

DOENÇA DE POMPE: MANEJO FISIOTERAPÊUTICO¹

POMPE DISEASE: PHYSICAL THERAPY MANAGEMENT

Sâmela Miranda da SILVA² e Paulo Eduardo Santos AVILA³

RESUMO

Objetivo: revisar e descrever os atuais conceitos da Doença de Pompe, bem como, a fisiopatologia, métodos diagnósticos, aspectos da função cardíaca, pulmonar, musculoesquelética e neurológica, novas terapêuticas e manejo fisioterapêutico. **Método:** realizadarevisão da literatura científica com seleção das publicações sobre a Doença de Pompe nos últimos 10 anos, em português e inglês. **Considerações Finais:** ao final da revisão percebeu-se que a história natural da Doença de Pompe vem sofrendo grandes mudanças graças o advento de terapias como a de reposição de enzimas, e que essa reposição, tem seu efeito acelerado com o manejo fisioterapêutico adequado.

DESCRITORES:Doença de Pompe.Doença de Depósito de Glicogênio Tipo II. Terapia de Reposição de Enzimas. Fisioterapia.

INTRODUÇÃO

A doença de Pompe (DP), também conhecida como doença de depósito de glicogênio tipo II, glicogenose tipo IIa ou deficiência do ácido maltase, é uma doença autossômica recessiva caracterizada pelo depósito lisossomal de glicogênio causada pela deficiência da enzima alfa-glicosidase ácida (*acid α -glucosidase* - GAA).^{1,2}

Esta enzima participa no processo de degradação do glicogênio em glicose dentro das fibras musculares, sendo que mutações variadas no gene da GAA induzem a diferentes graus da deficiência da enzima, podendo levar a deficiência parcial ou completa.³ O acúmulo de glicogênio lisossômico pode ocorrer em diferentes tecidos, sendo as células da musculatura lisa, esquelética e cardíaca as mais afetadas.⁴

A DP foi descrita pela primeira vez em 1932 pelo patologista holandês JohannesCassianusPompe, em uma criança do sexo feminino que morreu aos sete meses

de idade por cardiomiopatia hipertrófica, considerada até o momento como idiopática.Porém em 1963, Hers e colaboradores descreveram a enzima ácido alfa-1,4-glicosidase dentro dos lisossomos, e correlacionaram sua deficiência com a DP.⁵

A doença apresenta um amplo espectro que vai depender da idade de início, envolvimento dos órgãos e grau das miopatias.⁶Porém, sabe-se que a deficiência completa da GAA resulta na forma infantil, que acomete as crianças nos primeiros meses de vida, e a deficiência parcial da enzima resulta na forma de início tardio, que pode se manifestar em qualquer idade, entre o primeiro ano de vida até a sexta década de vida.^{4,7}

A prevalência da DP varia de 1:40.000 para 1:60.000 e é dependente de fatores étnicos e geográficos. Em comparação com outras doenças, ela é raramente observada em centros de doenças neuromusculares.⁸ As manifestações iniciais podem ter sua velocidade de progressão rápida e letal ou extremamente lenta; geralmente consistem em hipotonia e fraqueza muscular,

¹ Artigo elaborado para a Especialização de Fisioterapia em Terapia Intensiva da Universidade da Amazônia

² Fisioterapeuta. Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará. Belém. Pará. Brasil

³ Fisioterapeuta.Universidade da Amazônia. Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará. Belém. Pará. Brasil

cardiomiopatia e insuficiência respiratória.^{2,4}

Até pouco tempo atrás, o tratamento da DP limitava-se a medidas sintomáticas que não alteravam a história natural da doença.² Atualmente, o tratamento da DP é feito através de terapia de reposição de enzimas (TRE) com a enzima alfa-glicosidase recombinante humana, aprovada em 2006 pela European Medicines Agency e pela Food and Drug Administration. A TRE tem proporcionado significativa melhora na função dos músculos cardíaco e esquelético, prolongando a sobrevida e reduzindo a mortalidade.^{3,9}

OBJETIVO

Revisar e descrever os atuais conceitos da Doença de Pompe, bem como, a fisiopatologia, métodos diagnósticos, aspectos da função cardíaca, pulmonar, musculoesquelética e neurológica, novas terapêuticas e manejo fisioterapêutico.

MÉTODO

Realizar revisão da literatura científica com seleção de publicações relacionadas a Doença de Pompe, utilizando as bases de dados Scielo, MedLine e PubMed, além de revistas científicas publicadas nos últimos 10 anos, em português e inglês.

