

UFBA

Universidade Federal da Bahia
Instituto de Ciências da Saúde

MIRELA FREDERICO DE ALMEIDA ANDRADE



**PERFIL ECOCARDIOGRÁFICO
CONVENCIONAL E POR *STRAIN* EM
PACIENTES COM
MUCOPOLISSACARIDOSE NA BAHIA-
BRASIL**

Salvador
2016

MIRELA FREDERICO DE ALMEIDA ANDRADE

**PERFIL ECOCARDIOGRÁFICO CONVENCIONAL E POR
STRAIN EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE
NA BAHIA-BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, do Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção de título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Maurício Cardeal Mendes

Co-Orientadora: Profa. Dra. Isabel Cristina Britto Guimarães

Salvador
2016

Andrade, Mirela Frederico de Almeida.

Perfil ecocardiográfico convencional e por *strain* em pacientes com mucopolissacaridose na Bahia-Brasil. [manuscrito] / Mirela Frederico de Almeida Andrade. – Salvador, 2016.

87 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Maurício Cardeal Mendes.

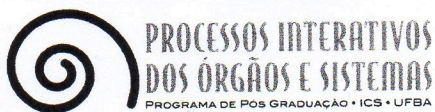
Co-orientadora: Prof. Dra. Isabel Cristina Britto Guimarães.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Salvador, 2016.

1. Mucopolissacaridose. 2. Erros Inatos do Metabolismo. 3. Ecocardiografia. 4. Valva Mitral. 5. Valva Aórtica. 6. Strain. I. Mendes, Carlos Maurício Cardeal. II. Guimarães, Isabel Cristina Britto. III. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde. Programa de Pós- Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. IV. Título

CDD – 616.042 - 21. ed.

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



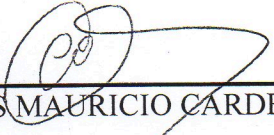
TERMO DE APROVAÇÃO DA DEFESA PÚBLICA DE DISSERTAÇÃO

MIRELA FREDERICO DE ALMEIDA ANDRADE

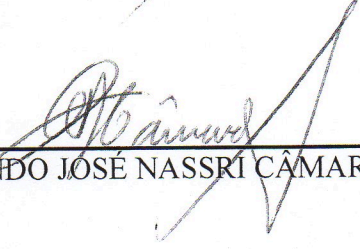
**PERFIL ECOCARDIOGRÁFICO CONVENCIONAL E POR STRAIN EM PACIENTES COM
MUCOPOLISSACARIDOSE NA BAHIA – BRASIL**

Salvador, Bahia, 15 de dezembro de 2016

COMISSÃO EXAMINADORA:



PROF. DR. CARLOS MAURÍCIO CARDEAL MENDES (Orientador)



PROF. DR. EDMUNDO JOSÉ NASSRI CÂMARA (Examinador Interno)



PROFA. DRA. GABRIELA NUNES LEAL (Examinador Externo)

“É que tem mais chã nos meus olhos do que cansaço nas minhas pernas, mais esperança nos meus passos do que tristeza nos meus ombros, mais estrada no meu coração do que medo na minha cabeça.”

Cora Coralina

AGRADECIMENTOS

A Deus, presente em todos os momentos da minha vida, que me ampara em todos os instantes e que me ilumina em todas as escolhas que aparecem no meu caminho.

Aos meus pais, Silvio e Conceição, pelo amor, orações, dedicação e torcida de sempre. Aos meus irmãos, Tatiana e Lucas, pelo exemplo que são e por todo carinho e interesse que tiveram durante o desenvolvimento deste estudo.

Às minhas sobrinhas, Clarisse e Letícia, pelos momentos de amor que partilhamos. A João, pelo companheirismo e paciência em todas as etapas desta pesquisa. A Eduardo, minha dose diária de alegria, meu amor maior. A Gabriel, que tanto me ensinou em tão pouco tempo e me fez conhecer o amor atemporal.

Ao Professor Carlos Maurício Cardeal Mendes, pelos ensinamentos e competência no processo de orientação da tese. Privilégio tê-lo ao meu lado durante esta jornada. A você toda a minha gratidão e admiração. *“Oh captain, my captain!”*

À Professora Isabel Cristina Britto Guimarães, responsável por este caminho que trilhei, começando em 2014 durante uma conversa no Congresso Baiano de Cardiologia. Inspiração para próximos desafios. Obrigada pelo seu “sim”, pelo exemplo na profissão, pelo incentivo constante e gratuito.

