



MANEJO RESPIRATÓRIO DO PACIENTE COM DOENÇA DE POMPE

Dra. Simone Chaves Fagundes – CRM-RS 18.912

RQE 9.161 (Pediatria), RQE 16.925 (Pneumologia Pediátrica), RQE 28.687 (Medicina do Sono)

MANEJO RESPIRATÓRIO DO PACIENTE COM DOENÇA DE POMPE

Dra. Simone Chaves Fagundes
CRM-RS 18.912

RQE 9.161 (Pediatria),
RQE 16.925 (Pneumologia Pediátrica),
RQE 28.687 (Medicina do Sono)

Pneumopediatra

Especialista em Medicina do Sono pela Associação Médica Brasileira (AMB)

Doutora em Pneumologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRS)

Coordenadora do Programa de Residência Médica em Medicina do Sono e Suporte Ventilatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre



Início



Referências



2



PARTE 1

Fisiopatologia do comprometimento respiratório na doença de Pompe

Complicações respiratórias e seu manejo

INTRODUÇÃO

A doença de Pompe (DP) decorre da deficiência da enzima alfa-glicosidase ácida, enzima responsável pela degradação do glicogênio lisossomal.¹ Sua deficiência resulta no acúmulo de glicogênio tanto nos músculos quanto nos neurônios, levando a um potencial quadro de insuficiência respiratória.¹

Embora, do ponto de vista de defeito primário, se caracterize como doença de depósito lisossomal, ela também pode ser considerada uma doença neuromuscular ou uma miopatia metabólica.^{1,2}

A doença é única, mas tem um espectro clínico de apresentações que decorre da idade de início dos sintomas, do envolvimento dos órgãos-alvo, incluindo-se o grau e a gravidade do envolvimento do sistema nervoso central e dos músculos (esqueléticos, cardíacos e respiratórios), e da taxa de progressão da doença.²

As manifestações respiratórias na DP têm uma elevada prevalência e podem, com os sinais de comprometimento cardiológico, estar presentes mesmo antes do diagnóstico confirmado da doença.

Os pacientes com DP do tipo infantil tendem a ter comprometimento mais grave sob o ponto de vista respiratório, que muitas vezes evolui para quadro de insuficiência cardiorrespiratória e morte antes do final do primeiro ano de vida.³

A prevalência de insuficiência ventilatória crônica é muito elevada, sobretudo nos pacientes que têm a forma de início precoce.³

A **tabela 1** apresenta os sinais e sintomas respiratórios mais frequentes nos pacientes com DP.



Início



Referências



3



Tabela 1. Sinais e sintomas respiratórios mais frequentes

Pompe de início precoce (forma infantil)	Pompe de início tardio (crianças e adultos)
<ul style="list-style-type: none">• Infecções respiratórias de repetição• Hipotonia com acometimento da musculatura respiratória• Alterações da respiração durante o sono• Insuficiência respiratória	<ul style="list-style-type: none">• Dispneia, ortopneia• Tosse ineficaz• Alterações da respiração durante o sono• Insuficiência respiratória

Elaborada pela autora com base em: Fusco AF, et al. Int J Mol Sci. 2020;21(6):2256.¹ Toscano A, et al. Ann Transl Med. 2019;7(13):284.²

Por que ocorre o acometimento respiratório na doença de Pompe?

O acometimento respiratório na DP é complexo e extenso, e vai muito além das questões ligadas à fraqueza muscular e à hipotonia.¹ As evidências apontam o potencial acometimento dos componentes musculares e neurais do sistema respiratório.¹



Início



Referências



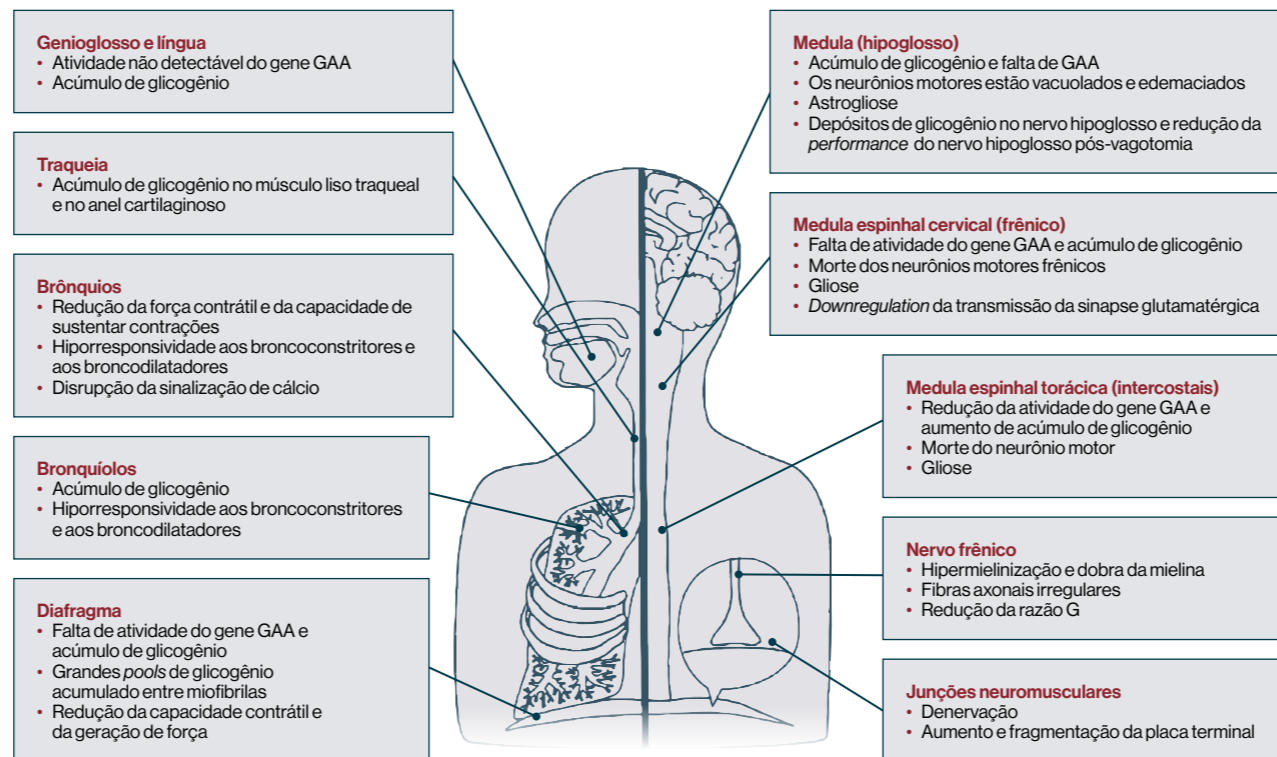
4



A literatura tem demonstrado, além do comprometimento do diafragma e da musculatura lisa da via aérea, danos também na junção neuromuscular, nos neurônios motores (frênico e hipoglosso) e no controle central da ventilação.¹

A **figura 1** resume os achados patológicos que contribuem para a disfunção respiratória.

Figura 1. Patologia da disfunção respiratória



Adaptada de: Fusco AF, et al. *Int J Mol Sci.* 2020;21:2256.¹



Início



Referências



5



Vias aéreas superiores

A patência, a estabilidade e a função da porção extratorácica das vias aéreas dependem, fundamentalmente, da atividade muscular, que é regulada pelos neurônios motores.^{1,3}

Dentre os músculos envolvidos nesse processo, destaca-se o genioglosso, o principal músculo que compõe a língua, responsável por seu posicionamento durante a inspiração, que, com sua contração e tração anterior, garante a dilatação e a rigidez do lúmen da faringe, contrapondo-se às forças negativas geradas pela inspiração. O genioglosso é innervado pelo nervo hipoglosso, que, ao regular o formato, a rigidez e a posição da língua, tem papel estratégico na manutenção da patência das vias aéreas superiores (VAS).³

A língua dos pacientes com DP é precocemente acometida, e exames de imagem têm demonstrado sua alteração anatômica com maciça infiltração de gordura, achado que pode estar presente mesmo na ausência de outros sintomas.⁴ Ademais, a função motora da língua também está comprometida e pode preceder os demais sintomas, a exemplo das alterações anatômicas.⁵

O nervo hipoglosso também é acometido pela deficiência da enzima alfa-glicosidase e sofre alterações de estrutura e função.³



Início



Referências



6



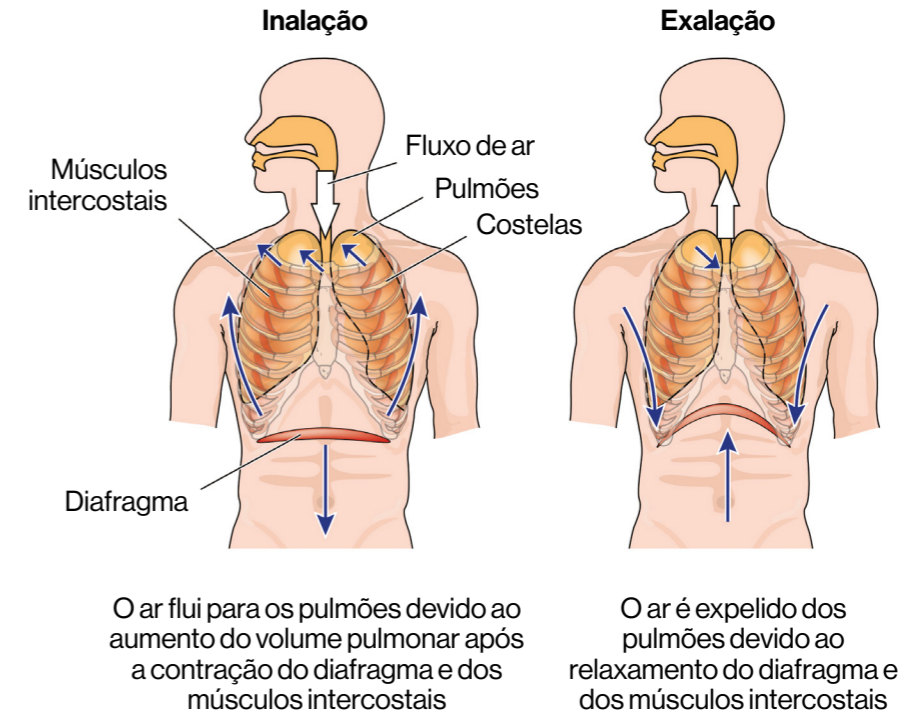
Além dos aspectos obstructivos das VAS, questões relacionadas a alterações da deglutição e também à fonação têm sido descritas em pacientes com Pompe, e ambas são atribuídas às questões que envolvem a atividade muscular e seu controle neuromotor.³