DOENÇA DE POMPE

A Doença de Pompe é uma rara, progressiva e frequentemente fatal doença muscular. A patologia fundamental é a deficiência da enzima GAA que tem por função hidrolisar o glicogênio lisossomal.⁶ Com isso, ocorre um acúmulo de glicogênio intralisossômico, resultando em seu acúmulo maciço. A evolução da doença leva a ruptura dos lisossomos e formação de “lagos de glicogênio” intracelulares, que estimulam a liberação de outras hidrolases no citoplasma, causando autofagia e morte celular.²

Apesar de pouco frequente, a doença apresenta impacto significativo, com alta morbidade e letalidade em sua forma infantil e alta morbidade em sua forma tardia.² A forma infantil da DP é caracterizada por uma atividade enzimática residual de menos de 1%, hipotonia e fraqueza muscular progressivas, arreflexia, déficit de deglutição e sucção, déficit de peso e estatura, cardiomiopatia hipertrófica, hepatomegalia, macroglossia, que tende a evoluir para uma cardiomiopatia dilatada. Autópsias mostram que o coração pode alcançar um

tamanho três vezes maior que o normal.^{1,2,7} Nesses pacientes a rápida progressão da doença conduz ao óbito geralmente por volta do 1º ano de vida.¹⁰

Já a DP de início tardio, é caracterizada pelo aparecimento dos sintomas após o 1º ano de vida, com um envolvimento menos severo da cardiomiopatia e progressão mais lenta. A fraqueza muscular é o principal sintoma com predomínio na musculatura proximal e importante comprometimento dos membros inferiores, resultando em prejuízo da função motora. Com a progressão da doença, os pacientes necessitam de dispositivos que auxiliem no transporte (deambulação), podendo vir a se tornar dependentes de ventilação pulmonar mecânica devido à insuficiência respiratória, sendo esta, a principal causa de morbidade e mortalidade.^{9,10}

Pacientes com história clínica compatível com DP devem ser investigados para confirmação, e assim, encaminhados para tratamento específico. O diagnóstico pode ser realizado pela avaliação da atividade da enzima GAA de forma direta em amostras de sangue, de leucócitos ou ainda de fibroblastos. A análise molecular pode também ser utilizada para identificar mutações da GAA em casos altamente suspeitos. É necessário considerar que familiares assintomáticos de um paciente diagnosticado com DP também devem ser considerados para avaliação.^{6,8}

As doenças que são importantes no diagnóstico diferencial da DP tanto de início precoce como tardio são: distrofia muscular de cinturas, distrofia muscular de becker, miastenia gravis, atrofia muscular espinal, polimiosite, artrite reumatóide, entre outras.^{6,8}

ABORDAGEM CLÍNICA

A cardiomiopatia em pacientes com DP deve ser tratada com cautela, de preferência por um cardiologista pediátrico especializado, visto que os cuidados devem ser ajustados quanto ao estágio da doença. O uso inadequado dos medicamentos padronizados para tratar a cardiomiopatia pode piorar funções já prejudicadas do coração.⁹ Além da cardiomiopatia, outros problemas cardíacos podem ocorrer como insuficiência cardíaca e arritmias. É válido ressaltar, que a disfunção do componente cardíaco pode contribuir para a insuficiência respiratória a partir de um ponto de vista hemodinâmico.⁶

Com a evolução da Doença de Pompe, a fraqueza muscular leva a baixos volumes pulmonares, tosse ineficaz, distúrbios dos gases sanguíneos, além de disfunções respiratórias do sono. Esses pacientes

passam a fazer parte da população que apresenta mais suscetibilidade para pneumonias aspirativas.

Aproximadamente 30% dos pacientes com DP necessitam de suporte ventilatório, independentemente da idade do início dos sintomas. Adultos tendem a responder bem à ventilação não invasiva (VNI), enquanto crianças apresentam maior dificuldade de adaptação, embora possa ser usada em casos de insuficiência respiratória progressiva. A intubação orotraqueal deve ser evitada sempre que possível tendo em vista as dificuldades no desmame da ventilação invasiva e complicações decorrentes, como as fístulas.^{6,9}

A caracterização do envolvimento musculoesquelético na DP se dá por fraqueza progressiva que conduz a uma diminuição da função motora, alteração das tendências posturais e do posicionamento, e o uso de padrões compensatórios do movimento, que podem levar a deficiências musculoesqueléticas secundárias, tais como contratura, deformidade, osteoporose, além de outros comprometimentos secundários.

