



2

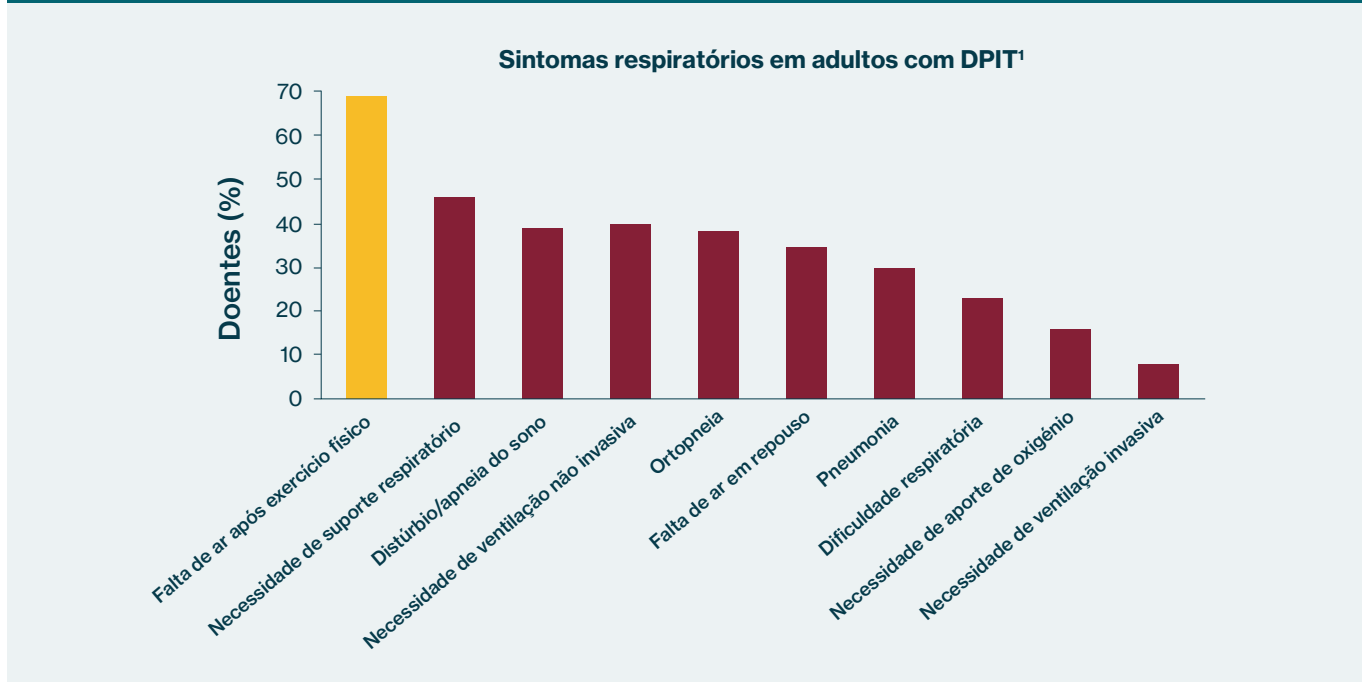
## DOENÇA DE POMPE E IMPORTÂNCIA DAS AVALIAÇÕES RESPIRATÓRIAS

### Os sintomas respiratórios são comuns na doença de Pompe<sup>1</sup>

A doença de Pompe é uma doença progressiva, multissistêmica e debilitante, caracterizada pela disfunção respiratória e motora.<sup>2</sup>

Na doença de Pompe de início tardio (DPIT), o início dos sintomas pode variar desde a infância até à idade adulta<sup>3</sup> e incluem frequentemente disfunção respiratória, como falta de ar após exercício físico (dispneia), distúrbios/apneia do sono ou ainda outros sintomas respiratórios que podem resultar em necessidade de suporte respiratório (ver Figura 1).<sup>1</sup>

Figura 1. Sintomas respiratórios em adultos com DPIT<sup>1</sup>




Adaptado de: Byrne BJ et al. Mol Genet Metab 2011; 103(1): 1-11

## Avaliações respiratórias na doença de Pompe

Os músculos inspiratórios, expiratórios e os das vias aéreas superiores estão afetados na doença de Pompe.<sup>4</sup> A fraqueza diafragmática é compensada, de alguma forma, pelos músculos intercostais, acessórios e abdominais.<sup>5</sup>

Este envolvimento pode atrasar o diagnóstico da doença de Pompe que tiver por base problemas respiratórios.<sup>5</sup> Em doentes com DPIT, os fluxos inspiratório e expiratório estão reduzidos quando os doentes estão na posição supina, comparando com quando se encontram sentados.<sup>4</sup>