Vias aéreas inferiores

Estudos experimentais em animais têm demonstrado acúmulo de glicogênio no músculo liso da traqueia e dos brônquios, com alterações anatômicas que levam a prejuízo de suas funções, causando redução da patência e da estabilidade das vias aéreas, o que pode contribuir desfavoravelmente na mecânica ventilatória, levando ou contribuindo para um quadro de insuficiência respiratória.^{6,7}

Diafragma e músculos intercostais

No ciclo respiratório, a inspiração é um processo ativo e tem o diafragma como o seu principal músculo. Ele é extensamente afetado na DP, e seu comprometimento é considerado uma marca registrada.³



Início



Referências



7



Esse acometimento ocorre mesmo antes do comprometimento dos músculos da cintura pélvica, levando a uma situação peculiar, que é a possibilidade de instalação de um quadro de insuficiência ventilatória que precede a perda da capacidade de deambulação.³

De fato, em pacientes com DP de início tardio, aproximadamente um terço tem indicação de suporte ventilatório antes da necessidade de cadeira de rodas.⁸

Da mesma forma que ocorre com a língua, existe um extenso e progressivo acúmulo de glicogênio no diafragma, que é responsável pela fraqueza precocemente identificada e pela disfunção respiratória.¹ Mas, além do músculo, verifica-se ainda a presença de glicogênio em toda a coluna cervical, afetando, além dos neurônios motores envolvidos na patência das VAS, a deglutição e a fonação, bem como os neurônios motores do nervo frênico, que respondem pela contratilidade do diafragma.¹

Existem ainda evidências de que os músculos intercostais, envolvidos tanto na inspiração como na expiração, além de participar do mecanismo de tosse, também podem estar acometidos.^{1,3}



Início



Referências



8



Sistema nervoso central

Além de se caracterizar como uma doença que acomete os músculos e os neurônios motores, levando à hipotonia e à fraqueza muscular, alterações do sistema nervoso central com acúmulo de glicogênio também têm sido descritas.^{1,3}

De relevante para o presente texto, destaca-se o acometimento do tronco cerebral e dos neurônios motores, o que pode comprometer o controle da ventilação tanto na resposta dos neurônios inspiratórios como também na regulação fina do controle neuromotor da via aérea.¹⁻³

Complicações respiratórias e seu manejo

As complicações respiratórias mais frequentes são:

I – Transtornos respiratórios durante o sono: apneia obstrutiva e hipoventilação alveolar.

II – Infecções respiratórias.

III – Insuficiência ventilatória.

I – Transtornos respiratórios durante o sono

A presença de transtornos respiratórios durante o sono é elevada em pacientes com doenças neuromusculares, chegando a dados que apontam prevalências de 40% até 70%.^{9,10}



Início



Referências



9



O sono, com as modificações fisiológicas que nele ocorrem, tanto em termos de resposta dos quimiorreceptores como do controle neuromotor da via aérea, representa uma condição de alta vulnerabilidade para os pacientes com fraqueza dos músculos respiratórios.⁹

O primeiro artigo a avaliar o comprometimento respiratório durante o sono na DP foi publicado em 2001.¹⁰

a. Apneia obstrutiva do sono

As alterações estruturais dos músculos envolvidos na manutenção da patência das VAS, associadas ao comprometimento dos neurônios motores, a alterações do SNC e à macroglossia, vão favorecer o colapso intermitente das VAS durante o sono.³

Ronco, apneias observadas, sono agitado, esforço respiratório durante o sono e manifestações diurnas, como sonolência diurna excessiva, cefaleia matutina e quadros de infecções das VAS, são muito frequentes e já podem ser observados nos pacientes com DP de início precoce.³ As manifestações têm um espectro amplo e tendem a piorar com a idade, quando outros fatores envolvidos na colapsabilidade da via aérea também estarão presentes.³

O adequado manejo dessa condição depende de uma avaliação clínica e de sua confirmação diagnóstica com exames objetivos, tópico que será abordado mais adiante.



Início



Referências



10



Nos pacientes pediátricos ou adultos jovens, a abordagem contempla muitas vezes tratamento cirúrgico, com a remoção das tonsilas palatinas e faríngeas quando estiverem aumentadas, seguido de acompanhamento rigoroso e de reavaliação com exame objetivo sempre que necessário.¹¹

O uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP, na sigla em inglês) é a opção recomendada para os pacientes adultos ou também para os pacientes que já foram submetidos a adenoamigdalectomia e que apresentem sintomas residuais.¹² Devido ao comprometimento do diafragma, marca registrada da DP, e à hipoventilação alveolar decorrente dessa disfunção muscular, o mais comum é o uso de pressão positiva em dois níveis, com nível de pressão expiratória suficiente para manter a patência das VAS.¹²



Normal



Apneia



CPAP



Início



Referências



11



b. Hipoventilação alveolar

A inspiração é um processo ativo que vai acontecer a partir da contração do diafragma e dos músculos intercostais externos, o que, com o abaixamento do diafragma e a elevação dos arcos intercostais, expande a caixa torácica e promove a entrada do ar.

O diafragma é o principal músculo responsável por esse processo e, como previamente mencionado, está muito comprometido na DP.³

Antes das manifestações durante o período de vigília, alterações fisiológicas e estados dependentes vão acontecer durante o sono, o que vai implicar redução da ventilação, inicialmente durante o sono REM, e, com a progressão da doença, também durante o sono NREM.¹²

O aumento da resistência das VAS e a redução da *performance* do diafragma, que ocorre ao assumir a posição supina, também têm impacto negativo na ventilação.^{12,13}

A hipoventilação se instala precocemente em pacientes com DP de início precoce e é responsável pela elevada morbimortalidade desse grupo de pacientes.^{3,13}



Início



Referências



12



A avaliação clínica e os exames complementares a ser realizados serão discutidos mais adiante.

O manejo da hipoventilação alveolar compreende o uso de suporte ventilatório não invasivo, idealmente, ou invasivo em casos especiais.¹²

A escolha do equipamento a ser utilizado varia desde equipamentos com dois níveis de pressão (*bilevel* ou BiPAP) até ventiladores de suporte à vida e vai depender da idade, do peso e do nível de dependência do suporte ventilatório que o paciente apresenta.¹²

II – Infecções respiratórias

Disfagia e comprometimento da tosse são os dois principais fatores responsáveis pelas infecções respiratórias em pacientes com doenças neuromusculares.^{3,12}

A disfagia tende a ser compreendida como consequência da macroglossia, da fraqueza dos músculos envolvidos na deglutição e da fraqueza da musculatura axial.³

O comprometimento da capacidade de tossir e conseqüentemente de mobilizar e remover as secreções das vias aéreas decorre do comprometimento dos músculos orofaríngeos e da hipotonia dos músculos envolvidos tanto na inspiração como na expiração.^{3,12}



Mais recentemente, a hipercapnia também tem sido implicada nas infecções respiratórias.¹³ Foi demonstrado, em modelos experimentais, que ela inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral e interleucina 6) pelos macrófagos e também compromete a função dos neutrófilos pulmonares.¹⁴

A hipercapnia ocorre inicialmente durante o sono, como decorrência da ventilação insuficiente, e, na ausência de manejo adequado, tende a ocorrer também durante a vigília.^{12,14}

O tratamento das questões infecciosas demanda a avaliação e o manejo precoce da disfagia, inclusive com a realização de gastrostomia nos pacientes com DP de início precoce, técnicas de fisioterapia que têm o objetivo de aumentar a capacidade pulmonar mediante expansão com o uso de dispositivo de ressuscitação manual e manobras para auxílio manual e/ou mecânico da tosse. A correção da hipercapnia com o uso de suporte ventilatório também contribui para a redução dos quadros infecciosos.^{12,14}

III – Insuficiência ventilatória

A insuficiência ventilatória dos pacientes com doença neuromuscular é conhecida como insuficiência respiratória ventilatória (tipo II).¹² Ela ocorre quando a ventilação alveolar não é suficiente para determinada demanda metabólica, resultando em aumento de PaCO₂.



Início



Referências



14



Nos pacientes com DP, ela é resultante do aumento da carga do trabalho ventilatório, que se compõe de caixa torácica, pulmões e mecânica das vias aéreas que supera a capacidade dos músculos respiratórios de compensar essa carga, a despeito do potencial aumento do estímulo do *drive* ventilatório central.³

Por essa razão, ela é conhecida como uma insuficiência decorrente de falência de bomba, com aumento de PaCO₂ e redução de PaO₂ e gradiente alveolar-arterial dentro da normalidade.

Nos pacientes com DP de início precoce, a insuficiência ventilatória tende a ocorrer nos primeiros meses de vida, em média entre 4 e 6 meses de vida, e, junto com a miocardiopatia, é causa frequente de óbito antes de o paciente completar um ano.³

Em pacientes com DP de início tardio, a evolução da insuficiência ventilatória parece ter, embora não exclusivamente, relação com a perda da capacidade pulmonar, que decorre diretamente da fraqueza dos músculos respiratórios.¹⁵

Geralmente sua evolução é gradual, com variações da velocidade de progressão, a depender de vários fatores.

Quadros de pneumonia podem por vezes precipitar ou acelerar um quadro de falência respiratória.