As funções motoras (grossa e fina), provavelmente, se encontrarão limitadas pela fraqueza, diminuição da resistência, comprometimento osteomioarticular secundário e, também, cardiorrespiratório. Lembrando que a comunicação e interação podem se tornar comprometidas pela fraqueza motora oral que prejudica o discurso, a articulação e a fonação.^{6,10}

A história natural da Doença de Pompe reflete em grande parte as consequências patológicas do acúmulo de glicogênio nos músculos esqueléticos e cardíacos, porém estudos vêm mostrando que no tecido nervoso pode haver a infiltração do glicogênio nas células de Purkinje do cerebelo, neurônios corticais, células de Schwann de pequenos nervos do diafragma e, principalmente, neurônios motores do corno anterior da medula. A função cognitiva é geralmente considerada normal na DP independente da forma, porém, é possível o aparecimento de deficiências sutis, mas que podem ser corrigidas ou modificadas por terapias emergentes como a TRE.^{2,6}

TERAPIA DE REPOSIÇÃO DE ENZIMAS (TRE)

Os recentes avanços biotecnológicos que envolvem a produção de enzimas humanas recombinantes têm permitido a introdução da TRE para deficiências monogênicas, esta nova modalidade terapêutica vem sendo aplicada na DP, apresentando resultados positivos como a redução dos níveis de glicogênio, melhora da morfologia, e restauração da função e força

muscular,^{2,11} prolongando a sobrevida e reduzindo a mortalidade.⁴

A história natural da DP cursa com deficiências físicas e mentais, por vezes letais, mas com o avanço da TRE, vem apresentando alteração na sua evolução e possíveis remissões do quadro clínico, porém, ainda existem pacientes que não apresentam bons resultados com esta terapêutica.⁶

Recentes publicações mostram que é necessário o diagnóstico e início do tratamento precoce para que possam ser alcançados melhores resultados, além da prevenção de lesões irreversíveis.^{11,12,13,14} Entretanto, além do diagnóstico definitivo é necessário que a equipe de saúde e a família estejam cientes dos reais benefícios esperados e que poderão ser alcançados, bem como do risco de possíveis complicações. Ambos devem estar comprometidos e serem capazes de seguir o protocolo recomendado para monitorizar a resposta ao tratamento.⁹ Para monitorar a progressão da DP e guiar os tratamentos e/ou intervenções necessários, é recomendada avaliação clínica e funcional em intervalos curtos de tempo, a cada três a seis meses, em ambas as apresentações clínicas da doença.⁴

Estudos com TRE em pacientes com DP vêm demonstrando melhoras na cardiomiopatia hipertrófica, na fração de ejeção, bem como nas anormalidades de condução cardíaca, que podem ser visualizados em pequenos intervalos PR, e altos e largos complexos QRS.^{7,12} Porém, recente estudo em pacientes com Doença de Pompe de início tardio não apresentou diferenças estatísticas tanto em parâmetros eletrocardiográficos quanto nos ecocardiográficos, comparando o uso de TRE com placebo. Isso pode ser justificado pelo fato dessa forma de DP não apresentar anormalidades cardiovasculares tão severas como as da forma infantil.¹

MANEJO FISIOTERAPÊUTICO

O manejo fisioterapêutico da Doença de Pompe apresenta uma visão preventiva baseada no entendimento da fisiopatologia, apresentação clínica, evolução e avaliação individual.¹⁵ O ponto chave para um acompanhamento eficiente é a compreensão da interação entre a presença da fraqueza, da sua progressão e possível remediação; da biomecânica do movimento eficiente; dos riscos do desenvolvimento de contraturas e deformidades, bem como de estratégias para prevenção e reversão; assim como, dos riscos de desenvolvimento da osteoporose.^{10,14}

Encurtamento muscular, contraturas e deformidades ocorrem devido padrões patológicos sem

intervenção, por isso o foco do manejo, sempre que possível, deve ser a quebra e redução desses padrões patológicos, para que a força e a resistência sejam mantidas em seu máximo.^{2,6}

Protocolos para fortalecimento muscular em indivíduos com DP não estão estabelecidos, visto que ainda não se conhece os seus efeitos, porém, estudos vêm recomendando o uso de exercícios submáximos (provoca degradação de considerável quantidade de glicogênio acumulado no citosol) e aeróbicos (que associados a uma boa nutrição pode ajudar na “limpeza” do glicogênio presente no músculo), com a finalidade de aumentar a força e a função.¹⁶

