais os impactos de interrupções não programadas da TRE sobre o envolvimento respiratório e motor na DPIT?
4. Que parâmetro de função respiratória, medida nas posições sentada e deitada melhor se correlaciona com a variação percentual da CVF?

Hipóteses

1. As características de envolvimento pulmonar e respiratório de pacientes com DPIT do estado do Ceará devem ser similares aos descritos na literatura;
2. A resposta da TRE sobre a função pulmonar nos pacientes acompanhados no Ceará com DPIT não difere do que já se conhece da literatura, porém interrupções não programadas no tratamento podem ter impacto negativo na evolução das funções respiratória e motora;
3. É provável que diferenças percentuais entre as medidas obtidas nas posições sentada e deitada de outros parâmetros de função pulmonar se correlacionem com as obtidas para a CVF, padrão de referência na literatura.

2. OBJETIVOS

2.1. Gerais:

Descrever uma série de casos de cinco pacientes com DPIT no Estado do Ceará ao longo de cinco anos de seguimento ambulatorial com os objetivos de:

2.1.1 Caracterizar o envolvimento respiratório e motor à época do diagnóstico e sua evolução no período do estudo;

2.1.2 Descrever e analisar o impacto de interrupções não programadas da TRE sobre o envolvimento respiratório e motor analisando o comportamento das seguintes variáveis:

2.1.2.1 Parâmetros espirométricos:

Capacidade Vital Forçada (CVF), Volume Expiratório Forçado no 1º Segundo (VEF_1), Pico de Fluxo Expiratório (PFE), Índice de Tiffenau (VEF_1/CVF);

2.1.2.2 Pressões respiratórias máximas:

Pressões Inspiratória e Expiratória Máximas (PI MAX e PE MAX),

2.1.2.3 Função motora:

Forças Muscular Esquelética Global e Preensão Palmar,

2.1.2.4 Dispneia e tolerância ao exercício:

Teste de Caminhada 6 Minutos (distância percorrida, saturação periférica de oxigênio, sensação de dispneia e fadiga nos MMII).

2.2 Específicos:

2.2.1 Avaliar a correlação de parâmetros da função pulmonar que se correlacionam com a disfunção diafragmática medida pela diferença percentual da CVF nas posições sentada e deitada.

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) vinculado ao Departamento de Medicina Clínica (DMC) da Faculdade de Medicina (FAMED), Campus de Porangabuçu, e no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará (UFC).

O primeiro registro de dados dos pacientes desse trabalho nos prontuários do HUWC e no banco de dados do Resplab datam dezembro de 2012, justificando o seguimento de cinco anos aproximadamente (dezembro/12 a outubro/18). A coleta dos mesmos para fins dessa pesquisa iniciou em julho de 2016 e encerrou em julho de 2018, no entanto uma paciente do estudo conseguiu ser reavaliada no dia 17 de outubro de 2018 e teve seus dados inseridos nesse trabalho.

3.3 População e amostra

A população foi composta por 5 (cinco) pacientes com diagnóstico molecular confirmado de DPIT com indicação e encaminhamento médico de tratamento com a TRE no Estado do Ceará. Todos os pacientes foram cadastrados no banco de dados e em acompanhamento no Resplab, e com prontuários registrados no HUWC.

3.3.1 Seleção dos pacientes

3.3.1.1 Critérios de inclusão

Pacientes adultos, maiores de 18 anos, 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). Todos os pacientes foram encaminhados por médico especialista (pneumologista ou neurologista) com diagnóstico de DPIT.

3.3.1.2 Critérios de exclusão

Pacientes com diagnósticos de outras miopatias metabólicas, inflamatórias, ou genéticas, distrofias musculares, doença do neurônio motor ou da placa mioneural. Antecedentes de pneumopatias ou tabagismo, cardiopatias ou outras co-morbidades foram considerados critérios de exclusão.

3.3.1.3 Busca por pacientes

Os pacientes diagnosticados com DPIT indicados para tratamento com TRE foram encontrados por contato direto interprofissional pela equipe de investigadores do Resplab com médicos que atuam em serviços de referência em Neurologia e Pneumologia da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará e do HUWC, bem como por meio de busca ativa junto à própria indústria farmacêutica sobre pacientes que recebem a medicação para a TRE.

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 trabalho foi iniciado pela fisioterapeuta Dra. Andrea Nóbrega em dezembro de 2012 (NOGUEIRA, 2017), quando foi confirmado o primeiro diagnóstico de DPIT no paciente internado no Hospital de Messejana pelo médico pneumologista orientador desse trabalho, o que despertou a atenção para a existência de outros casos no Estado do Ceará. A autora dessa pesquisa foi inserida em julho/2016 nesse trabalho. Os cinco pacientes foram convidados a participarem do estudo durante uma reunião no Resplab, e após assinarem o TCLE. Os resultados das avaliações médicas e fisioterapêuticas iniciais e aplicações de questionários foram coletados do banco de dados dos pacientes com DPIT acompanhados no Resplab e registrados nos prontuários do HUWC desde dezembro 2012 até julho de 2018 (uma paciente teve os dados de sua reavaliação incluídos em 17 de outubro de 2018).

O presente trabalho pode ser dividido em duas fases: a de avaliação inicial e caracterização dos pacientes e a de seguimento ambulatorial.

Na fase de avaliação inicial foram realizados exames da função pulmonar (espirometria) sentado e deitado, força da musculatura respiratória (PI e PE MAX) sentado e deitado, força muscular esquelética (MRC), força de preensão palmar (dinamometria), teste de caminhada 6 minutos (distância percorrida, SpO₂, sensação de dispneia (escala de BORG modificada) e sensação de fadiga (escala de BORG MMII modificada), exames de imagem (raio-X de tórax, ultrassonografia de diafragma, ressonância nuclear magnética), medida da pressão transdiafragmática (Pdi).

Na fase de seguimento ambulatorial por um período de aproximadamente 5 (cinco) anos as evoluções clínica, da função pulmonar e motora dos pacientes foi realizada por meio de medidas seriadas dos seguintes exames ou reavaliações: espirometria, manovacuometria, força muscular esquelética, força de preensão palmar e teste de caminhada 6 minutos, sempre correlacionando-os ao período e adesão à TRE e às suas interrupções.

Após a coleta e análise dos dados encontrados os resultados foram agrupados em tabelas da seguinte forma: características gerais dos pacientes (dados demográficos, antropométricos, genéticos e relacionados ao diagnóstico e sintomas gerais). A análise das

alterações do gene da enzima AGA nos cinco pacientes foi realizada pelo método de Determinação Fluorimétrica da Atividade Enzimática, no qual é colhida uma amostra de sangue em papel filtro especial fornecido pelo laboratório e enviada para Alemanha (DLM).

Foram avaliadas características motoras dos pacientes da primeira avaliação clínica e fisioterapêutica no início do estudo determinando-se a dificuldade para correr, sentar a partir da posição deitada, erguer-se a partir da posição sentada, dores articulares, subir ou descer escadas, marcha, câibra, mialgia (medida por EVA), sensibilidade superficial, sinal de Gowers, alterações posturais na coluna vertebral, escápula alada, escala de equilíbrio de Berg). Foi realizada avaliação das características respiratórias dos pacientes como sintomas de dispneia, tosse, expectoração, necessidade de uso de VNI para dormir, respiração paradoxal, uso de musculatura acessória, ausculta pulmonar, ΔP_{di} , medida basal da espirometria valores sentado e deitado considerando o maior valor pré e pós broncodilatador dos parâmetros- CVF, ΔCVF , PFE, ΔPFE , VEF_1 , ΔVEF_1 , VEF_1/CVF ; e medida basal dos parâmetros da gasometria arterial em ar ambiente- pH, $PaCO_2$, PaO_2 , HCO_3^- , BE e SaO_2 .

Os dados referentes ao seguimento são apresentados em relação ao uso da TRE por parte de cada indivíduo. As doses das infusões com a enzima AGArh são calculadas conforme o peso do paciente, e devem ser administradas quinzenalmente. Caso tenha sido feita apenas uma dose no mês, considerou-se que o tratamento foi interrompido pontualmente, e quando não realizada por mais de um mês, ou seja, com perda de duas administrações consecutivas, considerou-se tratar-se de interrupção prolongada. Foi realizado um cálculo para a fração percentual de interrupções em relação ao tempo prolongada de TRE registrado.

A análise da evolução do quadro força muscular global foram agrupados em uma tabela com os cinco pacientes sinalizando os períodos de interrupções da TRE com cores, e a análise da força de prensão palmar ao longo dos meses foi registrada em gráficos individualizados para cada paciente.

Os dados da evolução dos parâmetros medidos repetidamente ao longo do seguimento foram apresentados de modo individual, caso a caso, e relacionados à administração da TRE, sendo destacados os períodos de interrupção da TRE e intercorrências clínicas consideradas relevantes.

3.5.1 Caracterização dos pacientes com DPIT do Estado do Ceará

3.5.1.1 Consultas médicas e fisioterapêuticas

As consultas médicas no Resplab 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, sob a co-orientação de uma fisioterapeuta com experiência (NOGUEIRA, 2017). Para tanto foi utilizada uma ficha específica de avaliação (APÊNDICE B). Coletou-se dados registrados de cada um dos cinco pacientes relacionados a antropometria, demografia, escores das escalas de Equilíbrio de Berg (ANEXO C) e Escala Visual Analógica da Dor - EVA (ANEXOS D). Foram levantados ainda dados referentes aos sintomas e sinais de cada paciente: tônus, trofismo, amplitude de movimento, queixas musculares (fraqueza, fasciculação e câibras), retrações e deformidades musculares, dificuldade para subir escadas e/ou deambular, manobra do levantar miopático (sinal de Gowers), coordenação motora, sensibilidade, dor, curvaturas da coluna vertebral, fadiga, dispneia, edema de membros inferiores (MMII), e perda ou aumento excessivo de peso, ortopneia e movimento respiratório paradoxal.

Cada paciente compareceu ao Resplab em dias sequenciais para reavaliações da função pulmonar, da força muscular respiratória, da força muscular esquelética e do teste de caminhada de seis minutos. As avaliações funcionais foram repetidas a cada 20 ± 4 semanas durante 67 meses, aproximadamente 5 anos.

Durante todo o período do estudo foi mantido contato com os pacientes através de contatos telefônicos, WhatsApp. Foi acompanhada a frequência das infusões da TRE e os eventos adversos relatados pelos pacientes.

3.5.1.2 Medidas do grau de força muscular esquelética e da força de preensão palmar

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 prolongada) e 5 (força muscular normal) pela realização voluntária de movimentos específicos bilaterais (TABELA 01) (DE JONGHE *et al.*, 2005). A partir das medidas realizadas foram gerados **escores** de cada grupo: **membros superiores** (abdutores de ombros direito e esquerdo, flexores de cotovelos direito e esquerdo, extensores de punhos direito e esquerdo) e **membros inferiores** (flexores de quadril direito e esquerdo, extensores de joelho direito e esquerdo, dorsiflexores de tornozelo direito e esquerdo) para facilitar a análise durante o seguimento e correlacionar ao uso da terapia de reposição enzimática (TRE) nos cinco pacientes.

TABELA 01 - 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

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

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 06).

Figura 06 - Dinamômetro hidráulico manual, SH5001 (SAEHAN Corporation, Korea).



Fonte: NOGUEIRA, 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).

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

3.6 Função respiratória

3.6.1 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).

Na análise da evolução da função respiratória vale ressaltar aqui que a comparação de aumento ou redução dos valores de cada variável espirométrica para ser considerada significativa funcionalmente ficou estabelecida em 5% para as comparações feitas em relação a um momento inicial/basal. Foram realizadas comparações entre os meses de interrupção e entre a última medida e a basal com o intuito de avaliar a melhora ou a piora no mês da interrupção e ao longo da TRE dos pacientes.

3.6.2 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 reprodutíveis. 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 (PI MAX), 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 (PE MAX), os pacientes inspiraram no bocal até a capacidade pulmonar prolongada 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). 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.

Realizou-se comparações entre os meses de interrupção e entre a última medida e a basal com o intuito de avaliar a melhora ou a piora no mês da interrupção e ao longo da TRE dos pacientes.

FIGURA 07 – Registro das pressões respiratórias máximas



Fonte: NOGUEIRA, 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.

3.6.3 Radiografia de tórax e medida da espessura do diafragma

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

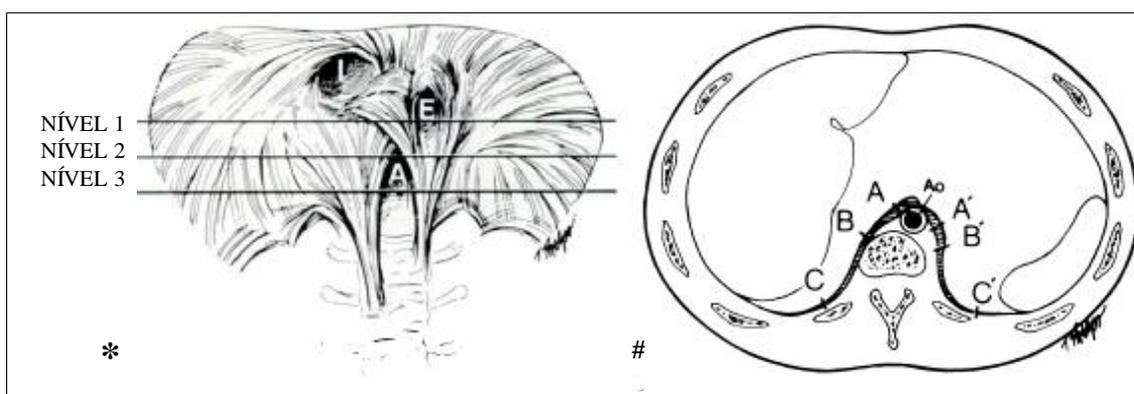
A espessura do diafragma foi medida em exame de imagem de TC e RNM do tórax na área de transição toraco-abdominal, por avaliada em uma Tomografia Computadorizada (TC) e em quatro RNM de acordo a metodologia utilizada por Caskey *et al.* (1989). Foram analisadas as imagens no plano axial ou no plano coronal, 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 08):

- a) crura direita e esquerda;
- b) junção da crura direita e esquerda e porção posterior do diafragma direito e esquerdo;
- c) 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 01).

FIGURA 08 – Metodologia utilizada na avaliação da espessura do diafragma



Fonte: CASKEY *et al.*(adaptado), 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 02 apresenta a classificação da espessura do diafragma.

TABELA 02 - 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.

3.6.4. 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 (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.

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|.

3.6.5 Teste de caminhada de seis minutos (TC6')

O TC6' (APÊNDICE C) 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) (ANEXO F) (IWAMA *et al.*, 2009; NEDER, 2015). Foi utilizado o oxímetro de pulso da marca Nonin[®], o estetoscópio Litmann[®] e o esfigmomanômetro aneróide Premium[®].

Na análise da evolução dos cinco pacientes com a TRE para o TC6' adotou-se como repouso os dados antes de iniciar o teste e o final os dados registrados logo após o teste (não após a recuperação). Realizou-se comparações entre os meses de interrupção e entre a

última medida e a basal com o intuito de avaliar a melhora ou a piora no mês da interrupção e ao longo da TRE dos pacientes.

3.7 Desfechos primários e secundários

O principal desfecho foi saber o impacto das interrupções da TRE sobre o comportamento da função pulmonar e motora em pacientes com DPIT. Avaliando-se os resultados da espirometria, manovacuometria nas posições sentada e deitada, bem como a força muscular esquelética global, dinamometria e o teste de caminhada 6 minutos (distância percorrida, SpO₂, sensação de fadiga, cansaço MMII), analisando-se os valores ao longo dos meses de uso da TRE e suas interrupções. O percentual de tempo de interrupção do tratamento com a TRE foi calculado como número prolongada de doses perdidas dividido pelo número prolongada de doses que deveriam ser administradas dentro do período em que a TRE estava indicada e prescrita. A adesão ao tratamento com TRE foi avaliada por método indireto, isto é, por entrevista com o próprio paciente. (OBRELI-NETO *et al.*, 2012)

3.8 Método estatístico

Foi utilizada a estatística descritiva para análise das variáveis quantitativas. Os dados foram apresentados em valores absolutos e agrupados em gráficos de evolução de cada paciente e em grupo quando apropriado. Considerou-se significantes alterações superiores a 5% nas análises gráficas dos parâmetros respiratórios em relação ao basal (primeira avaliação).

Considerando-se o pequeno número da amostra e o fato das interrupções da TRE serem do tipo não programadas optou-se por uma análise descritiva individual, caso a caso e não em grupo.

A normalidade dos dados foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Na investigação de correlação entre as variáveis respiratórias quanto às suas diferenças percentuais nas posições sentada e deitada foi calculado o coeficiente de correlação de Spearman. 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 gerais dos pacientes

A pesquisa contempla 5 (cinco) pacientes com diagnóstico molecular confirmado de DPIT e com indicação de TRE. Seus diagnósticos foram confirmados por médicos especialistas: pacientes 1 e 3 pelo neurologista clínico do Ambulatório de Doenças Neuromusculares do Serviço de Neurologia do Hospital Geral de Fortaleza (HGF); paciente “2” pela geneticista Diretora Geral do Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo (CREIM)- Universidade de São Paulo (USP); paciente 4 pelo neurologista clínico do ambulatório de Neurologia Geral do HUWC- UFC. E paciente 5 pelo orientador deste estudo, pneumologista e intensivista, na época à serviço da UTI Respiratória do Hospital de Messejana- Dr. Carlos Alberto Studart Gomes da SESA.

A TABELA 03 apresenta uma caracterização geral (dados demográficos, antropométricos, genéticos e relacionados ao diagnóstico e sintomas gerais) dos pacientes à época das suas primeiras consultas médica e fisioterapêutica com a equipe de pesquisa. Pacientes 1 e 2 são do sexo feminino e 3, 4 e 5 do masculino. Apenas o paciente 5 é idoso. Quanto ao índice de massa corporal (IMC), os pacientes 1 e 4 encontram-se saudáveis. Apenas paciente 3 encontra-se na faixa entre 17 a $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ (magreza leve). Os pacientes 2 (embora relatasse perda de peso corporal maior que 10% nos últimos 6 meses) e 5 apresentavam sobrepeso ($25 \text{ a } < 30 \text{ kg/m}^2$). Nesse estudo, apenas um paciente não é cearense, o 5, sendo natural da Itália).

A análise das alterações do gene da enzima AGA nos cinco pacientes foi realizada pelo método de Determinação Fluorimétrica da Atividade Enzimática, no qual é colhida uma amostra de sangue em papel filtro especial fornecido pelo laboratório e enviada para Alemanha (DLM). Os resultados foram semelhantes apenas nos irmãos consanguíneos (pacientes 1 e 3) que possuem alteração heterozigota no intron 1 do AGA gene (c.-32-13 T > G) e uma deleção heterozigota no exon 18. As manifestações iniciais e principais foram motoras nos pacientes 1, 2 e 3. Os que possuem maior comprometimento respiratório, pacientes 4 e 5, iniciaram com sintomas motoras, mas prevaleceu o desconforto respiratório como principal manifestação. Vale ressaltar que o início das manifestações clínicas ocorreu após os 18 anos de idade nos pacientes 1, 2, 3 e 5. Apenas no paciente 3 não houve diferença no tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico. Mesmo tendo perdido um irmão com

DP, o paciente 4 demorou 37 anos entre o início dos sintomas e seu diagnóstico. No início do seguimento ambulatorial quatro pacientes relatavam fadiga geral e dois tinham edema em MMII.

Vale ressaltar que o paciente 4 tem pais consanguíneos em 1º grau, antecedente de tabagismo e as seguintes comorbidades: Diabetes e Artrite Reumatoide, usa Ventilação Não Invasiva (VNI) para dormir. O paciente 5 é hipertenso tratado com hidroclorotiazida, ex- tabagista (40 anos/01 maço/dia), também usa Ventilação Não Invasiva (VNI) para dormir.

TABELA 03 – Caracterização geral dos pacientes com DPIT do Estado do Ceará

Pacientes	1	2	3	4	5
Gênero	Fem.	Fem.	Masc.	Masc.	Masc.
Idade (anos)	29	38	23	58	64
IMC (kg/m ²)	23,1	27,8	17,5	21,6	29,1
Naturalidade	Quixadá/CE	Brejo Santo/CE	Quixadá/CE	Curral Velho/PB	Chieti/Itália
Residência (Ceará)	Horizonte	Brejo Santo	Aquiraz	Fortaleza	Eusébio
Medida da atividade de alfa-glucosidase por espectrometria de massa em tandem. O gene AGA foi analisado por PCR e o sequenciamento de ambas as cadeias de DNA de toda a codificação.	Heterozigota no intron 1 do AGA gene (c.-32-13 T > G) e uma deleção heterozigota no exon 18	Heterozigota 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).	Mutação heterozigota (c.-32-13 T > G) e uma deleção heterozigota no exon 18	Duas mutações heterozigotas, a primeira localizada no 5'UTR (c.-32-13T>G) e a segunda no exon 18 (c.2501_2502del CA p.T834Rfs*49)	Duas mutações heterozigotas no gene AGA. A primeira localizada no intron 1 (c.-32-13T>G) e a segunda no exon 2(c.525delT p.E176Rfs*45)

Continuação

Alfa glucosidase ($\mu\text{ml/l/h}$) Valor de referência: $\geq 3,9 \mu\text{mol/l/h}$.	1,0	0,9	0,2	0,3	0,3
Idade do início dos sintomas (anos)	18	26	21	17	45
Manifestação inicial/ principal	Motor/ Motor	Motor/ Motor	Motor/ Motor	Motor/ Respiratório	Motor/ Respiratório
Idade ao diagnóstico molecular (anos)	25	34	21	54	55
Tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico (anos)	07	08	0	37	10

Estado geral

Fadiga	+	+	-	+	+
Perda excessiva de peso (>10% do peso corporal nos últimos 6 meses)	+	+	-	-	-
Edema de MMII	-	+	-	-	+

Fonte: Nogueira (adaptado), 2017.

DPIT: Doença de Pompe de Início Tardio; Fem.: feminino; Masc.: masculino; IMC: Índice de massa corpórea.; MMII: Membros inferiores.

4.2. Características motoras dos pacientes

4.2. Características motoras dos pacientes

A TABELA 04 apresenta uma caracterização quanto à função motora no momento da primeira avaliação clínica e fisioterapêutica no início do estudo dos cinco participantes. A queixa clínica mais comum foi de fraqueza da musculatura dos membros inferiores seguida de dor muscular. Percebe-se um déficit motor em especial dos músculos de membros inferiores dos cinco pacientes. Apenas o paciente 3 não possui dificuldade para correr e a marcha é normal, no entanto tem dificuldade de ergue-se da posição sentada e sente dor articular. A paciente 1 tem maior comprometimento motor no geral. O paciente 4 apresenta maior nota para dor em membros inferiores na EVA. A sensibilidade superficial é preservada e o Sinal de Gowers presente nos cinco pacientes (ANEXO A exemplifica com a paciente 1). Os irmãos (pacientes 1 e 3) apresentam escápula alada (ANEXOS B). Os cinco têm alterações posturais e comprometimento no equilíbrio conforme a aplicação da escala de Berg (ANEXO C). No entanto, esse último é mais comprometido na paciente 1.

TABELA 04 – Caracterização quanto à função motora no momento da primeira avaliação clínica e fisioterapêutica dos pacientes com DPIT do Estado do Ceará

Pacientes	1	2	3	4	5
Função motora no momento da primeira avaliação clínica e fisioterapêutica					
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
Sensibilidade superficial	P	P	P	P	P
Sinal de Gowers	+	+	+	+	+

Alterações posturais na coluna vertebral	ESC, RT	ESC	RL	ESC	HT
Escápula alada	+	-	+	-	-
Escala de Equilíbrio de Berg	41	51	56	54	46

Fonte: Nogueira (adaptado), 2017.

-: ausente; +: presente; 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).

4.3. Características respiratórias dos pacientes

A TABELA 05 apresenta a caracterização do envolvimento respiratório nos cinco pacientes desse trabalho. Agrupa as variáveis relacionadas ao sistema respiratório e os resultados dos exames: espirometria (valores dos parâmetros basais nas posições sentada e deitada da CVP, VEF₁ e VEF₁/CVP) e gasometria arterial colhida em ar ambiente no início do estudo. A dispneia foi relatada espontaneamente por 3 (60%) dos pacientes. Apenas a paciente 2 relatava sibilância associada à dispneia. A paciente 1 tem rinite alérgica e teve dois episódios de pneumonia não registrados e a paciente não recorda as datas. A paciente 2 é asmática e faz uso contínuo de belcometasona/formoterol por via inalatória. O paciente 3 teve um episódio de pneumonia em agosto/16. Além disso sofreu trauma crânio encefálico (TCE) em março/2017 e esteve internado por um mês, permanecendo 20 dias em VM em UTI. A tosse estava presente na maioria. Apenas o paciente 5 tinha expectorações. Os pacientes 4 e 5, com maior comprometimento respiratório, necessitam de VNI para dormir, tem movimento respiratório paradoxal (FIGURA 09) e utilizam músculos acessórios para respiração. Somente a paciente 2 apresentou sibilos na ausculta pulmonar, e não tem registro de gasometria e radiografia de tórax. Apenas o paciente 3 não é imunizado para pneumonia.

TABELA 05 – Caracterização do envolvimento respiratório dos pacientes com DPIT do Estado do Ceará.

TABELA 05 – Caracterização do envolvimento respiratório dos pacientes com DPIT do Estado do Ceará.

Pacientes	1	2	3	4	5
Dispneia	1	1	0	2	2
Tosse	+	-	-	+	+
Expectoração	-	-	-	-	+
Continuação					
VNI para dormir	-	-	-	+	+
Respiração paradoxal	-	-	-	+	+
Uso de musculatura acessória	-	-	-	+	+
Ausculta pulmonar	N	S	N	N	N
ΔPdi (mmHg), (s)	6,13	6,4	4,03	- 5,3	- 5,4
Espirometria (valor basal)					
CVF (L)(s)	2,22	2,33	3,51	2,21	1,71
CVF (L) (d)	2,21	2,14	3,20	1,23	0,92
ΔCVF (%)	0	13	9	44	46
PFE (L/s) (s)	3,58	3,23	7,81	5,4	4,02
PFE (L/s) (d)	3,39	3,2	6,61	4,67	2,7
ΔPFE (%)	5	1	15	14	33
VEF ₁ (L) (s)	2,04	1,74	3,38	1,89	1,24
VEF ₁ (L) (d)	1,81	1,50	2,96	1,05	0,64
ΔPFE (%)	11	14	12	44	48
VEF ₁ /CVF(s)	0,92	0,75	3,38	0,86	0,73
VEF ₁ /CVF(d)	0,82	0,70	2,96	0,85	0,70
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

continuação

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, 2018.

Valores médios da Pressão Transdiafragmática (Δ Pdi), (mmHg), (s), em repouso (Respiração Normal)

- A paciente 2 não possui registro de gasometria arterial

■ Valores fora da normalidade.

Respiração (0: normal, 1: dispneia com esforço leve como andar/falar, 2: dispneia em repouso); VNI: Ventilação não invasiva; ausculta pulmonar (N: Sons pulmonares normais; Ruídos adventícios: S: sibilos).

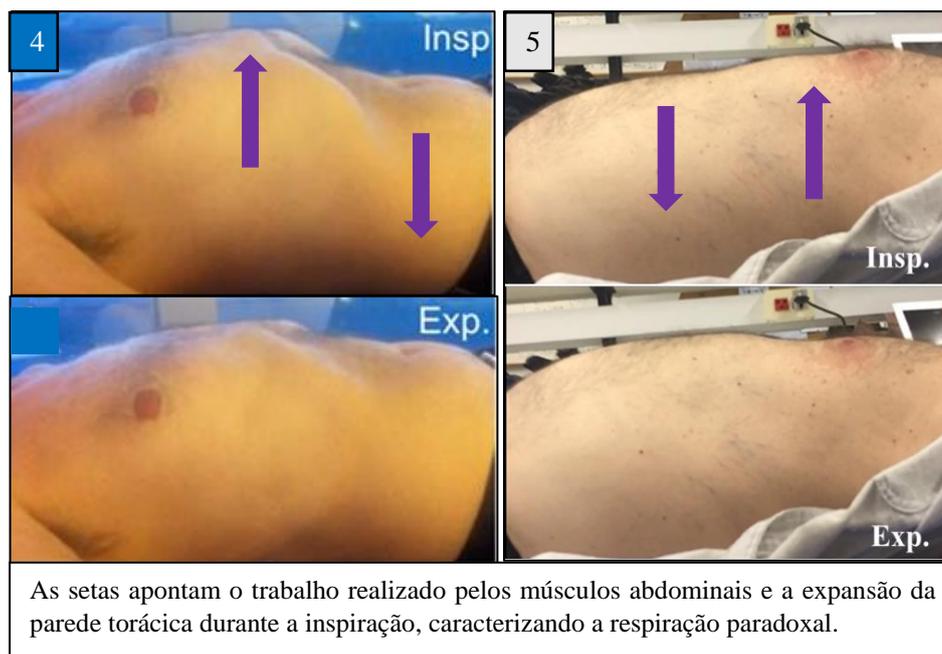
*Valores de referência. (s):Sentado; (d): Deitado; (L) litros (L/s) litros por segundo

Δ Pdi: Pressão trasdiafragmática

A FIGURA 09 mostra o movimento de respiração paradoxal nos pacientes com maior comprometimento respiratório desse trabalho: 4 e 5. Observamos a inversão do movimento ventilatório, sendo realizado pela região abdominal durante a inspiração. A parede torácica move-se para fora e a parede abdominal para dentro. Nesses dois pacientes há uma redução de força muscular que pode levar a uma fadiga muscular e posteriormente falência muscular respiratória, caso o quadro persista.

FIGURA 09 – Movimento de respiração paradoxal nos pacientes 4 e 5

FIGURA 09 – Movimento de respiração paradoxal nos pacientes 4 e 5



Fonte: NOGUEIRA (adaptado), 2017.

As setas não apontam “trabalho”, mas apenas direção de movimento das paredes torácica e abdominal de forma inversa devido à fraqueza muscular

4.4 *Evolução dos parâmetros de função respiratória e motora ao longo da terapia de reposição enzimática (Myozyme®)*

A FIGURA 10 mostra a frequência com que os pacientes receberam a TRE no período do estudo. Destacamos em cores diferentes o uso e interrupções ao longo dos meses de tratamento. Os meses cujas duas doses foram realizadas estão sinalizados em verde. Quando apenas uma dose foi realizada no mês a marcação é amarela, e em vermelho quando não foi realizada TRE naquele mês. Observamos uma variação na continuidade do tratamento com a enzima nos cinco pacientes.