Início



Referências



15



O manejo consiste em monitorar sinais e sintomas que apontem a presença de hipoventilação alveolar, o que será abordado mais adiante, e na otimização clínica, que contempla fisioterapia respiratória com manobras proativas, suporte ventilatório e prevenção de infecções respiratórias com controle da disfagia e imunização contra vírus e bactérias que tenham afinidade com o trato respiratório.^{12,16}

A terapia de reposição enzimática tem demonstrado resultados favoráveis em termos de melhora da *performance* respiratória, com aumento do tempo fora da ventilação, além de aumento da expectativa de vida.^{3,7}



Início



Referências



16



PARTE 2

Avaliação e manejo dos transtornos respiratórios durante a vigília e o sono

O comprometimento respiratório na doença de Pompe (DP) é muito frequente e tem no comprometimento do diafragma a sua marca registrada.³ Embora com evolução variada e associada a uma série de fatores previamente mencionados, a insuficiência respiratória ocorre tanto na forma precoce como na de início tardio.¹⁷ Embora a terapia de reposição enzimática tenha demonstrado resultados muito animadores, algumas questões relacionadas ao aparelho respiratório não são completamente revertidas,⁷ o que torna ainda mais importante a disseminação desse conhecimento entre os profissionais envolvidos com pacientes com DP.

Entretanto, na maioria dos casos, os sinais e sintomas serão progressivos, muitas vezes de instalação gradual, tornando o reconhecimento desses sinais e sintomas, acompanhado de uma adequada avaliação com métodos objetivos, fundamental para a antecipação de complicações com a adequada e rápida intervenção.¹²



Início



Referências



17



1. Avaliação clínica

A avaliação clínica deve contemplar a presença de dispneia em repouso ou durante atividade e de ortopneia, redução da capacidade física, dispneia com imersão em água, sinais e sintomas de disfagia e também sinais e sintomas que sugiram a presença de hipoventilação alveolar.¹²

Não dispomos até o momento de instrumentos específicos para a avaliação de dispneia em pacientes com doenças neuromusculares.¹² Existe um questionário para triagem de transtorno respiratório durante o sono em pacientes com doenças neuromusculares baseado em sintomas relacionados com paralisia do diafragma (SiNQ-5).^{12,18}

No paciente pediátrico, a avaliação de dispneia vai ser na maioria das vezes decorrente da interpretação dos cuidadores; por essa razão é frequentemente subestimada.

No paciente adulto, temos a Escala de Borg Modificada.¹⁹ Trata-se de uma escala vertical quantificada de 0 a 10, na qual 10 representa a sensação máxima de dispneia.²⁰ **(Figura 1)**

Figura 1. Escala de Borg Modificada

0	Nenhuma
0,5	Muito, muito leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Pouco intensa
5	Intensa
6	
7	Muito intensa
8	
9	Muito, muito intensa
10	Máxima

Adaptada de: Burdon JGW, et al. Am Rev Respir Dis. 1982;126:825-8.²⁰



Início



Referências



18



Ela é usada principalmente para avaliar indivíduos submetidos a exercício, mas tem sido empregada em pacientes com pneumopatias crônicas para avaliação de tratamento, teste de broncoprovocação, dentre outros empregos.²⁰

Outro instrumento que pode ser útil é a Escala do *Medical Research Council* (MRC) para dispneia.²¹ Esta escala é composta de 5 itens e o paciente escolhe o item que traduz quando a dispneia limita as suas atividades da vida diária.²¹ Ela tem uma versão traduzida para o português falado no Brasil.²¹ **(Figura 2)**

Figura 2. Versão em português da Escala do *Medical Research Council* (MRC) de dispneia

1. Só sofre de falta de ar durante exercícios intensos
2. Sofre de falta de ar quando andando apressadamente ou subindo uma rampa leve
3. Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade por causa de falta de ar ou tem que parar para respirar mesmo quando andando devagar
4. Para para respirar depois de andar menos de 100 metros ou após alguns minutos
5. Sente tanta falta de ar que não sai mais de casa, ou quando está se vestindo

Adaptada de: Kovelis D, et al. J Bras Pneumol. 2008;34(12):1008-18.²¹



Início



Referências



19



Os sinais e sintomas de hipoventilação alveolar não são específicos e tendem a se confundir com as manifestações da própria doença.²² Entretanto, as seguintes queixas e achados sugerem a presença de hipoventilação: dispneia com atividades diárias; ortopneia; má qualidade do sono, com queixas como insônia, pesadelos, acordares frequentes; cefaleia noturna ou matutina; fadiga ou sonolência diurna excessiva; perda de energia; redução da *performance* intelectual; depressão; perda de apetite, náuseas; disfunção autonômica; e infecções respiratórias de repetição.²²

No exame físico, é importante avaliar o formato da caixa torácica, a presença de escoliose, a frequência respiratória (os pacientes tendem a ter taquipneia), o padrão de respiração paradoxal, o uso de musculatura respiratória acessória, a presença de respiração paradoxal.

A capacidade de fonação e a presença de fala entrecortada também devem ser avaliadas. Na doença avançada, os pacientes não toleram o decúbito dorsal sem suporte ventilatório, e edema tibial bilateral e outros sinais de *cor pulmonale* podem estar presentes.

Além da determinação da frequência respiratória, a avaliação da SpO₂ e uma medida não invasiva do CO₂ (capnografia ou CO₂ transcutâneo) são recomendadas.¹²



Início



Referências



20



2. Avaliação da função dos músculos respiratórios

2.1. Testes volitivos

Consistem num grupo de exames que dependem da compreensão e da participação ativa do paciente para ser realizados. Dentro do contexto da DP, serão abordados os exames de espirometria, pico de fluxo da tosse (PFT) e manometria.

2.1.1. Testes de função pulmonar

Os testes de função pulmonar caracterizam-se por um grupo de exames não invasivos que avalia volume, fluxos, resistência das vias aéreas e a capacidade de difusão pulmonar.²³

Destes, o exame mais básico é a espirometria, que consiste em um teste que avalia a capacidade máxima que pode ser inspirada e expirada dos pulmões durante manobras respiratórias, que podem ser simples, combinadas, forçadas (rápidas) ou lentas.²³

O estudo espirométrico de rotina consiste tanto na análise das curvas quanto dos valores expiratórios derivados da capacidade vital forçada (CVF).²³

O padrão restritivo, que é o encontrado nos pacientes com DP, é traduzido como uma redução da capacidade vital; mais frequentemente o dado avaliado é da CVF.¹²



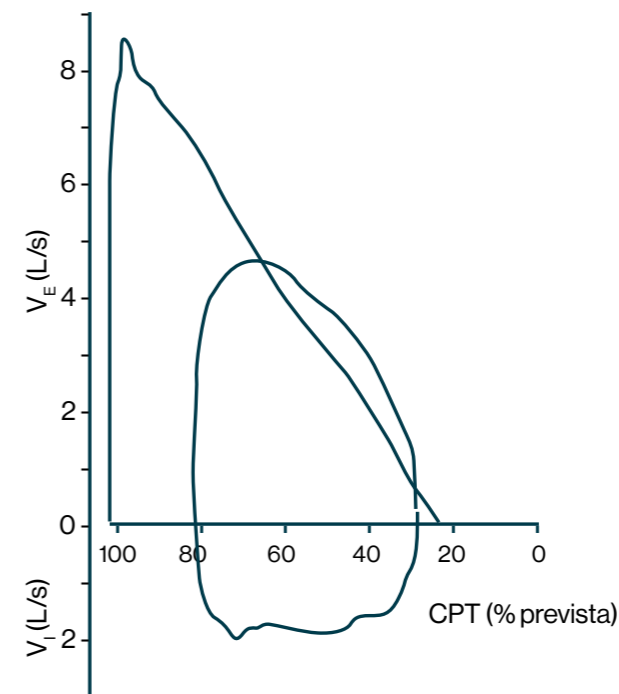
É importante ressaltar também que a redução da capacidade vital não traduz diretamente a força muscular, e sim representa o resultado dos músculos inspiratórios e expiratórios, do formato da caixa torácica e da biomecânica pulmonar.¹² **(Figura 3)**

A medida da capacidade vital deve, idealmente, ser realizada com o paciente em pé (ou sentado) e deitado.¹⁰ Uma queda da CV maior do que 20% entre uma posição e outra sugere, fortemente, comprometimento do diafragma.¹⁰

Valores de CV abaixo de 60% do previsto têm sido associados com alterações da ventilação durante o sono; valores abaixo de 40%, com hipoventilação noturna; e valores abaixo de 25%, com insuficiência respiratória diurna.²⁵

É importante salientar que o entendimento e a capacidade de execução adequada da manobra são essenciais para garantir um exame de boa qualidade e, conseqüentemente, sua valorização para definições de manejo no paciente com DP.²³

Figura 3. Representação esquemática da curva fluxo-volume em um paciente com fraqueza muscular grave (linha sólida) em comparação ao volume previsto (linha pontilhada)



V_E : volume expirado; V_I : volume inspirado; CPT: capacidade pulmonar total.

Adaptada de: American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:518-624.²⁴



Início



Referências



22



Uma avaliação mais detalhada e específica da presença de doença restritiva é a medida dos volumes pulmonares.²³ Embora não seja utilizada como rotina, seu emprego complementa o entendimento da mecânica ventilatória.