Às Professoras Angelina Xavier Acosta e Emília Katiane Embiruçu, sempre disponíveis e que muito me ensinaram sobre mucopolissacaridose. Obrigada pela confiança e incentivo.

À Dra. Gabriela Nunes Leal, cujo trabalho de mestrado inspirou esta dissertação. Obrigada pela gratuidade do apoio durante a execução deste projeto.

À Dra. Leína Zorzanelli, amiga que ganhei no Instituto do Coração (SP) e que mesmo a distância participou das dificuldades e das alegrias deste trabalho.

À Dra. Patrícia Guedes, quem me apresentou a cardiologia pediátrica.

À equipe do setor de ecocardiografia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, pelo apoio durante os cinco meses de coleta de dados para a pesquisa.

Aos professores da Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, pelos ensinamentos partilhados durante estes dois anos de estudo.

Aos meus queridos colegas e amigos de mestrado. Ao lado de vocês o caminho ficou florido e o mar se acalmou! Em especial, Júlia e Larissa, responsáveis por palavras de apoio e incentivo em momentos difíceis.

Aos pacientes com mucopolissacaridose e suas famílias. Aprendi muito com as histórias de vida de cada um de vocês, em especial, a Márcia, exemplo de garra e determinação.

Este trabalho foi alicerçado nos “preceitos da honestidade, da caridade e da ciência”, preceitos que jurei em 2004. Obrigada a todos que de alguma forma me ajudaram a colocar em prática este juramento, através da concretização desta dissertação.

ANDRADE, Mirela Frederico De Almeida. *Perfil ecocardiográfico convencional e por strain em pacientes com mucopolissacaridose na Bahia-Brasil*. 2016. 81 f. Dissertação (Mestrado em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A mucopolissacaridose é uma doença genética caracterizada por depósito intralisossômico de glicosaminoglicanos por deficiência enzimática específica. Afeta diversos órgãos e sistemas do organismo, sendo o comprometimento cardiovascular frequente e importante causa de morbimortalidade, caracterizando-se principalmente por lesões valvares esquerdas e hipertrofia do ventrículo esquerdo. Os sinais e sintomas cardiovasculares são subvalorizados pelo acometimento concomitante da doença em outros sistemas, como o respiratório e ósseo. A terapia de reposição enzimática pode ser utilizada em pacientes com essa enfermidade, nos seus tipos I, II, IV e VI. Os efeitos na doença cardiovascular ainda estão sendo avaliados. Diante desse panorama, torna-se relevante o conhecimento da aplicação de novas ferramentas da ecocardiografia convencional e avançada, a fim de melhorar a assistência cardiológica nessa população. **OBJETIVO:** Descrever o perfil ecocardiográfico de pacientes com mucopolissacaridose, por meio da ecocardiografia convencional e medida de *strain* dos ventrículos esquerdo e direito, por meio da técnica *speckle-tracking* da ecocardiografia bidimensional. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo seccional descritivo, de base ambulatorial, sem grupo de comparação, com pacientes portadores de mucopolissacaridose, acompanhados no ambulatório de genética do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal da Bahia. Os pacientes foram submetidos à avaliação ecocardiográfica convencional e por *strain*, no período de janeiro a junho de 2016. **RESULTADOS:** Avaliaram-se 16 pacientes com idade mediana de 14,2 anos (desvio de 5,2 anos), sendo 12 (75%) do sexo masculino. O tipo mais frequente foi a mucopolissacaridose VI (8 pacientes - 50%), seguido da II (4 pacientes - 25%), da I (3 pacientes - 18,8%) e apenas um paciente com III (6,2%). Entre os pacientes com os tipos I, II e VI, apenas um paciente não estava em uso de terapia de reposição enzimática. A mediana de idade para início da terapia de reposição enzimática foi de 8 anos (desvio de 4,5 anos). Lesão valvar esquerda foi encontrada em 15 pacientes (93,3%) com maior prevalência da lesão mitral, presente em 13 pacientes (81,2%) sendo que todos estes apresentaram insuficiência valvar. Apenas dois pacientes apresentaram concomitantemente estenose mitral. Oito (50%) pacientes apresentaram insuficiência aórtica e nenhum apresentou estenose aórtica. Nenhum paciente apresentou lesão valvar direita. Hipertrofia do ventrículo esquerdo foi encontrada em dois pacientes, sendo um paciente com hipertrofia concêntrica e outro com hipertrofia excêntrica, ambos portadores de mucopolissacaridose II. Doze (75%) pacientes apresentaram remodelamento concêntrico do ventrículo esquerdo. Todos os pacientes