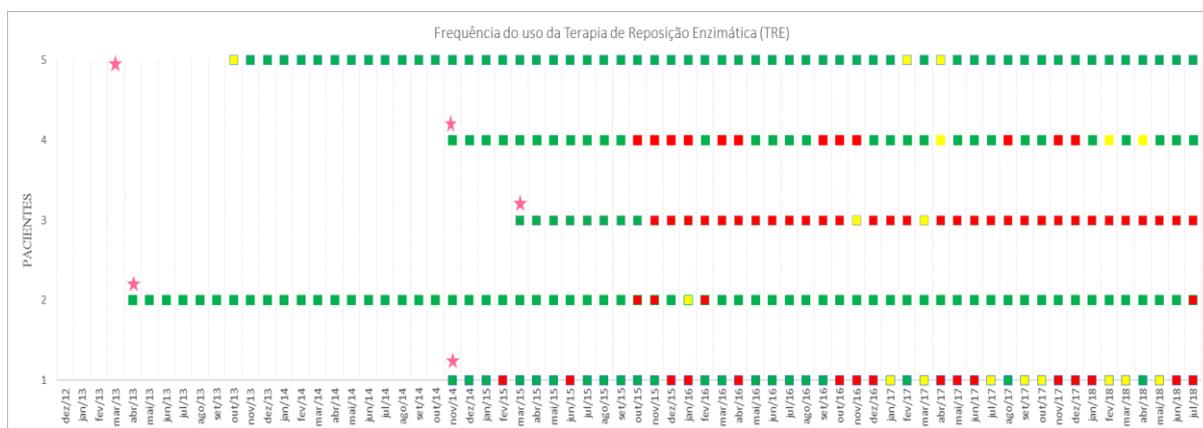
Verificamos que o paciente 3 não aderiu ao tratamento, por razões sociais (uso de álcool e drogas), tendo sido desligado do programa de recebimento da enzima pelo governo estadual. Os pacientes 1, 2, 4 e 5 tiveram interrupções no tratamento pelo não fornecimento pelo SUS na esfera do governo estadual, mas continuam no programa. A paciente 2 recebe medicação em seu domicílio através da Secretaria Municipal de Saúde de

Brejo Santo- CE, e faz a infusão no hospital dessa cidade. Os pacientes 1, 3 e 5, através da Secretaria de Saúde de do Estado do Ceará (SESA) - órgão da administração direta do Governo estadual que gerencia o SUS nesta unidade da federação brasileira - e governo italiano (paciente 5), quando este se encontra naquele país durante parte do ano. Os pacientes 1 e 5 recebem a infusão na Unidade de Pronto Atendimento (UPA) de Aquiraz e Eusébio, respectivamente, ambos municípios da região metropolitana de Fortaleza, capital do Estado, sendo que o paciente 5 recebe a TRE também no período que passa na Itália, por isso não interrompe seu tratamento durante suas viagens. O paciente 4 faz a infusão no serviço de neurologia do HUWC da UFC. Os pacientes 1, 4 e 5 mencionaram falhas técnicas no momento da preparação e administração da infusão por despreparo/desconhecimento da TRE no local da aplicação. Nenhum paciente relatou até aqui efeitos adversos com o uso da enzima.

No que diz respeito a representatividade do número de interrupções da TRE ao longo de todo o tratamento, a paciente 1 apresentou 34% de interrupções da TRE (12 meses interrupções prolongadas e 5 meses interrupções pontuais dos 56 meses analisados). Semelhante ao ocorrido com o paciente 4, no qual 24% da TRE foi interrompida (12 meses interrupções prolongadas e 3 meses interrupções pontuais dos 56 meses analisados). A paciente 2 teve a segunda maior continuidade no tratamento com a enzima, apenas 9% do seu tratamento interrompido (4 meses interrupções prolongadas e 1 mês interrupção pontual, dos 75 meses analisados). O paciente 5 obteve o melhor resultado com apenas 1% das interrupções no tratamento (sem interrupções prolongadas e 2 meses interrupções pontuais, 79 meses analisados), mesmo sendo realizado em média cinco meses no Brasil e cinco meses na Itália. O paciente 3 sofreu maior prejuízo na descontinuidade da TRE, com 61% de interrupções (31 meses interrupções prolongadas e 2 meses interrupções pontuais em 52 meses analisados).

FIGURA 10 – Evolução terapia de reposição enzimática (Myozyme®) nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará no período do estudo.

FIGURA 10 – Evolução terapia de reposição enzimática (Myozyme®) nos pacientes com DPIT no Estado do Ceará no período do estudo.



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

■ 2 doses por mês; ■ 1 dose por mês; ■ não fez infusão
 (Administração recomendada da enzima: 20mg/Kg/dose a cada 15 dias).
 ★ Início do seguimento no Resplab/UFC

4.5. Evolução do quadro das forças muscular global e preensão palmar

A TABELA 06 mostra a evolução do grau de força muscular de acordo com a classificação da escala Medical Research Council (MRC) nos cinco pacientes com DPIT durante o período do estudo. Todos apresentam a força muscular esquelética em MMII inferior aos dos MMSS. Verificou-se ainda a necessidade das avaliações do MRC ao longo do seguimento tornarem-se parte da rotina, já que o número de reavaliações foi menor do que o esperado, apenas os pacientes 3 e 4 possuem mais reavaliações do MRC. Diante dos dados obtidos, a paciente 1 melhorou o escore MMSS (de 3,83 para 4,83) e MMII (de 2,33 para 3,67) mesmo com 34% de descontinuidade da TRE, porém sua última avaliação foi em novembro/2017. Na paciente 2 houve redução da força nos MMSS (de 5,0 para 4,0) e MMII (de 4,67 para 2,3) após três meses sem TRE, um mês com apenas uma dose da enzima e posterior retomada ao tratamento, no prolongada apenas 9% sem a TRE, sua última avaliação foi em outubro de 2016. No paciente 3 a força muscular melhorou curiosamente em MMSS (de 4,33 para 4,40) e piorou em MMII (de 4,0 para 3,80) apesar de 61% do seu tratamento ser interrompido. O paciente 4 apresentou redução dos escores em maio/16 e novembro/16 associados a períodos de interrupções da TRE com recuperação após a regularização do

tratamento, sendo os dois períodos de menor escore dos membros coincidem com o não uso da enzima. De maneira geral, nesse paciente houve melhora (de 4,33 para 4,40) em MMSS e piora em MMII (de 4,0 para 3,80), com 24% da TRE interrompida. A força muscular esquelética estabilizou no paciente 5 - MMSS (4,67) e MMII (3,0) – com apenas 1% do tratamento interrompido, no entanto sua última avaliação foi em maio de 2016.

TABELA 06– Escores dos membros superiores e inferiores quanto ao grau de força da musculatura esquelética de acordo com a Escala Medical Research Council (MRC) nos cinco pacientes com DPIT no Estado do Ceará durante período do estudo

		MRC				
Paciente		1	2	3	4	5
Mês/ano		Escore				
Abril/15	MMSS	3,83	5,0	4,83	4,33	4,67
	MMII	2,33	4,67	4,67	4,0	3,0
Novembro/15	MMSS	3,67	4,17	4,83	-	4,67
	MMII	2,67	3,33	4,67	-	3,33
Fevereiro/16	MMSS	-	-	-	-	4,67
	MMII	-	-	-	-	3,0
Maio/16	MMSS	3,83	-	-	4,0	-
	MMII	2,67	-	-	3,0	-
Outubro/16	MMSS	-	4,0	-	-	-
	MMII	-	2,33	-	-	-
Novembro/16	MMSS	-	-	4,67	4,0	-
	MMII	-	-	4,67	3,0	-
Novembro/17	MMSS	4,83	-	4,67	5,0	-
	MMII	3,67	-	3,83	4,33	-
Março/18	MMSS	-	-	3,50	-	-
	MMII	-	-	2,83	-	-
Junho/18	MMSS	-	-	-	4,50	-
	MMII	-	-	-	3,83	-
Julho/18	MMSS	-	-	-	4,50	-
	MMII	-	-	-	3,80	-

continuação

Outubro/18	MMSS	-	4,0	-	-	-
	MMII	-	2,50	-	-	-

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

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; D: direito, E: esquerdo.

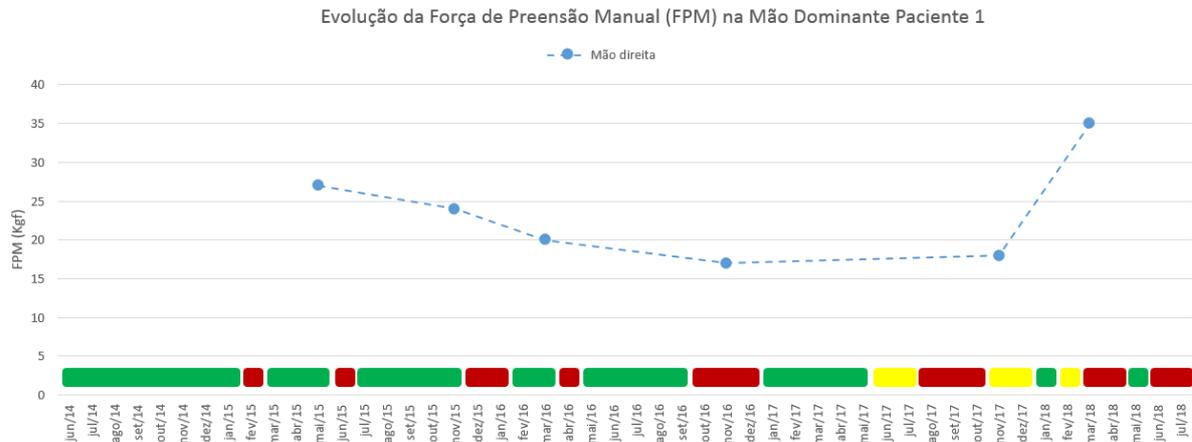
Números em cores distintas indicam:

■ : 2 doses por mês; ■ dose por mês; ■ : não fez infusão.

As FIGURAS 11 a 15 mostram o comportamento da força de preensão manual (Kgf) nos cinco pacientes com DPIT durante o período do estudo. Todos obtiveram uma melhora nos valores da dinamometria e a mão direita é a dominante. A paciente 1 conseguiu o melhor resultado, melhorou de 27 Kgf (valor basal) para 35 Kgf (valor da última medida), mesmo com 34% de interrupções na TRE. Os outros quatro pacientes tiveram melhorias menores. A paciente 2 aumentou de 22 Kgf para 25 Kgf, com 9% de interrupções da terapia com a enzima. O paciente 4 elevou apenas de 40 Kgf para 42 Kgf, com 24% de interrupções da TRE. O paciente 5 obteve o segundo melhor resultado, passou de 38 Kgf (valor basal) para 42 Kgf (valor da última medida) mesmo com apenas 1% do tratamento interrompido. Desperta a atenção o bom resultado do paciente 3 cuja força de preensão palmar cresceu de 31 Kgf para 34 Kgf mesmo com 61% do tratamento interrompido.

FIGURA 11 – Evolução da dinamometria na mão dominante (Kgf) da paciente 1 com DPIT no Estado do Ceará no período do estudo

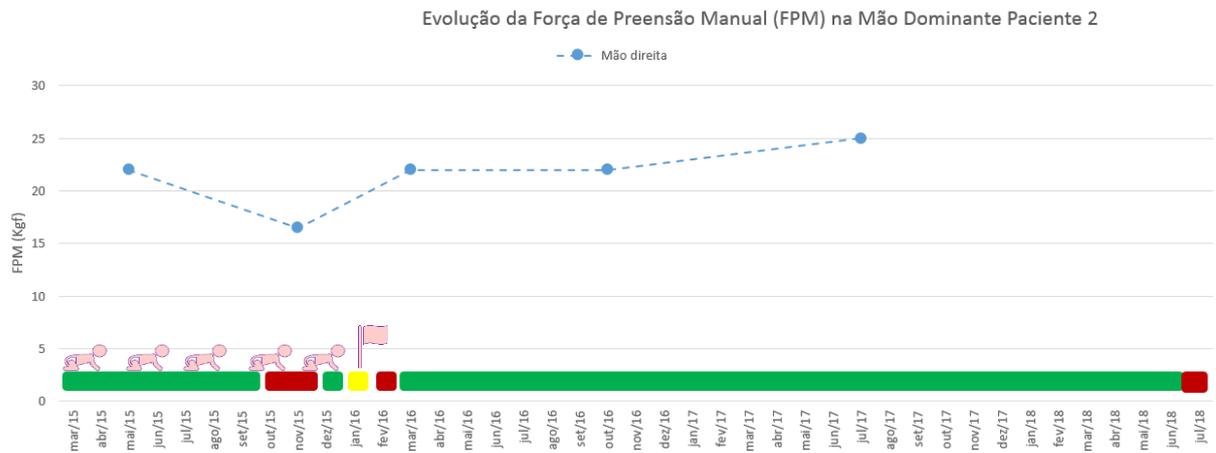
FIGURA 11 – Evolução da dinamometria na mão dominante (Kgf) da paciente 1 com DPIT no Estado do Ceará no período do estudo



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

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

FIGURA 12 – Evolução da dinamometria na mão dominante (Kgf) da paciente 2 com DPIT no Estado do Ceará no período do estudo



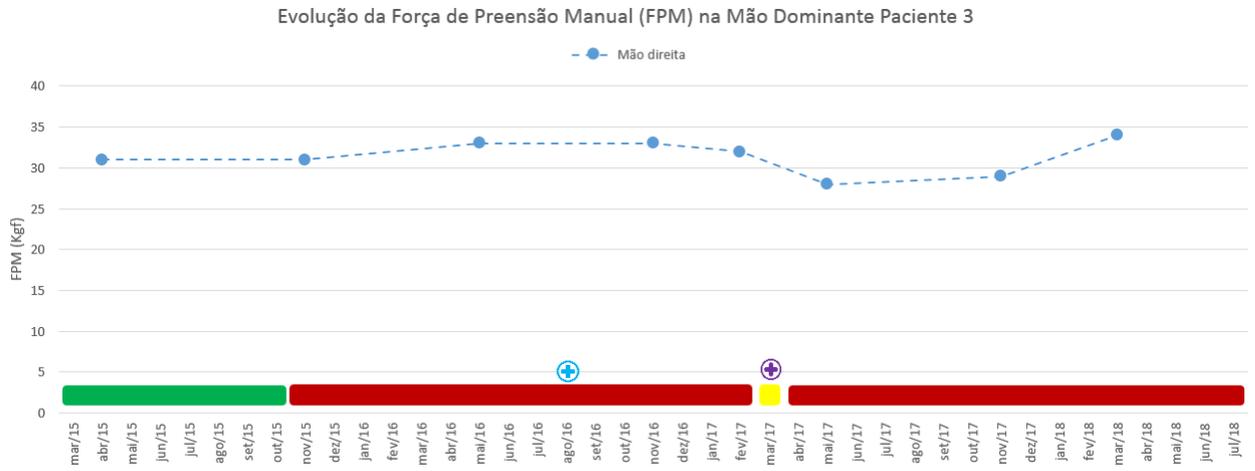
Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

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

👶 Gravidez 🚩 Parto

FIGURA 13 – Evolução da dinamometria na mão dominante (Kgf) do paciente 3 com DPIT no Estado do Ceará no período do estudo

FIGURA 13 – Evolução da dinamometria na mão dominante (Kgf) do paciente 3 com DPIT no Estado do Ceará no período do estudo



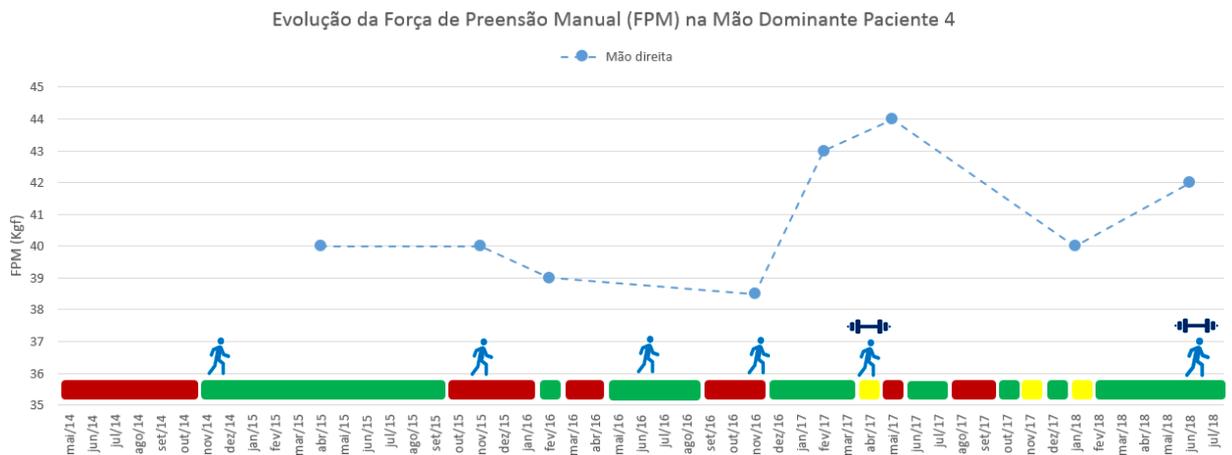
Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

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

⊕ Pneumonia

⊕ TCE, internação em UTI por 12 dias

FIGURA 14 – Evolução da dinamometria na mão dominante (Kgf) do paciente 4 com DPIT no Estado do Ceará no período do estudo



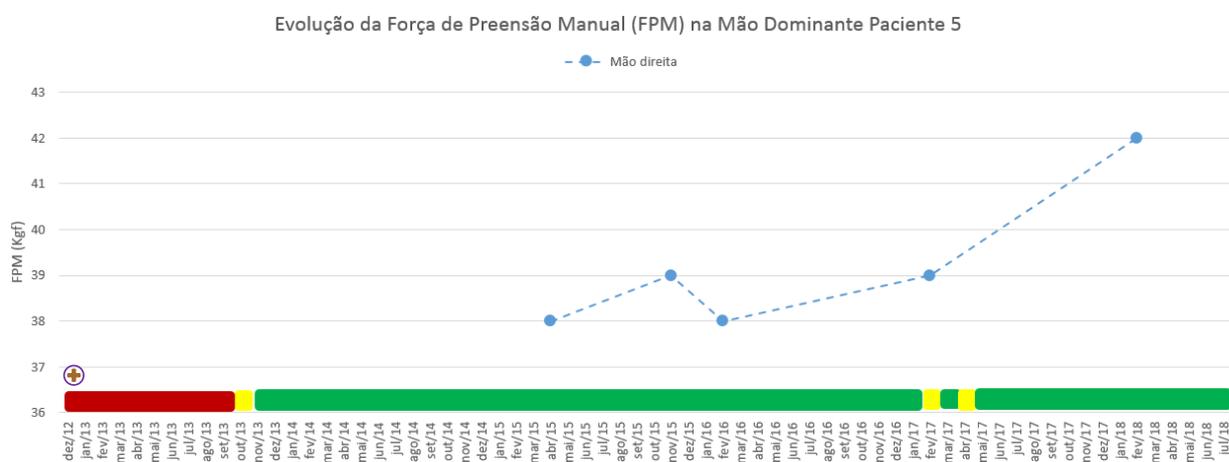
Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

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

🚶 Caminhada

🏋️ Musculação

FIGURA 15 – Evolução da dinamometria na mão dominante (Kgf) do paciente 5 com DPIT no Estado do Ceará no período do estudo



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

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

⊕ Plicatura do diafragma direito

4.6. Evolução da função respiratória e impacto das interrupções da TRE

4.6.1. PACIENTE 1

A paciente 1 é do gênero feminino, tem 29 anos de idade, sedentária, reside em Horizonte-CE (a 53 km de Fortaleza-CE, dados cartográficos[®] 2018 GOOGLE), houve um atraso de 7 anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico de DPIT, iniciou os sintomas da doença com as alterações motoras e essas prevalecem como principal manifestação até a última reavaliação. É irmã do paciente 3. Dentre os cinco pacientes desse trabalho, é a que possui maior comprometimento motor. Não consegue subir escadas e sempre está acompanhada durante as consultas pela alteração de equilíbrio na marcha, porém não aderiu ao uso de dispositivos que poderiam auxiliá-la, como a bengala. Ela comparece as consultas razoavelmente, por essa dificuldade na realização das atividades independentemente. Não praticou nenhuma atividade física ao longo desse estudo. A radiografia de tórax (Raio-X) é normal (FIGURA 16). Não possui perda de força diafragmática (Pdi normal). Por outro lado, a espessura do diafragma direito é normal, já o esquerdo há uma atrofia avançada (FIGURA 17- exame de Ressonância Nuclear Magnética - RNM). Essa paciente mostrou alterações

importantes no comportamento das variáveis espirométricas, que oscilaram junto às interrupções da TRE, bem como das PRMAX e DTC6' descritos com mais detalhes a seguir (FIGURAS 18 a 24). Resumidamente, o Δ CVF aumentou 1% , o Δ PFE melhorou 20%, o Δ VEF₁ elevou 2%, o Δ PI MAX aumentou 7%, o Δ PE MAX melhorou 18%, a DTC6' teve um aumento de 127 m, isso mesmo com um tempo total de interrupção da TRE de 34% em todo o período analisado até a sua última reavaliação (12 meses com interrupções prolongadas e 5 meses com interrupções pontuais).

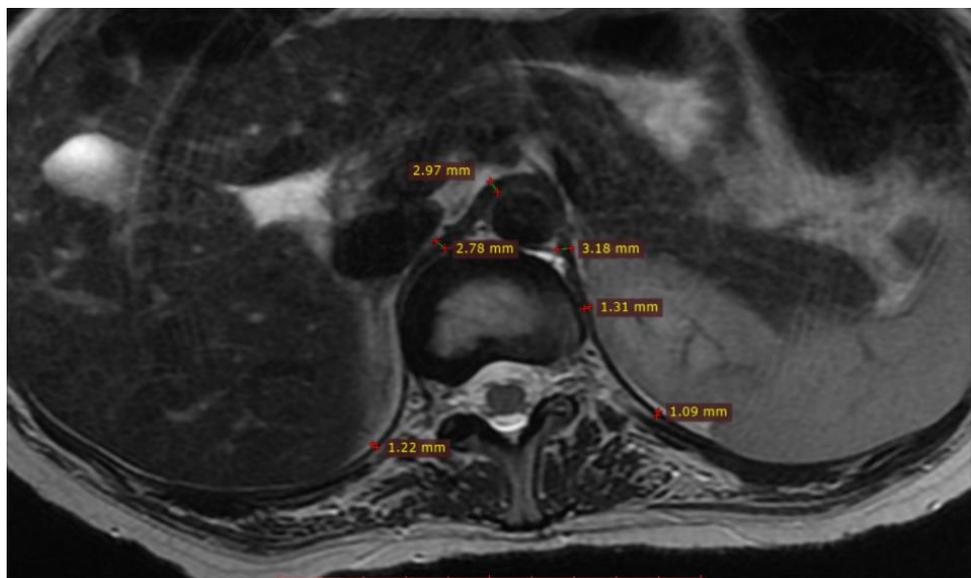
FIGURA 16 – Imagens de exames de radiografia de tórax da paciente 1 com DPIT no Estado do Ceará



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.
I: inspiração; E: expiração.

FIGURA 17 – 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)

FIGURA 17 – 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)

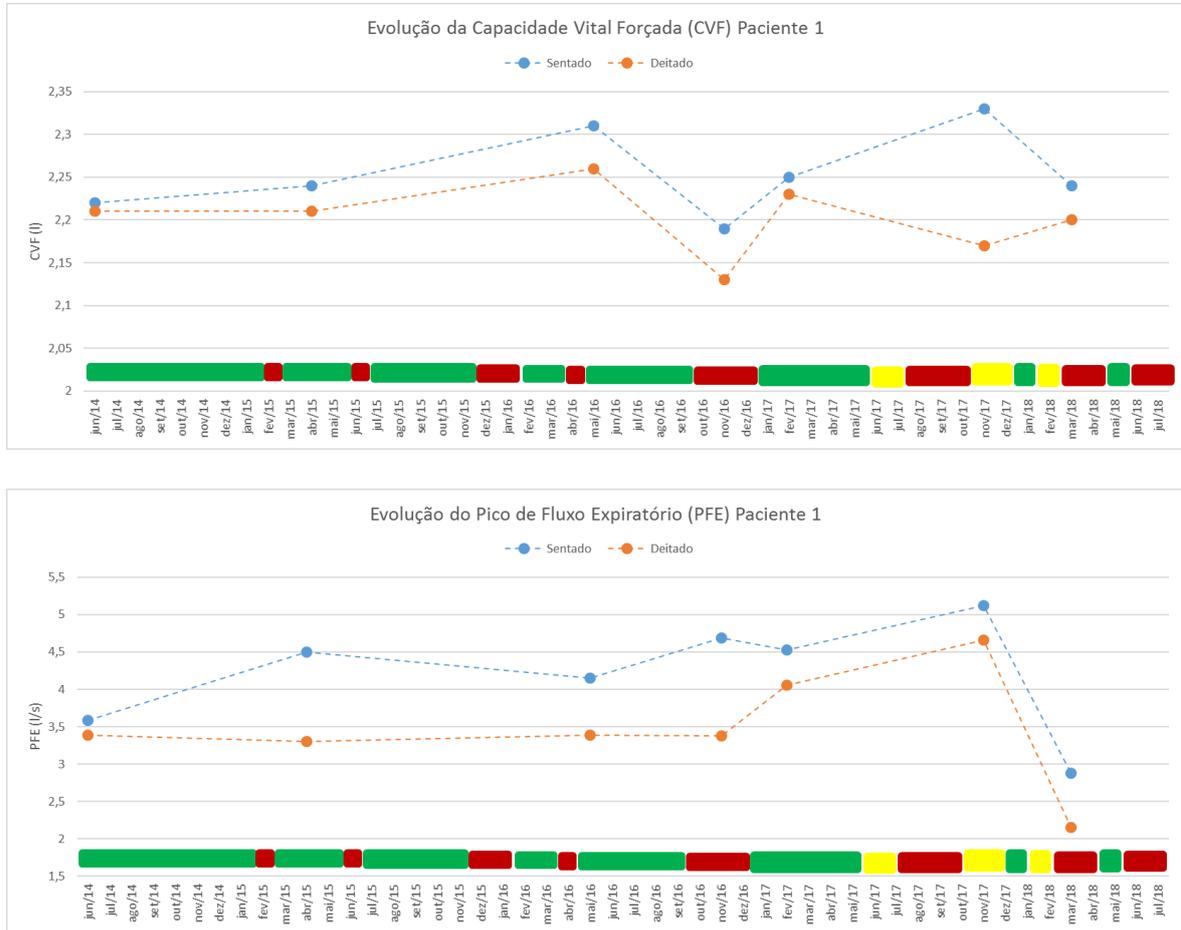


Fonte: NOGUEIRA, 2017

A FIGURA 18 apresenta a evolução dos valores da Capacidade Vital Forçada (CVF), medida em litros, e a evolução do Pico de Fluxo Expiratório (PFE), medida em litros por segundo, da paciente 1 nas posições sentada e deitada no período do estudo em DPIT. Houve uma queda de aproximadamente 5% nos valores da CVF nas duas posições nos meses de outubro a novembro de 2016 coincidentes com o não uso da TRE. O valor do PFE na posição sentada se reduziu em 20% e aproximadamente em 36% na posição deitada após períodos de interrupções prolongadas e parciais na sua última avaliação.

FIGURA 18 – Evoluções da Capacidade Vital Forçada (CVF) em litros, e do Pico de Fluxo Expiratório (PFE) em litros por segundo, nas posições sentada e deitada na paciente 1 com DPIT durante o período do estudo

FIGURA 18 – Evoluções da Capacidade Vital Forçada (CVF) em litros, e do Pico de Fluxo Expiratório (PFE) em litros por segundo, nas posições sentada e deitada na paciente 1 com DPIT durante o período do estudo

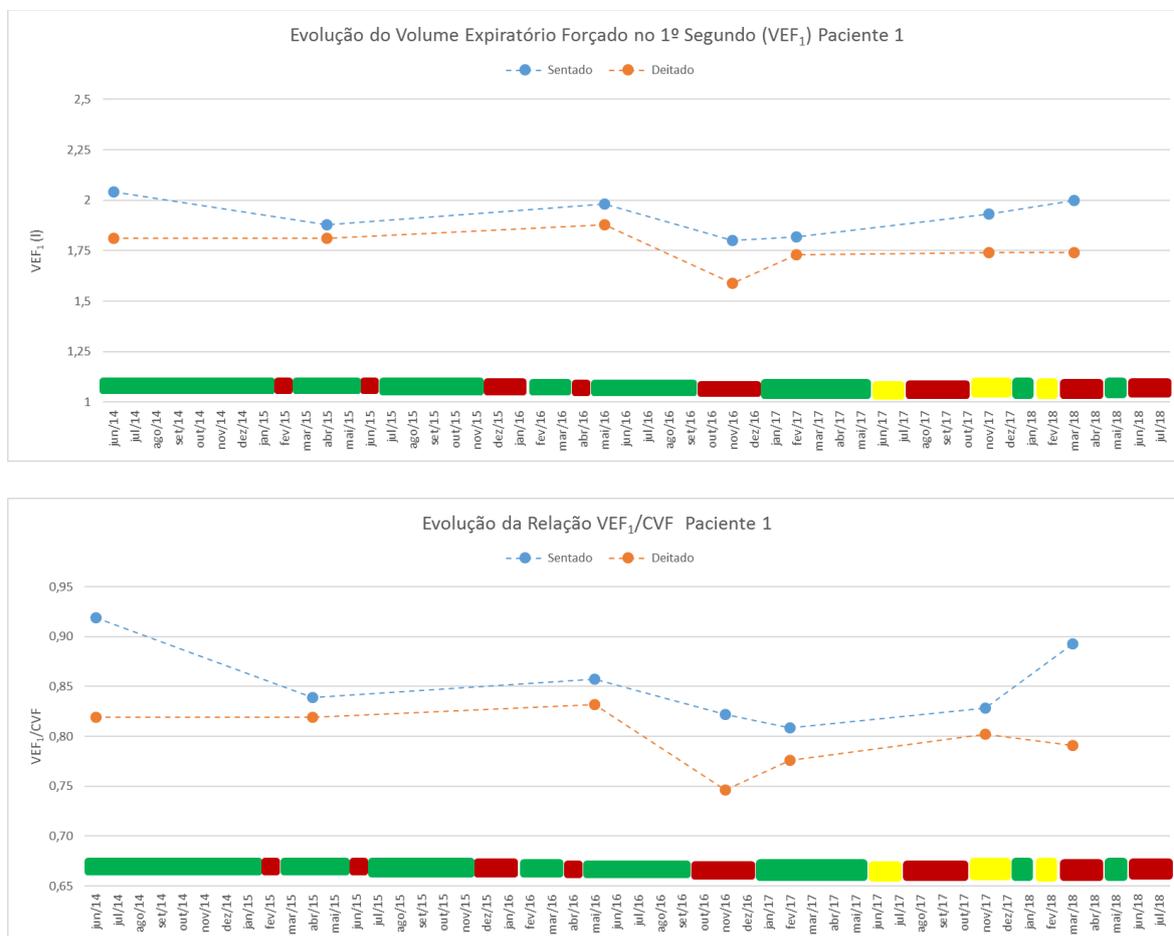


Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

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

A FIGURA 19 apresenta a evolução dos valores do VEF₁, medida em litros, e a evolução dos valores da relação VEF₁/CVF nas posições sentada e deitada, da paciente 1 com DPIT durante o período do estudo. Verifica-se uma redução de 10% no valor medido na posição sentada e 15% na deitada em novembro/16 após um período de interrupção da TRE de dois meses. E melhora posterior, reaproximando-se aos valores iniciais coincidindo com a retomada do uso da medicação, ainda que de forma irregular nos meses subsequentes. O tratamento foi interrompido em alguns meses pontuais por não fornecimento da medicação pela SESA/SUS. Desperta a atenção a melhora dessa relação na posição sentada na última avaliação.