2.1.2. Pico de fluxo da tosse

Uma das questões relacionadas às morbidades nas doenças neuromusculares em geral é a fraqueza dos músculos envolvidos na tosse.²⁶ Uma das avaliações recomendadas é a medida do PFT.²⁶ Ela é feita mediante a adaptação de uma máscara oronasal conectada a um pneumotacógrafo (equipamento utilizado para realizar o exame de espirometria) ou utilizando-se um aparelho portátil que é originalmente empregado para medir o pico de fluxo expiratório, adaptado com uma máscara para a execução do exame. **(Figura 4)** O paciente é orientado a tossir após uma manobra de inspiração máxima.²⁶

Figura 4. Aparelho para medição do pico de fluxo da tosse



Início



Referências



23



Adultos saudáveis têm um PFT acima de 360 L/min.²⁶ Valores abaixo de 160 L/min indicam uma incapacidade no manejo das secreções das vias aéreas e implicam risco elevado de infecções e de falência respiratória.²⁶

Em crianças, os valores críticos de PFT ainda não são um consenso.²⁷ Carlo Bianchi publicou valores de referência obtidos em uma amostra de 649 crianças e adolescentes saudáveis entre 4 e 18 anos de vida.²⁷

2.1.3. Manometria

A medida das pressões respiratórias máximas, conhecidas como pressão inspiratória máxima ($PI_{máx}$), pressão inspiratória nasal *Sniff* (*Sniff nasal inspiratory pressure, ou SNIP*) e pressão expiratória máxima ($PE_{máx}$) são testes volitivos que avaliam a força da musculatura respiratória.²⁸ A $PI_{máx}$ reduzida no paciente com DP traduz fundamentalmente fraqueza diafragmática, ao passo que a $PE_{máx}$ reduzida sugere fraqueza dos músculos abdominais.^{24,28} Eles têm maior sensibilidade para a detecção de alterações na força muscular, antecedendo as mudanças da CV e da medida dos volumes pulmonares.¹² Os testes devem ser repetidos 3 vezes e o seu melhor resultado, selecionado.^{12,24} Os critérios para a execução das manobras e os valores de referência encontram-se disponíveis na literatura.^{24,29}

A pressão inspiratória nasal *Sniff* é um teste não invasivo que mede a pressão inspiratória mediante a oclusão de uma narina durante uma manobra de inspiração máxima realizada na narina contralateral.²⁸



Início



Referências



24



Ela é utilizada em pacientes adultos que apresentam fraqueza do músculo orbicular da boca e também em crianças por ser de execução mais fácil.²⁸ Valores de referência já foram publicados para crianças e adultos.^{28,30}

A **tabela 1** apresenta as principais medidas volitivas utilizadas em pacientes com DP.

A execução dos testes volitivos tem limitações especialmente em lactentes.^{24,31} Além disso, os valores de normalidade da CVF só estão definidos a partir dos 3 anos de idade, sendo que entre 3 e 6 anos a execução da espirometria nem sempre consegue ser realizada adequadamente.³¹

Nesses casos, a observação do nível de energia e de atividade durante o dia, assim como a fatigabilidade na execução de ações como a sucção de uma dieta em mamadeira, deve ser valorizada.³¹

Tabela 1. Principais medidas volitivas

Nome do teste	Dispositivo/manobra	Limite inferior do previsto	Significado
PE _{máx}	Manometria	Mulheres 70 cm H ₂ O Homens 100 cm H ₂ O	Força muscular expiratória
PI _{máx}	Manometria	Mulheres 70 cm H ₂ O Homens 80 cm H ₂ O	Força muscular inspiratória
Pico de fluxo da tosse	Medidor de pico de fluxo	270 L/min; prejuízo da higiene brônquica se 160-270 L/min; grande limitação para a higiene brônquica se <160 L/min	Avalia a capacidade de tossir e a efetividade da mobilização da secreção brônquica
SNIP	Manometria	Mulheres 60 cm H ₂ O Homens 70 cm H ₂ O	Força muscular inspiratória
CVF	Espirometria	>80% do previsto em ortostatismo	Avalia a capacidade pulmonar

PE_{máx}: pressão expiratória máxima; PI_{máx}: pressão inspiratória máxima; SNIP: pressão inspiratória nasal *Sniff*; CVF: capacidade vital forçada.

Adaptada de: Boentert M, et al. *Int J Mol Sci*. 2016;17:1735.²



Início



Referências



25



2.2. Testes não volitivos

Existem formas de avaliar, de forma indireta, a força e a mobilidade do diafragma independentemente da capacidade do paciente de execução das manobras de modo satisfatório.¹²

Entretanto, esses testes têm a limitação potencial de subestimar a fraqueza ou disfunção muscular, como é o caso da fluoroscopia do diafragma e da ecografia torácica, ou ainda são exames invasivos como a pressão transdiafragmática, a eletromiografia diafragmática e a velocidade de condução do nervo frênico.¹²

A pressão transdiafragmática tem uma boa correlação com CVF, $PI_{m\acute{a}x}$ e $PE_{m\acute{a}x}$ em pacientes com DP, não sendo justificada a sua execução na prática clínica assistencial.¹²

O uso de eletromiografia diafragmática e a medida da velocidade de condução do diafragma não foram validados até o momento para o uso em pacientes com DP.^{12,32}

A avaliação do bicarbonato sérico, ou a gasometria arterial, preferencialmente, também pode ser utilizada para avaliação indireta da presença de fraqueza muscular e de hipoventilação alveolar.^{12,32}



2.2.1. Avaliação do sono

A avaliação do sono pode ser realizada de forma indireta mediante o uso de instrumentos já publicados, como a Escala de Sonolência de Epworth, o Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh e a Escala de Gravidade da Fadiga, todos já validados para o português falado no Brasil.³³⁻³⁵ Entretanto, embora possam sugerir a presença de alguma anormalidade durante o sono, esses instrumentos não têm a capacidade de identificar o tipo de alteração presente, tais como apneia obstrutiva, apneia central, hipoventilação alveolar, dentre outras.¹²

A forma mais completa de avaliar as alterações fisiológicas que podem ocorrer durante o sono em pacientes com DP é a realização de polissonografia.¹² Trata-se de um registro gráfico de vários canais durante o sono, em que todas as variáveis são avaliadas de forma não invasiva.^{12,36}

Nas doenças neuromusculares em geral, é mandatória a inclusão da avaliação do gás carbônico (CO_2) de forma contínua. Essa avaliação pode ser feita através da medida do CO_2 exalado (EtCO_2) ou da medida via transcutânea (CO_2 transcutâneo).³⁷

Inicialmente, os achados mais frequentes são fragmentação do sono e respiração paradoxal; taquipneia leve e discreta redução da média da SpO_2 também podem ser encontradas. Outro achado que costuma ser observado precocemente é a elevação do CO_2 , primeiramente durante o sono REM e depois também durante o sono NREM.



A hipercapnia precede alterações mais significativas da saturação da oxiemoglobina.

Além da identificação das alterações compatíveis com hipoventilação, pode ser identificada a presença de apneias obstrutivas, hipopneias, apneias centrais e pseudoapneias centrais.¹²

Quando existe suspeita clínica da presença de apneia obstrutiva do sono, como alternativa à polissonografia pode ser realizado um estudo portátil das variáveis respiratórias, idealmente associado à avaliação contínua do CO₂ por um dos métodos acima descritos.¹²

A recomendação é que a avaliação com os exames complementares seja feita no momento do diagnóstico e no mínimo uma vez ao ano.¹²

Os exames podem ser realizados em intervalos menores, a critério clínico.



Início



Referências



28



PARTE 3

Orientações e planejamento quanto ao seguimento

O acometimento respiratório é um dos fatores mais proeminentes na doença de Pompe (DP), com impacto na qualidade de vida e na morbimortalidade.^{12,31}

O pneumologista com experiência em doenças neuromusculares tem papel fundamental não só no manejo dos aspectos respiratórios da doença como na antecipação e, sobretudo, na prevenção de complicações, principalmente da insuficiência respiratória.^{12,31}

Esse acompanhamento inclui o monitoramento da função da musculatura respiratória e da ventilação durante o sono.^{12,31} a



Início



Referências



29



Acompanhamento clínico

1. Avaliação clínica

A avaliação clínica inclui os seguintes parâmetros¹²:

- Presença de respiração paradoxal
- Frequência respiratória
- Saturação de pulso da oxi-hemoglobina com o paciente sentado e deitado
- Análise não invasiva do CO₂, quando disponível
- Questionamentos sobre o sono

Ela deve acontecer idealmente a cada mês nos pacientes com DP de início precoce, durante os primeiros 6 meses, depois a cada 3 meses, até os 12 meses, e em intervalos de 6 meses a partir de então.³⁸

A frequência de avaliações dos pacientes com DP de início tardio vai depender da idade de início dos sintomas e da evolução da doença; a literatura não é específica. Na experiência da autora, os pacientes pediátricos são avaliados a cada 3 meses no primeiro ano de vida, a cada 6 meses após os 12 meses e sempre que tiverem alguma intercorrência clínica.



Início



Referências



30



Nos pacientes com DP de início tardio na forma adulta, a periodicidade das avaliações clínicas vai depender da velocidade de progressão dos sintomas: os quadros de progressão rápida devem ser avaliados a cada 3 a 6 meses pelo risco de evolução para insuficiência respiratória aguda, enquanto os pacientes de evolução lenta devem ser avaliados a cada 6 a 12 meses.³⁹

Após o início do suporte ventilatório, os pacientes são avaliados a cada período de 15 dias a 1 mês até a adaptação e a segurança dos cuidadores. Após isso, a cada 3 a 6 meses.³⁹

2. Exame de imagem

A radiografia de tórax é realizada por ocasião do diagnóstico; após, somente na suspeita de infecção respiratória baixa.¹²

Os pacientes com comprometimento respiratório sugestivo de pneumopatia aspirativa deveriam complementar a investigação com uma tomografia computadorizada de tórax.

Na suspeita clínica de disfagia, em avaliação conjunta com um fonoaudiólogo, uma avaliação instrumental da deglutição deve ser considerada.¹²

3. Provas de função pulmonar

No momento do diagnóstico e anualmente ou em intervalos menores mediante deterioração clínica ou alteração da progressão dos sintomas.⁴⁰



Início



Referências



31



Pico de fluxo de tosse e pressões respiratórias máximas devem ser realizados em todas as consultas.³⁹

Os pacientes em suporte ventilatório devem repetir as provas de função pulmonar a cada 3 a 6 meses.³⁹

A **figura 1** ilustra a forma de execução do exame de espirometria e a **figura 2** ilustra a curva de fluxo-volume **(a)**, que é a representação gráfica da espirometria, além da curva de volume-tempo **(b)**, com a obtenção do valor da capacidade vital forçada, que é uma das principais medidas utilizadas no monitoramento funcional dos pacientes com DP.