apresentaram função sistólica do ventrículo esquerdo preservada pelos métodos de Simpson e Teichholz. Três (18,8%) pacientes tiveram índice de performance miocárdica do ventrículo esquerdo alterado. Apenas três (18,8%) pacientes apresentaram disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. Um paciente apresentou redução do *fractional area change* do ventrículo direito e três (18,8%) tiveram disfunção diastólica do ventrículo direito. Nenhum paciente apresentou alteração em *tricuspid annular plane systolic excursion* ou onda S' do anel tricuspídeo. Nove (56,2%) pacientes apresentaram alteração no *strain* global longitudinal do ventrículo esquerdo e quatro (25%) apresentaram a mesma alteração do ventrículo direito. O estudo demonstrou associação positiva entre massa e alteração do índice de performance miocárdica do ventrículo esquerdo e *strain* global longitudinal do ventrículo esquerdo e tempo de início da terapia de reposição enzimática e índice de performance miocárdica do ventrículo esquerdo e *strain* global longitudinal ventrículo esquerdo. **CONCLUSÃO:** As alterações ecocardiográficas em pacientes com mucopolissacaridose são frequentes, principalmente as alterações valvares esquerdas, mudança na geometria ventricular esquerda e disfunção subclínica do ventrículo esquerdo, diagnosticada pelo *strain*. As alterações cardíacas são significativas, fundamentando a importância do acompanhamento cardiológico regular nessa população. O uso das novas ferramentas da ecocardiografia convencional e avançada pode aprimorar este acompanhamento, aprimorando, assim, o seguimento do paciente com mucopolissacaridose.

Palavras-chave: Mucopolissacaridose. Erros inatos do metabolismo. Ecocardiografia. Valva mitral. Valva aórtica. *Strain*.

ANDRADE, Mirela Frederico de Almeida. *Conventional echocardiographic profile and by means of strain in patients with mucopolysaccharidosis in Bahia-Brazil*. 2016. 81 s. Dissertation (Master in Interactive Processes of Organs and Systems) - Institute of Health Sciences, Federal University of Bahia, Salvador.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Mucopolysaccharidosis (MPS) is a genetic disease characterized by lysosomal storage of glycosaminoglycans by specific enzyme deficiency. It affects various organs and body systems, with frequent cardiovascular compromise and important cause of morbidity and mortality. This is characterized mainly by left valvular lesions and left ventricle (LV) hypertrophy. The cardiovascular signs and symptoms are underestimated due to the simultaneous involvement of the disease in other organs and systems such as the respiratory and bone. Enzyme replacement therapy (ERT) can be used in patients with MPS types I, II, IV and VI. The effects on cardiovascular disease are still being evaluated. In face of this scenario, the knowledge of the application of new tools of conventional and advanced echocardiography is relevant in order to improve cardiac care in this population.

OBJECTIVE: To describe the echocardiographic profile in patients with MPS by means of conventional echocardiography and by the strain measurement of LV and right ventricular (RV) by means of the technique by speckle-tracking through bidimensional echocardiography (2D-STE).

METHODS: This is an outpatient sectional descriptive study without comparison group of patients with MPS, from the genetic services at Professor Edgard Santos Hospital, Faculty of Medicine of the Federal University of Bahia. The patients underwent both conventional echocardiography and strain echocardiography from January to June, 2016.