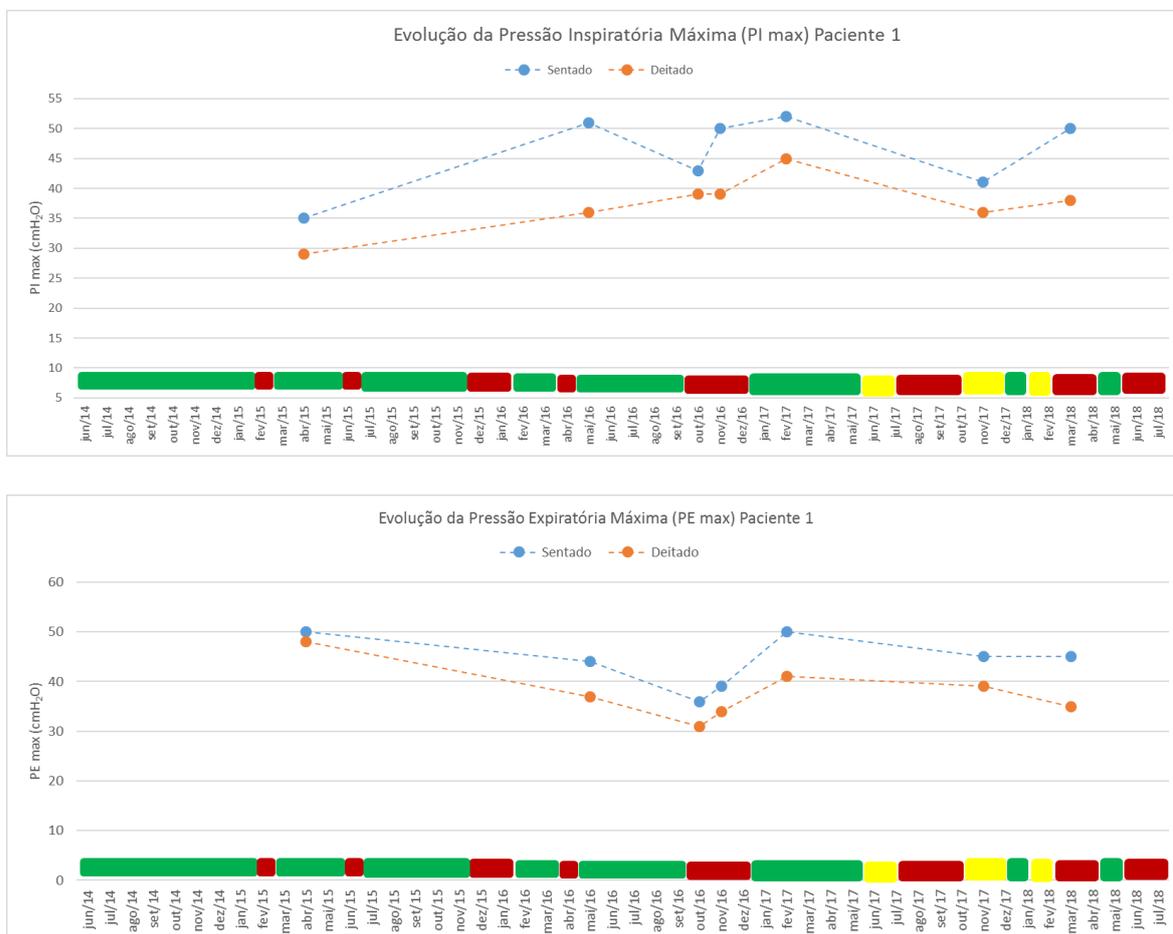
FIGURA 19 – Evoluções do Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF₁) em litros, e da relação VEF₁/CVF nas posições sentada e deitada da paciente 1 com DPIT no Estado do Ceará durante o período do estudo



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.
 ■ : 2 doses por mês; ■ : 1 dose por mês; ■ : não fez infusão.

A FIGURA 20 apresenta os valores da Pressão Inspiratória Máxima (PI_{max}) e da Pressão Expiratória Máxima (PE_{max}), em centímetros de água (cmH₂O), nas posições sentada e deitada da paciente 1 com DPIT durante o período do estudo. Percebe-se uma redução da PE_{max} em outubro/16 (28% na posição sentada e 35% na deitada) e em novembro/17 (10%, sentada e 27%, deitada), após 3 meses de interrupção no segundo momento com melhora na avaliação final após um período de 2 meses sem e mais 2 meses de retomada pontual da TRE.

FIGURA 20 – Evoluções da Pressão Inspiratória Máxima (PI_{max}) e da Pressão Expiratória Máxima (PE_{max}), em cmH₂O, nas posições sentada e deitada da paciente 1 com DPIT no Estado do Ceará durante o período do estudo

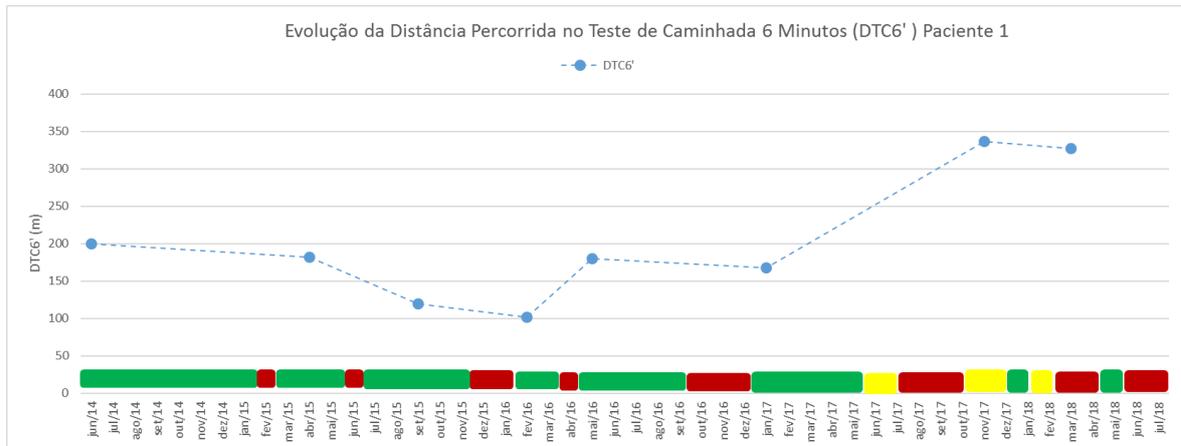


Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

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

A FIGURA 21 mostra a Distância Percorrida no Teste de Caminhada de Seis Minutos (DTC6'), medida em metros, da paciente 1 com DPIT durante o período do estudo. Observa-se uma redução de 98 metros em fevereiro/16 após três períodos de interrupções prolongadas da TRE. Posteriormente, uma considerável melhora de 169 metros de janeiro/17 a novembro/17, mesmo com quatro meses de interrupção pontual e dois meses de interrupção prolongada da TRE. Na última avaliação a distância percorrida mostrou-se aumentada em 127 metros em relação à medida inicial

FIGURA 21 – Evolução da Distância Percorrida no Teste de Caminhada de Seis Minutos (DTC6'), em metros, da paciente 1 durante o período do estudo

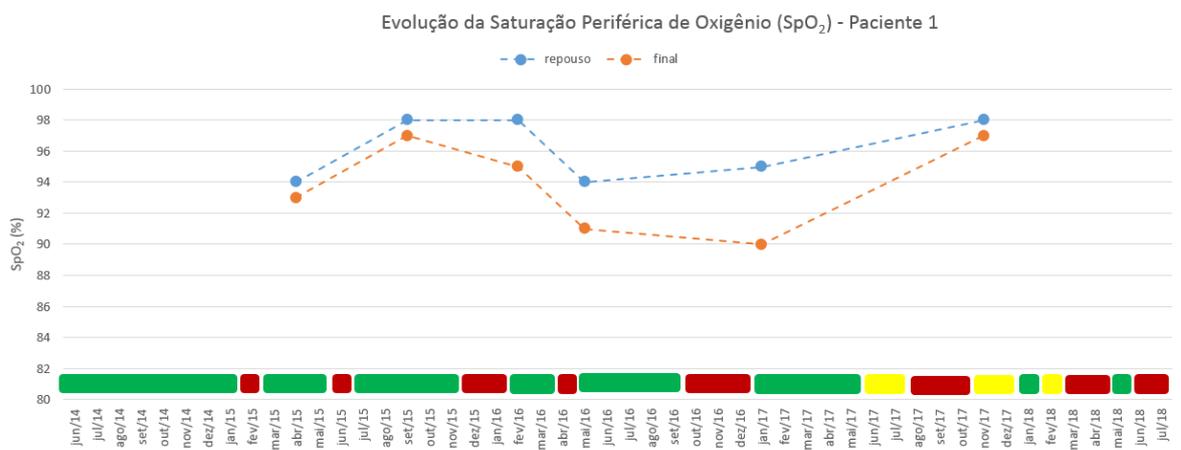


Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

■ : 2 doses por mês; ■ : 1 dose por mês; ■ : não fez infusão

A FIGURA 22 mostra a evolução da Saturação Periférica de Oxigênio (SpO₂), em %, no início e ao final do TC6' da paciente 1 com DPIT durante o período do estudo. Após 5 meses de interrupção prolongada da TRE em maio/16, os valores em repouso e ao final sofrem uma queda expressiva (4%) em relação a reavaliação anterior em fevereiro/16. Observa-se uma melhora no repouso (medida basal 94% e última 98%), e no valor final (basal 93% e última 97%).

FIGURA 22 – Evolução da Saturação Periférica de Oxigênio (SpO₂), em %, em repouso e ao final do TC6' da paciente 1 durante o período do estudo

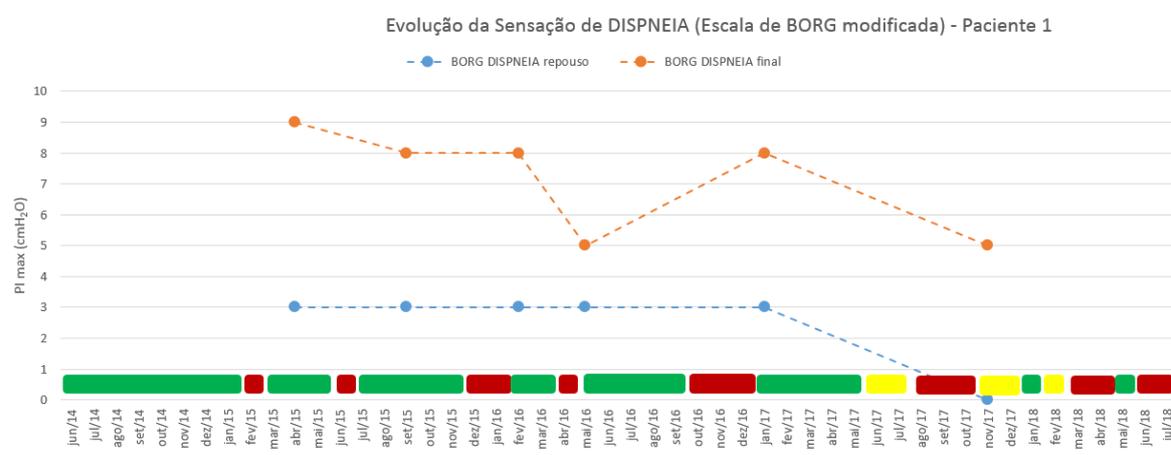


Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

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

A FIGURA 23 mostra a evolução da sensação de dispneia segundo a escala de BORG modificada no início e ao final do TC6' da paciente 1 com DPIT durante o período do estudo. Após 5 meses de interrupção prolongada da TRE em maio/16, o valor no repouso manteve-se em 3 (moderada) e os valores ao final reduziram de 8- muito forte (basal) para 5-moderada na última reavaliação. No geral, observa-se uma melhora nos valores em repouso (3- moderada- na primeira avaliação para zero na última reavaliação), e ao final (9- bastante forte- basal para 5- moderada- na última medida).

FIGURA 23 – Evolução da dispneia medida de acordo com a escala de BORG modificada, no início e ao final do TC6' da paciente 1 durante o período do estudo



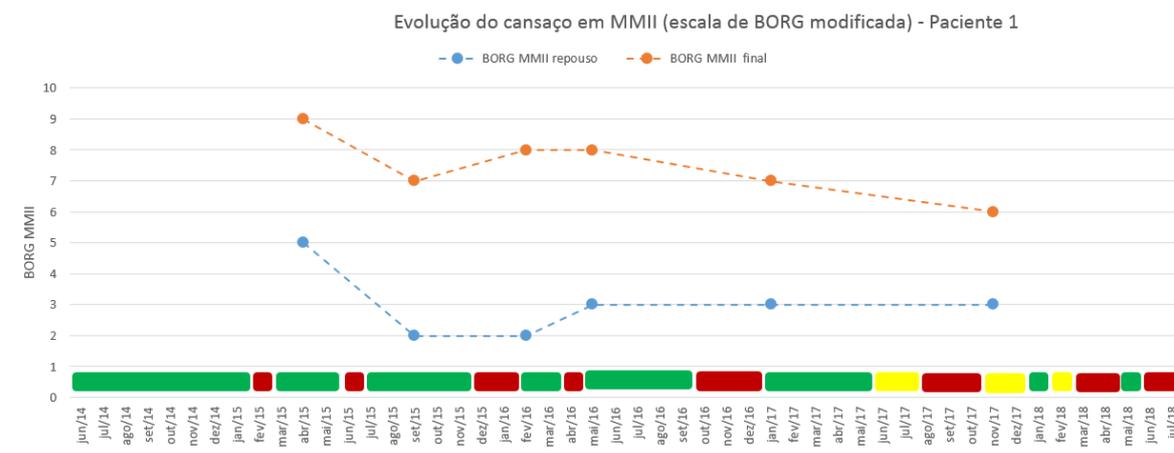
Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

■ : 2 doses por mês; ■ : 1 dose por mês; ■ : não fez infusão

FIGURA 24 mostra a evolução do cansaço em MMII conforme a escala de BORG modificada no início e ao final do TC6' da paciente 1 com DPIT durante o período do estudo. Após 5 meses de interrupção prolongada da TRE em maio/16, o valor em repouso piora de 2 (leve) para 3 (moderada), indicando maior desconforto nos MMII, e ao final permanecem em 8 (muito forte) em relação a reavaliação anterior em fevereiro/16. Durante esse período a paciente relatou maior sensação de fraqueza e cansaço nas pernas. No geral, observa-se uma melhora no repouso (medida basal 5- acentuada para a última 3- moderada), e no final (basal 9- bastante forte para última 6- forte).

FIGURA 24 – Evolução da sensação de cansaço em MMII medida de acordo com a escala de BORG modificada, no início e ao final do TC6' da paciente 1 durante o período do estudo

FIGURA 24 – Evolução da sensação de cansaço em MMII medida de acordo com a escala de BORG modificada, no início e ao final do TC6’ da paciente 1 durante o período do estudo



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

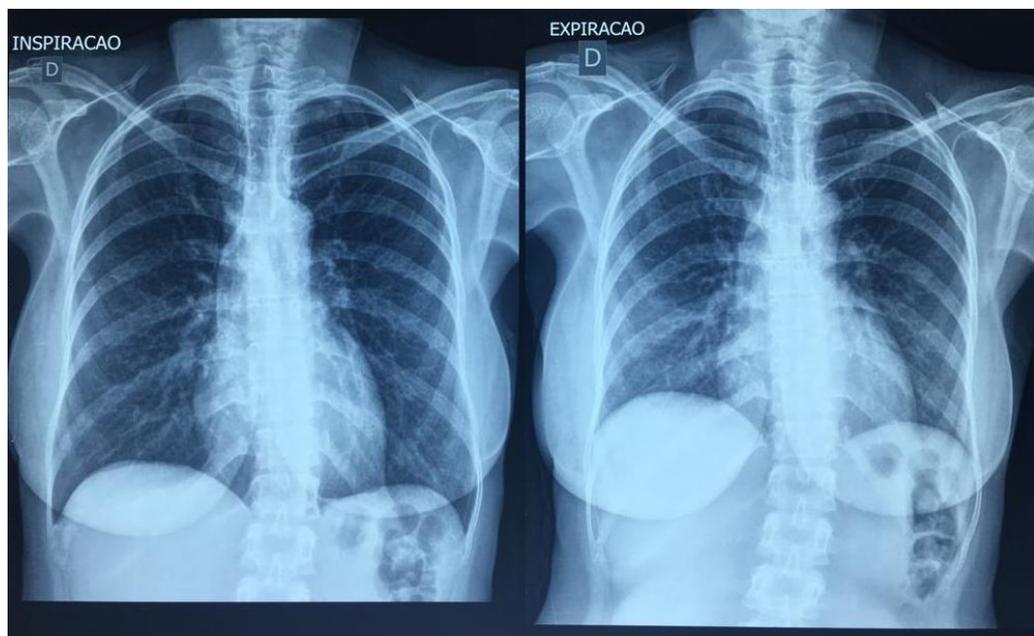
■ : 2 doses por mês; ■ : 1 dose por mês; ■ : não fez infusão

4.6.2. PACIENTE 2

A paciente 2 é do sexo feminino, tem 38 anos de idade, sedentária, reside em Brejo Santo – CE (a 507 km de Fortaleza-CE, dados cartográficos[®] 2018 GOOGLE), houve um atraso de 8 anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico de DPIT, iniciou os sintomas da doença com as alterações motoras e essas prevalecem como principal manifestação até a última reavaliação. Dos cinco pacientes desse trabalho, é a que enfrenta maior dificuldade para seguir rotineiramente às reavaliações durante esse seguimento, por causa da distância onde mora. Possui um filho de 7 anos de idade e uma filha de 2 anos e 6 meses, ainda não investigados quanto à DP. Não houve intercorrência durante a primeira gestação, porém na segunda (já com diagnóstico de DPIT) entrou em trabalho de parto com 34 semanas. A criança permaneceu 3 dias na incubadora e a mãe sofreu hemorragia e permaneceu 48h na UTI. Durante a 16^a a 28^a semanas de gestação, a paciente interrompeu prolongadamente o tratamento com a enzima por receio em prejudicar o feto. No último mês de gestação, tomou apenas uma dose, e no pós-parto interrompeu a TRE prolongadamente, retomando a

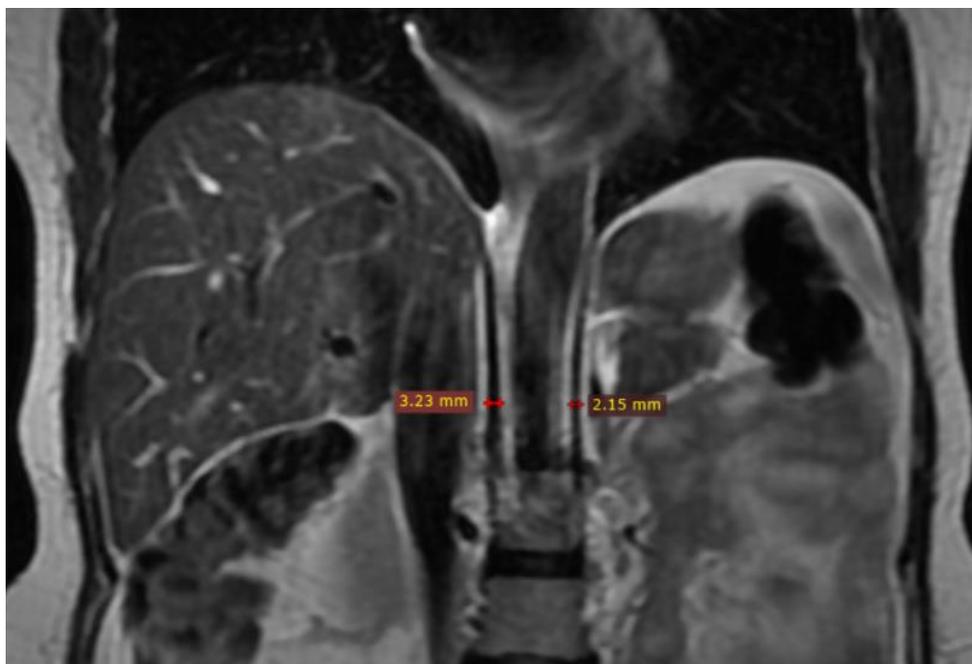
continuidade até junho/18. Dos meses de julho a outubro de 2018 a interrupção foi proposital. A paciente cedeu sua medicação para a irmã que mora em São Paulo, tem DPIT em estágio avançado, com uso contínuo de VNI, por não fornecimento da medicação pelo SUS no Estado de São Paulo. Não praticou atividade física regular ao longo desse estudo. A radiografia de tórax (Raio-X) é normal (FIGURA 25). Não possui disfunção diafragmática (Pdi normal). A espessura do diafragma direito é normal, já no esquerdo há uma atrofia moderada (FIGURA 26). Essa paciente mostrou poucas alterações das variáveis espirométricas com as interrupções prolongadas da TRE, bem como das PR MAX e DTC6' descritos com mais detalhes a seguir (FIGURAS 27 a 33). Resumidamente, (os valores absolutos de CVF devem vir antes da análise de Deltas Sentado-Deitado) o Δ CVF aumentou 1%, o Δ PFE melhorou 2%, o Δ VEF₁ piorou 10%, o Δ PI MAX aumentou 14%, o Δ PE MAX melhorou 19%, a DTC6' teve um declínio de 28 m, isso com um tempo de interrupção da TRE de 9% em todo o período analisado, até a sua última reavaliação (4 meses de Interrupções Prolongadas e 1 mês de Interrupção Pontual).

FIGURA 25 – Imagens de exames de radiografia de tórax da paciente 2 com DPIT no Estado do Ceará



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

FIGURA 26 – 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)

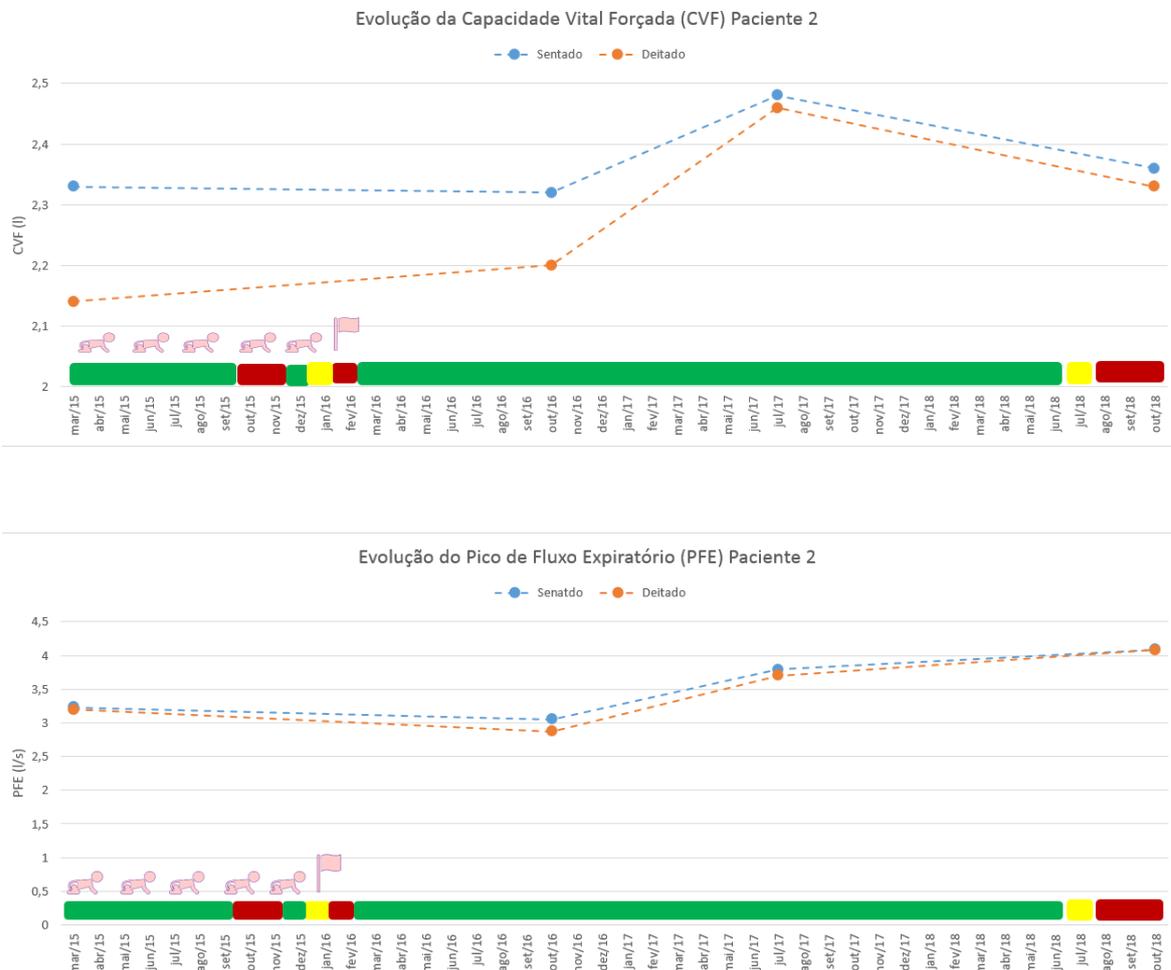


Fonte: NOGUEIRA, 2017

A FIGURA 27 apresenta a evolução dos valores da CVF, medida em litros, e a evolução do Pico de Fluxo Expiratório (PFE), medida em litros por segundo, da paciente 2 nas posições sentada e deitada no período do estudo em DPIT. A diferença entre as CVF medidas nas posições sentada e deitada se reduziu com o tratamento. Ao final este parâmetro mostrou melhora inicial significativa com a TRE, com posterior perda desse ganho e valores similares aos iniciais ao final, na última avaliação. Em relação ao PFE o mesmo se manteve estável exceto por aumento detectado à última avaliação. Essa é a paciente com menor regularidade no seguimento porém com boa adesão.

FIGURA 27 – Evoluções da Capacidade Vital Forçada (CVF) em litros, e do Pico de Fluxo Expiratório (PFE) em litros por segundo, nas posições sentada e deitada na paciente 2 com DPIT durante o período do estudo

FIGURA 27 – Evoluções da Capacidade Vital Forçada (CVF) em litros, e do Pico de Fluxo Expiratório (PFE) em litros por segundo, nas posições sentada e deitada na paciente 2 com DPIT durante o período do estudo



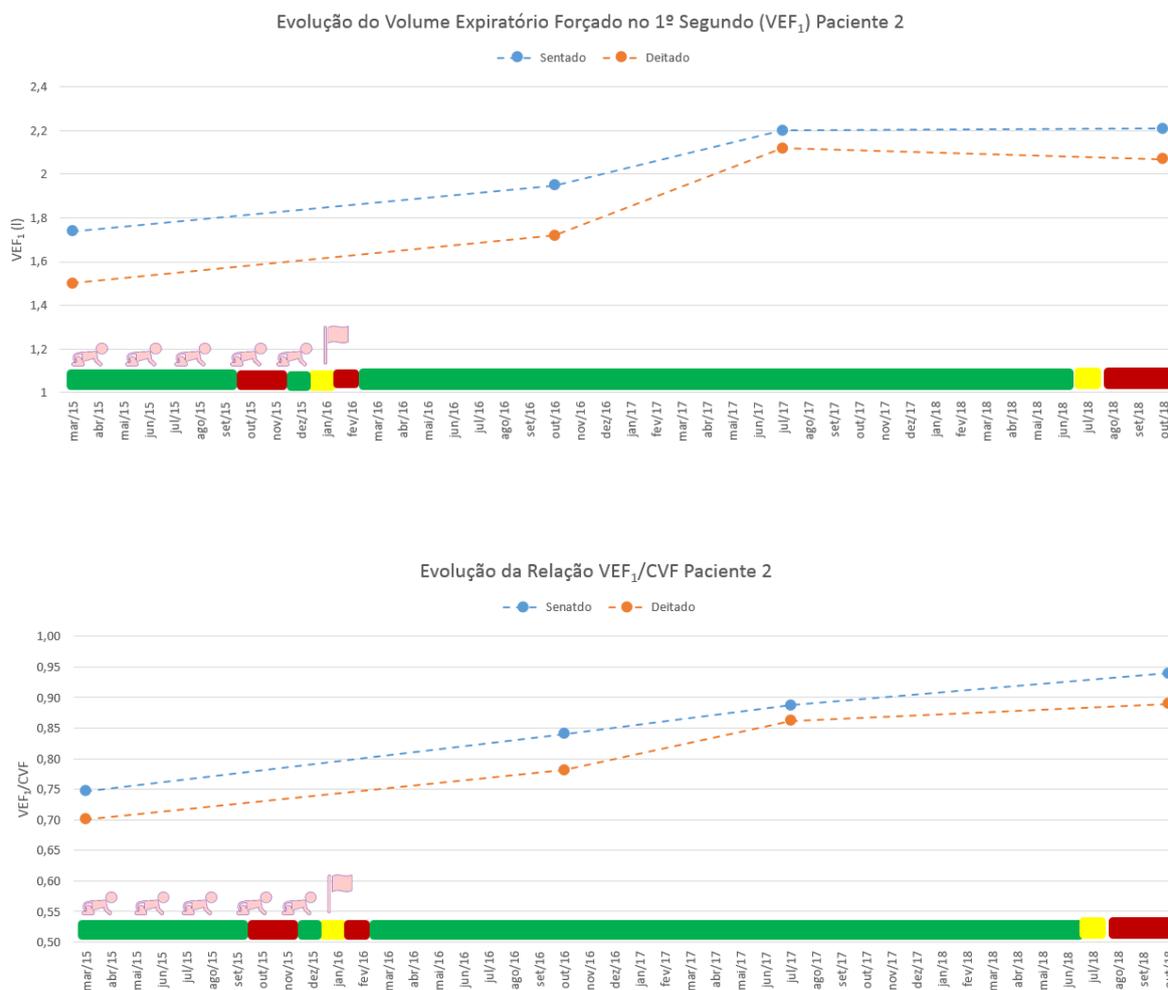
Fonte: Dados da pesquisa, 2018

■ 2 doses por mês; ■ 1 dose por mês; ■ não fez infusão.

👶 Gravidez 🏠 Parto

A FIGURA 28 apresenta a evolução dos valores de VEF₁, medida em litros, e a evolução da relação VEF₁/CVF nas posições sentada e deitada, da paciente 2 com DPIT durante o período do estudo. Chama a atenção a melhora dos valores dessas duas variáveis com o uso da TRE, principalmente na última avaliação.