**É sugerida fraqueza diafragmática se houver uma redução  $\geq 10\%$  da capacidade vital forçada (CVF) em supino em comparação com a posição de pé**



**Uma redução  $\geq 30\%$  indica fraqueza diafragmática grave<sup>4</sup>**

Se não for tratada, a DPIT é progressiva e origina fraqueza muscular significativa.<sup>4</sup> A probabilidade de necessitar de suporte respiratório ou de cadeira de rodas aumenta 8% e 13%, respetivamente, por cada ano depois do diagnóstico sem tratamento.<sup>6</sup> Desta forma, uma gestão efetiva da doença é importante.

Em doentes com doença de Pompe, a função respiratória deve ser monitorizada em separado da função motora.<sup>7</sup> Existem várias avaliações respiratórias disponíveis que determinam a progressão da doença e a resposta ao tratamento (ver Tabelas 1 a 4). As avaliações respiratórias devem ser realizadas na situação basal (pela altura do diagnóstico) e posteriormente pelo menos anualmente, para um seguimento de rotina. Se estiverem presentes sinais e sintomas de fraqueza dos músculos respiratórios, ou se tiver ocorrido uma exacerbação aguda, os intervalos das avaliações devem ser mais curtos (como a cada 3 a 6 meses).<sup>8</sup>

<b>Tabela 1. Métodos de avaliação respiratória para pessoas com doença de Pompe: CAPACIDADE VITAL</b>	
<b>Avaliação</b>	• Capacidade vital (CV), medida nas posições de pé e supina <sup>9</sup> utilizando espirometria <sup>8</sup>
<b>Breve descrição</b>	• CV é uma medida da função muscular respiratória <sup>4</sup> • CV é definida como o volume máximo que um doente pode exalar ou inalar, respetivamente. A CV depende da função dos músculos inspiratórios e expiratórios, juntamente com as características funcionais da parede torácica e dos pulmões <sup>8</sup> • A CV pode ser medida como forçada (CVF) ou lenta (CVL) <sup>8</sup>
<b>Avaliação realizada por</b>	• Equipa treinada (tipicamente um pneumologista com experiência na gestão de doentes com doenças neuromusculares) <sup>4,8</sup>
<b>Limite inferior do normal</b>	• Posição em pé: >80% da CV prevista <sup>8</sup> • Posição supina: >80% da CV em pé <sup>8</sup>
<b>Comentários</b>	• Valores de referência bem estabelecidos. Avaliação facilmente reproduzível e realizável, amplamente disponível e económica <sup>10</sup> • É importante medir a CV tanto na posição em pé/sentada como em supino, uma vez que a fraqueza diafragmática é comum <sup>11</sup> e uma redução postural da CVF >25% está associada à doença de Pompe <sup>12</sup> • As determinações em supino podem ser úteis, enquanto as determinações em pé/sentado podem detetar fraqueza pulmonar inicial <sup>13</sup> • Após ter sido estabelecido o diagnóstico de fraqueza muscular respiratória, os valores na posição em pé/sentada podem ser utilizados para o seguimento da progressão da doença (determinações na posição supina não são habitualmente necessárias) <sup>13</sup>
<b>Preditores e correlações</b>	<i>Demonstraram prever a necessidade de ventilação mecânica na DPIT:<sup>14</sup></i> • <i>Cut point</i> de 45% da CV prevista na posição em pé (39% para a CVF) para a utilização de ventilador durante a noite e de 19% da CV prevista na posição em pé (17% para CVF) para a utilização de ventilador durante o dia <i>Demonstraram prever a necessidade de utilização de cadeira de rodas na DPIT:<sup>14</sup></i> • <i>Cut point</i> de 19% da CV prevista na posição em pé (13% para a CVF) para a utilização de cadeira de rodas <i>Correlacionam-se com outros parâmetros de avaliação, como a prova da caminhada (6MWT, six-minute walking test), a PIM/PEM na situação basal ou os resultados reportados pelos doentes (PROs, patient reported outcomes):<sup>15</sup></i> • Doentes com valores mais elevados da CVF estão associados a valores mais elevados de 6MWT, das pontuações da força do músculo esquelético do <i>Medical Research Council</i> , da pontuação da componente física do formulário <i>Short Form-36</i> (SF-36 PCS) e da PIM/PEM • Utilizando dados longitudinais, uma melhoria da CVF de 10% foi associada a um aumento de 35,6 m no 6MWT e a uma melhoria de 1,34% do SF-36 PCS • Baixa especificidade para o diagnóstico de fraqueza dos músculos respiratórios <sup>10</sup>
<b>Frequência</b>	• Avaliar pela altura do diagnóstico é muito importante para estabelecer os valores da situação basal <sup>8</sup> • Avaliações regulares necessárias a cada 6-12 meses <sup>*13</sup>