4. Gasometria arterial

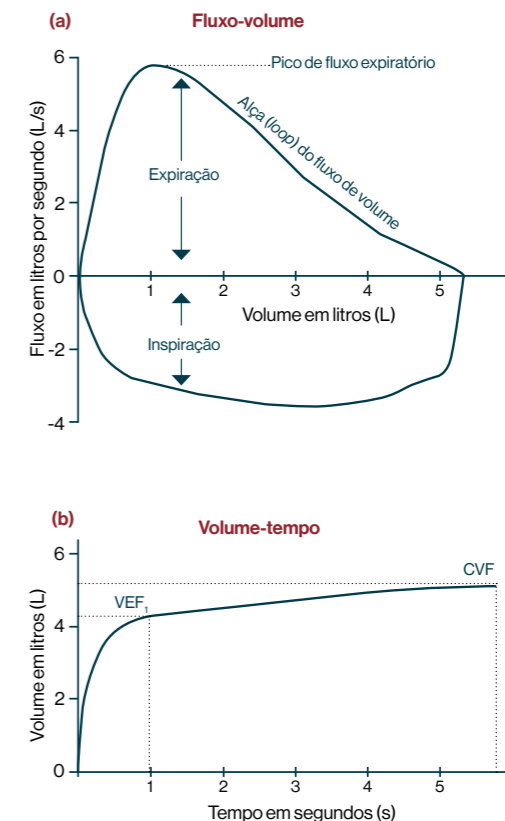
No momento do diagnóstico e anualmente ou em intervalos menores mediante deterioração clínica ou alteração da progressão dos sintomas.⁴⁰

Figura 1. Execução do exame de espirometria



Imagem meramente ilustrativa
Fonte: <https://www.neuronabebe.com/espirometria/>.

Figura 2. Representação gráfica das curvas de fluxo-volume e de volume-tempo



A curva de fluxo/volume corresponde à manobra de inspiração máxima seguida de uma expiração forçada.
A capacidade vital forçada corresponde à quantidade de ar medida em litros que é exalada dos pulmões mediante expiração forçada após uma inspiração máxima.
VEF: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada.

Adaptada de: <https://www.blf.org.uk/support-for-you/breathing-tests/spirometry-and-reversibility/>



Início



Referências



32



O consenso argentino sobre DP de início precoce recomenda a realização de gasometria a cada 3 meses no primeiro ano de vida e após a cada 6 meses.³⁸ Os pacientes em suporte ventilatório devem repetir a gasometria a cada 3 a 6 meses.³⁹

5. Polissonografia

A polissonografia com medida do CO₂ deve ser realizada no momento do diagnóstico e após anualmente.^{12,17} Os pacientes com DP de início precoce devem realizá-la em intervalos menores pelo risco de hipoventilação.³⁸

A polissonografia deve ser realizada a qualquer momento mediante a presença de sinais e sintomas sugestivos de hipoventilação, na suspeita de apneia obstrutiva do sono ou quando a capacidade vital forçada estiver abaixo de 40% a 60% do previsto.^{17,31}

As **tabelas 1 e 2** apresentam uma proposta de seguimento respiratório (consultas e exames auxiliares) dos pacientes com DP de início precoce e DP de início tardio, respectivamente.



Início



Referências



33



Tabela 1. Sugestão de avaliação clínica e acompanhamento respiratório dos pacientes com DP de início precoce

	No momento do diagnóstico	Uma vez por mês	A cada 3 meses	A cada 6 meses	Uma vez por ano	Em todas as consultas	Quando necessário
Avaliação clínica	X	Até os 3 meses de vida	Entre 3 e 6 meses de vida	Após os 6 meses de vida		X	
Rx de tórax	X						X*
Provas de função pulmonar [†]			Pacientes em suporte ventilatório		X		X**
Pico de fluxo da tosse [‡]	X					X	
Pressões respiratórias máximas [§]						X	
Polissonografia	X				X		X***
Gasometria arterial	X		Pacientes em suporte ventilatório		X		X**

*Mediante suspeita de infecção respiratória com acometimento das vias aéreas superiores
 **Mediante deterioração clínica ou modificação da progressão dos sintomas
 ***Na presença de sinais e sintomas sugestivos de transtorno respiratório durante o sono (apnéia do sono ou hipoventilação alveolar)
[†]Alguns pacientes já conseguem executar as manobras de função pulmonar a partir dos 3 anos de idade, no Brasil, mais comumente o exame é realizado a partir dos 5 anos
[‡]Pico de fluxo do choro em lactentes
[§]Pico de fluxo do choro em lactentes

Adaptada de: Bay LB, et al. Arch Argent Pediatr. 2019;117(4):271-8.³⁸

Tabela 2. Sugestão de avaliação clínica e acompanhamento respiratório dos pacientes com DP de início tardio

	No momento do diagnóstico	A cada 3 meses	A cada 6 meses	Uma vez por ano	Em todas as consultas	Quando necessário
Avaliação clínica	X	No primeiro ano de vida	Após os 12 meses de vida		X	
Rx de tórax	X					X*
Provas de função pulmonar [†]	X	Pacientes em suporte ventilatório		X		X**
Pico de fluxo da tosse [‡]	X				X	
Pressões respiratórias máximas [§]	X				X	
Polissonografia	X			X		X***
Gasometria arterial	X	Pacientes em suporte ventilatório		X		X**

*Mediante suspeita de infecção respiratória com acometimento das vias aéreas superiores
 **Mediante deterioração clínica ou modificação da progressão dos sintomas
 ***Na presença de sinais e sintomas sugestivos de transtorno respiratório durante o sono (apnéia do sono ou hipoventilação alveolar)
[†]Alguns pacientes já conseguem executar as manobras de função pulmonar a partir dos 3 anos de idade, no Brasil, mais comumente o exame é realizado a partir dos 5 anos
[‡]Pico de fluxo do choro em lactentes
[§]Pico de fluxo do choro em lactentes

Adaptada de: Ambrosino N, et al. Respir Med. 2013;107(1):24-32.³⁹ Liereira Junior JC, et al. Arq Neuropsiquiatr. 2016;74(2):166-76.⁴⁰



Início



Referências



34



Papel do tratamento multidisciplinar na reabilitação pulmonar dos pacientes com DP

A DP tem acometimento em diversos órgãos, razão pela qual demanda um time multidisciplinar liderado por um médico com experiência em DP.¹²

A equipe deve incluir um geneticista com experiência em doenças metabólicas, bem como outros especialistas, o que inclui cardiologista, pneumologista, ortopedista, médico intensivista, fisioterapeuta, fonoaudiólogo, terapeuta ocupacional e nutricionista.³¹

Todos os envolvidos devem ter o entendimento de que se trata de uma mesma doença que pode ocorrer em qualquer idade e com ampla variabilidade fenotípica, com muitos desafios, inclusive o aspecto psicológico e o impacto emocional dessa doença no paciente e em sua família.^{17,31}

A terapia de reposição enzimática, aprovada em 2006 pela *Food and Drug Administration* (FDA), vem modificando a história natural da DP.⁴² No Brasil, a terapia de reposição enzimática com alfa-glicosidase foi incorporada para tratamento da DP de início precoce, no âmbito do Sistema Único de Saúde mediante a portaria nº 48, de 16 de outubro de 2019, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

Crianças com a forma infantil da doença estão sobrevivendo além da primeira infância, algumas estão atingindo a capacidade de deambular de forma independente e alcançando níveis funcionais que não eram possíveis até então.^{43,44}



Início



Referências



35



Os pacientes com a forma tardia da doença estão apresentando a melhora das questões motoras e respiratórias ou ainda a estabilização com redução da progressão da evolução da doença.^{45,46}

Definitivamente o cenário da DP mudou, e agora uma perspectiva muito mais otimista pode ser apresentada aos pacientes recém-diagnosticados, principalmente quando isso ocorre de forma precoce.⁴⁷

Ao mudarmos o paradigma do manejo terapêutico, as terapias de suporte, que até então eram a única opção e buscavam conforto e sobrevida minimizando os danos, tornam-se ainda fundamentais para que o benefício máximo dos novos tratamentos seja atingido.

A reabilitação pulmonar com ênfase em atividades proativas, além da adaptação e da personalização dos cuidados de acordo com a evolução dos pacientes em tratamento, já é uma realidade.⁴⁸ O manejo respiratório deve ser voltado à minimização do impacto do comprometimento da ventilação e suas consequências e também à monitorização da potencial melhora decorrente do tratamento, que por sua vez pode levar a mudanças dos protocolos agora vigentes.

Além das questões respiratórias específicas, outras questões, como o uso de órteses, cadeiras adaptadas, procedimentos ortopédicos,⁴² manejo nutricional, avaliação e controle da disfagia,⁴⁸ avaliação cardiológica e acompanhamento dos pacientes com DP de início precoce e também dos pacientes com DP de início tardio antes de realizarem atividades físicas e exercícios aeróbicos,^{48,49} também precisam ser contempladas dentro de uma perspectiva de reabilitação e qualidade de vida.