FIGURA 28 – Evoluções do Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF₁) em litros e da relação VEF₁/CVF nas posições sentada e deitada da paciente 2 com DPIT no Estado do Ceará durante o período do estudo

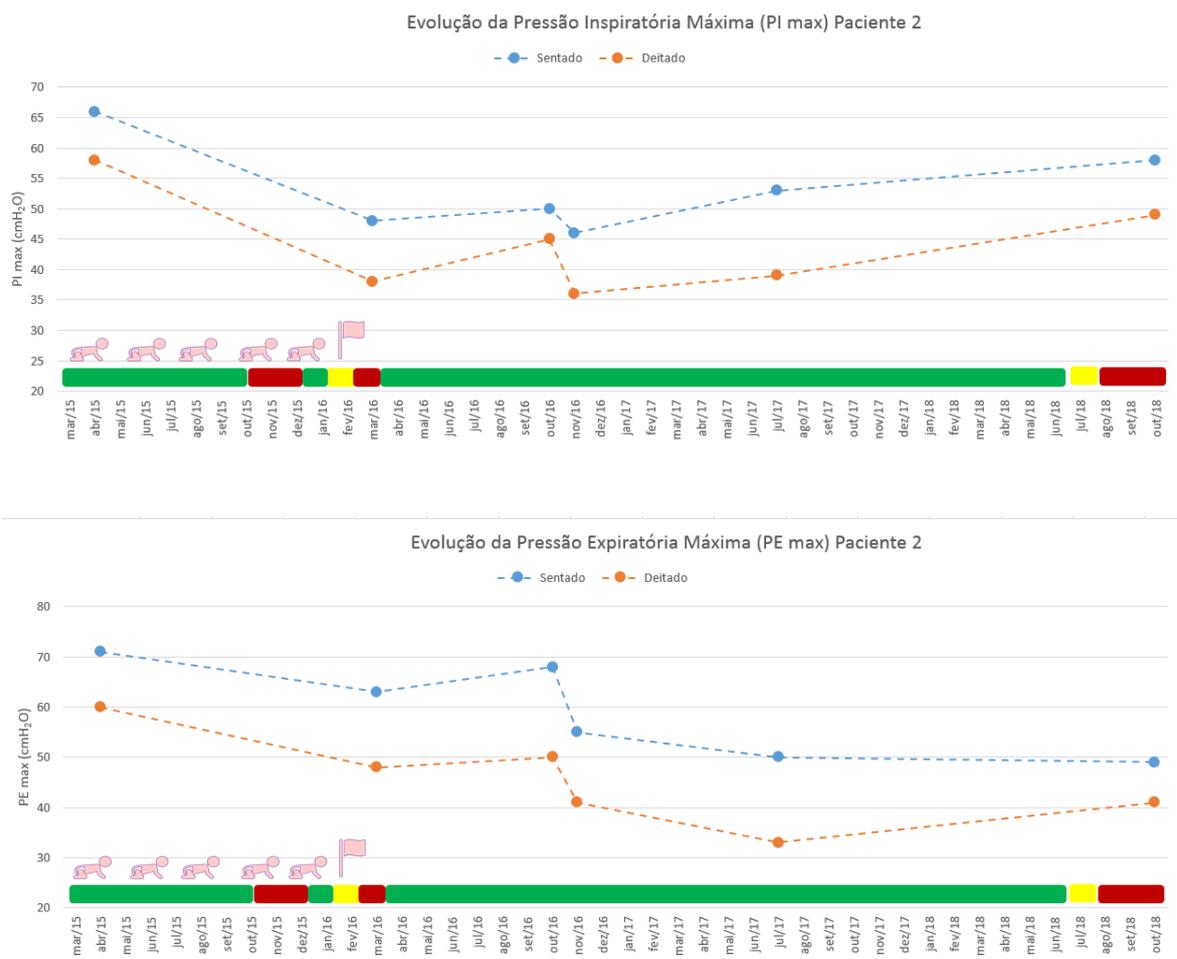


Fonte: Dados da pesquisa, 2018.
 ■ : 2 doses por mês; ■ : 1 dose por mês; ■ : não fez infusão.
 🤰 Gravidez 🏠 Parto

A FIGURA 29 apresenta os Valores da Pressão Inspiratória Máxima (PI_{max}) e da Pressão Expiratória Máxima (PE_{max}), em centímetros de água (cmH₂O), nas posições sentada e deitada da paciente 2 com DPIT durante o período do estudo. Chama a atenção a redução nos valores da PI_{max} na posição sentada (27%) e maior (34%) na deitada em março/16 após 3 períodos de interrupções prolongadas e uma pontual da TRE. Semelhante

ao que ocorre na PE max (queda de 11% sentado e 20% deitado). Os valores da PImax recuperaram parcialmente após a retomada de um período regular de tratamento, voltando a reduzir e caem novamente em novembro/16 mesmo com uso da enzima (8% sentado e 20% deitado) com nova recuperação até sua avaliação final. Com relação à PEmax, o comportamento foi similar, até nov/2016 com piora discreta até a sua última reavaliação ficando 19% inferior à inicial na posição sentada e 18% menor na posição deitada), não reproduzindo a recuperação parcial que a PImax apresentou.

FIGURA 29 – Evoluções da Pressão Inspiratória Máxima (PImax) e da Pressão Expiratória Máxima (PEmax), em cmH₂O, nas posições sentada e deitada da paciente 2 com DPIT no Estado do Ceará durante o período do estudo



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

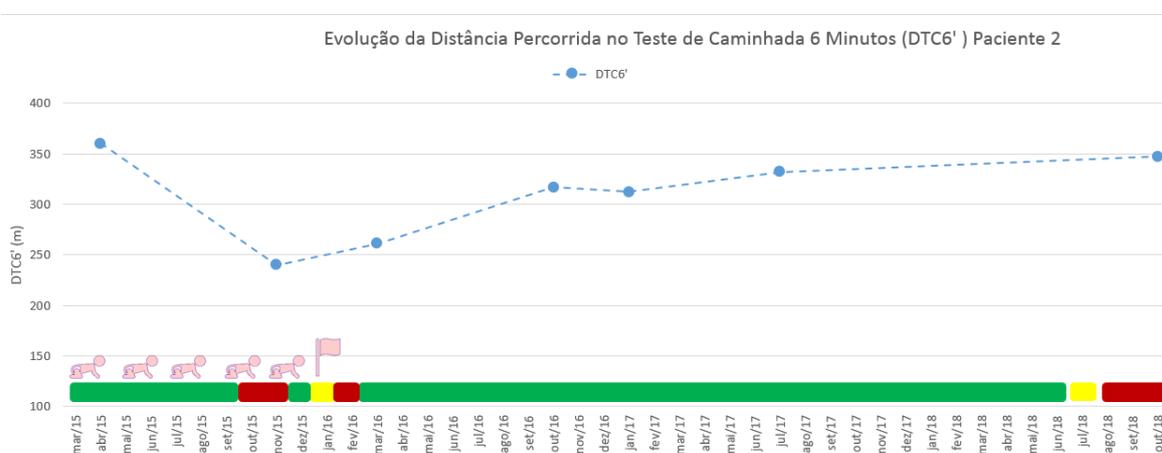
■ : 2 doses por mês; ■ : 1 dose por mês; ■ : não fez infusão.

Gravidez

Parto

A FIGURA 30 mostra a Distância Percorrida no Teste de Caminhada de Seis Minutos (DTC6'), medida em metros, da paciente 2 com DPIT durante o período do estudo. Destaca-se uma piora de 99 metros após 2 meses de interrupção da TRE que coincide com o final da gestação, seguida de recuperação progressiva aos valores anteriores após 9 meses de retomada da TRE. Ao final a paciente apresentou ainda uma redução de XXm em relação à medida inicial na sua última avaliação.

FIGURA 30 – Evolução da Distância Percorrida no Teste de Caminhada de Seis Minutos (DTC6'), em metros, da paciente 2 durante o período do estudo.



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

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

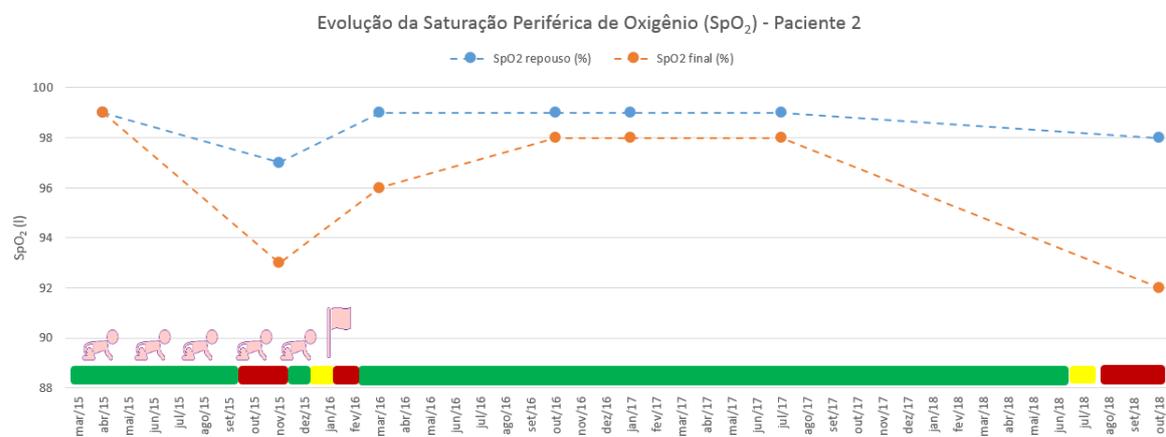
👶 Gravidez

🏠 Parto

A FIGURA 31 mostra a evolução da Saturação Periférica de Oxigênio (SpO₂), em %, no início e ao final do TC6' da paciente 2 com DPIT durante o período do estudo. Verificou-se uma redução da ambas após um período de interrupção prolongada da TRE mas também coincidente com o período final da gestação com recuperação após a reinstituição da mesma, e nova piora da SpO₂ medida ao final do teste de caminhada na sua última avaliação.

FIGURA 31 – Evolução da Saturação Periférica de Oxigênio (SpO₂), em %, em repouso e ao final do TC6' da paciente 2 durante o período do estudo

FIGURA 31 – Evolução da Saturação Periférica de Oxigênio (SpO₂), em %, em repouso e ao final do TC6' da paciente 2 durante o período do estudo



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

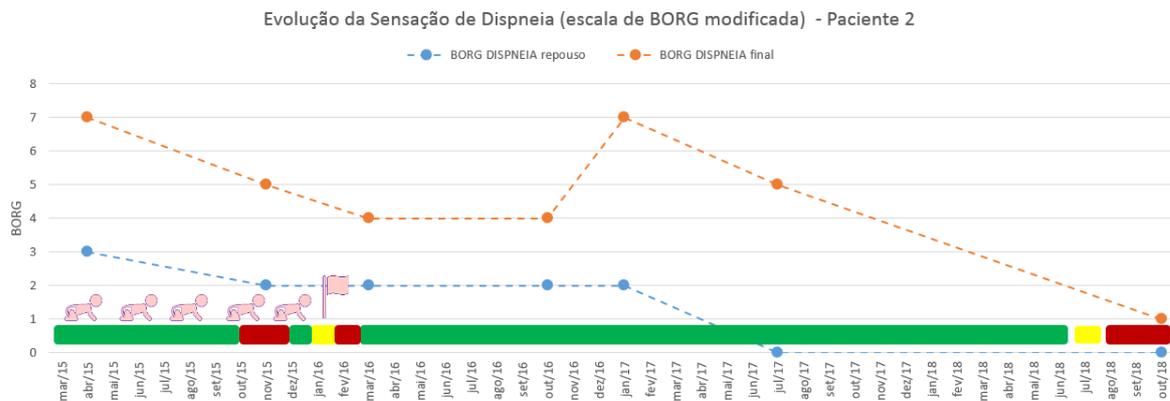
■ : 2 doses por mês; ■ : 1 dose por mês; ■ : não fez infusão.

👶 Gravidez 🚩 Parto

A FIGURA 32 mostra a evolução do BORG para dispneia no início e ao final do TC6' da paciente 2 com DPIT durante o período do estudo. Verifica-se uma melhora da dispneia ao final do TC6' ao longo do período do estudo com apenas uma medida de piora em junho/2017, sem relação com interrupção na TRE.

FIGURA 32 – Evolução da dispneia medida de acordo com a escala de BORG modificada, no início e ao final do TC6' da paciente 2 durante o período do estudo

FIGURA 32 – Evolução da dispneia medida de acordo com a escala de BORG modificada, no início e ao final do TC6’ da paciente 2 durante o período do estudo



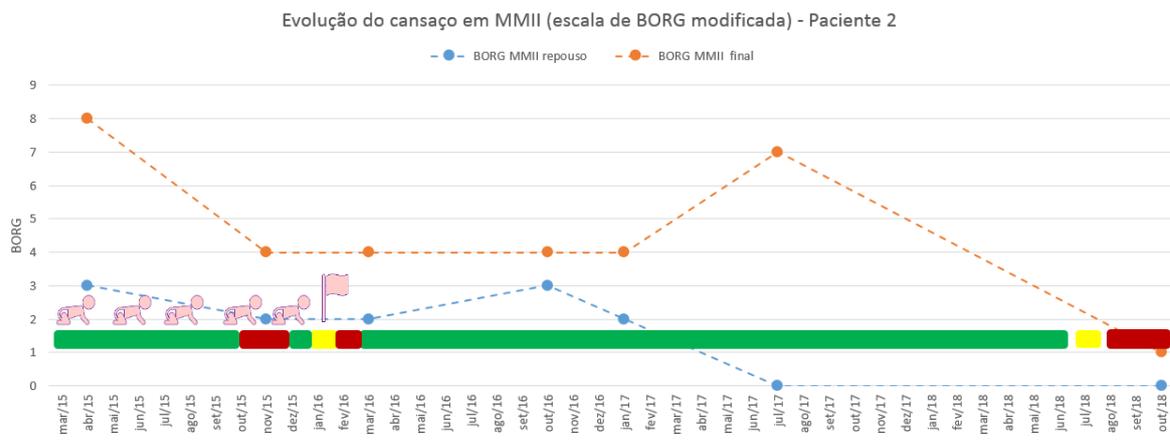
Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

■ : 2 doses por mês; ■ : 1 dose por mês; ■ : não fez infusão

👩 Gravidez 🚩 Parto

A FIGURA 33 mostra a evolução do BORG MMII no início e ao final do TC6’ da paciente 2 com DPIT durante o período do estudo. Verifica-se uma melhora da percepção de cansaço em MMII ao final do TC6’ ao longo do período do estudo com apenas uma medida de piora em junho/2017, sem relação com interrupção na TRE.

FIGURA 33 – Evolução do cansaço em MMII medida de acordo com a escala de BORG modificada, no início e ao final do TC6’ da paciente 2 durante o período do estudo



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

■ : 2 doses por mês; ■ : 1 dose por mês; ■ : não fez infusão

👩 Gravidez 🚩 Parto

4.6.3. PACIENTE 3

O paciente 3 é do sexo masculino, tem 23 anos de idade, sedentário, reside em Aquiraz-CE (a 33 km de Fortaleza-CE), por ser irmão da paciente 1, foi investigado ativamente para DP com o diagnóstico sendo feito de forma precoce, não havendo atraso entre o início dos sintomas e o diagnóstico de DPIT. Os sintomas da doença surgiram com as alterações motoras e essas prevalecem como principal manifestação até a última reavaliação. É o mais jovem do grupo de pacientes desse trabalho. Apresenta transtornos de ordem psicossocial, é usuário de drogas. Em março/17 sofreu um espancamento que resultou em traumatismo crânio-encefálico, TCE. Foi internado em hospital especializado em trauma e permaneceu por 12 dias em UTI, intubado, sob ventilação mecânica invasiva. Esta grave intercorrência comprometeu a sua função pulmonar. Consegue manter uma rotina de reavaliações satisfatória apesar do seu problema social. Seu processo judicial para acesso à TRE está em andamento. Não praticou atividades físicas de modo regular ao longo do estudo. A radiografia de tórax (Raio-X) é normal (FIGURA 34). Não possui redução de força muscular diafragmática (Pdi normal). As espessuras dos diafragmas direito e esquerdo são normais à RNM (FIGURA 35). Esse paciente mostrou alterações importantes no comportamento das variáveis espirométricas, mais expressivas logo após a intercorrência do TCE que oscilaram junto às interrupções da TRE, bem como das PR MAX e DTC6' descritos com mais detalhes a seguir (FIGURAS 36 a 41). Uma pneumonia que apresentou em agosto de 2016 não repercutiu na sua função respiratória. Resumidamente, o Δ CVF piorou 8% , o Δ PF_E diminuiu 10%, o Δ VEF₁ reduziu 11%, o Δ PI MAX piorou 24%, o Δ PE MAX reduziu 19%, e despertou a atenção a melhora em 43m da DTC6', mesmo após um tempo prolongado de interrupção da TRE (61% do total) (31 meses com interrupções prolongadas e 2 meses com interrupções pontuais).

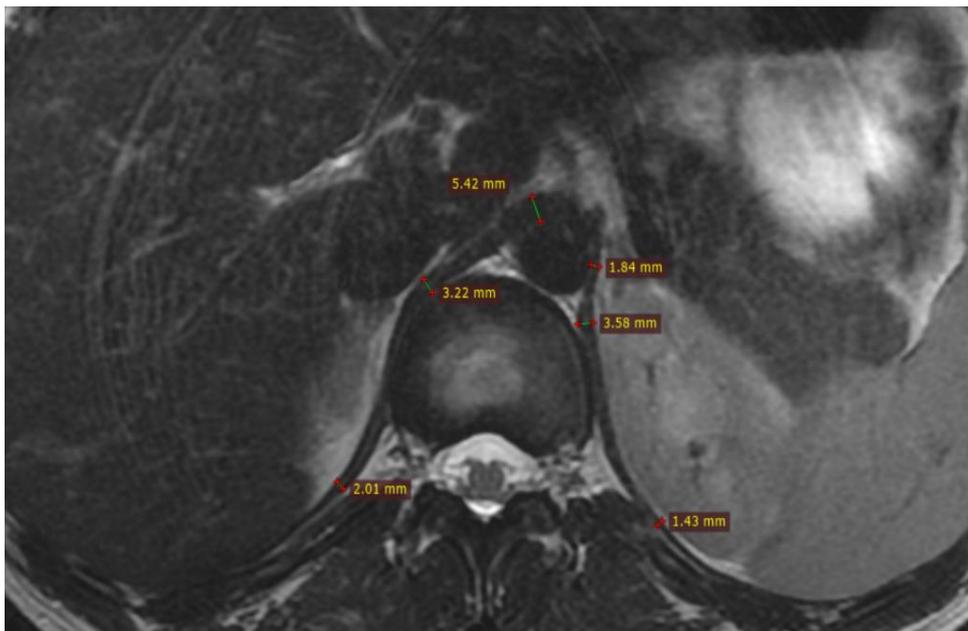
FIGURA 34 – Imagens de exames de radiografia de tórax do paciente 3 com DPIT no Estado do Ceará

FIGURA 34 – Imagens de exames de radiografia de tórax do paciente 3 com DPIT no Estado do Ceará



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.
I: inspiração; E: expiração.

FIGURA 35– 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: NOGUEIRA, 2017

A FIGURA 36 apresenta a evolução dos valores da CVF, medida em litros, e a evolução do PFE, medido em litros por segundo, do paciente 3 nas posições sentada e deitada no período do estudo em DPIT. Inicialmente apresentou melhora da CVF mesmo após uma interrupção prolongada de 17 meses sem a TRE. Posteriormente observa-se uma redução acentuada nos valores da CVF de 18% na posição sentada e de 12% na deitada, após o período de internação na UTI. A dose da enzima nesse mesmo mês foi administrada no hospital durante a internação e foi cedida pela irmã. Com relação ao PFE houve redução ao longo do período do estudo com oscilações sendo que ao final os valores mostravam-se XX% inferiores aos iniciais na posição sentada e YY% abaixo, na deitada. Nos meses seguintes, mesmo sem a TRE os valores apresentaram uma tendência a melhorar, mas sem atingir os mesmos valores anteriores a sua internação.

FIGURA 36– Evoluções da Capacidade Vital Forçada (CVF) em litros, e do Pico de Fluxo Expiratório (PFE) em litros por segundo, nas posições sentada e deitada no paciente 3 com DPIT durante o período do estudo

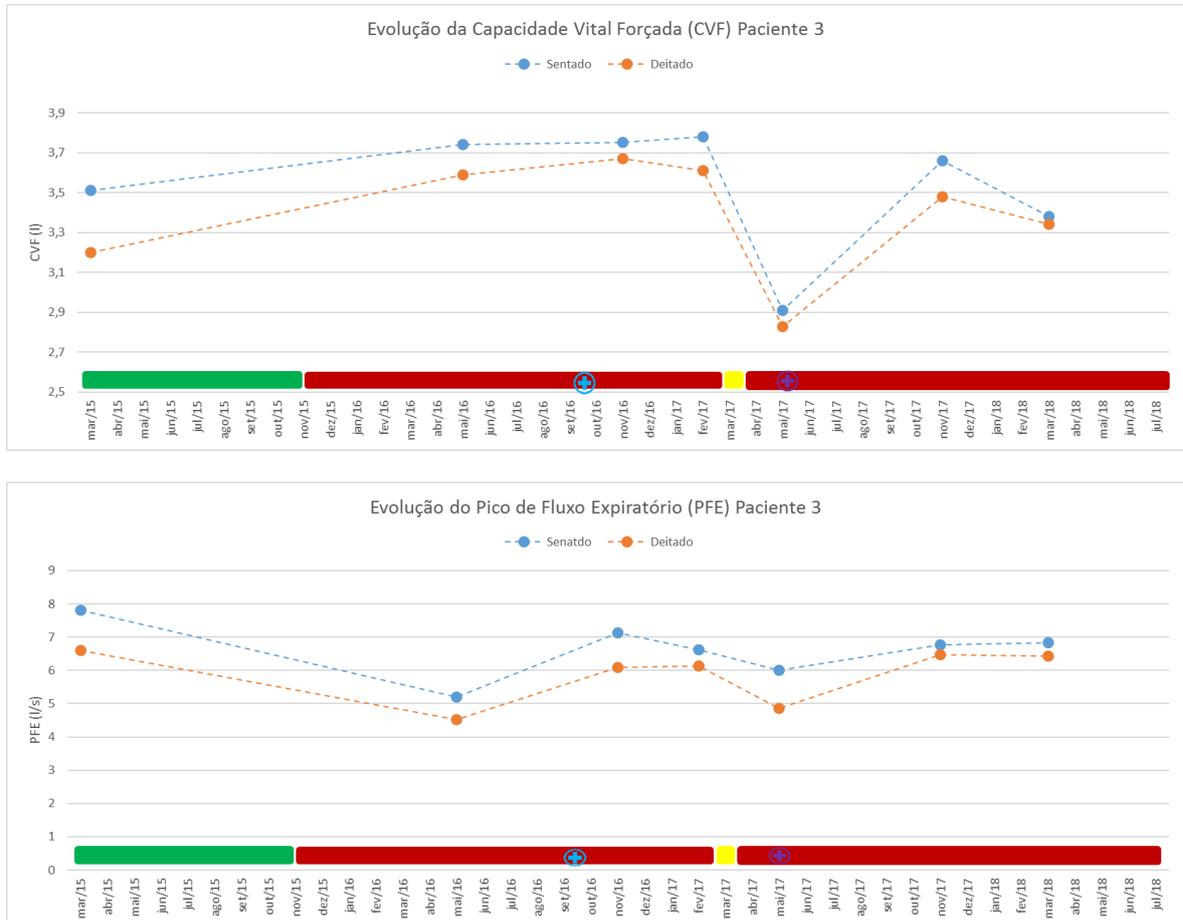
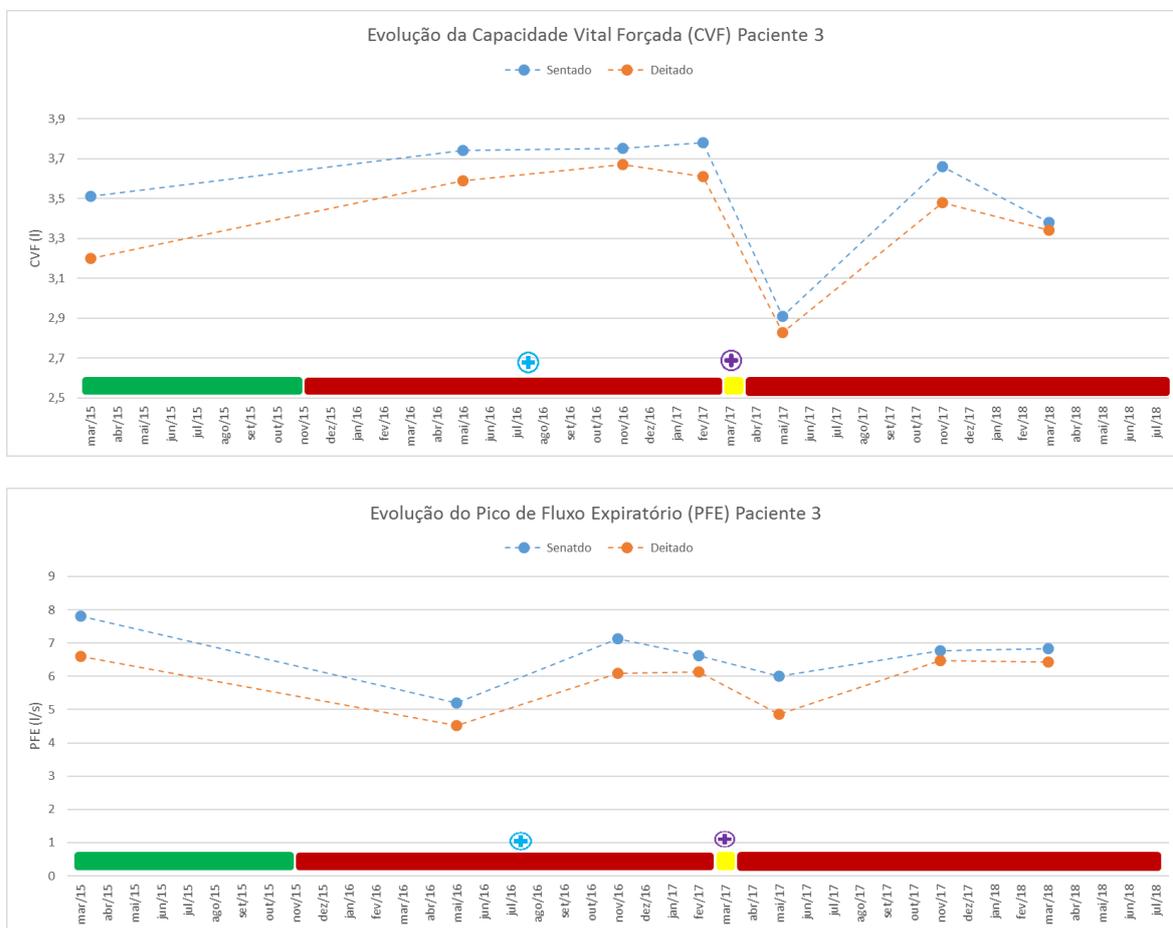


FIGURA 36– Evoluções da Capacidade Vital Forçada (CVF) em litros, e do Pico de Fluxo Expiratório (PFE) em litros por segundo, nas posições sentada e deitada no paciente 3 com DPIT durante o período do estudo



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

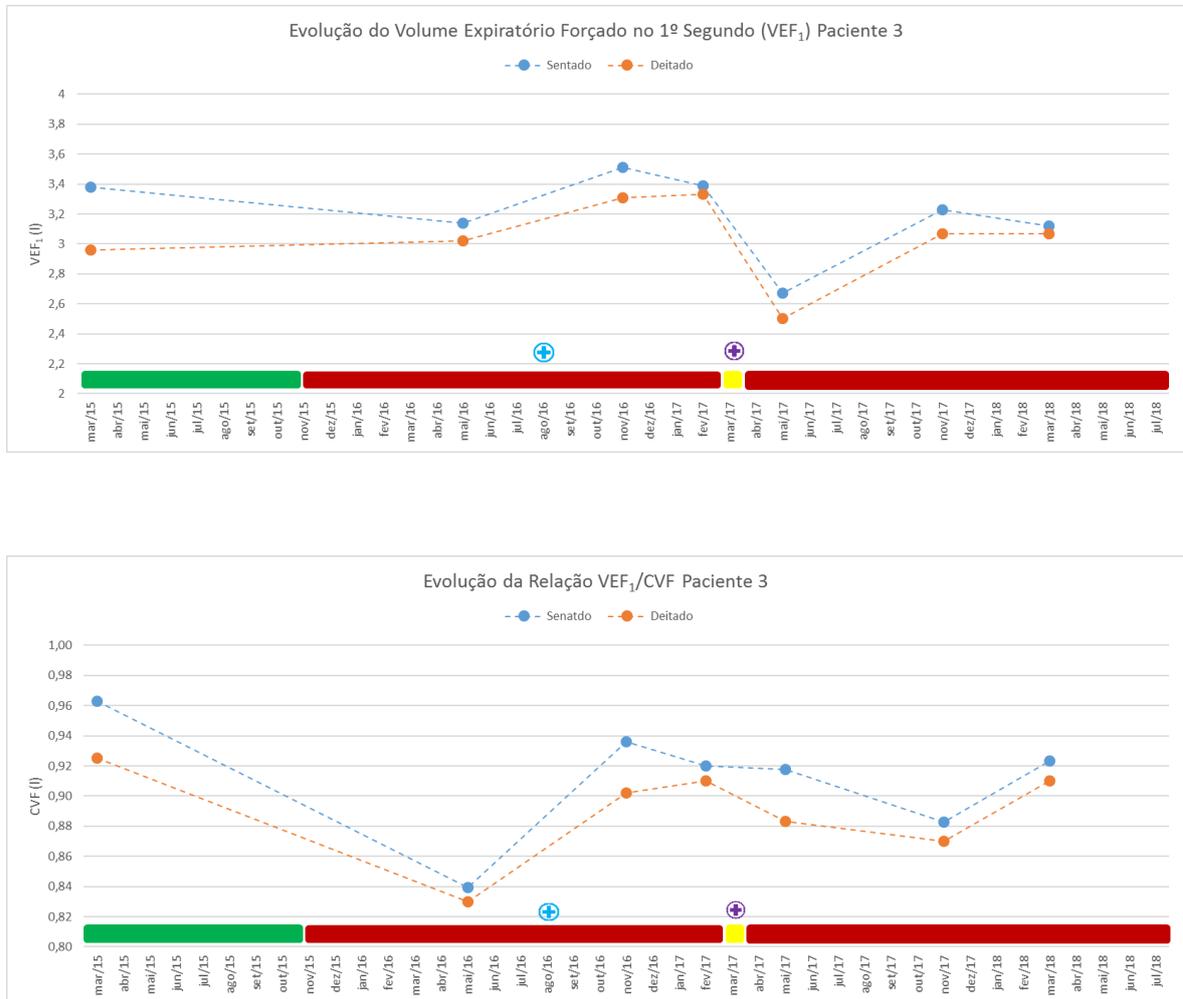
■ : 2 doses por mês; ■ : 1 dose por mês; ■ : não fez infusão.