\*Se estiverem presentes sinais e sintomas de fraqueza dos músculos respiratórios, ou se tiver ocorrido uma exacerbação aguda, os intervalos das avaliações devem ser mais curtos (como a cada 3 a 6 meses).<sup>8</sup>

**Tabela 2. Métodos de avaliação respiratória para pessoas com doença de Pompe: PRESSÕES INSPIRATÓRIA E EXPIRATÓRIA MÁXIMAS**

<b>Avaliação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pressão inspiratória máxima/pressão expiratória máxima, realizadas por manometria<sup>8</sup></li> </ul>
<b>Breve descrição</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• As PIM e PEM são medidas da força dos músculos inspiratórios e expiratórios<sup>8</sup></li> <li>• Fornecem informação sobre a força muscular (por oposição à CVF, que se foca na capacidade)<sup>11</sup></li> <li>• Contudo, estas avaliações têm valores de referência menos bem estabelecidos<sup>16</sup> e existem maiores variações inter e intraindividual que na CVF<sup>10</sup></li> </ul>
<b>Avaliação realizada por</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Equipa treinada (tipicamente um pneumologista com experiência na gestão de doentes com doenças neuromusculares)<sup>4,8</sup></li> </ul>
<b>Limite inferior do normal</b>	<p><i>PIM:</i><sup>8</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mulheres: 70 cm H<sub>2</sub>O,</li> <li>• Homens: 80 cm H<sub>2</sub>O</li> </ul> <p><i>PEM:</i><sup>8</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mulheres 70 cm H<sub>2</sub>O,</li> <li>• Homens 100 cm H<sub>2</sub>O</li> </ul>
<b>Comentários</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alterações na PIM/PEM podem ser detetáveis antes de ocorrerem alterações na CVF<sup>8,10</sup></li> </ul>
<b>Preditores e correlações</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEM pode ser um indicador de risco de complicações relacionadas com a eliminação comprometida das secreções pulmonares, como infeções (que podem culminar em atelectasia ou pneumonia); a tosse comprometida também pode ser medida pelo pico do fluxo de tosse<sup>2,13</sup></li> <li>• Tanto a PIM como a PEM se correlacionam com a CVF<sup>14</sup></li> </ul> <p><i>Na DPIT, a PIM/PEM tem demonstrado prever a necessidade de:</i><sup>14</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ventilação mecânica durante a noite (<i>cut points</i> de 2,8 kPa e 3,0 kPa para a PIM e a PEM, respetivamente)</li> <li>• Ventilação mecânica durante o dia (<i>cut points</i> de 1,1 kPa e 2,4 kPa para a PIM e a PEM, respetivamente)</li> <li>• Utilização de cadeira de rodas (<i>cut points</i> de 0,9 kPa e 2,6 kPa para a PIM e a PEM, respetivamente)</li> </ul>
<b>Frequência</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliar pela altura do diagnóstico é muito importante para estabelecer os valores da situação basal<sup>8</sup></li> <li>• Avaliações regulares necessárias a cada 6-12 meses<sup>*13</sup></li> </ul>

\*Se estiverem presentes sinais e sintomas de fraqueza dos músculos respiratórios, ou se tiver ocorrido uma exacerbação aguda, os intervalos das avaliações devem ser mais curtos (como a cada 3 a 6 meses).<sup>8</sup>