1. Manejo da insuficiência respiratória aguda

A insuficiência respiratória aguda (IRA) pode ser uma manifestação precoce em pacientes com doenças neuromusculares de evolução rápida como a DP.³⁹ Ao mesmo tempo, a condição da musculatura respiratória favorece a instalação de um quadro de IRA nesses pacientes.^{12,39} Os pacientes correm risco de vida e também de perda de habilidades motoras que nunca serão recuperadas.^{12,39} As situações mais comumente associadas com a IRA são infecções respiratórias, atelectasias, insuficiência cardíaca, complicações pós-cirúrgicas ou mesmo a evolução da progressão da fraqueza da musculatura respiratória.^{12,39}

Além disso, a hipercapnia pode ser potencializada pelo uso de sedativos de efeito depressor da respiração, de diuréticos ou mesmo com o uso de oxigenoterapia suplementar sem o uso concomitante de suporte ventilatório não invasivo.¹² O paciente com DP deve ser acompanhado por um time com capacidade de identificar fatores que possam levar a um quadro de IRA e também de discutir antecipadamente com o paciente e familiares como manejar o quadro caso ele ocorra.¹² As cirurgias eletivas devem ser preferencialmente realizadas em centros de referência, evitando-se o risco de transferências.¹²

Os pacientes com quadro de insuficiência respiratória aguda devem ser manejados preferencialmente com o uso de ventilação não invasiva, devendo-se evitar o uso de opioides e de agentes paralisantes, evitar períodos prolongados de imobilização sem a realização de higiene brônquica, além de períodos longos em decúbito dorsal, pelo risco de



Início



Referências



37



aspiração do conteúdo orofaríngeo com potencial evolução para pneumonia.¹² Além disso, o uso de antibióticos de amplo espectro deve sempre ser considerado, a reabilitação respiratória deve começar o mais precocemente possível e a terapia de reposição enzimática não deve ser suspensa.¹²

2. Imunizações

A prevenção de infecções respiratórias é fundamental nos pacientes com DP, e as vacinas têm papel crucial.⁵⁰ O calendário vacinal dos pacientes com DP deve seguir a mesma orientação dos demais indivíduos da mesma idade e deve estar sempre atualizado.⁵⁰ Além disso, o paciente e seus contatos domiciliares devem receber a vacina anual contra *influenza*.⁵⁰

A imunização contra pneumococo deve incluir, além da vacina pneumocócica conjugada 13-valente, a vacina polissacarídica 23-valente (que deve ser administrada após os 2 anos de vida).^{12,31,40}

O anticorpo monoclonal contra o vírus sincicial respiratório (VSR) palivizumabe deve ser utilizado em lactentes com DP durante o período sazonal do vírus.³¹



Início



Referências



38



3. Recomendações gerais

A higiene rigorosa das mãos deve ser reforçada como medida preventiva de infecções;³¹ atenção e manejo precoce de infecções respiratórias virais, mesmo as que se iniciem como um resfriado comum.³¹ Evitar o uso de medicamentos disponíveis sem prescrição médica para resfriado, tosse ou quadros gastrointestinais, pois esses produtos contêm agentes simpaticomiméticos que podem ter efeitos deletérios no coração.³¹

O uso de corticoide também sempre deve ser ponderado pelos potenciais efeitos de fraqueza muscular e osteopenia.³¹



Início



Referências



39



Referências bibliográficas: 1. Fusco AF, McCall AL, Dhindsa JS, Zheng L, Bailey A, Kahn AF, et al. The respiratory phenotype of Pompe disease mouse model. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):2256. 2. Toscano A, Rodolico C, Musumeci O. Multisystem late onset Pompe disease (LOPD): an update on clinical aspects. *Ann Transl Med.* 2019;7(13):284. 3. Fuller DD, Elmallah MK, Smith BK, Corti M, Lawson LA, Falk DJ, et al. The respiratory neuromuscular system in Pompe disease. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;189(2):241-9. 4. Carlier RY, Laforet P, Wary C, Mompoin D, Laloui K, Pellegrini N, et al. Whole-body muscle MRI in 20 patients suffering from late onset Pompe disease: involvement patterns. *Neuromuscul Disord.* 2011;21(11):791-9. 5. Dubrovsky A, Corderi J, Lin M, Kishnani PS, Jones HN. Expanding the phenotype of late-onset Pompe disease: tongue weakness: a new clinical observation. *Muscle Nerve.* 2011;44(6):897-901. 6. Keeler AM, Liu D, Zieger M, Xiong L, Salemi J, Bellvé K, et al. Airway smooth muscle dysfunction in Pompe (Gaa^{-/-}) mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2017;312(6):L873-L81. 7. McCall AL, Salemi J, Bhanap P, Strickland LM, Elmallah MK. The impact of Pompe disease on smooth muscle: a review. *J Smooth Muscle Res.* 2018;54(0):100-18. 8. Hagemans MLC, Winkel LPF, Van Doorn PA, Hop WJC, Loonen MCB, Reuser AJJ, et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain.* 2005;128(Pt 3):671-7. 9. Voulgaris A, Antoniadou M, Agrafiotis M, Steiropoulos P. Respiratory involvement in patients with neuromuscular diseases: a narrative review. *Pulm Med.* 2019;2019:2734054. 10. Mellies U, Ragette R, Schwake C, Baethmann M, Voit T, Teschler H. Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency. *Neurology.* 2001;57(7):1290-5. 11. Kaditis AG, Alvarez MLA, Boudewyns A, Alexopoulos EI, Ersu R, Joosten K, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J.* 2016;47(1):69-94. 12. Boentert M, Prigent H, Várdi K, Jones HN, Mellies U, Simmonds AK, et al. Practical recommendations for diagnosis and management of respiratory muscle weakness in late-onset Pompe disease. *Int J Mol Sci.* 2016a;17(10):1735. 13. Kansagra S, Austin S, DeArmev S, Kazi Z, Kravitz RM, Kishnani PS. Longitudinal polysomnographic findings in infantile Pompe disease. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(4):858-61. 14. Casalino-Matsuda SM, Chen F, Gonzalez-Gonzalez FJ, Nair A, Dib S, Yemelyanov A, et al. Hypercapnia suppresses macrophage antiviral activity and increases mortality of influenza A infection via Akt1. *J Immunol.* 2020;205(2):489-501. 15. Hilbert J. Sleep-disordered breathing in neuromuscular and chest wall diseases. *Clin Chest Med.* 2018;39(2):309-24. 16. Boentert M, Dräger B, Glatz C, Young P. Sleep-disordered breathing and effects of noninvasive ventilation in patients with late-onset Pompe disease. *J Clin Sleep Med.* 2016b;12(12):1623-32. 17. Mellies U, Lofaso F. Pompe disease: a neuromuscular disease with respiratory muscle involvement. *Respir Med.* 2009;103(4):477-84. 18. Steier J, Jolley CJ, Seymour J, Teschler H, Luo YM, Polkey MI, et al. Screening for sleep-disordered breathing in neuromuscular disease using a questionnaire for symptoms associated with diaphragm paralysis. *Eur Respir J.* 2011;37:400-5. 19. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377-81. 20. Burdon JGW, Juniper EF, Killian KJ, Hargreave FE, Campbell EJ. The perception of breathlessness in asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126:825-8. 21. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the modified pulmonary functional status and dyspnea questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol.* 2008;34(12):1008-18. 22. Aboussouan LS. Sleep-disordered breathing in neuromuscular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:979-89. 23. Rodrigues JC, Cardieri JMA, Bussamra MHCF, Nakaie CMA, Almeida MB, Filho LVFS, et al. Provas de função pulmonar. In: Barreto SSM, Moreira MAF, et al. *J Pneumol.* 2002;28(Supl 3):S207-S21. 24. American Thoracic Society, European Respiratory Society. *ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing.* *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:518-624. 25. Ragette R, Mellies U, Schwake C, Voit T, Teschler H. Patterns and predictors of sleep disordered breathing in primary myopathies. *Thorax.* 2002;57(8):724-8. 26. Kang SW, Bach JR. Maximum insufflation capacity: vital capacity and cough flows in neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil.* 2000;79:222-7. 27. Bianchi C, Baiardi P. Cough peak flows: standard values for children and adolescents. *Am J Phys Med Rehabil.* 2008;87:461-7. 28. Stefanutti D, Fitting JW. Sniff nasal inspiratory pressure: reference values in Caucasian children. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:107-11. 29. Kabitz HJ, Waltersbacher S, Mellies U, Criée CP, Windisch W. Recommendations for respiratory muscle testing. *Pneumologie.* 2014;68:307-14. 30. Héritier F, Rahm F, Pasche P, Fitting JW. Sniff nasal inspiratory pressure: a noninvasive assessment of inspiratory muscle strength. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:1678-83. 31. Kishnani OS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrner BJ, Case LE, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *ACMG Practice Guideline. Genet Med.* 2006;8(5):267-88. 32. Givan DC. Sleep and Breathing in Children with Neuromuscular Disease. In: Loughlin GM, Carroll JL, Marcus CL. *Sleep and Breathing in Children. Lung Biology in Health and Disease 2000.* vol. 147. p. 691-735. 33. Bertolazi AN, Fagundes SF, Hoff LS, Pedro VD, Barreto SSM, Johns MW. Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. *J Bras Pneumol.* 2009;35(9):877-83. 34. Bertolazi AN, Fagundes SF, Hoff LS, Dartora EG, Miozzo ICS, Barba MEF, et al. Validation of the Brazilian portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med.* 2011;12:70-5. 35. Lopes J, Lavado EL, Kaimen-Maciel DR. Validação da versão brasileira do índice neurológico de fadiga na esclerose múltipla. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74(4):320-8. 36. Riha RL. Polysomnography. In Simonds AK, de Backer W. *Respiratory Sleep Medicine. ERS/Handbook.* 2012. p. I20-I30. 37. Berry RB, Quan SF, Abreu AR, Bibbs ML, DelRosso L, Harding SM, et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Version 2.6. 2020. 38. Bay LB, Denzler I, Durand C, Eiroa H, Frabasil J, Fainboim A, et al. Infantile-onset Pompe disease: diagnosis and management. *Arch Argent Pediatr.* 2019;117(4):271-8. 39. Ambrosino N, Confalonieri M, Crescimanno G, Vianello A, Vitacca M. The role of respiratory management of Pompe disease. *Respir Med.* 2013;107:1124-32. 40. Llerena Junior JC, Nascimento OJM, Oliveira ASB, Dourado Junior MET, Marrone CD, Siqueira HH, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment and clinical monitoring of patients with juvenile and adult Pompe disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74(2):166-76. 41. British Lung Foundation. *Breathing and lung function tests. Spirometry and bronchodilator responsiveness testing* [acesso em 17 dez 2020]. Disponível em: <https://www.blf.org.uk/support-for-you/breathing-tests/spirometry-and-reversibility>. 42. Case LE, Beckemeyer AA, Kishnani PS. Infantile Pompe disease on ERT: update on clinical presentation, musculoskeletal management, and exercise considerations. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012;160C:69-79. 43. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology.* 2007;68:99-109. 44. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, Van der Ploeg A, Clancy JP, et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res.* 2009;66:329-35. 45. Case LE, Koeberl DD, Young SP, Bali D, De Armev SM, Mackey J, et al. Improvement with ongoing enzyme replacement therapy in advanced late-onset Pompe disease: a case study. *Mol Genet Metab.* 2008;95:233-5. 46. Bambi B, Pisa FE, Confalonieri M, Ciana G, Fiumara A, Parini R, et al. Long-term observational, non-randomized study of enzyme replacement therapy in late-onset glycogenosis type II. *J Inher Metab Dis.* 2010;33:727-35. 47. Stockton DW, Kishnani P, van der Ploeg A, Llerena Junior J, Boentert M, Roberts M, et al. Respiratory function during enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: longitudinal course, prognostic factors, and the impact of time from diagnosis to treatment start. *J Neurol.* 2020;267:3038-53. 48. Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT, Wolfe GI, Han JJ, Barohn RJ, et al. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve.* 2012;45(3):319-33. 49. Pascual-Pascual SI, Nascimento A, Fernández-Llamazares CM, Medrano-López C, Villalobos-Pinto E, Martínez-Moreno M, et al. Guía clínica de la enfermedad de Pompe infantil. *Rev Neurol.* 2016;63(6):269-79. 50. Esposito S, Passera S. Vaccination in patients with disorders of the muscle and neuromuscular junction. *Expert Rev Vaccines.* 2013;12:1341-9.