⊕ : Pneumonia

⊕ : TCE, internação em UTI por 12 dias

A FIGURA 37 apresenta a evolução dos valores de VEF₁, medida em litros, e da relação VEF₁/CVF nas posições sentada e deitada, do paciente 3 com DPIT durante o período do estudo. Há uma perda significativa do VEF₁ nas duas posições após o TCE em março/17 seguida de melhora dos valores mesmo sem a terapia, mas sem alcançar os mesmos valores anteriores à intercorrência. Houve uma redução da relação VEF₁/CVF principalmente na posição deitada, no primeiro período de interrupção do tratamento por 6 meses. Seguido de recuperação, com valores menores aos iniciais. A não adesão já foi explicada anteriormente.

FIGURA 37 – Evoluções do Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF₁), medido em litros, e da relação VEF₁/CVF nas posições sentada e deitada do paciente 3 com DPIT no Estado do Ceará durante o período do estudo



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

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

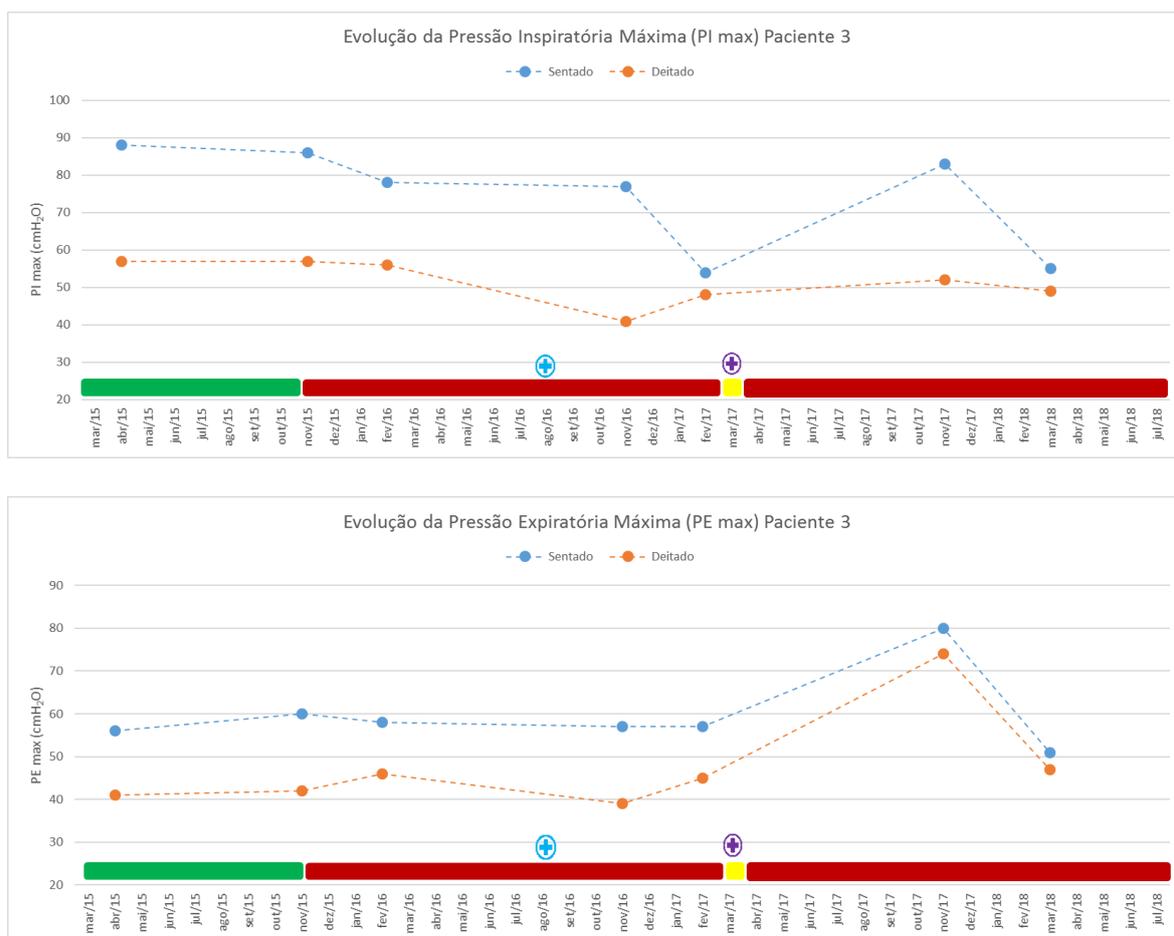
⊕ Pneumonia

⊕ TCE e internação em UTI por 12 dias

A FIGURA 38 apresenta a evolução dos valores da Pressão Inspiratória Máxima (PI_{max}) e da Pressão Expiratória Máxima (PE_{max}) em centímetros de água (cmH₂O), nas posições sentada e deitada do paciente 3 com DPIT durante o período do estudo. Observa-se uma redução dos valores em 11% da PI_{max} sentada em fevereiro/17 em relação aos valores iniciais e após 3 meses sem TRE. A PI_{max} deitado reduziu significativamente 27% em novembro/16 conforme a ausência do tratamento com a enzima. O valor da PI_{max} sentada diminuiu em 30% na posição sentada em fevereiro/17, e 35% em novembro/ após

15 meses sem a TRE. Chama atenção uma recuperação em relação aos valores prévios à internação em uti de 33% da pimax sentada em novembro/17, e a piora de 6% na posição deitada mesmo na ausência de TRE da PI max sentado em novembro/17, e a piora de 6% na posição deitado. A PE max evoluiu estável com oscilações, com uma medida demonstrando melhora em novembro/17 (aumento de 29% sentada e 39% deitada) e a última medida com piora de 36% na Pimax sentada com relação aos valores iniciais.

FIGURA 38 – Evoluções da Pressão Inspiratória Máxima (PImax) e da Pressão Expiratória Máxima (PEmax), em cmH₂O, nas posições sentada e deitada do paciente 3 com DPIT no Estado do Ceará durante o período do estudo



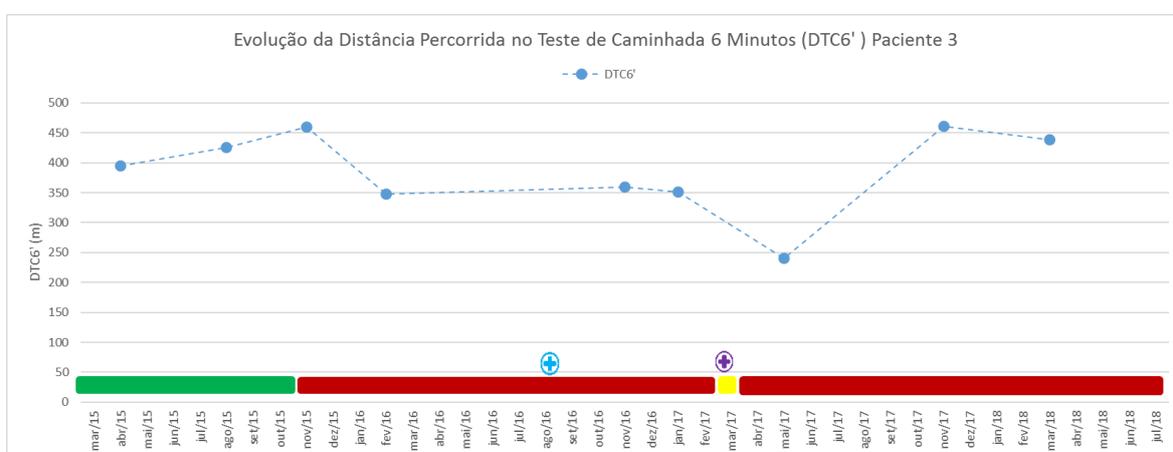
Fonte: Dados da pesquisa, 2018

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

- ⊕ Pneumonia
- ⊕ TCE

A FIGURA 39 mostra a Distância Percorrida no Teste de Caminhada de Seis Minutos (DTC6'), medida em metros, do paciente 3 com DPIT durante o período do estudo. Houve um aumento de 65 metros no início após 8 meses de TRE sem interrupções. Após 3 meses de interrupção prolongada, por outro lado, houve redução, em fevereiro/16.. Posteriormente verificou-se uma redução mais acentuada equivalente a 120 metros em maio/17 após a intercorrência do TCE e internação por 12 dias em UTI, seguida de recuperação aos valores iniciais, mesmo o paciente persistindo sem uso da TRE.

FIGURA 39 – Evolução da Distância Percorrida no Teste de Caminhada de Seis Minutos (DTC6'), em metros, do paciente 3 durante o período do estudo.



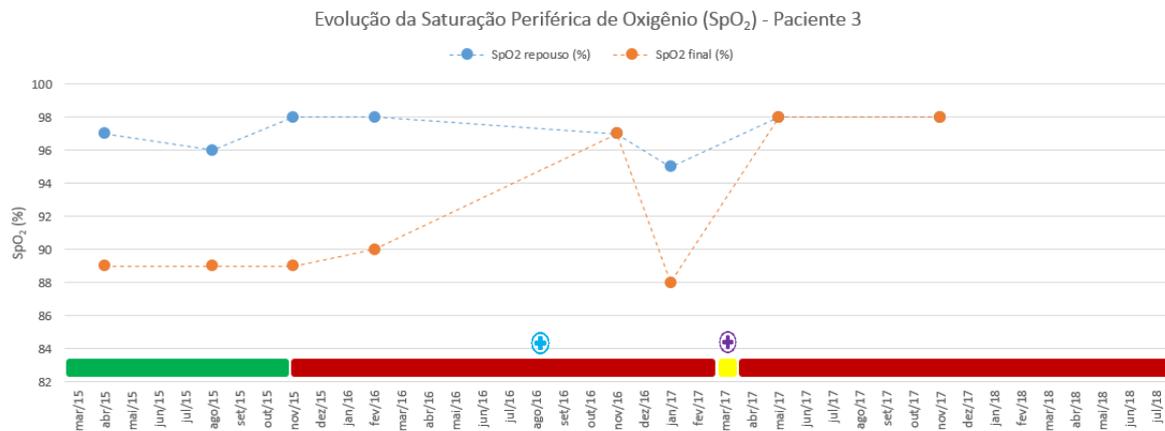
Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

■ : 2 doses por mês; ■ : 1 dose por mês; ■ : não fez infusão.
 ⊕ Pneumonia
 ⊕ TCE

A FIGURA 40 mostra a evolução da Saturação Periférica de Oxigênio (SpO₂), em %, no início e ao final do TC6' da paciente 3 com DPIT durante o período do estudo. Houve melhora na saturação em repouso (de 97% para 98%) e principalmente ao final do teste (89% para 98%).

FIGURA 40 – Evolução da Saturação Periférica de Oxigênio (SpO₂), em %, em repouso e ao final do TC6' da paciente 3 durante o período do estudo

FIGURA 40 – Evolução da Saturação Periférica de Oxigênio (SpO₂), em %, em repouso e ao final do TC6' da paciente 3 durante o período do estudo



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

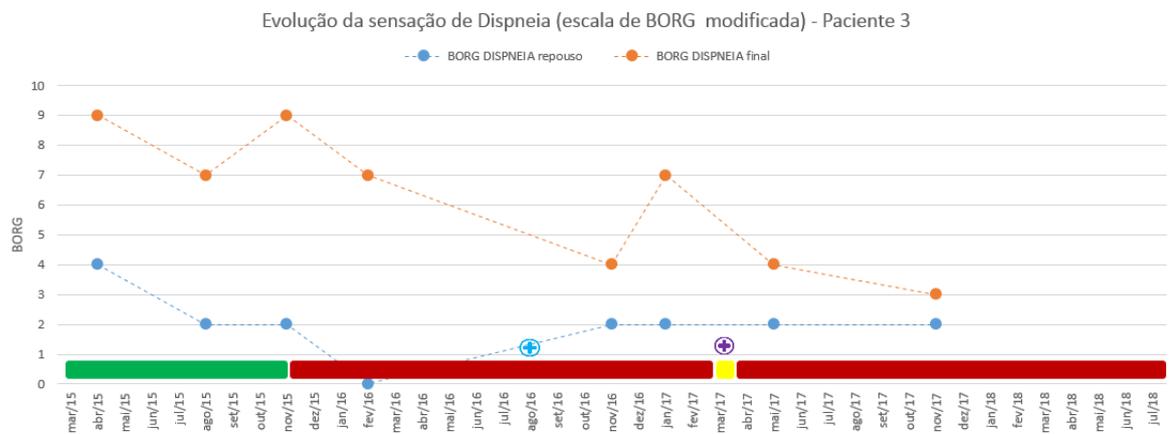
■ : 2 doses por mês; ■ : 1 dose por mês; ■ não fez infusão.

⊕ Pneumonia

⊕ TCE

A FIGURA 41 mostra a evolução da sensação de dispneia segundo a escala de BORG modificada para do paciente 3 com DPIT durante o período do estudo. Houve melhora em repouso (de 4- pouco acentuada para 2- leve) e ao final do teste (9-bastante forte para 3- moderada) mesmo sem a TRE.

FIGURA 41 – Evolução da dispneia medida de acordo com a escala de BORG modificada, no início e ao final do TC6' do paciente 3 durante o período do estudo



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

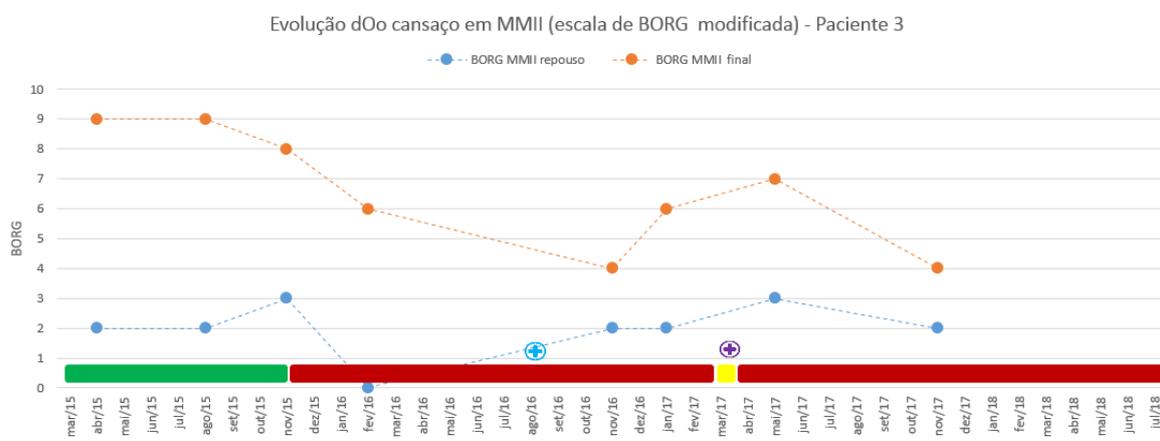
■ : 2 doses por mês; ■ : 1 dose por mês; ■ não fez infusão

⊕ Pneumonia

⊕ TCE

A FIGURA 42 mostra a evolução da percepção de cansaço de MMII segundo a escala de BORG modificada do paciente 3 com DPIT durante o período do estudo. Manteve-se em 2 (leve) ao repouso, e uma melhora na saturação ao final do teste (9- bastante forte para 4- pouco acentuada).

FIGURA 42 – Evolução do cansaço em MMII medida de acordo com a escala de BORG modificada, no início e ao final do TC6’ do paciente 3 durante o período do estudo



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

■ : 2 doses por mês; ■ : 1 dose por mês; ■ não fez infusão

⊕ Pneumonia

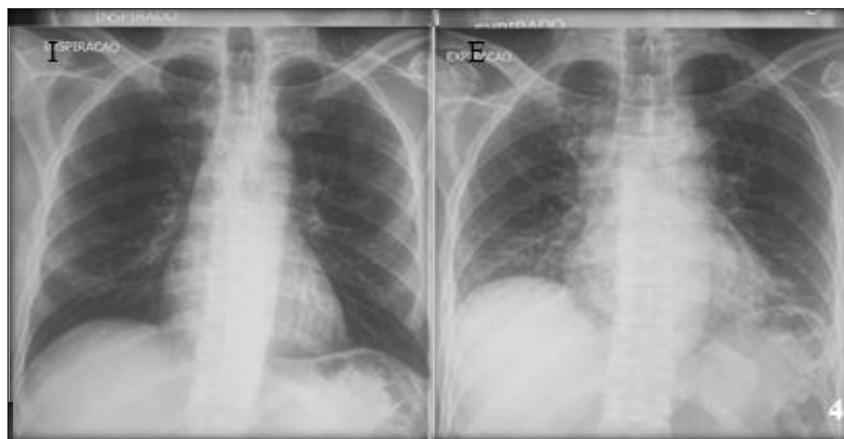
⊕ TCE

4.6.4. PACIENTE 4

O paciente 4 é do sexo masculino, tem 58 anos de idade, pratica atividade física, reside em Fortaleza-CE, houve um atraso de 7 anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico de DPIT. Os sintomas da doença surgiram com as alterações motoras, no entanto sua principal manifestação é respiratória. É o paciente mais participativo do estudo. Faz caminhada na esteira cinco vezes por semana desde a descoberta da doença e exercícios de musculação três vezes na semana, com breves intervalos desde abril/17. Do ponto de vista respiratório, assim como o paciente 5, possui maior comprometimento, com padrão

respiratório paradoxal, uso de musculatura acessória em decúbito dorsal ao exame com grave disfunção diafragmática (Pdi próxima a zero) e necessita de VNI para dormir, a qual usa regularmente. Sua radiografia de tórax (Raio-X) mostra elevação das cúpulas diafragmáticas com costelas bem afastadas (FIGURA 43). A espessura do diafragma direito indica atrofia moderada e a do esquerdo atrofia avançada (FIGURA 44). Esse paciente mostrou alterações no comportamento das variáveis espirométricas que oscilaram junto às interrupções da TRE, bem como das PR MAX e DTC6' descritos com mais detalhes a seguir (FIGURAS 45 a 51). Tem indicação para o treinamento da força muscular respiratória. Resumidamente, o Δ CVF melhorou 1% , o Δ PF_E elevou 17%, o Δ VEF₁ cresceu 2%, o Δ PI MAX piorou 24%, o Δ PE MAX melhorou 7%, a DTC6' melhorou 110m, isso com um tempo de interrupção da TRE de 24% em todo o período analisado até a sua última reavaliação (12 meses com interrupções prolongadas e 3 meses com interrupções pontuais).

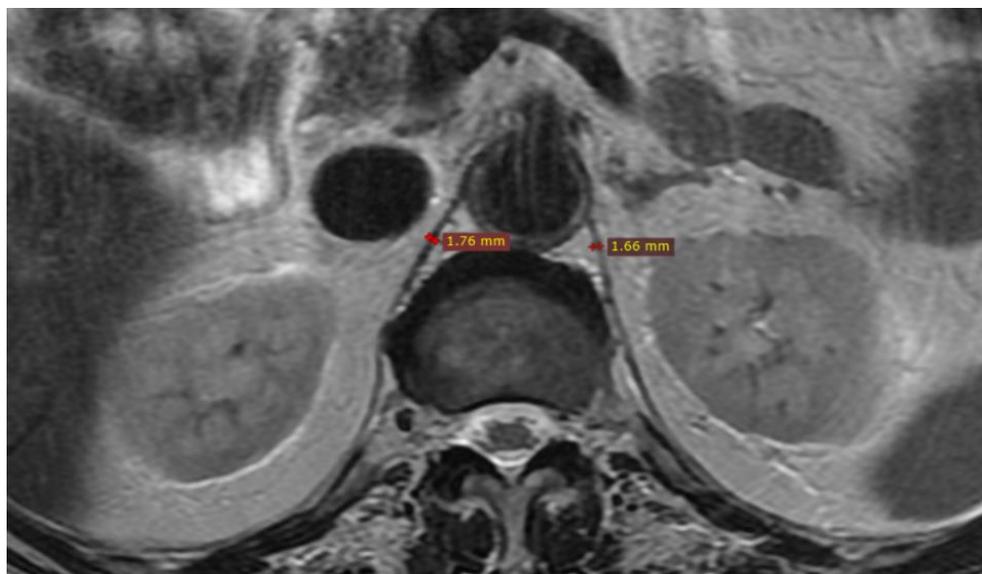
FIGURA 43 – Imagens de exames de radiografia de tórax do paciente 4 com DPIT no Estado do Ceará



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.
I: Inspiração; E: Expiração

FIGURA 44 – 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.

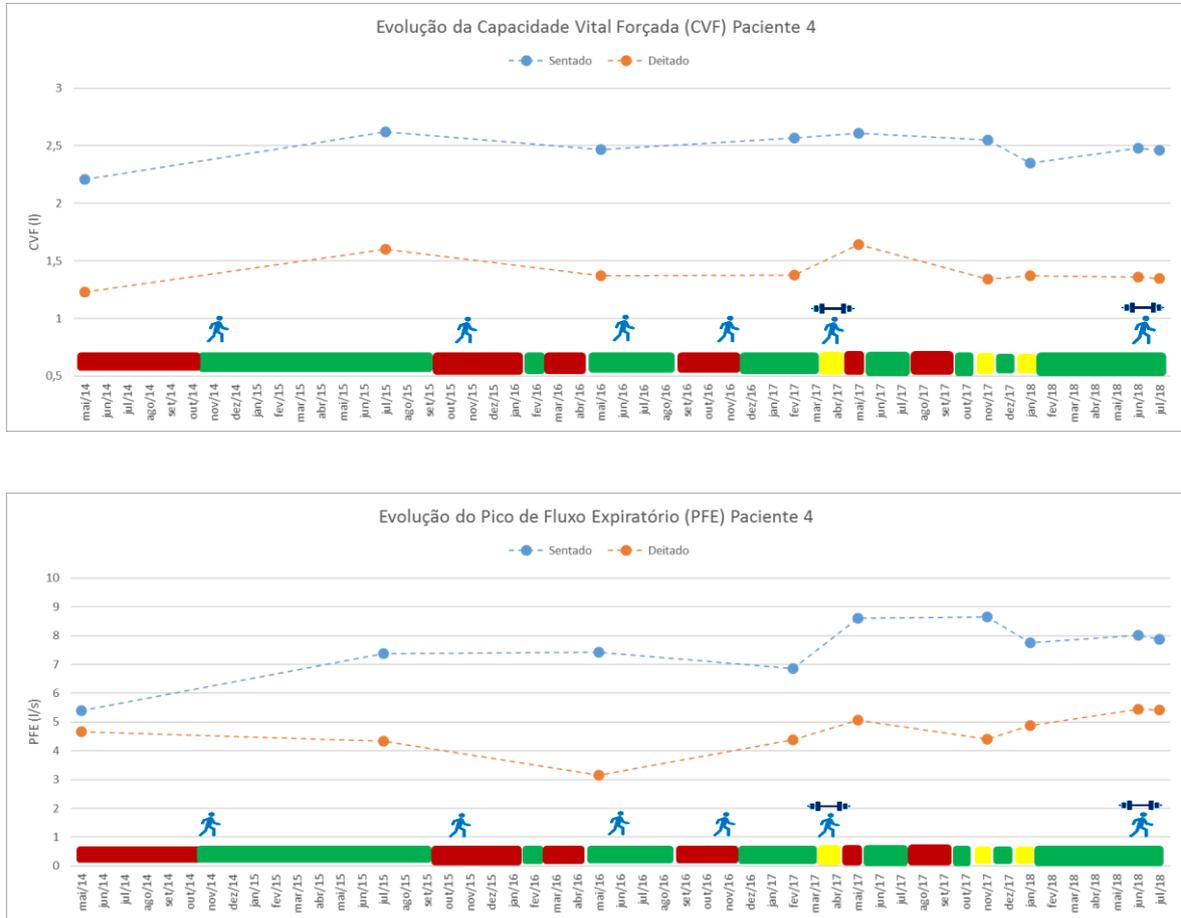
FIGURA 44 – Imagem representativa de exame de RNM do tórax do paciente 4 com DPIT. Corte axial demonstrando diafragma de espessura de 1,66mm a esquerda e 1,76mm a direita, com acentuado afilamento.



Fonte: NOGUEIRA, 2017

A FIGURA 45 apresenta a evolução dos valores da CVF, medida em litros, e do PFE medido em litros por segundo do paciente 4 nas posições sentada e deitada no período do estudo em DPIT. Verifica-se uma estabilidade nos valores durante o uso da TRE e pequenas oscilações. Em julho/15 houve melhora de 15% na CVF sentada e 23% deitada, após 9 meses de TRE. Houve redução de 6% sentada e 5% deitada em maio/16, após 6 meses sem o tratamento por não fornecimento da medicação pela SESA/SUS. Os valores recuperaram 6% na posição sentada e 7% na deitada em maio/17. Mantiveram-se estáveis até a última avaliação. Quanto ao PFE, observa-se uma diferença acentuada (em média 38%) entre as posições sentada e deitada que se manteve em todas as medidas, à semelhança do que se verifica também com a CVF. O valor do PFE na posição deitada caiu 32% em maio/16, após um período de interrupção da TRE em 6 dos 7 meses que precederam a medida. A última queda foi registrada em novembro/17 após 3 meses de interrupção do tratamento. Com a retomada da TRE os valores se recuperaram discretamente mantendo-se similares aos valores iniciais até a sua última avaliação. Esse é o paciente com maior regularidade durante o seguimento.

FIGURA 45 – Evoluções da Capacidade Vital Forçada (CVF) em litros e do Pico de Fluxo Expiratório (PFE) em litros por segundo, nas posições sentada e deitada no paciente 4 com DPIT no Estado do Ceará durante o período do estudo



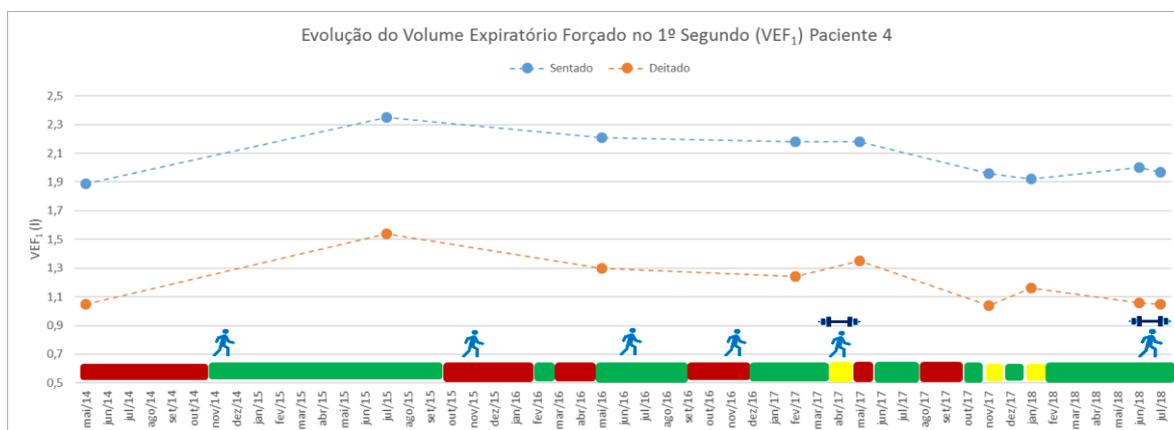
Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

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

🚶 Caminhada 🏋️ Musculação

A FIGURA 46 apresenta a evolução dos valores de VEF₁, medida em litros, e a evolução da relação VEF₁/CVF nas posições sentada e deitada, do paciente 4 com DPIT durante o período do estudo. Chama a atenção uma melhora dos mesmos em julho/15 durante o uso da TRE por 9 meses. Por outro lado, verificou-se uma piora nos meses sem ou com uso em sub- dose ou irregular da TRE (maio/16 e novembro/17) sem retorno dos mesmos aos melhores valores obtidos na fase inicial do tratamento. Verifica-se uma redução nos valores da relação VEF₁/CVF no último período sem a enzima. A não adesão ao tratamento já foi explicada.

FIGURA 46 – Evoluções do Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF₁) em litros e da relação VEF₁/CVF, nas posições sentada e deitada no paciente 4 com DPIT ao longo durante o período do estudo



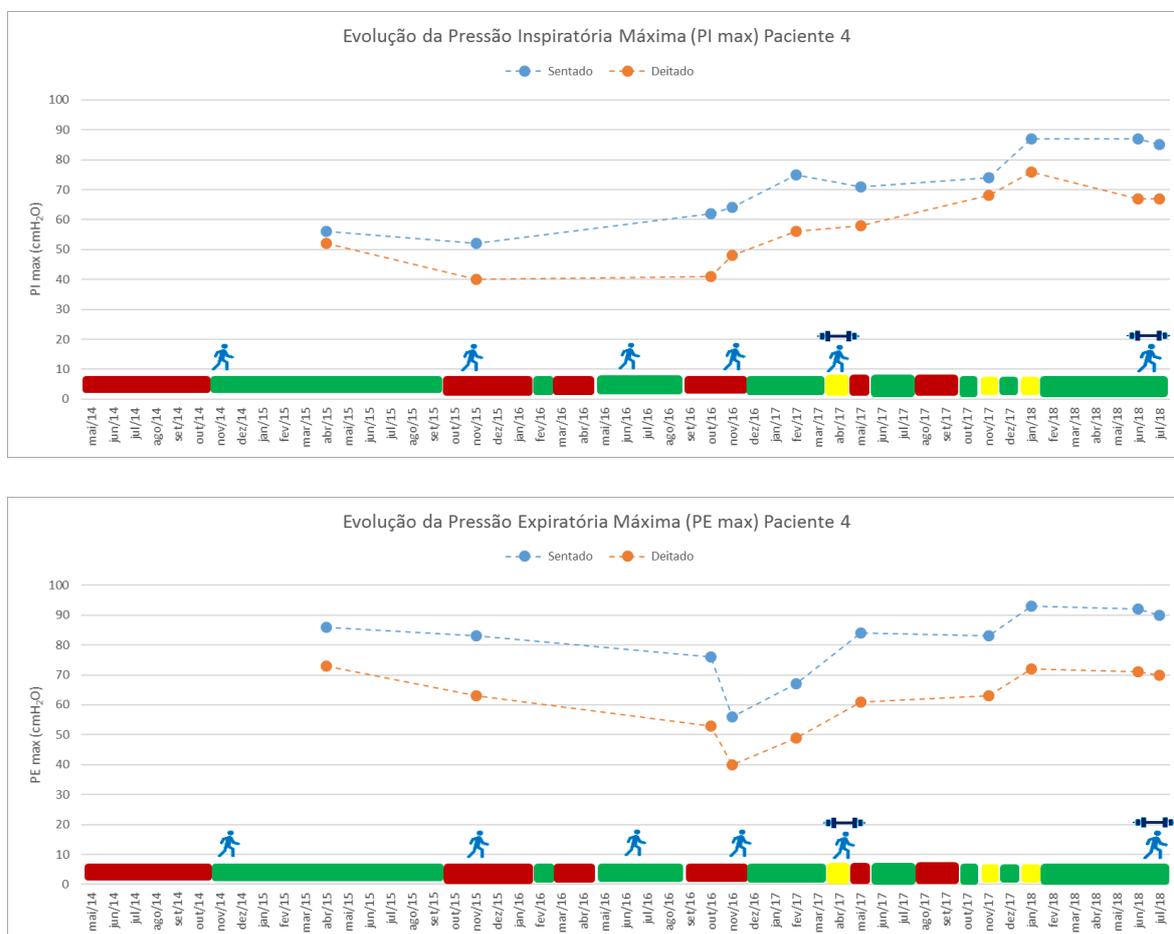
Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

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

🚶 Caminhada 🏋️ Musculação

A FIGURA 47 apresenta a evolução dos valores da Pressão Inspiratória Máxima (PI_{max}) e da Pressão Expiratória Máxima (PE_{max}), em centímetros de água (cmH₂O), nas posições sentada e deitada do paciente 4 com DPIT durante o período do estudo. De maneira geral, essas duas variáveis melhoraram em relação aos valores basais nas duas posições mesmo com alguns períodos de interrupções da TRE. Observa-se uma redução nos valores com a primeira interrupção no tratamento da PI max (7% sentado e 23% deitado). Houve uma melhora nas duas posições de novembro/16 a janeiro/18 apesar de 2 meses com interrupção pontual e 3 com interrupção prolongada da enzima TRE, devido ao não acesso a TRE como já explicado. A PI_{max} na posição deitada reduziu 11% na posição deitado em junho/18 em relação ao basal sem interrupção do tratamento. Quanto a PE max, seu valor reduziu 14% com a primeira interrupção. Os valores nas duas posições diminuíram 26% (sentado) e 45% (deitado) em novembro/16, recuperando até junho/18 mesmo com 3 meses de interrupção e mantiveram-se até a última avaliação.