Entretanto, é necessário cautela quanto a excessivos e extenuantes exercícios de fortalecimento, que podem causar degeneração muscular, contribuindo assim para o aumento da fraqueza muscular; de tal modo, deve-se evitar exercícios resistidos e excêntricos excessivos, fazendo uso de atividades funcionais, sempre monitorando a resposta cardiopulmonar tanto dos exercícios quanto das próprias mudanças de decúbito.¹⁰

Na forma infantil da DP, a fraqueza muscular é profunda, daí antes de se iniciar qualquer atividade terapêutica é preciso que haja a estabilidade clínica, e sempre considerando a segurança das variações dos parâmetros cardiopulmonares, os intervalos de descanso e a conservação de energia. O manejo fisioterapêutico nessa população deve visar o posicionamento e suporte que maximize as vantagens biomecânicas, redução do impacto da gravidade e do desenvolvimento de contraturas musculares, além de atividades que desenvolvam habilidades e evitem as atrofia por desuso.¹⁰

Para os indivíduos que desenvolvem a doença tardiamente e que apresentam maior força residual, os exercícios submáximos e aeróbicos funcionais sem resistência excessiva e com suporte quando necessário, bem como atividades funcionais respeitando as limitações cardiopulmonares e endurance muscular, são considerados benéficos e podem maximizar os efeitos positivos da TRE.¹⁶ Deve-se considerar a utilização de técnicas de conservação de energia que ajudam a evitar o esforço excessivo, o qual pode conduzir a fraqueza por excesso de trabalho.¹⁰

O fisioterapeuta também é responsável pela manutenção e otimização da função respiratória, seu manejo consiste no reconhecimento dos efeitos do posicionamento sobre a função respiratória, na maximização da função e da sua eficiência, uso de técnicas de higiene brônquica, treinamento dos músculos inspiratórios¹⁷ e quando necessária indicação de suporte

ventilatório adequado, acompanhado de constante avaliação e monitorização.

Os efeitos da ventilação mecânica não invasiva, como a melhora da mecânica ventilatória, repouso noturno da musculatura respiratória fadigada melhora a sensibilidade respiratória ao CO₂, vêm mudando a evolução dos doentes com doenças neuromusculares e insuficiência respiratória crônica em termos de sobrevida e qualidade de vida, uma vez que invariavelmente eles evoluíam com necessidade de traqueostomia e suporte ventilatório invasivo.¹⁸

Equipamentos adaptativos e intervenções ortopédicas podem e devem ser usados para suporte funcional e posicionamento para controle de contraturas e deformidades, além de permitir mudança de decúbito e alívio das áreas de maior pressão óssea, visando manutenção da integridade da pele.

Suportes que mantenham a bipedestação são importantes para indivíduos com doenças neuromusculares para prevenção, redução da osteoporose e controle de contraturas.¹⁰ O uso de dispositivos adaptativos deve ser discutido e coordenado entre a equipe, envolvendo o fisioterapeuta, e a equipe médica que acompanha o caso (ortopedista, cardiologista, pneumologista e, nos casos infantis, por pediatra), levando em consideração as potenciais contra-indicações em termos de status cardiopulmonar, risco de fraturas, subluxações e contraturas.⁶

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Até pouco tempo atrás, a Doença de Pompe era de alta letalidade, principalmente na forma infantil, porém com os avanços da biotecnologia vêm surgindo terapias que estão mudando o curso da doença, como a TRE, que pode ter seus efeitos acelerados e maximizados com um manejo fisioterapêutico adequado.

Portanto, a fisioterapia é tratamento adjuvante essencial, pois pode corrigir a postura estática e dinâmica do tronco e dos membros, prevenir complicações osteomioarticulares, além de garantir a manutenção da função respiratória.

Independentemente da idade e do estágio da doença, o fisioterapeuta deve ter como metas para esses indivíduos a função apropriada e máximo nível de independência, considerando o nível de estabilidade clínica, proporcionando conforto e qualidade de vida.

ABSTRACT

POMPE DISEASE: PHYSICAL THERAPY MANAGEMENT

Sâmela Miranda da SILVAe Paulo Eduardo Santos AVILA

Objective: To review and describe the current concepts of Pompe disease, as well as its pathophysiology, diagnostic methods, aspects of cardiac, pulmonary, musculoskeletal and neurological function, new therapies and physical therapy management. **Method:** A review of scientific literature was conducted with selection of the publications about Pompe disease in the last 10 years, in Portuguese and English. **Conclusion:** At the end of the review, it was noticed that the natural history of Pompe disease has undergone great changes thanks to the advent of therapies, such as enzyme replacement, and this replacement has its effect accelerated with the proper physical therapy management.