Início



Referências

40



Acesse o arquivo digital.
Use a câmera do
smartphone ou tablet.

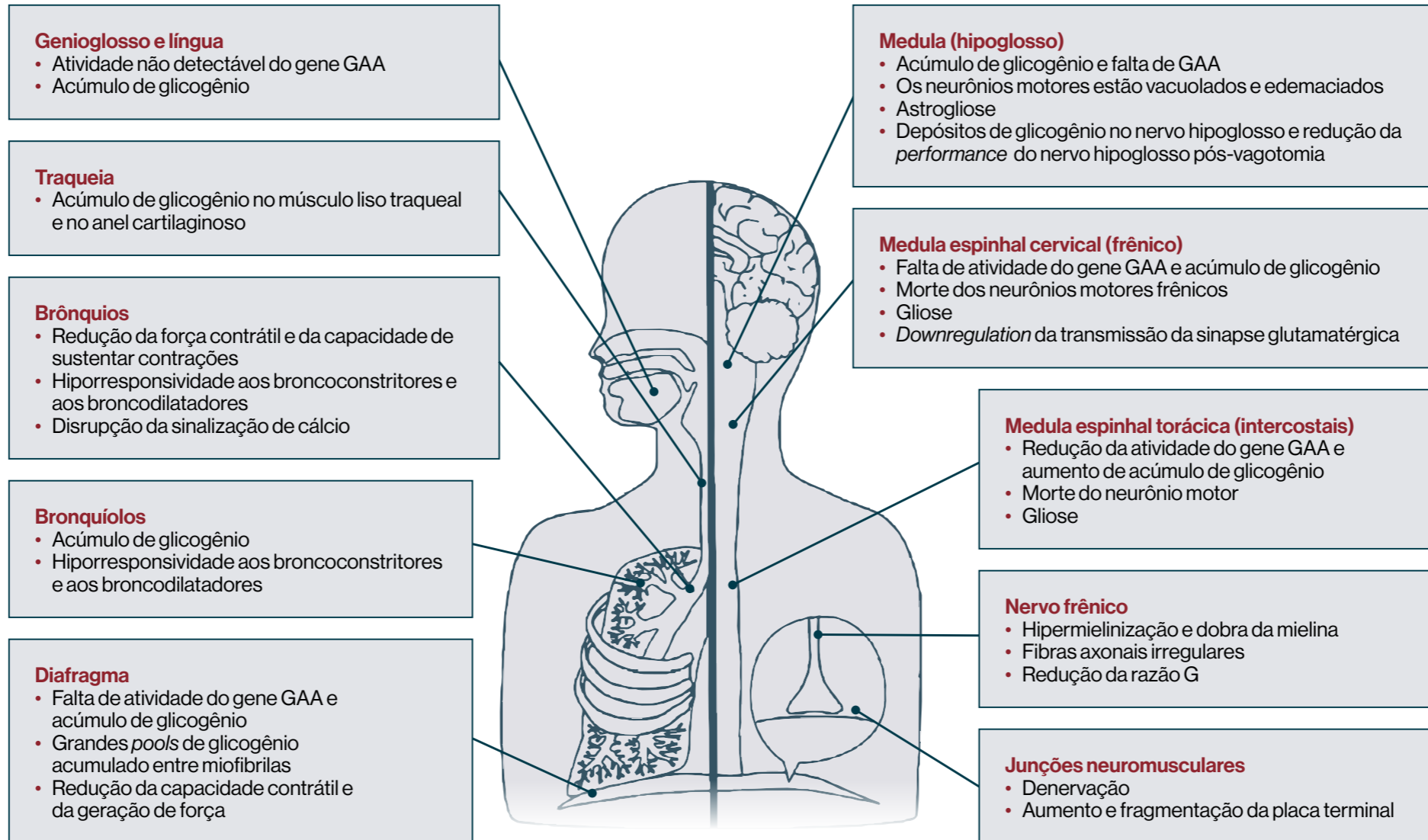
Tabela 1. Sinais e sintomas respiratórios mais frequentes

Pompe de início precoce (forma infantil)	Pompe de início tardio (crianças e adultos)
<ul style="list-style-type: none">• Infecções respiratórias de repetição• Hipotonia com acometimento da musculatura respiratória• Alterações da respiração durante o sono• Insuficiência respiratória	<ul style="list-style-type: none">• Dispneia, ortopneia• Tosse ineficaz• Alterações da respiração durante o sono• Insuficiência respiratória



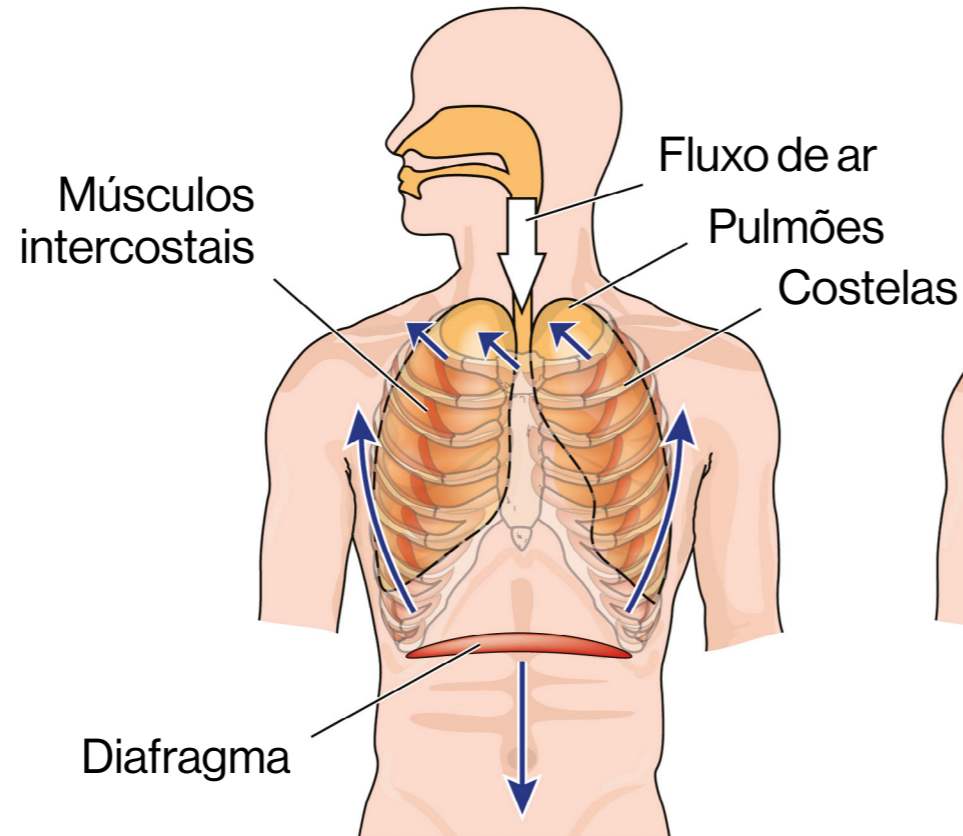
Elaborada pela autora com base em: Fusco AF, et al. Int J Mol Sci. 2020;21(6):2256.¹ Toscano A, et al. Ann Transl Med. 2019;7(13):284.²

Figura 1. Patologia da disfunção respiratória



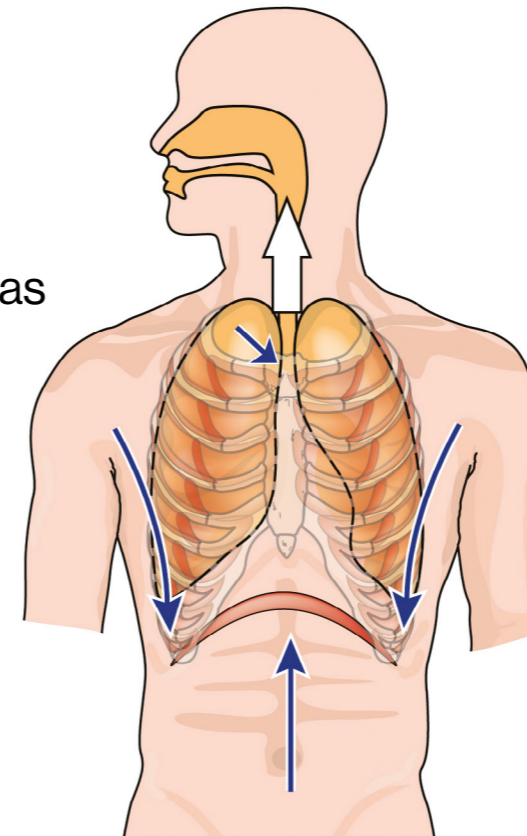
Adaptada de: Fusco AF, et al. *Int J Mol Sci.* 2020;21:2256.¹