FIGURA 47 – Evoluções da Pressão Inspiratória Máxima (PI_{max}) e da Pressão Expiratória Máxima (PE_{max}), em cmH₂O, nas posições sentada e deitada do paciente 4 com DPIT no Estado do Ceará durante o período do estudo



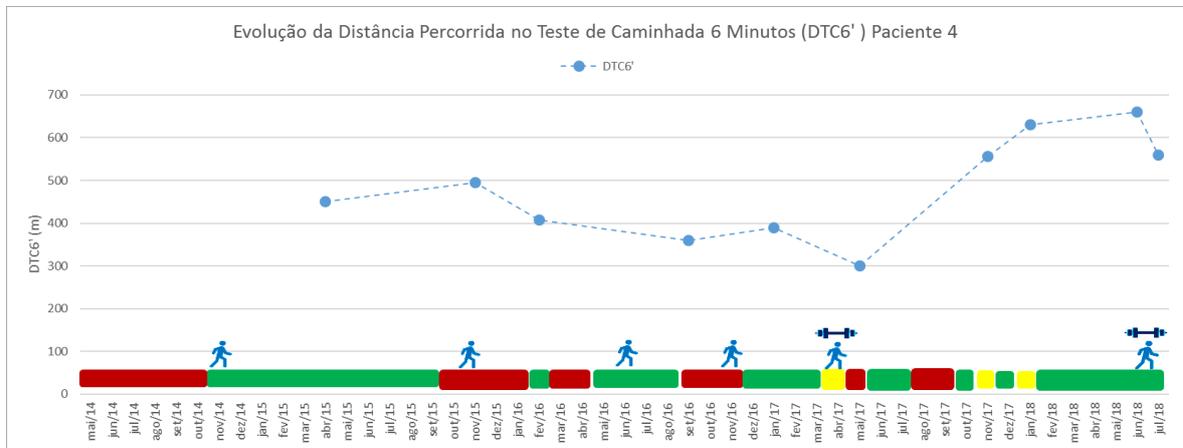
Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

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

🚶 Caminhada 🏋️ Musculação

A FIGURA 48 mostra a Distância Percorrida no Teste de Caminhada de Seis Minutos (DTC6'), medida em metros, no paciente 4 com DPIT durante o período do estudo. Houve uma redução progressiva da mesma durante a TRE que foi mais acentuada em maio/17 (redução de 150 metros em relação à primeira medida) coincidente após três períodos (9 meses) de interrupção prolongada ou pontual da TRE, seguida de retorno aos valores anteriores e melhora ao final do período, mesmo com períodos de uso irregular da TRE com aumento de 210m e 110 m em relação aos valores iniciais nas três últimas medidas período em que não houve interrupções prolongadas da TRE.

FIGURA 48 – Evolução da Distância Percorrida no Teste de Caminhada de Seis Minutos (DTC6'), em metros, do paciente 4 durante o período do estudo.



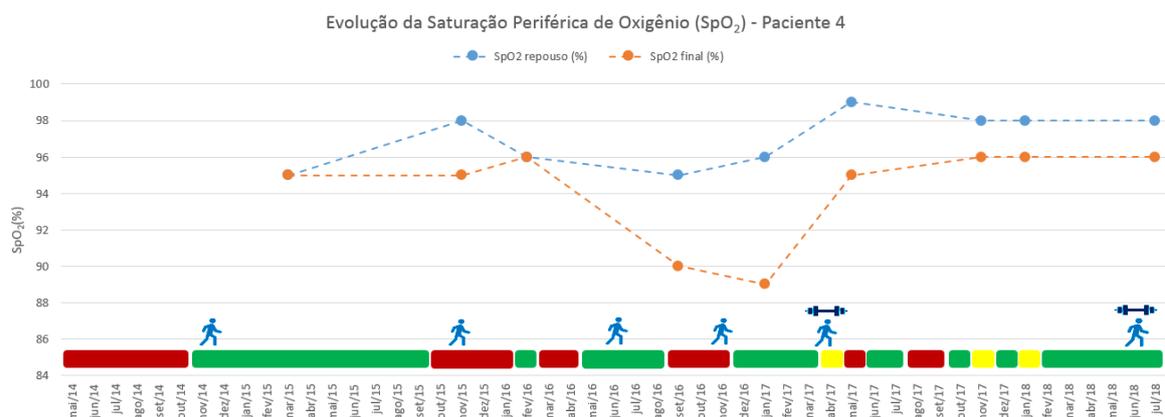
Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

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

🚶 Caminhada 🏋️ Musculação

A FIGURA 49 mostra a evolução da Saturação Periférica de Oxigênio (SpO₂), em %, no início e ao final do TC6' do paciente 4 com DPIT durante o período do estudo. Houve melhora no início (de 95% para 98%), e ao final do teste (de 95% para 96%).

FIGURA 49 – Evolução da Saturação Periférica de Oxigênio (SpO₂), em %, em repouso e ao final do TC6' do paciente 4 durante o período do estudo



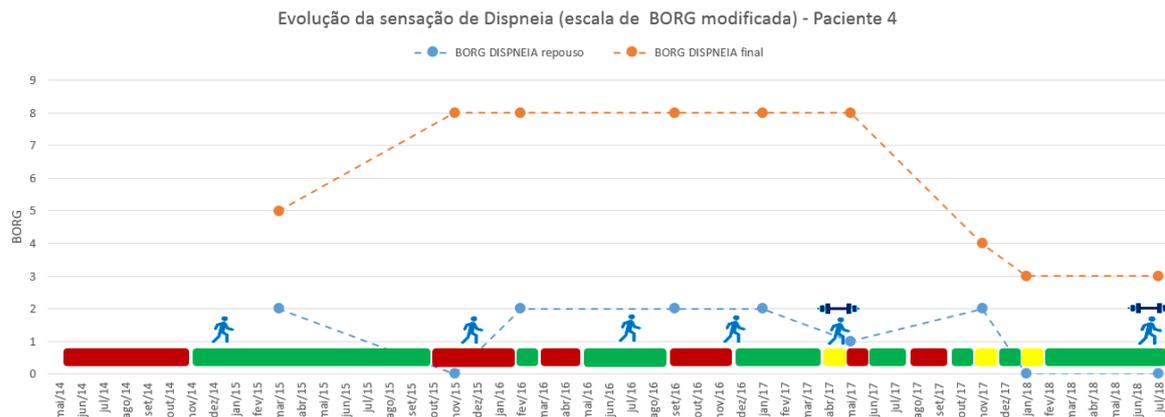
Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

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

🚶 Caminhada 🏋️ Musculação

A FIGURA 50 mostra a evolução da sensação de dispneia segundo a escala de BORG modificada do paciente 4 com DPIT durante o período do estudo. Houve melhora ao repouso (2 – leve para nenhuma) e ao final do TC6’ (5-moderada para 3-leve).

FIGURA 50 – Evolução da dispneia medida de acordo com a escala de BORG modificada, no início e ao final do TC6’ do paciente 4 durante o período do estudo



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

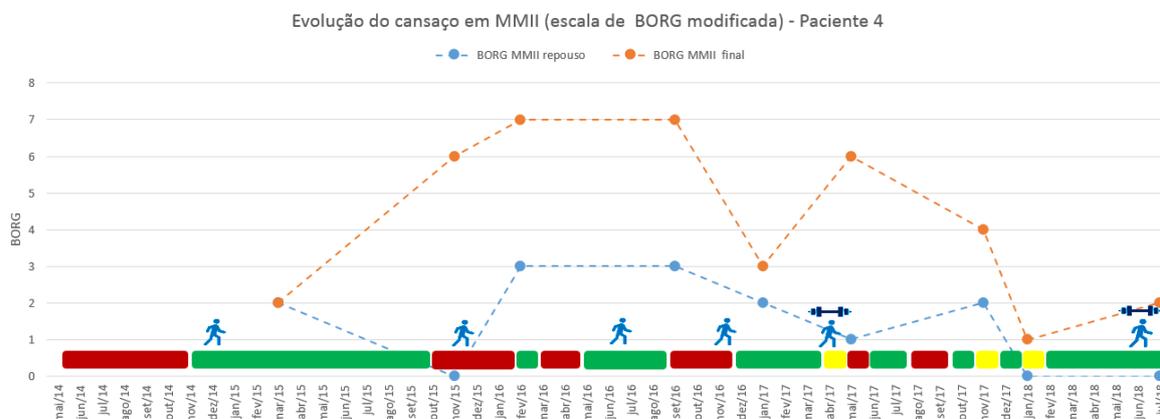
■ : 2 doses por mês; ■ : 1 dose por mês; ■ : não fez infusão.

🚶 Caminhada 🏋️ Musculação

A FIGURA 51 mostra a evolução do cansaço em MMII conforme a escala de BORG do paciente 4 com DPIT durante o período do estudo. Houve uma melhora ao repouso (2- leve para nenhuma), e se manteve ao final do TC6’ em 2 (leve).

FIGURA 51 – Evolução do cansaço em MMII medida de acordo com a escala de BORG modificada, no início e ao final do TC6’ do paciente 4 durante o período do estudo

FIGURA 51 – Evolução do cansaço em MMII medida de acordo com a escala de BORG modificada, no início e ao final do TC6’ do paciente 4 durante o período do estudo



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

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

🚶 Caminhada 🏋️ Musculação

4.6.5. PACIENTE 5

O paciente 5 é do gênero masculino, tem 64 anos de idade, sedentário, reside na Itália e em Eusébio (a 24,1 km de Fortaleza-CE), alterna períodos de moradia nesses dois países, cerca de 5 meses em cada um alternadamente. Houve um atraso aproximado de 10 anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico de DPIT. Os sintomas da doença surgiram com as alterações motoras, no entanto sua principal manifestação é respiratória. É o paciente mais grave desse estudo. Colocar como foi o diagnóstico, durante a sua internação na UTI respiratória e devido a difícil desmame da ventilação mecânica chegando a ser traqueostomizado devido ao quadro. Uma disfunção diafragmática grave foi diagnosticada e optou-se em se realizar uma plicatura do diafragma direito pelo fato dele apresentar elevação maior da sua cúpula causando atelectasia persistente do pulmão direito. Não praticou atividade física regular logo após o início da TRE e durante o restante do seu seguimento até a presente data. Possui disfunção diafragmática grave (Pdi próxima a zero), apresenta movimento respiratório paradoxal e usa a musculatura acessória quando em decúbito dorsal. Dorme com VNI. Seu Raio-X de tórax (FIGURA 52) mostra elevação das cúpulas diafragmáticas sendo a esquerda maior que a direita, devido à plicatura da segunda.

A espessura do diafragma direito indica atrofia moderada e do esquerdo atrofia avançada (FIGURA 53 exame de Tomografia Computadorizada de Alta Resolução- TCAR de tórax). Esse paciente mostrou poucas alterações no comportamento das variáveis espirométricas com às interrupções da TRE, bem como das PR MAX e DTC6' descritos com mais detalhes a seguir (FIGURAS 54 a 60). Resumidamente, o Δ CVF piorou 18% , o Δ PFE reduziu 21%, o Δ VEF₁ diminuiu 15%, o Δ PI MAX melhorou 27%, o Δ PE MAX caiu 16%, a DTC6' reduziu em 30m, isso com apenas 1% de interrupção da TRE, apenas duas interrupções pontuais).

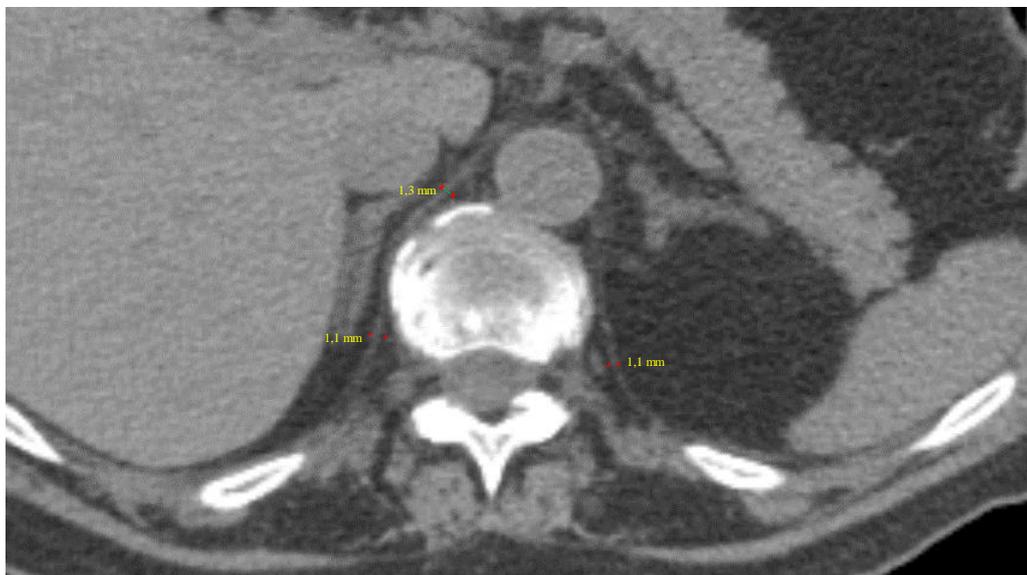
FIGURA 52 – Imagem de exames de radiografia de tórax do paciente 5 com DPIT no Estado do Ceará, em inspiração máxima.



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

FIGURA 53 – Imagem representativa de exame de TCAR do tórax do paciente 5 com DPIT. Corte axial demonstrando diafragma de espessura 1,15mm à esquerda e 1,76mm à direita, com acentuada atrofia.

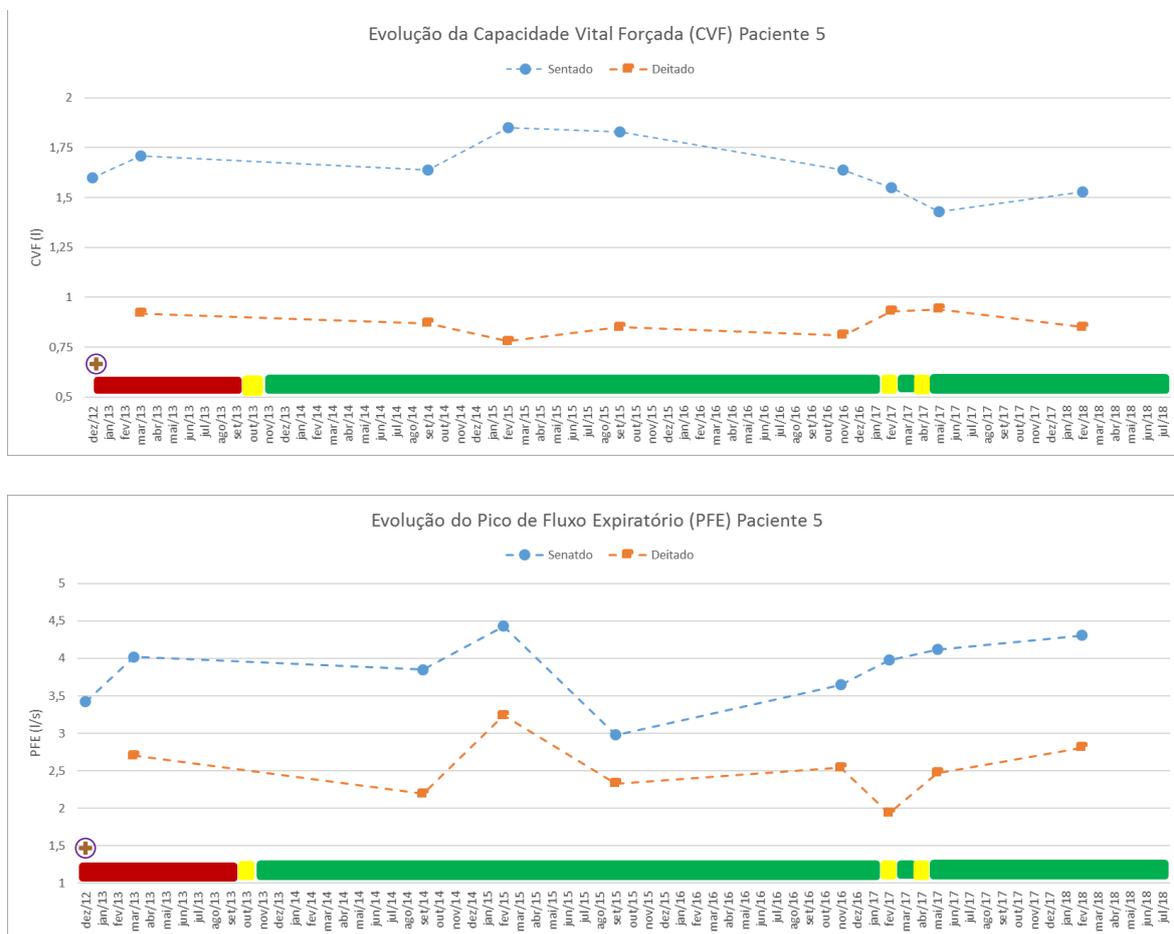
FIGURA 53 – Imagem representativa de exame de TCAR do tórax do paciente 5 com DPIT. Corte axial demonstrando diafragma de espessura 1,15mm à esquerda e 1,76mm à direita, com acentuada atrofia.



Fonte: NOGUEIRA, 2017.

A FIGURA 54 apresenta a evolução dos valores da CVF, medida em litros, e a evolução do PFE medido em litros por segundo, nas posições sentada e deitada, do paciente 5 com DPIT durante o período do estudo. Houve três interrupções parciais na TRE (outubro/13, fevereiro e abril/17). Na interrupção de outubro não se realizou medida da CVF logo após, já nas últimas duas verificou-se a redução da CVF na posição sentada de aproximadamente 10%. O PFE melhorou 23% na posição sentada e 17% na deitada. Após 7 meses de TRE houve uma redução dos dois valores abaixo do basal, seguido de uma lenta retomada do PFE sentado. O PFE na posição sentada volta a diminuir em abril/17 coincidente com dois meses prévios de interrupção parcial do TRE. A última avaliação mostrou uma melhora nos valores após 10 meses de TRE ininterruptos ficando ao final 16% em relação à primeira medida.

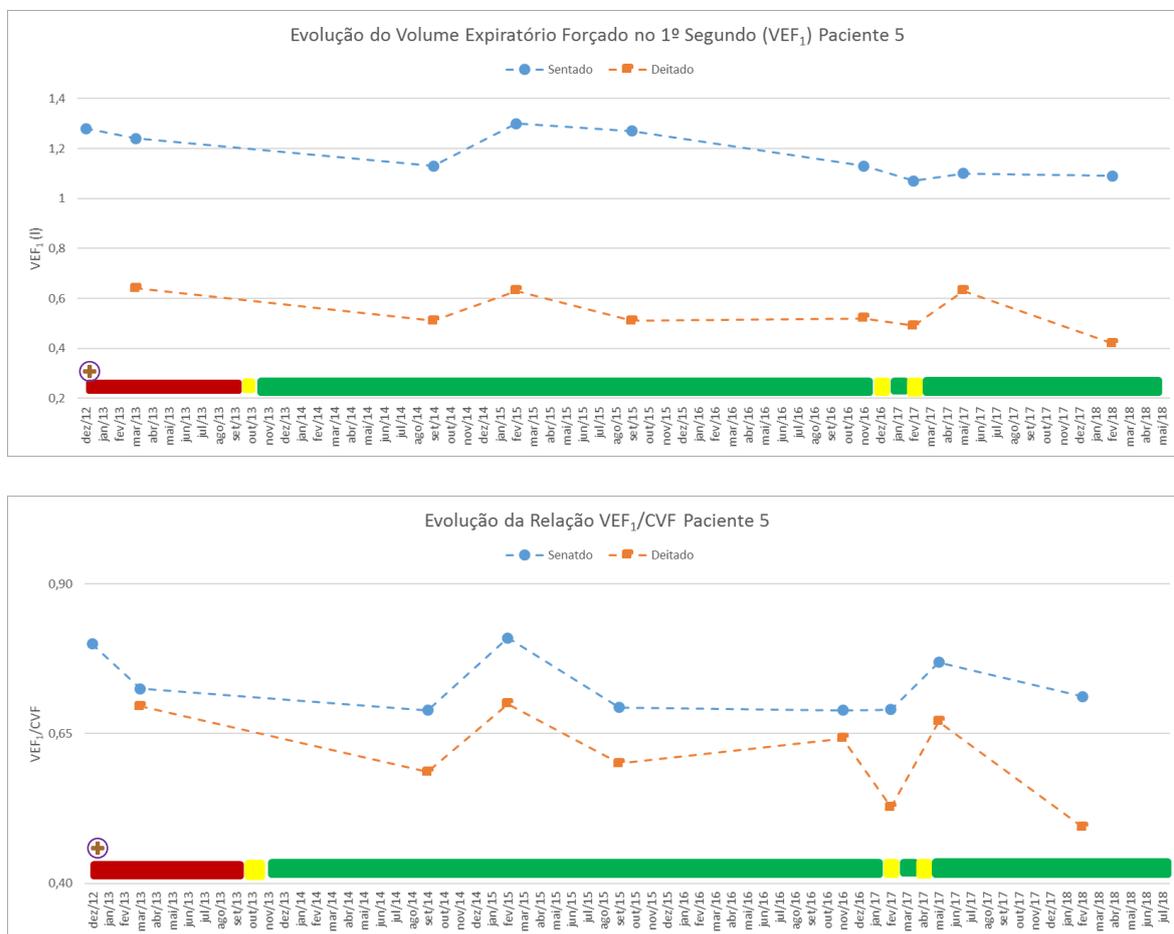
FIGURA 54 – Evoluções da Capacidade Vital Forçada (CVF) em litros, e do Pico de Fluxo Expiratório (PFE) em litros por segundo, nas posições sentada e deitada no paciente 5 com DPIT durante o período do estudo



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.
 ■ : 2 doses por mês; ■ : 1 dose por mês; ■ : não fez infusão.
 ⊕ : Plicatura do diafragma direito

A FIGURA 55 apresenta a evolução do VEF₁, medida em litros, e da relação VEF₁/CVF, do paciente 5 com DPIT nas posições sentada e deitada durante o período do estudo. Verifica-se uma queda nos valores de 12% sentado e 20% deitado após 11 meses de TRE em relação à primeira medida. Os valores sobem 13% sentado e 19% deitado em relação a medida basal com 5 meses de tratamento ininterruptos, e voltam a reduzir 18% sentado e 6% deitado com duas interrupções parciais da TRE (dezembro/16 e fevereiro/17). Na última avaliação os valores do VEF₁ reduzem nas duas posições mesmo com na vigência de tratamento contínuo. O comportamento da relação VEF₁ /CVF é semelhante ao do VEF₁. Ao final há uma redução de 30% na posição deitada na última avaliação registrada mesmo com o tratamento mantido.

FIGURA 55 – Evoluções do Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF₁) em litros por segundo, e da relação VEF₁/CVF nas posições sentada e deitada do paciente 5 com DPIT no Estado do Ceará durante o período do estudo

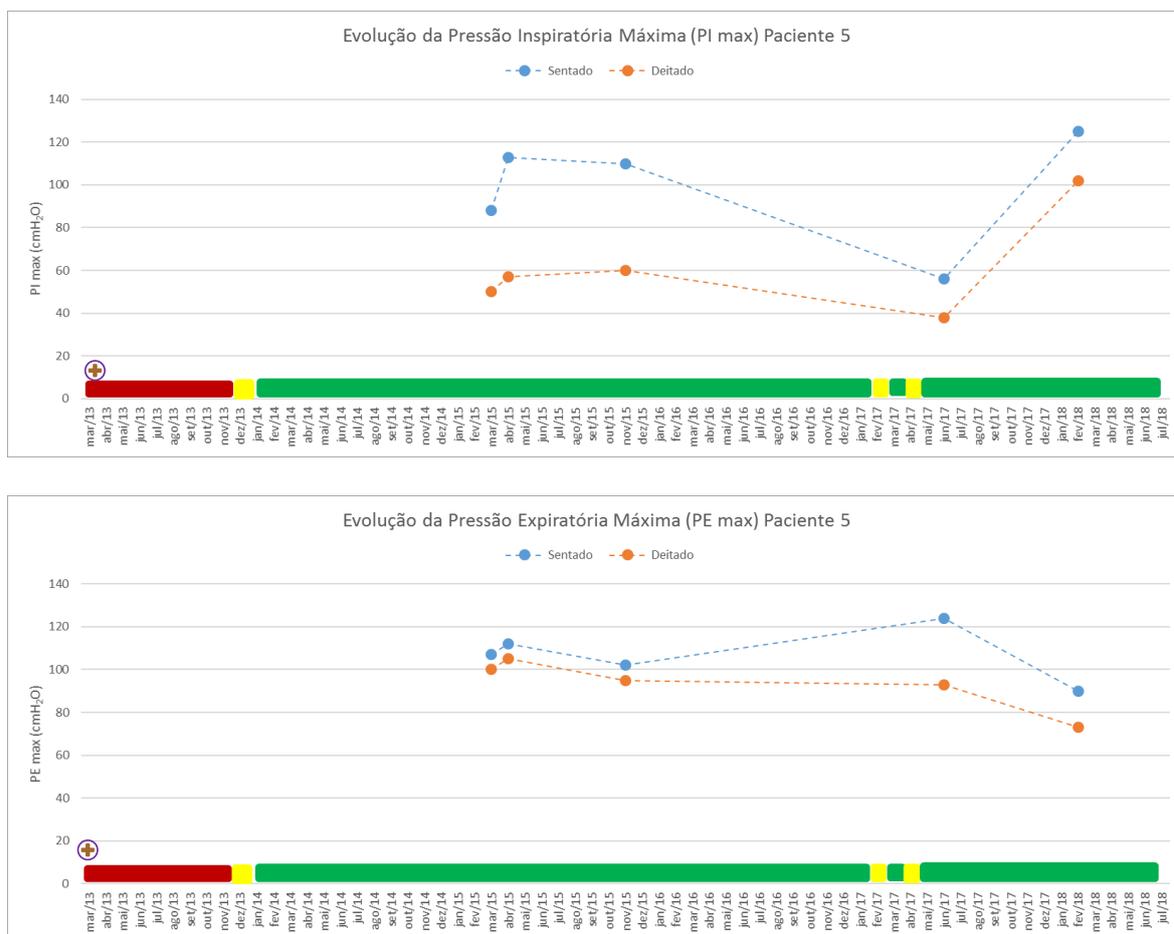


Fonte: Dados da pesquisa, 2018.
 ■ : 2 doses por mês; ■ : 1 dose por mês; ■ : não fez infusão.
 ⊕ : Plicatura do diafragma direito

A FIGURA 56 apresenta a evolução dos valores da Pressão Inspiratória Máxima (PI MAX) e da Pressão Expiratória Máxima (PE MAX), em centímetros de água (cmH₂O), nas posições sentada e deitada do paciente 5 com DPIT durante o período do estudo. Chama atenção a redução acentuada dos valores nas duas posições em junho/17 (36% sentado e 17% deitado) em relação aos valores basais, após dois meses de administração de metade da dose da TRE intercalados por um mês com dose plena, seguido posteriormente de uma melhora na última avaliação (55% sentado e 63% deitado). A PE MAX teve uma queda de 9% na posição sentada e 9,5% deitada em novembro/15 mesmo com o uso contínuo da enzima. Em junho/17 após duas interrupções pontuais da TRE a PE MAX sentado melhorou 18%. No

entanto, os valores desse parâmetro na última avaliação reduziram 27% sentado e 21,5% deitado na última avaliação.

FIGURA 56 – Evolução da Pressão Inspiratória Máxima (PI MAX) e da Pressão Expiratória Máxima (PE MAX), em cmH₂O, nas posições sentada e deitada do paciente 5 com DPIT no Estado do Ceará durante o período do estudo



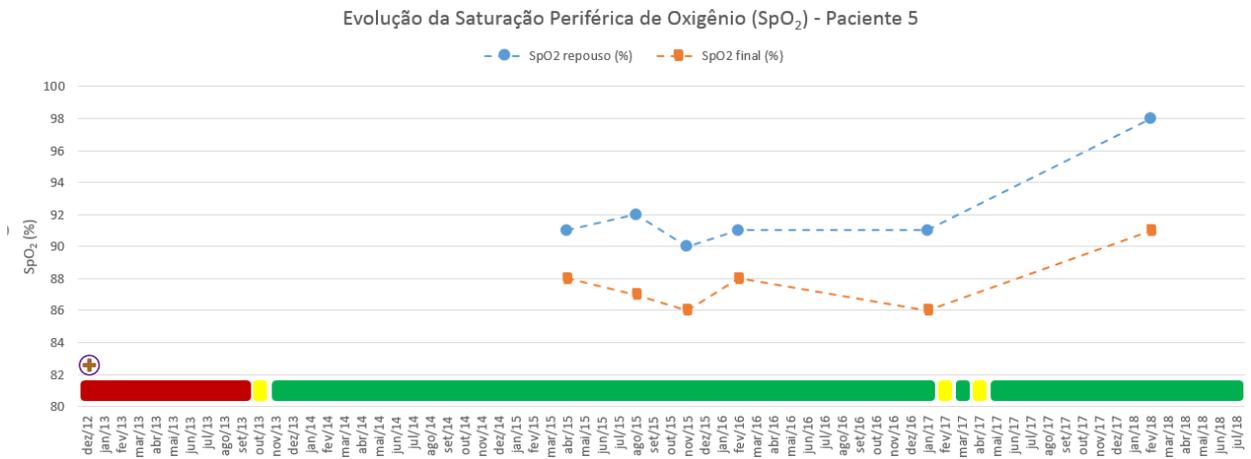
Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

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

⊕ : Plicatura do diafragma direito

A FIGURA 57 mostra a Distância Percorrida no Teste de Caminhada de Seis Minutos (DTC6'), medida em metros, no paciente 5 com DPIT durante o período do estudo. Em novembro/15 houve uma piora de 70 metros mesmo com uso da TRE. Verifica-se uma redução de 60 metros em janeiro/17 mesmo na vigência do tratamento. Na última avaliação

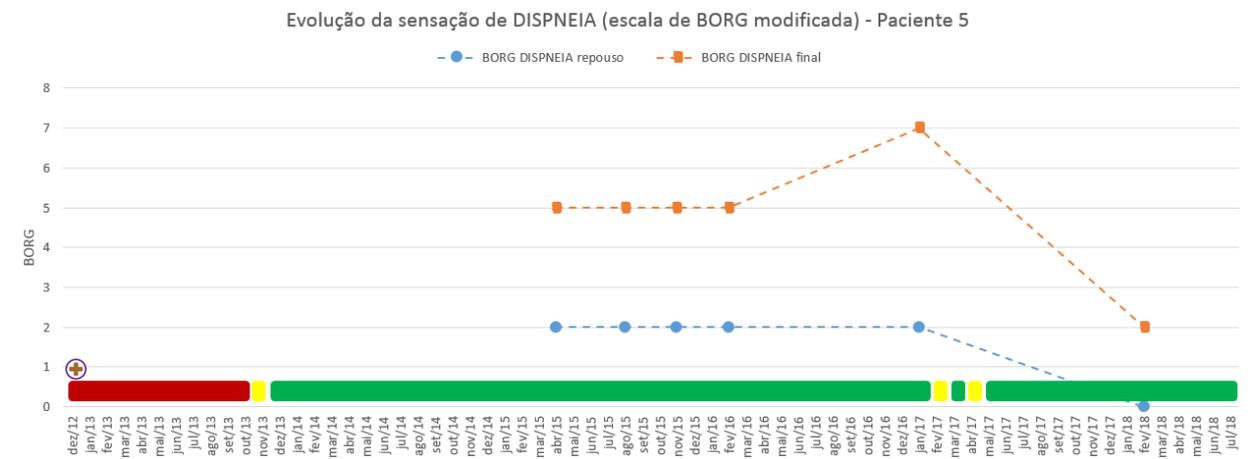
FIGURA 58 – Evolução da Saturação Periférica de Oxigênio (SpO₂), em %, em repouso e ao final do TC6' da paciente 5 durante o período do estudo



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.
 ■ : 2 doses por mês; ■ : 1 dose por mês; ■ : não fez infusão.
 ⊕ Plicatura do diafragma direito

A FIGURA 59 mostra a evolução da sensação de dispneia segundo a escala de BORG modificada para do paciente 5 com DPIT durante o período do estudo. Houve melhora em repouso (de 2- leve para nenhuma) e ao final do teste (5- acentuada para 2- leve).