KEY WORDS: Pompe disease; Glycogen Storage Disease Type II; Enzyme Replacement Therapy; Physiotherapy.

REFERÊNCIAS

- 1 Forsha D, Lil JS, Smith PB, Ploeg ATV, Kishnani P, Pasqual SK. Cardiovascular abnormalities in late-onset Pompe disease and response to enzyme replacement therapy. *Genet Med.* 2011; 13(7):625-631.
- 2 Pereira SJ, Berditchevsky CR, Marie SKN. Relato do primeiro paciente brasileiro com a forma infantil da doença de Pompe tratado com alfa-glicosidase recombinante humana. *J Pediatr.* 2008; 84(3):272-275.
- 3 Bembi B, Cerini E, Danesino C, Donati MA, Gasperini S, Morandi L, Musumeci O, Parenti G, Ravaglia S, Seidita F, Toscano A, Vianello A. Management and treatment of glycogenosis type II. *Neurology.* 2008; 71(23 - Suplemento 2):12-36.
- 4 Savegnago AK, Silva RM, Jonhston C, Martins AM, Melo APL, Carvalho WB. Revisão sistemática das escalas utilizadas para avaliação funcional na doença de Pompe. *Rev Paul Pediatr.* 2012; 30(2): 272-277.
- 5 Grzesiuk AK, Shinjo SMO, Silva R, Machado M, Galera MF, Marie SKN. Homozygotic intronic gaa mutation in three siblings with late-onset Pompe's disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010; 68(2):194-197.
- 6 Kishnani OS, Steiner RD, Balil D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, Crowley JF, Downs S, Howell RR, Kravitz RM, Mackey J, Marsden D, Martins AM, Millington DS, Nicolino M, O'Grady G, Petterson MC, Rapoport DM, Slonim A, Spencer CT, Tiffit CJ, Watson MS. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2006; 8(5):267-288.
- 7 Ansong AK, Lil JS, Nozik-grayck E, Ing R, Kravitz RM, Idriss SF, Kanter RJ, Rice H, Chen YT, Kishnani OS. Electrocardiographic response to enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Genet Med.* 2006; 8(5):297-301.
- 8 Werneck LC, Lorenzoni PJ, Kay CSK, Scola RH. Muscle biopsy in Pompe disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013; 71(5): 284-289.
- 9 Llerena Jr JC, Horovitz DM, Marie SKN, Porta G, Giugliani R, Rojas MVM, Martins AM. The Brazilian consensus on the management of Pompe disease. *J Pediatr.* 2009; 155 (4 - Suplemento 2): 47-56.
- 10 Case LE, Kishnani PS. Physical therapy management of Pompe disease. *Genet Med.* 2006; 8(5):318-327.
- 11 Marie SKN. Pompe disease: further challenges to pursue. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013; 71(5):273-274.
- 12 Klinge L, Straub V, Neudorf U, Voit T. Enzyme replacement therapy in classical infantile pompe disease: results of a ten-month follow-up study. *Neuropediatr.* 2005; 36(1):6-11.

- 13 Koeberl DD, Kishnani PS, Chen YT. Glycogen storage disease types I and II: treatment updates. *J Inher Metab Dis.* 2007; 30(2):159-164.
- 14 Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. *Journal of Pediatrics.* 2004; 144(5):S35-S43. 47-56.
- 15 Haley SM. The emerging role of the pediatric physical therapist in evaluation and intervention for individuals with lysosomal storage diseases. *Ped Phys Ther.* 2005; 17(2):128–139.
- 16 Slonim AE, Bulone L, Minikes J, Hays AP, Shanske S, Tsujino S, Dimauro S. Benign course of glycogen storage disease type IIb in two brothers: Nature or nurture? *Muscle Nerve.* 2006; 33(4):571–574.
- 17 Wagener JS, Headley AA. Cystic fibrosis: current trends in respiratory care. *RespirCare.* 2003; 48(3):234–246.
- 18 Moura ELR, Jabuonski TA, Amado VMA. Aspectos respiratórios da doença de Pompe: Relato de caso. *RevPortPneumol.* 2008; 14(1):159-164.

Endereço para correspondência:

Sâmela Miranda da Silva
Avenida Roberto Camelier, nº 406, apt 03 – Jurunas
Cep: 66033-970, Belém – PA, Brasil
Telefone: (91) 98032-7134
E-mail: samela-16@hotmail.com

Recebido em 10.12.2014 – Aprovado em 12.06.2016