**Tabela 3. Métodos de avaliação respiratória para pessoas com doença de Pompe: PRESSÃO INSPIRATÓRIA NASAL POR SNIFF**

<b>Avaliação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pressão inspiratória nasal por <i>sniff</i> (SNIP, <i>sniff nasal inspiratory pressure</i>), realizada por manometria<sup>8</sup></li> </ul>
<b>Breve descrição</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SNIP é uma medida de força dos músculos inspiratórios<sup>10</sup></li> <li>• Pode ser utilizada para complementar ou substituir a PIM<sup>8</sup></li> </ul>
<b>Avaliação realizada por</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Equipa treinada (tipicamente um pneumologista com experiência na gestão de doentes com doenças neuromusculares)<sup>4,8</sup></li> </ul>
<b>Limite inferior do normal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mulheres 60 cm H<sub>2</sub>O<sup>8</sup></li> <li>• Homens 70 cm H<sub>2</sub>O<sup>8</sup></li> </ul>
<b>Comentários</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Técnica simples<sup>10</sup></li> <li>• Teste voluntário útil para avaliar a força diafragmática em ambiente clínico, mas é afetado por obstrução nasal ou das vias aéreas<sup>8</sup></li> </ul>
<b>Preditores e correlações</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilização em substituição (por favor ver as informações para a PIM)<sup>8</sup></li> </ul>
<b>Frequência</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliar pela altura do diagnóstico é muito importante para estabelecer os valores da situação basal<sup>8</sup></li> <li>• Utilização em substituição (por favor ver as informações para a PIM)<sup>8</sup></li> </ul>

## Métodos de avaliação respiratória para pessoas com doença de Pompe: VENTILAÇÃO

<b>Avaliação</b>	• Ventilação
<b>Breve descrição</b>	• Registo se o doente necessita ou não de ventilação <sup>11</sup>
<b>Limite inferior do normal</b>	• Não aplicável
<b>Comentários</b>	• É importante registar se o doente é ventilado <sup>11</sup> <i>Caso haja necessidade de ventilação, registre.<sup>11</sup></i> • o número de horas por dia • se a ventilação é ou não invasiva
<b>Preditores e correlações</b>	• A utilização de suporte ventilatório está associada com maior mortalidade <sup>17</sup>
<b>Frequência</b>	• O seguimento da função respiratória em doentes com utilização de longa duração de ventilação não invasiva por pressão positiva deve ser feito a cada 3-6 meses <sup>18</sup> • Doentes a receber terapêutica de substituição enzimática devem ser avaliados a cada 6 meses para determinar a necessidade de ventilação invasiva ou não invasiva <sup>19</sup>

## Sumário

Uma vez que os sintomas respiratórios são comuns na doença de Pompe, os doentes devem ser referenciados aquando do diagnóstico para uma equipa de especialistas em respiração, para que sejam seguidos de forma regular. Deve haver intervenção atempada, bem como consideração de dispositivos de suporte e implementação de regimes de tratamento apropriados.<sup>8</sup>

### Referências:

1. Byrne BJ, et al. *Mol Genet Metab* 2011;**103**(1):1-11.
2. Kishnani PS, et al. ACMG Work Group on Management of Pompe Disease. *Genet Med* 2006;**8**(5):267-288.
3. van der Ploeg AT, and Reuser AJ. *Lancet* 2008;**372**(9656):1342-1353.
4. Cupler EJ, et al. *Muscle Nerve* 2012;**45**(3):319-333.
5. Mogalle K, et al. *PLoS ONE* 2016;**11**(7):e0158912.
6. Hagemans ML, et al. *Neurology* 2005;**64**(12):2139-2141.
7. Pellegrini N, et al. *Eur Respir J* 2005;**26**(6):1024-1031.
8. Boentert M, et al. *Int J Mol Sci* 2016;**17**(10):E1735.
9. Mellies U, et al. *Respir Med* 2009;**103**(4):477-484.
10. American Thoracic Society/European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**166**(4):518-624.
11. Schoser B, et al. *Neuromuscular Disorders* 2015;**25**:674-678.
12. Gaeta M, et al. *Mol Gen and Met* 2013;**110**:290-296.
13. Tarnopolsky M, et al. *Can J Neurol Sci* 2016;**43**(4):472-485.
14. Johnson EM, et al. *Neuromuscul Disord* 2016;**26**(2):136-145.
15. Berger KI, et al. *J Neurol* 2019;**266**(9):2312-2321.
16. Evans JA, and Whitelaw WA. *Respir Care* 2009;**54**(10):1348-1359.
17. Güngör D, et al. *Orphanet J Rare Dis* 2011;**6**(34).
18. Ambrosino N, et al. *Respir Med* 2013;**107**(8):1124-1132.
19. Al Jasmi F, et al. *BMC Neurol* 2015;**15**:205.

**sanofi**

SANOFI - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Sede Social e Morada: Empreendimento Lagoas  
Park, Edifício 7 - 3º Piso, 2740-244 Porto Salvo -  
Portugal. C.R.C. Cascais  
Tel.: +351 21 358 94 00 - Fax: +351 21 358 94 09,  
Pessoa Colectiva nº 500 134 960,  
Capital Social € 26.815.015,00 - www.sanofi.pt