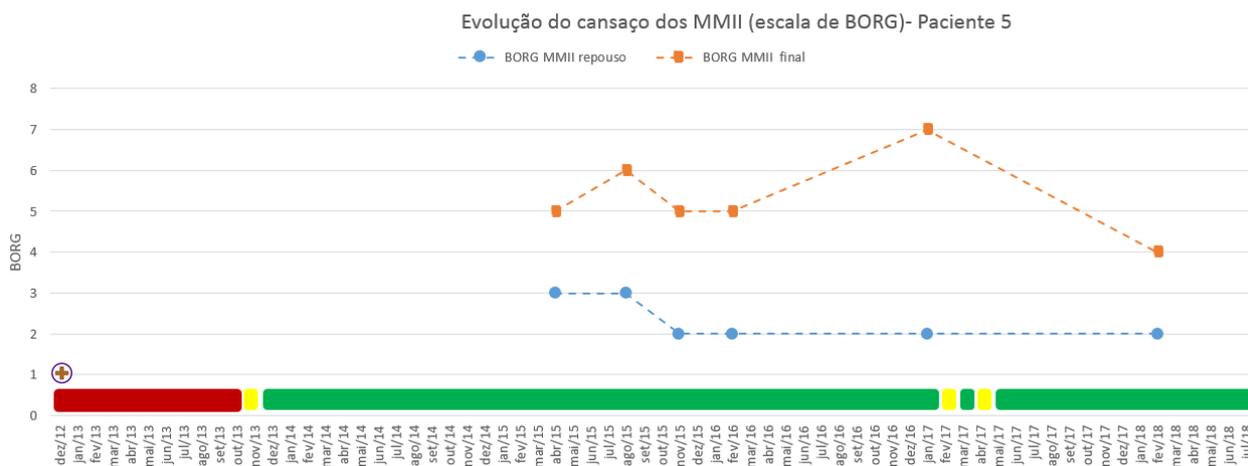
FIGURA 59 – Evolução da dispneia medida de acordo com a escala de BORG modificada, no início e ao final do TC6' da paciente 5 durante o período do estudo



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.
 ■ : 2 doses por mês; ■ : 1 dose por mês; ■ : não fez infusão.
 ⊕ Plicatura do diafragma direito

A FIGURA 60 mostra a evolução do cansaço de MMII segundo a escala de BORG modificada do paciente 5 com DPIT durante o período do estudo. Houve uma melhora de 3- moderada para 2- leve) ao repouso, e uma melhora ao final do teste (5- acentuada para 4- pouco acentuada).

FIGURA 60 – Evolução do cansaço em MMII medida de acordo com a escala de BORG modificada, no início e ao final do TC6’ do paciente 5 durante o período do estudo



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

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

⊕ Plicatura do diafragma direito

A TABELA 07 e a FIGURA 61 mostram os testes de correlação entre os deltas (diferenças percentuais nas posições sentada e deitada) da CVF (marcador de disfunção diafragmática) e correspondentes diferenças nas demais variáveis: Δ PFE, Δ VEF₁, Δ PI MAX, Δ PE MAX em pacientes com DPIT medidas ao longo de 5 anos. Observou-se uma correlação positiva significativa entre Δ CVF e Δ PFE, $r_s(34) = 0,631$, $p < 0,001$. A FIGURA 61 mostra o comportamento semelhante entre os pacientes em dois grupos distintos: pacientes 4 e 5 (com comprometimento diafragmático) aparecem no mesmo campo no gráfico, e os pacientes 1, 2 e 3 (com comprometimento predominantemente motor) também próximos.

TABELA 07 - Testes de Correlação entre as diferenças percentuais entre os valores da CVF sentada e deitada (delta da CVF) e as e as correspondentes diferenças percentuais do PFE, VEF₁, PI MAX, PE MAX, em pacientes com DPIT medidas ao longo de 5 anos do seguimento.

PARÂMETROS	Δ CVF	Δ PFE	Δ VEF ₁	Δ PI MAX	Δ PE MAX
Δ CVF	$r_s=1$ -	$r_s=0,631^*$ $p<0,001$	$r_s=0,249$ $p=0,185$	$r_s=0,237$ $p=0,155$	$r_s=-0,334$ $p=0,15$
Δ PFE	- -	- $r_s=1$	$r_s=0,271$ $p=0,147$	$r_s=0,171$ $p=0,105$	$r_s=-0,372$ $p=0,107$
Δ PI MAX	- -	- -	$r_s=1$ -	$r_s=1$ $p=0,881$	$r_s=-0,005$ $p=0,982$
Δ PE MAX	- -	- -	- -	- -	$r_s=1$ -

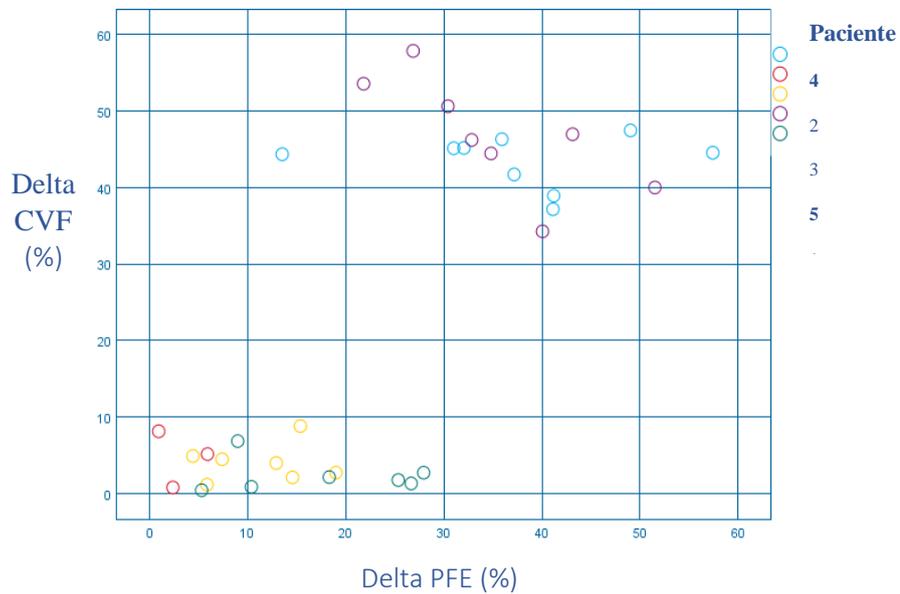
Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

Δ : diferença percentual entre a posição sentado e deitado

Teste de Correlação de Spearman (* $p<0,05$); r_s = (rô de Spearman) (34) (Graus de Liberdade) = 0,631 (valor do coeficiente de correlação de Spearman)

FIGURA 61: Correlação entre as variáveis diferenças percentuais entre os valores da CVF sentada e deitada (delta da CVF) e as correspondentes diferenças percentuais do PFE em pacientes com DPIT no estado Ceará medidas ao longo dos 5 anos do seguimento.

FIGURA 61: Correlação entre as variáveis diferenças percentuais entre os valores da CVF sentada e deitada (delta da CVF) e as correspondentes diferenças percentuais do PFE em pacientes com DPIT no estado Ceará medidas ao longo dos 5 anos do seguimento.



Fonte: Dados da pesquisa, 2018

CVF: Capacidade Vital Forçada; PFE: Pico de Fluxo Expiratório

Teste de Correlação de Spearman (* $p < 0,05$).

5 DISCUSSÃO

O presente trabalho é o primeiro do tipo no Brasil a descrever uma série de cinco casos de pacientes com DPIT com um longo seguimento, cinco anos, envolvendo o acompanhamento dos efeitos da TRE e suas interrupções de tratamento não programadas, tenham sido elas pontuais e/ou prolongadas. O presente estudo caracterizou aspectos clínicos e funcionais fenotípicos gerais de envolvimento dos sistemas respiratório e motor dos pacientes, e acompanhou a evolução das variáveis relacionadas à função pulmonar, força muscular esquelética, força de prensão palmar e TC6' (distância percorrida, SpO₂, sensação de dispneia e fadiga MMII). Cada um dos indivíduos foi caracterizado fenotipicamente e quanto à sua adesão e resposta à TRE de forma detalhada, compondo um banco de dados que possibilitou uma análise pormenorizada das diferentes formas de apresentação da doença e de sua evolução durante a TRE. A seguir discutiremos, a partir dos objetivos traçados os resultados obtidos.

5.1. Características gerais dos pacientes

Os cinco pacientes descritos no presente trabalho confirmam aspectos já bem descritos na literatura a saber: apresentam a mutação genética mais comumente descrita, tem graus diferenciados e não necessariamente proporcionais de envolvimento do sistema musculoesquelético e respiratório. A manifestação clínica de fraqueza muscular axial e proximal esteve presente em todos e o envolvimento respiratório de forma mais marcante em dois deles. Enfatizando a importância do aconselhamento genético familiar. Nosso grupo apresentou dois irmãos na amostra. 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 e menor qualidade de vida (MACNAMARA et al., 2015.). De fato, dois dos cinco pacientes que se encontram na sexta década de vida apresentam insuficiência ventilatória crônica com necessidade de ventilação não-invasiva domiciliar.

Um dos pacientes com DPIT desse estudo foi diagnosticado por um médico pneumologista, dois casos por neurologistas e os outros dois foram investigados sob a ótica geneticista por terem irmãos acometidos. Isso demonstra que a abordagem diagnóstica pode ser feita por diversas especialidades (SEMPPLICINI *et al.*, 2018). Houve um atraso entre o tempo de início dos sintomas e o diagnóstico da doença em média 8 anos em três dos nossos pacientes. O irmão de uma das pacientes conseguiu prontamente a identificação da DPIT. Conforme os dados na literatura há heterogeneidade e complexidade das formas de apresentação da DPIT. A idade mais frequente para o diagnóstico é variável, a maioria entre a terceira e a quinta década de vida (HAGEMANS *et al.*, 2005; BYRNE *et al.*, 2011; 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).

Cerca de um terço dos pacientes com DPIT apresentam um irmão com o diagnóstico (BYRNE, 2011). Diante disso, justifica-se a busca ativa da doença entre seus irmãos. Casos assintomáticos ou levemente sintomáticos são frequentemente identificados devido à variabilidade clínica intrafamiliar observada entre dois irmãos com DP (LLERENA JUNIOR *et al.*, 2016). Dois dos 5 pacientes deste trabalho tem um irmão com DPIT e obtiveram mais facilmente seu diagnóstico a partir deste fato. Com relação às mutações genéticas cabe ressaltar que a mais comum descrita na literatura, a c.-32-13 T>G. Mais de 500 mutações já foram descritas com grande variação quanto a correlação genótipo-fenótipo. A mais comum, também presente em nossa amostra, é descrita apenas na forma adulta tardia (SEMPPLICINI *et al.*, 2018).

Durante a caracterização motora dos cinco pacientes com DPIT verificamos que acometimento muscular esquelético clinicamente e funcionalmente importante está presente em todos. O envolvimento motor está presente nos cinco, sendo a principal manifestação clínica em três deles. A fraqueza muscular das cinturas é frequentemente o sinal inicial na DPIT e foi encontrada nos irmãos. Nossos pacientes possuem a marcha típica da DPIT, e em três as dificuldades da movimentação nas atividades diárias estão mais presentes. Os pacientes geralmente relatam dificuldade em andar e correr, praticar esportes, subir escadas ou levantando-se de uma cadeira (LAMPERTI *et al.*, 2012; FILOSTO *et al.*, 2013).

A fadiga também está presente na maioria, e mais acentuada nas duas pacientes do gênero feminino. É uma queixa frequente nos pacientes com DPIT (HAGEMANS *et al.*, 2007). A Escala de Gravidade de Fadiga (EGF) foi avaliada em uma população internacional

de 225 portadores de DPIT e seu escore médio foi significativamente maior do que as dos controles saudáveis. (HAGEMANS et al, 2007; FILOSTO et al., 2013). Isso nos fez refletir a necessidade de melhor averiguação durante as posteriores avaliações nos pacientes com DPIT, aplicando essa escala de fadiga para acompanhamento padronizado.

O equilíbrio está prejudicado na DPIT e o Sinal de Gowers, um dos marcadores clínicos da afecção foi demonstrado em todos os participantes dessa pesquisa. A manobra (ou sinal) de Gowers consiste no ato de "escalar" o próprio corpo, o indivíduo afasta as pernas para melhor apoio prejudicado devido o distúrbio neuromuscular. As forças musculares tanto extensora do joelho quanto do quadril não são suficientes para permitir a extensão voluntária do tronco quando o paciente levanta-se do solo, desencadeando o sinal (SANTOS et al, 2006).

Nosso trabalho verificou graus distintos de comprometimento pulmonar ao analisar as **características respiratórias** dos cinco pacientes com DPIT no Ceará. O acometimento da musculatura respiratória (inspiratória e expiratória) é um achado clínico frequente nos pacientes com doenças neuromusculares (LAGHI; TOBIN 2003; MOLLIES; LOFASO, 2009). A fraqueza dos músculos inspiratórios pode causar dispneia e intolerância aos esforços (CARUSO et al., 2015; MOLLIES; LOFASO, 2009).

No presente trabalho podemos resumir a caracterização do envolvimento do sistema respiratório como um quadro que envolve a dispneia de esforço e de decúbito como a principal manifestação clínica. Os participantes dessa pesquisa relatam dispneia aos esforços, principalmente ao caminhar distâncias superiores a 100 m e subir escadas. As disfunções respiratórias associadas a DP são caracterizadas por diferentes padrões clínicos. 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 UTI. Em um estudo anterior, 4 em 9 pacientes apresentaram insuficiência respiratória aguda como a manifestação inicial da DPIT (KEUNEN et al., 1984). Os pacientes com disfunção diafragmática grave apresentam dispneia em repouso e ortopneia conforme já explicado na caracterização do envolvimento respiratório dos pacientes nos estudos de AMBROSIO *et al.*, 2013.

Em se tratando de aspectos fenotípicos respiratórios podemos separar os cinco pacientes dessa pesquisa em dois pequenos subgrupos. Dois 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 noturno. Apresentam uma redução acentuada da CVF na posição supina em relação à sentada e hipercapnia na gasometria arterial com compensação do pH arterial por elevação do bicarbonato sérico, achado compatível com insuficiência ventilatória crônica. Esses achados corroboram com a literatura e serão melhor compreendidos com as análises a seguir.

Apesar desse trabalho não abordar o sono especificamente cabe fazer algumas considerações, já que os dois pacientes com maior comprometimento respiratório utilizam VNI para dormir. Na maioria dos distúrbios neurológicos hereditários, a hipoventilação ocorre quando a CVF cai abaixo de 50% do previsto, na DP a CVF em supino essa queda é mais acentuada devido a fraqueza diafragmática desproporcional. Inicialmente, ocorre durante o sono com movimento rápido dos olhos (REM) (MOLLIES; LOFASO, 2009). À medida que a DPIT progride, também ocorre durante movimentos oculares não rápidos no sono (NREM), devido a volumes pulmonares reduzidos quando em supino e uma resposta ventilatória à hipercapnia. O reconhecimento da hipoventilação noturna é particularmente importante, pois pode causar prejuízo funcional significativo, devido à disfunção cognitiva e à sonolência diurna, e contribuir para o desenvolvimento de insuficiência respiratória, que é a causa mais comum de morte prematura (ABOUSSOUAN, 2015). O tratamento com VNI é geralmente bem tolerado pelos pacientes e demonstrado diminuir a carga de sintomas, melhorar a qualidade de vida, reduzir a frequência de hospitalizações e aumentar expectativa de vida em pacientes com doença neuromuscular (O'CALLAGHAN et al., 2016)

Clinicamente chamou-nos a atenção o sinal de movimento paradoxal do diafragma presente nos dois pacientes com disfunção ventilatória grave (MCCOOL; TZELEPIS, 2012). Trata-se de achado clínico surpreendentemente pouco relatado na literatura, mesmo por aqueles que investigaram a disfunção diafragmática e o envolvimento respiratório na DPIT (CARLIER et al., 2011; GAETA et al., 2015), embora seja recomendada uma inspeção atenta do padrão respiratório na procura pelo mesmo (BOENTERT et al., 2016). 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 conforme um estudo que avaliou 92 pacientes (75 adultos) com DPIT (VAN DER BEEK, 2011).

Também verificamos desproporção entre o acometimento diafragmático e o motor nos dois pacientes com disfunção grave deste músculo respiratório. Despertou-nos a curiosidade o fato desses indivíduos não terem maiores dificuldades para deambular e outras atividades da vida diária, mesmo com a força diafragmática nula conforme avaliamos pela medida da Pdi. Na DPIT a fraqueza do diafragma é a principal razão para insuficiência respiratória e sua disfunção correlaciona-se bem com os diferentes graus de sua atrofia. A fisiopatologia do comprometimento respiratório nessa doença ainda não é totalmente compreendida. Já foi demonstrado que os músculos intercostais são largamente poupados na DPIT, mas esta observação precisa ser implementada com dados respiratórios, incluindo CVF e VEF1, nas posições sentada e supina (postura drop), bem como PI e PE máxima (GAETA et al, 2015).

Como a fraqueza diafragmática foi um achado que nos despertou atenção por estar presente de forma tão grave em dos nossos pacientes, poder se fazer presente nos outros três com a progressão da doença, e ser prognóstico de mortalidade para insuficiência respiratória, vale elucidar como os estudos vem sendo conduzidos na avaliação dessa fraqueza. Através da estimulação magnética do nervo frênico PRIGENT *et al.* (2102) e WENS *et al.* (2015), na RNM, confirmaram o predomínio da fraqueza diafragmática frente aos músculos respiratórios torácicos na DP.

É certo que a respiração é uma “função mista, de controle tanto automático como voluntário” conforme SOUCHARD (2012). Esse autor explica que o diafragma é o motor fundamental da inspiração e responsável pela “respiração de pequena amplitude”. Esse músculo acentua sua contração em caso e necessidade e os músculos inspiratórios “entram em jogo”. Dois pacientes do nosso estudo apresentam Pdi com valores próximos a zero, indicando força diafragmática nula (SOUZA et al., 2017). Esses mesmos apresentaram ainda uma redução equivalente a 50% na CVF da posição sentada para a supina, pré e pós o broncodilatador. De forma mais simples, a avaliação da fraqueza diafragmática pode também ser inferida pela mensuração da CVF % em supino e por sua diferença em relação à posição sentada, apresentando forte correlação com a variação do diâmetro crânio-caudal observado através da RNM. Indivíduos normais podem apresentar uma redução de CVF% de sentado para supino de até 10%, uma redução > 10% fortalece o diagnóstico de DPIT. Reduções > 25% caracterizam fraqueza diafragmática, com sensibilidade de 79% e especificidade de 90% (SIXEL et al. 2017).

Os estudos vêm apontando um provável 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; DERUISSEAU et al., 2009; FULLER et al. 2009; FALK et al., 2015).

Nossos pacientes apresentam uma relação inversa entre o ΔP_{di} e as medidas de PI_{max} e PE_{max} . 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 PE_{max} menos comprometida do que ΔP_{di} . De fato, a relação PE_{max}/PI_{max} 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 PE_{max}/PI_{max} é maior que nos outros pacientes. Se considerarmos a relação $PE_{max}/\Delta P_{di}$, podemos inferir que o acometimento diafragmático é desproporcional em relação ao envolvimento da musculatura abdominal expiratória nesses indivíduos. É certo que a redução do volume pulmonar na posição deitada, favorece 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, um relativo aumento do comando neural por piora da ventilação alveolar nesta posição (FULLER et al. 2009; KOO et al., 2016; BOENTERTA *et al.*, 2017; MENZELLA *et al.*, 2018).

5.2. Comportamento da Terapia de Reposição Enzimática (TRE) nos cinco pacientes com DPIT no Estado do Ceará

Até onde foi revisada a literatura os trabalhos que avaliam por seguimento ambulatorial de pacientes com DPIT analisaram a administração da medicação de forma contínua, sem períodos de interrupção e retomada. Apenas um estudo suíço avaliou o

impacto da interrupção programada e controlada de uma coorte de 7 (sete) pacientes. Após um período de interrupção de 12 meses os pacientes foram prospectivamente reavaliados por 36 meses (3 anos). A maioria dos estudos foi feita em países desenvolvidos com maior facilidade no acesso a medicação. Nosso trabalho permitiu uma melhor avaliação dos efeitos da TRE sobre a função respiratória ao longo do tempo considerando a realidade dos países subdesenvolvidos e o contexto social de cada um dos cinco pacientes com DPIT no Estado do Ceará.

A TRE com a enzima AGArh na DPIT tem se mostrada eficaz nas recentes pesquisas. Até 2014, pouco se conhecia sobre o curso clínico após o término do tratamento e a retomada dessa terapia, quando na Suíça foi temporariamente retirada após o tribunal de justiça federal julgar que os custos desse tratamento eram muito fora de proporção em comparação com os seus reais benefícios (HUNDSBERGER *et al.*, 2014). Nosso trabalho contempla a evolução da TRE com a enzima Myozyme[®] mostrando que a frequência com que os pacientes receberam a TRE variou bastante durante os cinco anos de seguimento.

O não fornecimento da enzima pelo governo estadual é o fator responsável por esses meses de pausa no tratamento. Apenas um houve maior descontinuidade do tratamento, por ser usuário de drogas e não aderir e conseqüentemente perder o fornecimento do governo estadual. Diferentemente do contexto suíço, nossos pacientes assim como vários doentes neuromusculares e outros que necessitam de medicação contínua, de alto custo, enfrentam problemas de fornecimento por razões de má gestão dos recursos públicos. Precisam recorrer a justiça para terem um direito que está bem claro na Constituição de 1988: o direito à vida.

Observações anteriores sugeriram que, até um terço dos pacientes com DPIT não apresentam melhora e mostram deterioração progressiva apesar da TRE, mas os fatores determinar a capacidade de resposta ainda não é clara. Um de os fatores mais importantes que determinam a capacidade de resposta pode ser a gravidade da doença dos pacientes individuais. Porque a gravidade da doença está intimamente relacionada duração da doença, acúmulo progressivo da doença autofágica processo, levando a dano irreversível da fibra muscular limitar significativamente a eficácia da TRE (PARK *et al.*, 2015).

O atraso entre os primeiros sintomas da doença, o diagnóstico definitivo da DPIT e o início da TRE demonstrou uma relação inversa com o prognóstico terapêutico e desfechos clínicos desejados (LLERENA JUNIOR *et al.*, 2015). Um paciente do nosso estudo iniciou o tratamento com TRE logo após seu diagnóstico com a dosagem desejada desde então. Dois indivíduos intercalam períodos com e sem a terapia. Um paciente obteve

menos adesão ao tratamento e por questões sociais (uso de drogas) foi desligado do programa de recebimento gratuito. Apesar do relativo atraso no início do tratamento com a enzima.

Para monitorar a progressão da DP e orientar os tratamentos/intervenções são necessárias avaliações clínicas e funcionais em curtos períodos de tempo, a cada três a seis meses e verificar a eficácia da TRE (SAVEGNAGO et al., 2012). Nosso estudo buscou avaliar os cinco pacientes a cada 5 meses aproximadamente. 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. Houve queda importante durante o período em que os pacientes ficaram sem medicação. De maneira geral, houveram prejuízos nas funções respiratórias e motoras nos pacientes em geral no período sem a medicação. Não foram reportados efeitos adversos da TRE pelos pacientes.

5.3. Resposta das forças muscular esquelética e preensão palmar com as interrupções da TRE nos cinco pacientes com DPIT no Estado do Ceará

O envolvimento do músculo esquelético na DP é caracterizado por fraqueza progressiva, má postura e padrões de movimento (LLERENA JUNIOR *et al.*, 2015). Nosso estudo identificou maior comprometimento dos grupos musculares proximais com relação aos distais dos pacientes. As pesquisas avaliam o MRC e a dinamometria (junto com a avaliação da função pulmonar) refletindo a força muscular nos pacientes com DPIT. Segundo VRIES *et al.* (2016), os testes de força para os músculos esqueléticos e de função pulmonar devem ser realizados a cada 3 até 6 meses antes do início da TRE e a cada 3 meses em diante. Nosso estudo não contemplou uma frequência adequada para avaliação do MRC igualmente nos 5 pacientes, diferentemente da dinamometria na mão dominante (direita para todos).

Verificamos um maior comprometimento dos músculos de MMII flexores de quadril sendo os mais afetados), assim como os grupos musculares proximais dos MMSS e MMII com relação aos distais nos cinco indivíduos. Portanto, os músculos desses participantes devem ser adequadamente exercitados para não ocorrer atrofia muscular por

desuso e deformidades. Nosso estudo não verificou em relação ao sexo. 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).

Na pesquisa de TOSCANO (2013), 10% da sua amostra melhorou sua performance motora com a TRE, um paciente acamado foi capaz de sentar-se, três pacientes em cadeiras de rodas foram capazes de andar algumas vezes por dia, e três pacientes não cadeiras de rodas mais longas necessárias. Alguns estudos descrevem que a força muscular nos pacientes com DPIT diminui significativamente anualmente sem o tratamento. No estudo de caso de ISAYAMA (2014) mostrou que a força muscular teria piorado se a TRE não tivesse sido começada. Os valores para função muscular começaram a diminuir levemente 48 meses após o início da TRE. Nos estudos onde a TRE é realizada sem interrupções, contrário ao nosso, há maior melhoria no primeiro ano e melhoria menos proeminente no segundo ano em relação à força muscular e função pulmonar. Até agora, não há nenhuma explicação clara para a maior mudança no início seguido de estabilização ou leve deterioração na força muscular. Poderia ser aumento do anticorpo contra a enzima ou precedendo danos irreversíveis músculos. (ISAYAMA,2014).

Em se tratando da resposta a TRE quanto à parte motora, verificou-se nos cinco pacientes que as interrupções parciais e totais do tratamento com a enzima prejudica a força muscular esquelética tanto em MMSS como em MMII. Os escores tiveram menores valores na descontinuidade do tratamento. No entanto, a TRE parece não melhorar essa força e sim estabilizar como mostra o estudo de ANDREASSEN *et al.* (2014) já que não houve melhora significativa do MRC na maioria dos indivíduos desse trabalho. Geralmente, os resultados motores dos pacientes responderam melhor em comparação a sua função pulmonar. A pior resposta com relação à função pulmonar pode ser devido ao grau de comprometimento do diafragma (VAN DER MEIJDENM *et al.*, 2018).

Os cinco pacientes obtiveram melhora na força de preensão palmar mesmo com as interrupções da TRE. Apesar dos estudos que realizam a dinamometria nos pacientes com DPIT serem com seu uso ininterrupto, eles mostram uma melhora dessa força com o tratamento com a enzima (Koeberl *et al.*, 2011). Pesquisas mais atuais verificam a força de preensão palmar e de outros segmentos corporais com técnicas mais avançadas, como a dinamometria isocinética a qual permite uma análise mais detalhada pela avaliação de grupos musculares individuais, embora tenha alto custo, e demandar maior tempo para medida (Andreassen *et al.*, 2014).

5.4. Resposta da função pulmonar com as interrupções da TRE nos cinco pacientes com DPIT no Estado do Ceará

Os cinco pacientes com DPIT desse estudo foram avaliados quanto à função pulmonar numa média de 6 meses. O acompanhamento da função respiratória em pacientes com DP é imperativo (SIXEL et al, 2017). Em 2013, AMBROSINO et al. descreveram o manejo básico da disfunção respiratória na DPIT, incluindo avaliações periódicas a cada 3-12 meses, de acordo com a velocidade de progressão da doença, monitorização dos sinais e sintomas respiratórios, espirometria em posição sentada e em supino, medida de PI max, pico de fluxo de tosse, análise dos gases sanguíneos e, em alguns casos, polissonografia e estudo da deglutição. Consensos e diretrizes para o manejo da DP também apresentam recomendações semelhantes. (SIXEL, et al 2017).

Os cinco pacientes com DPIT apresentam fenótipos variados, dois possuem grave disfunção diafragmática e em três há envolvimento predominantemente motor. Confirmamos a associação entre fraqueza e atrofia diafragmática e a redução da CVF, sobretudo a sua redução adicional na medida obtida na posição deitada em relação à sentada. A TRE pareceu ter impacto sobre a função respiratória, notadamente sobre os parâmetros espirométricos, uma vez que estes se mantiveram estáveis ou com discreta melhora após o seu início, mas com redução dos mesmos, principalmente da CVF e PFE após períodos variáveis de interrupção não intencional do tratamento, eventualmente com recuperação após reinstituição do mesmo; verificamos uma correlação entre as diferenças de valores do PFE nas posições sentada e deitada com as diferenças respectivas para a CVF, sendo que o primeiro é um parâmetro de mais fácil obtenção e que pode, eventualmente, ser estudado como um marcador de disfunção diafragmática nesses pacientes dado até o momento não descrito na literatura e que pode ser objeto de investigação em trabalhos futuros.