Inalação



O ar flui para os pulmões devido ao aumento do volume pulmonar após a contração do diafragma e dos músculos intercostais

Exalação



O ar é expelido dos pulmões devido ao relaxamento do diafragma e dos músculos intercostais





Normal



Apnea



CPAP





Figura 1. Escala de Borg Modificada

0	Nenhuma
0,5	Muito, muito leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Pouco intensa
5	Intensa
6	
7	Muito intensa
8	
9	Muito, muito intensa
10	Máxima



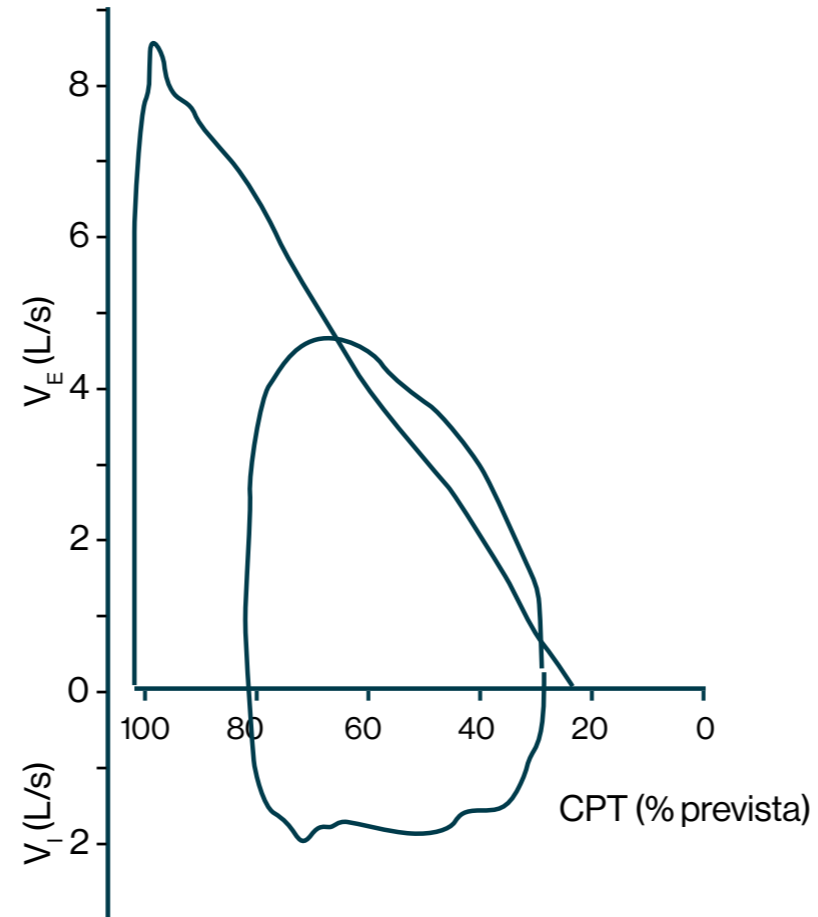
Adaptada de: Burdon JGW, et al. Am Rev Respir Dis. 1982;126:825-8.²⁰

Figura 2. Versão em português da Escala do *Medical Research Council* (MRC) de dispneia

1. Só sofre de falta de ar durante exercícios intensos
2. Sofre de falta de ar quando andando apressadamente ou subindo uma rampa leve
3. Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade por causa de falta de ar ou tem que parar para respirar mesmo quando andando devagar
4. Para para respirar depois de andar menos de 100 metros ou após alguns minutos
5. Sente tanta falta de ar que não sai mais de casa, ou quando está se vestindo



Figura 3. Representação esquemática da curva fluxo-volume em um paciente com fraqueza muscular grave (linha sólida) em comparação ao volume previsto (linha pontilhada)



V_E : volume expirado; V_I : volume inspirado; CPT: capacidade pulmonar total.

Adaptada de: American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:518-624.²⁴

Figura 4. Aparelho para medição do pico de fluxo da tosse



Tabela 1. Principais medidas volitivas

Nome do teste	Dispositivo/manobra	Limite inferior do previsto	Significado
PE _{máx}	Manometria	Mulheres 70 cm H ₂ O Homens 100 cm H ₂ O	Força muscular expiratória
PI _{máx}	Manometria	Mulheres 70 cm H ₂ O Homens 80 cm H ₂ O	Força muscular inspiratória
Pico de fluxo da tosse	Medidor de pico de fluxo	270 L/min; prejuízo da higiene brônquica se 160-270 L/min; grande limitação para a higiene brônquica se <160 L/min	Avalia a capacidade de tossir e a efetividade da mobilização da secreção brônquica
SNIP	Manometria	Mulheres 60 cm H ₂ O Homens 70 cm H ₂ O	Força muscular inspiratória
CVF	Espirometria	>80% do previsto em ortostatismo	Avalia a capacidade pulmonar



PE_{máx}: pressão expiratória máxima; PI_{máx}: pressão inspiratória máxima;
SNIP: pressão inspiratória nasal *Sniff*; CVF: capacidade vital forçada.

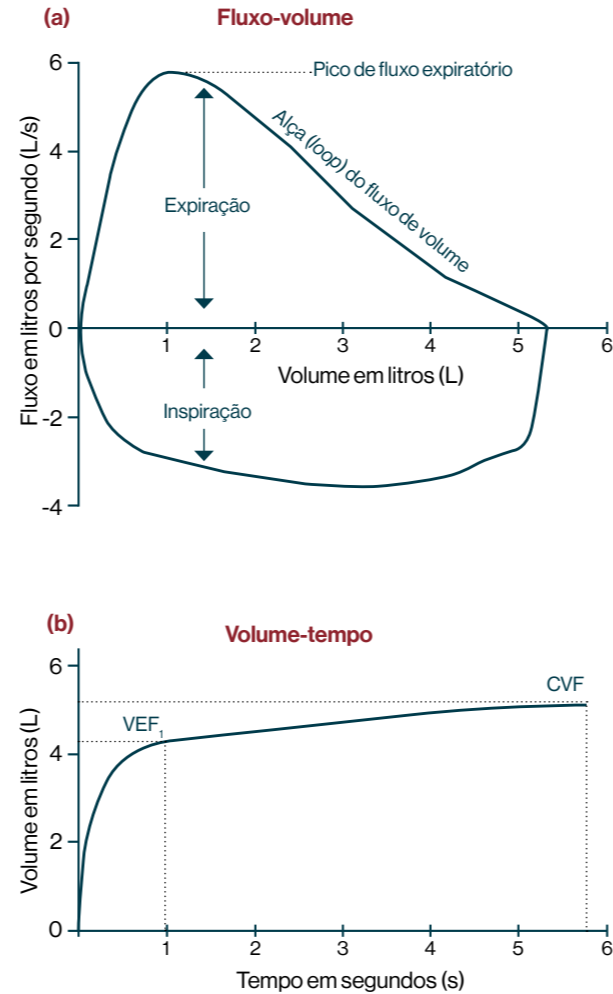
Adaptada de: Boentert M, et al. *Int J Mol Sci.* 2016;17:1735.¹²

Figura 1. Execução do exame de espirometria



Imagem meramente ilustrativa
Fonte: <https://www.neuronabebe.com/espirometria/>.

Figura 2. Representação gráfica das curvas de fluxo-volume e de volume-tempo e de volume-tempo



A curva de fluxo/volume corresponde à manobra de inspiração máxima seguida de uma expiração forçada.

A capacidade vital forçada corresponde à quantidade de ar medida em litros que é exalada dos pulmões mediante expiração forçada após uma inspiração máxima.

VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada.

Adaptada de: <https://www.blf.org.uk/support-for-you/breathing-tests/spirometry-and-reversibility>⁴¹

Tabela 1. Sugestão de avaliação clínica e acompanhamento respiratório dos pacientes com DP de início precoce

	No momento do diagnóstico	Uma vez por mês	A cada 3 meses	A cada 6 meses	Uma vez por ano	Em todas as consultas	Quando necessário
Avaliação clínica	X	Até os 3 meses de vida	Entre 3 e 6 meses de vida	Após os 6 meses de vida		X	
Rx de tórax	X						X*
Provas de função pulmonar [†]			Pacientes em suporte ventilatório		X		X**
Pico de fluxo da tosse [§]	X					X	
Pressões respiratórias máximas [†]						X	
Polissonografia	X				X		X***
Gasometria arterial	X		Pacientes em suporte ventilatório		X		X**

*Mediante suspeita de infecção respiratória com acometimento das vias aéreas superiores

**Mediante deterioração clínica ou modificação da progressão dos sintomas

***Na presença de sinais e sintomas sugestivos de transtorno respiratório durante o sono (apneia do sono ou hipoventilação alveolar)

†Alguns pacientes já conseguem executar as manobras de função pulmonar a partir dos 3 anos de idade, no Brasil, mais comumente o exame é realizado a partir dos 5 anos

§Pico de fluxo do choro em lactentes



Tabela 2. Sugestão de avaliação clínica e acompanhamento respiratório dos pacientes com DP de início tardio

	No momento do diagnóstico	A cada 3 meses	A cada 6 meses	Uma vez por ano	Em todas as consultas	Quando necessário
Avaliação clínica	X	No primeiro ano de vida	Após os 12 meses de vida		X	
Rx de tórax	X					X*
Provas de função pulmonar [#]	X	Pacientes em suporte ventilatório		X		X**
Pico de fluxo da tosse [§]	X				X	
Pressões respiratórias máximas [#]	X				X	
Polissonografia	X			X		X***
Gasometria arterial	X	Pacientes em suporte ventilatório		X		X**

*Mediante suspeita de infecção respiratória com acometimento das vias aéreas superiores

**Mediante deterioração clínica ou modificação da progressão dos sintomas

***Na presença de sinais e sintomas sugestivos de transtorno respiratório durante o sono (apneia do sono ou hipoventilação alveolar)

[#]Alguns pacientes já conseguem executar as manobras de função pulmonar a partir dos 3 anos de idade, no Brasil, mais comumente o exame é realizado a partir dos 5 anos

[§]Pico de fluxo do choro em lactentes