Observou-se uma atrofia importante na análise da espessura diafragmática em imagens de RNM e TC (LAVIOLA et al., 2018). Os dois pacientes com graus mais avançados de atrofia apresentam força diafragmática quase nula. GAETA *et al.* (2013), 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.

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). Uma pesquisa mostrou o acometimento do sistema respiratório em 66,7% dos pacientes com DPIT, e disfunção diafragmática caracterizada por $\Delta CVF\% > 25\%$ em 50% no momento do diagnóstico, sugerindo que mesmo não sendo a manifestação inicial, esse pode ocorrer precocemente em um número significativo de casos (SIXEL *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).

A insuficiência respiratória é uma das principais causas de mortalidade e morbidade na DPIT. Aproximadamente 60% dos indivíduos afetados mostram uma ligeira diminuição na capacidade vital (mais de 80% do normal) e 30-40% mostram uma diminuição moderada (menos de 60% do normal). Estudos observacionais apresentam declínios anuais médios na CVF de 1,7% para 4,6% (LLERENA JUNIOR *et al.*, 2015)

Na pesquisa de SIXEL *et al.* 2017, 66,7% de 6 pacientes apresentaram $\Delta CVF\% > 10\%$, e 50% deles, $\Delta CVF\% > 25\%$. Essa avaliação é recomendada para o diagnóstico e o acompanhamento dos pacientes com DPIT por ser um potencial marcador de gravidade da disfunção respiratória. A justificativa para o predomínio do acometimento diafragmático na

disfunção respiratória ainda não está clara. Estudos em modelo animal sugerem que a lesão muscular pode estar associada à patologia dos motoneurônios espinhais, em especial do motoneurônio frênico, o que contribui para o déficit motor diafragmático mais acentuado. (SIXEL et al. 2017).

TOSCANO (2013) avaliou a CVF em 127 pacientes com DPIT. Do total, 53% melhoraram e 33% pioraram em 36 meses de uso ininterrupto da TRE. Outro estudo considerou a CVF em posição sentada de seis pacientes. Nesse, quatro apresentaram comprometimento do sistema respiratório ao diagnóstico, com CVF < 80% do previsto e relação VEF₁/CVF normal, caracterizando um distúrbio ventilatório restritivo, como esperado para as doenças neuromusculares. (SIXEL et al. 2017).

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, houve uma correlação positiva significativa entre Δ CVF e Δ PFE. Esse achado é extremamente importante e crucial para esse estudo, pois o PFE é uma medida mais útil (simples) do que a CVF, e poderá ser usada para avaliação ambulatorial nos doentes com DPIT ou mesmo em outras condições que comprometam a função diafragmática. Um bom ponto para ser abordado em futuros estudos. 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 ao PFE, observa-se uma diferença acentuada entre as posições sentada e deitada que se manteve em todas as medidas em um dos nossos pacientes, à semelhança do que se verifica também com a CVF. Esse dado não foi descrito ainda na literatura.

Todos nossos pacientes apresentaram algum grau de redução da PI max e PE max, mais evidente na posição deitada. 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. As medidas de força muscular respiratória através da PI máx e PE máx podem ter grande relevância na identificação do início do comprometimento dos músculos respiratórios, visto que sua alteração pode preceder a redução volumétrica identificada através da capacidade vital (VAN DER

MEIJDENM et al, 2018). A partir dos achados desse trabalho verificamos que as mensurações das pressões respiratórias máximas nas posições sentado e deitado parecem não ser úteis de fato para avaliação do acometimento diafragmático na DPIT. Um estudo brasileiro Sixel *et al.*, 2017 não incluíram na sua análise as medidas de PI max e PE max.

Após a TRE ter sido reiniciada um estudo analisou retrospectivamente sete pacientes com DPIT e concluiu que a cessação do tratamento com a enzima provocou um declínio na função clínica, já que houve uma queda na função respiratória e a capacidade de caminhar com a cessação da TRE (HUNDSBERGER *et al.*, 2014). Em 2010, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego para adultos com DPIT sob uso da TRE revelou uma melhora na DTC6' ao longo de 20 meses. ISAYAMA (2014), concluiu que ainda não se tem dados suficientes para se determinar a eficácia a longo prazo TRE e não está claro como o equilíbrio entre a eficácia do tratamento e a progressão da doença funciona ao longo do longo prazo. Uma revisão sistemática dos quadros clínico/terapêutico e resultados da TRE com a enzima AGArh após um ano de tratamento em 251 pacientes com apresentação de DPIT apontou um aumento de 78% na distância do DTC6'. Em 8% a distância foi mantida e 4% diminuiu a distância (TOSCANO, 2013).

Uma pesquisa relacionou o ganho de força muscular e a DTC6' com uso da TRE. Durante os primeiros 6 a 12 meses da TRE todos os principais grupos das extremidades melhoraram o escore MRC simultaneamente com melhor capacidade de locomoção indicado pelo DTC6'. Depois do primeiro 12 meses de TRE, força e capacidade de caminhada alcançaram um platô para 2 pacientes, enquanto o efeito foi menos perceptível nos outros 2. Os autores sugerem que a medicação restaura parcialmente a função muscular durante os estágios iniciais do tratamento, e tem um efeito estabilizador em longo prazo tratamento. As melhorias observadas na função muscular após TRE variaram entre os quatro pacientes do presente estudo, como o aumento da força após 2 anos de TRE variou de 0% a 50% e o aumento no DTC6' variou de 2% a 40%. Melhora semelhante não foi observado para VC, porém a terapia pareceu estabilizar a função respiratória nos participantes inicialmente mais frágeis, ao passo que uma possível deterioração. Paralelamente, também foi encontrado um aumento para a distância a pé. O maior aumento na força muscular após TRE apareceu ocorrer nos pacientes mais gravemente afetados e os mais afetados grupos musculares nesses pacientes (ANDREASSEN et al, 2014).

Diante da análise reportada por esse estudo com os pacientes com DPIT do Ceará fica evidente a importância da atividade física contínua na vida deles, aliando caminhada e exercícios ativos. De fato, a redução para a capacidade de exercício e consequente fraqueza

muscular não reduz a glicogenólise muscular, mesmo com terapia TRE, no entanto pode estabilizar seu gasto energético e não agravar os sintomas da DPIT (LLERENA JUNIOR et al. 2015).

PONTOS FORTES

Um dos pontos fortes do presente estudo consiste na geração e análise de dados que podem embasar planos terapêuticos e até mesmo políticas públicas para os pacientes com DP coletados durante o seguimento clínico, funcional, respiratório e motor ao longo de 5 anos de tratamento com TRE, uma medicação de alto custo para o sistema de saúde. Nenhum trabalho até a presente data mostrou o que ocorre durante as interrupções parciais ou totais da TRE na DPIT no contexto de países subdesenvolvidos.

A análise das pressões respiratórias máximas nas posições sentada e deitada não foram ainda tão especificadas e comparadas as variáveis espirométricas em resposta ou não a TRE.

Esse trabalho contempla um dos seguimentos mais longos e elucida aspectos cruciais na investigação da DPIT e auxiliam na tomada de decisão terapêutica desse perfil de pacientes. A correlação existente entre os deltas da CVF e do PFE na DPIT mostra a importância desses parâmetros no diagnóstico e evolução no doente neuromuscular como medida simples no ambulatório.

O acompanhamento dos cinco pacientes com DPIT no Ceará está sendo fundamental para a alimentação do banco de dados que será implantando em setembro desse ano no Resplab/HUWC, Pompe Registry. É certo que a TRE melhora a sobrevida e é imprescindível durante todos os anos adicionais dos pacientes com DP. Vale ressaltar que esses necessitam além da TRE de monitoramento da sua rotina e outras formas de cuidados de saúde e cuidados informais, por isso a importância do seguimento desses pacientes e a permanente busca de melhorias para sua qualidade de vida.

LIMITAÇÕES

Uma limitação desse estudo é o pequeno tamanho da amostra, no entanto, isso reflete a raridade da doença. Apenas um outro estudo avaliou o envolvimento respiratório em 6 pacientes com DPIT no Brasil (SIXEL et al., 2017). E o estudo suíço que avaliou a cessação da TRE por 36 meses contemplou 7 pacientes com DPIT na sua amostra.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E PERSPECTIVAS

É certo que, discussões avançadas sobre um plano de tratamento padrão e cuidados dos pacientes com DP extensivo as suas famílias devem estar mais evidentes nas políticas públicas mundiais. Infelizmente, o fornecimento de informações sobre as complicações respiratórias e as decisões sobre cuidados paliativos ainda são insuficientes e precisam ser melhoradas, a fim de que pacientes, familiares e cuidadores possam ser participantes mais ativos no gerenciamento de doenças. Não há esforço suficiente no cuidado, principalmente da função respiratória dos pacientes com Pompe, nem tão pouco apoio caso eles desejem melhorar a qualidade de vida e continuar se mantendo ativos socialmente.

Concordando com AMBROSINO et al. (2013), deveria haver um programa incluindo cuidados paliativos para esses doentes, envolvendo conhecimento e experiência em cuidados no fim da vida em domicílio, melhoria da qualidade de vida através de melhor controle de sintomas e alívio da dor, emocional e espiritual apoio e educação do paciente.

Seguindo a reflexão desse autor, o cuidado de pacientes com DP e suas complicações respiratórias tem um grande impacto sobre sua expectativa e qualidade de vida. Portanto, o papel diagnóstico-terapêutico do pneumologista é fundamental para esses pacientes. No entanto, para que esse papel seja completamente efetivo, diretrizes para uma abordagem clínica uniformizada devem ser implementadas e os médicos têm que participar de centros multidisciplinares. Em particular, a combinação e abordagem coordenada entre pneumologistas e neurologistas é essencial para gerir esta doença devidamente. De fato, o manejo de pacientes que necessitam de tratamento neuromuscular e respiratório apresenta problemas semelhantes para diferentes sistemas de saúde.

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.

No Resplab, no 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.

Novos tratamentos têm 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.

Diante das análises realizadas por esse estudo os envolvidos na pesquisa com os cinco pacientes com DPIT do Ceará em seguimento ambulatorial no Resplab sedimentaram a importância do acompanhamento desses indivíduos, bem como a necessidade de intensificar fisioterapia através do estabelecimento de protocolos de RPG, treinamento respiratório, testes de endurance e incremental na esteira, e exercícios domiciliares.

KOEBERL *et al.*, (2017) conduziu um estudo piloto com a administração de albuterol oral em pacientes com DPIT, no qual houve aumento na distância percorrida durante o DTC6', bem como a adesão ao estudo. Os participantes relataram benefícios como facilidade de levantar-se do chão da posição sentado e sair do assento na van (abdução do quadril aumentada). Portanto, este estudo piloto revelou segurança e eficácia no uso do albuterol em pacientes com DPIT estáveis com a TRE. Isso instigou a equipe do Resplab a fazer um estudo piloto, em andamento, com um dos cinco pacientes com DPIT acompanhados nessa pesquisa.

Outras questões surgiram para melhorar o acompanhamento dos pacientes no Ceará com DPIT, como a dosagem de anticorpos (anti- rhAGA) suspeitos de interferir potencialmente na TRE em pacientes adultos com Pompe. Um estudo avaliou esses possíveis efeitos desses anticorpos no curso clínico em uma coorte de 73 pacientes adultos com Pompe durante um período de 3 anos de terapia. Mais da metade os pacientes desenvolveram anticorpos anti- rhAGA. Os altos títulos foram associados com aumento do número e frequência de IRA, que eram gerenciáveis. O genótipo AGA pode ser usado para prever a

formação de altos títulos de anticorpos. Apenas um paciente (1% do total) apresentou um alto título de anticorpos que provavelmente interferiu com TRE, sugerindo que a formação de anticorpos não é maior ameaça à eficácia do tratamento com rhAGA na maioria de pacientes adultos com Pompe (DE VRIES et al., 2016). Já estamos nos informando sobre os procedimentos necessários para a coleta das amostras dos cinco pacientes do estudo.

6 CONCLUSÕES

Descrevemos uma série original de casos de cinco pacientes com DPIT no Estado do Ceará ao longo de cinco anos de seguimento ambulatorial. O envolvimento respiratório da DPIT se mostrou variável, dependendo diretamente do tempo da doença. O comprometimento da função diafragmática pode se apresentar em grau maior que o próprio envolvimento motor em dois dos cinco indivíduos e se associou à necessidade de suporte ventilatório.

A TRE promoveu melhora ou estabilidade da evolução da CVF e de outros parâmetros espirométricos confirmando assim ser este o melhor parâmetro para avaliação e seguimento do envolvimento respiratório. A avaliação da força motora global pela escala da MRC tem maior valor para o seguimento da progressão da DPIT do que a medida da força de preensão palmar. Períodos de interrupções da TRE, sobretudo se prolongados, podem comprometer a resposta ao tratamento, com recuperação funcional parcial ou total após retomada do mesmo. As pressões respiratórias máximas não variam de forma correspondente às mudanças na CVF nem os parâmetros medidos no teste de caminhada de 6 minutos, sendo esses possivelmente menos úteis para avaliar a resposta à TRE do que a CVF medida nas posições sentada e deitada.

A medida da diferença do PFE nas posições sentada e deitada tem correlação com medida correspondente para a CVF e pode ser objeto de estudo em trabalhos futuros.

7 REFERÊNCIAS

ABOUSSOUAN, Loutfi S. Sleep-disordered breathing in neuromuscular disease. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 191, n. 9, p. 979-989, 2015.

AMBROSINO, Nicolino et al. The role of respiratory management of Pompe disease. **Respiratory medicine**, v. 107, n. 8, p. 1124-1132, 2013.

ANNANE, Djillali; ORLIKOWSKI, David. Pompe Disease in Adults-Advanced Stage. **Clinical Therapeutics**, v. 30, p. S13-S14, 2008

ANDREASSEN, Christer Swan et al. Effect of enzyme replacement therapy on isokinetic strength for all major muscle groups in four patients with Pompe disease—a long-term follow-up. **Molecular genetics and metabolism**, v. 112, n. 1, p. 40-43, 2014.

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.

BORRONI, Barbara et al. The brain in late-onset glycogenosis II: a structural and functional MRI study. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 36, n. 6, p. 989-995, 2013.

BHENGU, L. *et al.* Diagnosis and management of Pompe disease. **SAMJ**, v. 104, n. 4 p. 273-274, apr. 2014.

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.

BOENTERTA, M. *et al.* 2018. Respiratory involvement in neuromuscular disorders. **Co-neurology** v.30, n. 5, 2017.

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.

BYRNE, Barry J. *et al.* A study on the safety and efficacy of reveglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 12, n. 1, p. 144, 2017.

BYRNE, Barry J. *et al.* Pompe disease: design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. **Molecular genetics and metabolism**, v. 103, n. 1, p. 1-11, 2011.

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

CASTRO-JARAMILLO, Héctor E. The cost-effectiveness of enzyme replacement therapy (ERT) for the infantile form of Pompe disease: comparing a high-income country's approach (England) to that of a middle-income one (Colombia). **Revista de Salud Pública**, v. 14, p. 143-155, 2012.

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.

CHAN, Justin *et al.* The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: a systematic literature review. **Molecular genetics and metabolism**, v. 120, n. 3, p. 163-172, 2017.

CHIEN, Yin-Hsiu; HWU, Wuh-Liang; LEE, Ni-Chung. Pompe disease: early diagnosis and early treatment make a difference. **Pediatrics & Neonatology**, v. 54, n. 4, p. 219-227, 2013.

COSTA, Paulo Henrique. Doenças neuromusculares raras: um retrato da judicialização no Tribunal Regional Federal da 1ª Região. **Caderno Ibero-Americano Direito Sanitário**, 5(1):6-20, jan./mar, 2016

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

DASOUKI, Majed *et al.* Pompe disease: literature review and case series. **Neurologic clinics**, v. 32, n. 3, p. 751-776, 2014.

DE JONGHE, Bernard *et al.* Critical illness neuromyopathy. **Clinical Pulmonary Medicine**, v. 12, n. 2, p. 90-96, 2005.

DERUISSEAU *et al.*, 2009; FULLER *et al.* 2009; FALK *et al.*, 2015

DE VRIES, Juna M. *et al.* Pompe disease in adulthood: effects of antibody formation on enzyme replacement therapy. **Genetics in Medicine**, v. 19, n. 1, p. 90, 2017.

ECHANIZ-LAGUNA, Andoni *et al.* Should patients with asymptomatic pompe disease be treated? A nationwide study in France. **Muscle & nerve**, v. 51, n. 6, p. 884-889, 2015.

ESTENNE, Marc; NINANE, Vincent; DE TROYER, André. Triangularis sterni muscle use during eupnea in humans: effect of posture. **Respiration physiology**, v. 74, n. 2, p. 151-162, 1988.

FALK, Darin J. *et al.* Intrapleural administration of AAV9 improves neural and cardiorespiratory function in Pompe disease. **Molecular Therapy**, v. 21, n. 9, p. 1661-1667, 2013.

FAYSSOIL, A. Cardiomyopathy in Pompe's disease. **European journal of internal medicine**, v. 19, n. 1, p. 57-59, 2008.

FERNANDES, Shanley Cristina da Silva *et al.* Impact of respiratory therapy in vital capacity and functionality of patients undergoing abdominal surgery. **Einstein (São Paulo)**, v. 14, n. 2, p. 202-207, 2016.

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

FILOSTO, MASSIMILIANO et al. Non-muscle involvement in late-onset glycogenosis II. **Acta Myologica**, v. 32, n. 2, p. 91, 2013.

FULLER, David D. et al. The respiratory neuromuscular system in Pompe disease. **Respiratory physiology & neurobiology**, v. 189, n. 2, p. 241-249, 2013.

FIGUEROA-BONAPARTE, Sebastian et al. Muscle MRI findings in childhood/adult onset pompe disease correlate with muscle function. **PloS one**, v. 11, n. 10, p. e0163493, 2016.

FOURNIER, Emmanuel et al. Electromyography guides toward subgroups of mutations in muscle channelopathies. **Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society**, v. 56, n. 5, p. 650-661, 2004.

FU LIONG, Hiew et al. Late-Onset Glycogen Storage Disease Type II (Pompe's Disease) with a Novel Mutation: A Malaysian Experience. **Case reports in neurological medicine**, v. 2014, 2014

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.

GOOGLE. Disponível em:
<https://www.vitonica.com/anatomia/los-musculos-que-intervienen-en-la-respiracion>.
Acesso em setembro/2018.

GOOGLE, dados cartográficos[©]. Disponível em: <https://www.google.com>, Acesso em outubro/2018

HAGEMANS, Marloes LC et al. Fatigue: an important feature of late-onset Pompe disease. **Journal of neurology**, v. 254, n. 7, p. 941, 2007.

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.

HUNDSBERGER, T. *et al.* Cessation and resuming of alglucosidase alfa in Pompe disease: a retrospective analysis. **Journal of neurology**, 2014.

ISAYAMA, Reina et al. Sixty Six–Month Follow-up of Muscle Power and Respiratory Function in a Case With Adult-Type Pompe Disease Treated With Enzyme replacement Therapy. **Journal of clinical neuromuscular disease**, v. 15, n. 4, p. 152-156, 2014.

JONES, Harrison N. et al. Effects of respiratory muscle training (RMT) in children with infantile-onset Pompe disease and respiratory muscle weakness. **Journal of pediatric rehabilitation medicine**, v. 7, n. 3, p. 255-265, 2014.

KATONA, Istvan; WEIS, Joachim; HANISCH, Frank. Glycogenosome accumulation in the arrector pili muscle in Pompe disease. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 9, n. 1, p. 17, 2014.

KANTERS, Tim A. et al. The impact of informal care for patients with Pompe disease: an application of the CarerQol instrument. **Molecular genetics and metabolism**, v. 110, n. 3, p. 281-286, 2013.

KANTERS, Tim A. et al. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in classic-infantile patients with Pompe disease. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 9, n. 1, p. 75, 2014.

KEELER, Allison M. et al. Airway smooth muscle dysfunction in Pompe (Gaa^{-/-}) mice. **American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 312, n. 6, p. L873-L881, 2017.

KISHNANI, Priya Sunil; HOWELL, R. Rodney. Pompe disease in infants and children. **The Journal of pediatrics**, v. 144, n. 5, p. S35-S43, 2004

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.

KEUNEN, R. W. et al. Respiratory failure as initial symptom of acid maltase deficiency. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 47, n. 5, p. 549-552, 1984.

KOEBERL, Dwight D. et al. Adjunctive albuterol enhances the response to enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease. **The FASEB Journal**, v. 28, n. 5, p. 2171-2176, 2014.

LAGHI, Franco; TOBIN, Martin J. Disorders of the respiratory muscles. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 168, n. 1, p. 10-48, 2003.

LAMPERTI, Costanza *et al.* Juvenile and adult forms of type II glycogenosis: clinical aspects. In: **Advances in Diagnosis and Management of Glycogenosis II**. Nova Science Publishers, Inc., 2013.

LAVIOLA, M. *et al.* Assessment of diaphragmatic thickness by ultrasonography in Duchenne muscular dystrophy (DMD) patients. **PLoS One**, v. 13, p. 7, 2018.

GRANGER & GRANGER, J. Respiratory Muscles Structure, Function & Regulation. **Life Sciences**, 2012

LEEUWH-LIANG , et al. A Neuron-Specific Gene Therapy Relieves Motor Deficits in Pompe Disease Mice. **Molecular Neurobiology**, v. 55, n. 6, p. 5299-5309, jun 2018.

LLERENA JUNIOR, Juan Clinton et al. Guidelines for the diagnosis, treatment and clinical monitoring of patients with juvenile and adult Pompe disease. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 74, n. 2, p. 166-176, 2016.

LÖSCHER, W. N. *et al.* Pompe disease in Austria: clinical, genetic and epidemiological aspects. **Journal of Neurology**, v. 265:159–164, 2018.

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.

MCCOOL, F. Dennis; TZELEPIS, George E. Dysfunction of the diaphragm. **New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 10, p. 932-942, 2012.

MELLIES, Uwe; LOFASO, Frédéric. Pompe disease: a neuromuscular disease with respiratory muscle involvement. **Respiratory medicine**, v. 103, n. 4, p. 477-484, 2009.

MENZELLA, F. *et al.*, Acute respiratory failure as presentation of late-onset Pompe disease complicating the diagnostic process as a labyrinth: a case report. **Multidisciplinary Respiratory Medicine**, v.13:32, 2018.

NOGUEIRA. A.N.C. **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.** Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, p. 2018. 2017.

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.

OBRELI-NETO, P. R. *et al.* Métodos de avaliação de adesão à farmacoterapia. **Revista Brasileira de Farmácia**, vol. 93, n. 4, p. 403-410, 2012.

O'CALLAGHAN, Cara *et al.* Adult-onset Pompe's disease presenting with insidious hypercapnic respiratory failure. **Respirology case reports**, v. 4, n. 5, p. e00178, 2016.

PARK, Jin-Sung *et al.* Effect of enzyme replacement therapy in late onset Pompe disease: open pilot study of 48 weeks follow-up. **Neurological Sciences**, v. 36, n. 4, p. 599-605, 2015.

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.

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.

- RABEN, Nina; PLOTZ, Paul; BYRNE, Barry J. Acid α -glucosidase deficiency (glycogenosis type II, Pompe disease). **Current molecular medicine**, v. 2, n. 2, p. 145-166, 2002.
- SAVEGNAGO, Alana Karla et al. Systematic review of functional assessment scales in Pompe disease. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 30, n. 2, p. 272-277, 2012.
- SCHEIDEGGER, Olivier et al. 36-Months follow-up assessment after cessation and resuming of enzyme replacement therapy in late onset Pompe disease: data from the Swiss Pompe Registry. **Journal of Neurology**, 2018.
- SEMPPLICINI, C. *et al.* Late-onset Pompe disease in France: molecular features and epidemiology from a nationwide study. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, 2018
- SIXEL, B. S. *et al.* Manifestações respiratórias na doença de Pompe de início tardio: Uma série de casos no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, n. 1, p. 54-59, 2017.
- SOUCHARD, Philippe. **RPG Reeducação Postural Global**. Elsevier Brasil, 2012.
- SOUZA, M. Â. N *et al.* Anatomical and functional deficiencies of the crural diaphragm in patients with esophagitis. **Neurogastrology & motility**. V. 29, n. 1, jan 2017.
- TAKANO, Hiroki et al. A Senile Case of Late-onset Pompe's Disease. **Internal Medicine**, v. 55, n. 18, p. 2723-2725, 2016.
- TECELLIOGLU, Mehmet; KAMISLI, Ozden. Familial Pompe disease. **Medical Archives**, v. 69, n. 5, p. 342, 2015.
- TOSCANO, Antonio; SCHOSER, Benedikt. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. **Journal of neurology**, v. 260, n. 4, p. 951-959, 2013.
- VAN DER BEEK, N. A. M. E. et al. Rate of disease progression during long-term follow-up of patients with late-onset Pompe disease. **Neuromuscular Disorders**, v. 19, n. 2, p. 113-117, 2009.
- VAN DER BEEK, N. A. M. E. et al. Rate of progression and predictive factors for pulmonary outcome in children and adults with Pompe disease. **Molecular genetics and metabolism**, v. 104, n. 1, p. 129-136, 2011.
- VAN DER MEIJDEN, Jan C. et al. Long-term follow-up of 17 patients with childhood Pompe disease treated with enzyme replacement therapy. **Journal of inherited metabolic disease**, p. 1-10, 2018.
- VAN DER WALT, Jon D. et al. The pattern of involvement of adult-onset acid maltase deficiency at autopsy. **Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine**, v. 10, n. 3, p. 272-281, 1987.

VAN GIJN, J.; GIJSELHART, J. P. Pompe and his disease. **Nederlands tijdschrift voor geneeskunde**, v. 155, p. A2878, 2011.

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

WINCHESTER, B. *et al.* Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: report from an international consensus meeting. **Molecular genetics and metabolism**, v. 93, n. 3, p. 275-281, 2008.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O senhor (a) está sendo convidado (a) a participar da pesquisa “EFEITOS DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA (TRE) E IMPACTOS SOBRE A FUNÇÃO RESPIRATÓRIA NA DOENÇA DE POMPE DE INÍCIO TARDIO: FOLLOW- UP DOS PACIENTES NO ESTADO DO CEARÁ” neste hospital, que tem como pesquisadora responsável a fisioterapeuta Nancy Delma Silva Vega Canjura Sousa, que lhe acompanha no ambulatório de Pneumologia e no Laboratório da Respiração (Resplab).

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 respiratórias 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 (espirometria, radiografia de tórax, ressonância magnética do tórax 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 medida da força da tosse, avaliação do seu condicionamento através do teste de caminhada durante seis minutos.

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 (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 realizar seu 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 Nancy Delma Silva Vega Canjura Sousa, que pode ser encontrada na Rua Ramos Botelho, 544 ap. 804. Papicu. - CEP: 60 175-265 - Fortaleza, CE. Tel.: (85) 99718-7900.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUWC – Rua Capitão Franc 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 _____

2.9) Prática de Atividade Física Atualmente:

() Não () Sim Qual? _____
 Qual a frequência? Dias da semana _____

3. EXAME FÍSICO

3.1) Tônus

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

0. Tônus muscular normal.
 1. Hipertonía 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. Hipertonía moderada. Aumento de tônus muscular durante a maior parte do arco de movimento, mas pode se movimentar passivamente a parte afetada com facilidade.
 3. Hipertonía intensa. Aumento proeminente do tônus muscular, com dificuldade para efetuar movimentos passivos.
 4. Hipertonía 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				

Fonte: 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? _____
 () bengala () 2 bengalas () bengala 4pt. () andador
 () muleta canadense () muleta axial () órteses () tutores
 () outro _____
 () Cadeirante () manual () motorizado () adaptada () com apoio de cabeça

3.8) Sinal De Gowers

- () Ausente () Presente, quando apareceu? _____

3.9) Coordenação Motora

- Index-index: () Realiza () Não realiza

Index-nariz: () Realiza () Não realiza

Calcanhar-joelho: () Realiza () Não realiza

3.10) Sensibilidade Superficial

() Preservada () Alterada, onde? _____

3.11) Dor

() Não () Sim, onde? _____

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

3.12) Curvaturas da coluna vertebral

() Normais () Hiperlordose torácica () Hiperlordose lombar () Retificação torácica

() Retificação lombar () Escoliose

3.13) Complicações associadas

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

APÊNDICE C – 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 – PESQUISA DO SINAL DE GOWERS NA PACIENTE “1” COM DPIT.



Fonte: NOGUEIRA, 2017.

ANEXO B - PESQUISA DA DISCINESIA ESCAPULAR NOS PACIENTES COM DPIT.



Fonte: NOGUEIRA, 2017.

Somente os pacientes "1" e "3" são positivos.

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 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 mãos 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 DEDGRAU 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: (DEMOSTRAR 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

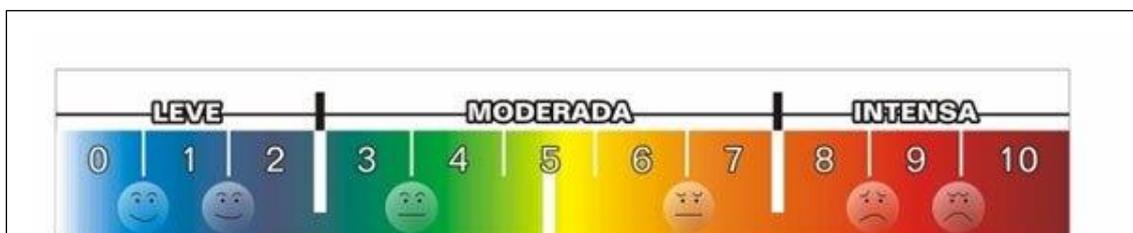
14. PERMANECER EM PÉ APOIADO EM UMA PERNA

- 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



Fonte: GIFT; NARSAVAGE, 1998.

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.

PRODUTOS DESENVOLVIDOS NO DECORRER DA DISSERTAÇÃO

European
Neurology

KARGER
Medical and Scientific Publishers

Nancy Sousa as Author [CHANGE ROLE]

DASHBOARD

PROFILE

[SIGN OUT]

Dashboard

Delete	Submission/Title/Type	Status	Action
	Manuscript ID: ENE-2018-10-9 Fatty Tongue in Late Onset Pompe's Disease Type: Neurologic Image Authors: Nancy Sousa (Corresponding Author), Andrea Nogueira (Co-author), José Castro (Co-author), Marcelo Holanda (Co-author) Submitted: 2018-10-08	In review	 See progress



São Paulo, 29 de agosto de 2018

Dr. Marcelo Alcantara Holanda

Hospital Universitário Walter Cantídio – UFC
Rua Capitão Francisco Pedro, 1290, Rodolfo Teófilo
60430-370 - Fortaleza/CE

Ref.: PROTOCOLO DO REGISTRO POMPE.

“O Registro Pompe é um programa multicêntrico, internacional e de observação para pacientes com doença de Pompe, que foi desenhado para acompanhar a história natural e os desfechos dos pacientes.”

[Carta de Seguimento - Visita de Início de Estudo realizado em 15 de Agosto de 2018.](#)

Prezado Dr. Marcelo Alcantara Holanda e Equipe,

Primeiramente, gostaríamos de agradecer pela atenção dispensada durante a visita de início realizada no dia **15 de Agosto de 2018**, referente ao estudo **Pompe Registry**