RESULTS: 16 patients have been evaluated with median age of 14.2 years (deviation of 5.2 years); 12 (75%) were male patients. The most common type was MPS VI (8 patients - 50%), followed by MPS II (4 patients - 25%), MPS I (3 patients - 18.8%) and only one patient with MPS III (6.2%). Among patients with MPS I, II and VI, only one was not using ERT. The median age for onset of ERT was 8 years (deviation of 4.5 years). Left valve lesion was found in 15 patients (93.3%) with a higher prevalence of mitral valve lesions present in 13 patients (81.2%) all of which had valve insufficiency. Only two patients had concomitant mitral stenosis. Eight (50%) patients had aortic insufficiency but none had aortic stenosis. No patient had right valve lesions. LV hypertrophy was found in 2 patients, one patient with concentric hypertrophy and another with excentric hypertrophy, both with MPS II. Twelve (75%) patients showed concentric LV remodeling. All patients had LV systolic function preserved by Simpson and Teichholz methods. Three (18.8%) patients had abnormal LV MPI (myocardial performance index). Only three (18.8%) had diastolic dysfunction of the LV. One patient had reduced FAC (fractional area change) of the RV and 3 (18.8%) had right ventricular diastolic dysfunction. None had changes in TAPSE or S' wave of the tricuspid ring. Nine (56.2%) patients had change in LV global longitudinal strain (SGL) and 4 (25%) showed RV SGL amendment. The study showed a positive association between mass and change the LV MPI and LV SGL and start time of ERT and LV MPI and LV SGL.

CONCLUSION: Echocardiographic changes in patients with MPS are frequent, especially the left valve changes, change in LV geometry and subclinical LV dysfunction assessed by strain. The cardiac changes are significant, supporting the importance of regular cardiological follow-up

in this population. The use of the new tools of conventional and advanced echocardiography can improve this follow-up, thereby refining the follow-up of the patient with mucopolysaccharidosis.

Keywords: Mucopolysaccharidosis. Inborn errors of metabolism. Echocardiography. Mitral valve. Aortic valve. Strain.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classificação da MPS	20
Tabela 2	Distribuição das características demográficas e clínicas da população	40
Tabela 3	Distribuição das disfunções valvares esquerdas e seus subtipos	41
Tabela 4	Distribuição da lesão valvar mitral conforme tipo de MPS	43
Tabela 5	Distribuição da lesão valvar aórtica conforme tipo de MPS	44
Tabela 6	Distribuição da geometria ventricular esquerda conforme tipo de MPS	45
Tabela 7	Distribuição da função ventricular esquerda pela ecocardiografia convencional conforme tipo de MPS	46
Tabela 8	Distribuição do SGL do ventrículo esquerdo conforme tipo de MPS	48
Tabela 9	Distribuição da função ventricular direita pela ecocardiografia convencional conforme tipo de MPS	49
Tabela 10	Distribuição do IPM do ventrículo direito conforme tipo de MPS	50
Tabela 11	Distribuição do SGL do ventrículo direito conforme tipo de MPS	51

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fluxograma de pacientes incluídos na pesquisa	39
Figura 2	Correlograma da massa do VE indexada por superfície corpórea e <i>Z score</i> do IPM do VE	51
Figura 3	Associação entre massa e <i>strain</i> global longitudinal do VE	52
Figura 4	Associação entre IPM e <i>strain</i> global longitudinal do VE	53
Figura 5	Correlograma do <i>Z score</i> do IPM do VE e tempo de início da TRE	54
Figura 6	Associação entre tempo de início da TRE e <i>strain</i> global longitudinal do VE	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2D-STE	<i>Speckle-tracking</i> pela ecocardiografia bidimensional
AE	Átrio esquerdo
AV	Área valvar
CCI	Coefficiente de correlação intraclasse
EIM	Erro inato do metabolismo
FAC	<i>Fractional area change</i>
FE	Fração de ejeção
GAG	Glicosaminoglicano
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HUPES	Hospital Universitário Professor Edgard Santos
IC	Intervalo de confiança
IPM	Índice de performance miocárdica
MPS	Mucopolissacaridose
MVEI	Massa ventricular esquerda indexada por superfície corpórea
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PCA	Persistência do canal arterial
RWT	<i>Relative wall thickness</i>
SGL	<i>Strain</i> global longitudinal
SRs	<i>Strain rate</i> sistólico
TAPSE	<i>Tricuspid annular plane systolic excursion</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TRE	Terapia de reposição enzimática
UFBA	Universidade Federal da Bahia
VC	Vena contracta

VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1	MUCOPOLISSACARIDOSE	18
2.1.1	Epidemiologia	18
2.1.2	Conceito	19
2.1.3	Manifestações clínicas gerais	20
2.1.4	Manifestações cardíacas	21
2.2	ECOCARDIOGRAMA	24
2.2.1	Conceito	24
2.2.2	Ecocardiografia na MPS	25
2.2.3	<i>Strain</i>	25
3	JUSTIFICATIVA	27
4	OBJETIVO	28
4.1	OBJETIVO GERAL	28
4.2	OBJETIVO ESPECÍFICO	28
5	MATERIAIS E MÉTODOS	29
5.1	TIPO DE ESTUDO	29
5.2	AMOSTRA DO ESTUDO	29
5.3	COLETA DE DADOS E INSTRUMENTOS	30
5.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	35
5.5	APECTOS ÉTICOS	36
6	RESULTADOS	38
6.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DA POPULAÇÃO	38
6.2	ACHADOS ECOCARDIOGRÁFICOS	41
6.2.1	Lesões valvares	41
6.2.2	Geometria ventricular esquerda	44
6.2.3	Função ventricular esquerda	45
6.2.4	Função ventricular direita	48

6.2.5	Associação entre massa e IPM do ventrículo esquerdo	51
6.2.6	Associação entre massa e <i>strain</i> global longitudinal do ventrículo esquerdo	52
6.2.7	Associação entre IPM e <i>strain</i> global longitudinal do ventrículo esquerdo	52
6.2.8	Associação entre IPM do ventrículo esquerdo e tempo de início da terapia de reposição enzimática	53
6.2.9	Associação entre o tempo de início da terapia de reposição enzimática e <i>strain</i> global longitudinal do ventrículo esquerdo	54
7	DISCUSSÃO	56
7.1	LESÕES VALVARES	56
7.2	GEOMETRIA VENTRICULAR ESQUERDA	59
7.3	FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA	60
7.3.1	Ecocardiografia convencional	60
7.3.2	<i>Strain</i> ventricular	61
7.4	FUNÇÃO VENTRICULAR DIREITA	63
7.4.1	Ecocardiografia convencional	63
7.4.2	<i>Strain</i> ventricular	64
7.5	ALTERAÇÕES CARDÍACAS E TIPOS DE MPS	64
7.6	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	65
8	CONCLUSÃO	66
	REFERÊNCIAS	67
	APÊNDICE A – Ficha Ecocardiográfica	72
	APÊNDICE B – Ficha Clínica	74
	APÊNDICE C – TCLE de Responsável	75
	APÊNDICE D – Termo de Assentimento	77
	APÊNDICE E – TCLE Adulto	79
	ANEXO – Parecer Consubstanciado do CEP	81

1 INTRODUÇÃO

A mucopolissacaridose (MPS) é uma doença genética que faz parte do grupo de patologias que compõem os erros inatos do metabolismo (EIM). Caracteriza-se por ser uma doença lisossomal de depósito devido à ausência de enzima específica que degrada os glicosaminoglicanos (GAG), polímeros que compõem a membrana e a matriz extracelulares. Os GAG são responsáveis por alguns processos intracelulares como adesão celular, reparo e hidratação tissulares. Assim, o seu acúmulo intra e extracelular é capaz de gerar disfunção em diversos órgãos e tecidos, provocando as características clínicas desta doença. Ao todo são sete tipos de MPS, sendo cada tipo caracterizado pela deficiência de uma enzima específica (BRAUNLIN; WANG, 2016).

Um dos sistemas frequentemente afetados na MPS é o sistema cardiovascular. Tal comprometimento é progressivo e limita a qualidade de vida do doente, sendo considerada uma das principais causas de óbito nesta população por conta de alterações estruturais cardíacas causadas pelo acúmulo de GAG em estruturas que compõem o coração (MUENZER, 2004).

As principais alterações cardiovasculares são lesões valvares, hipertrofia miocárdica, comprometimento coronariano e de outros vasos do organismo, hipertensão pulmonar, distúrbios do ritmo cardíaco e disfunções sistólica e diastólica. Os sintomas e sinais clínicos cardiovasculares, porém, são escassos por conta do próprio envolvimento da doença nos aparelhos respiratório e esquelético, fatores que limitam a avaliação clínica quanto à tolerância a atividade física – sinal de insuficiência cardíaca. O *deficit* cognitivo presente em alguns tipos de MPS também dificultam a percepção de sintomas cardíacos pelo doente. Daí a importância do seguimento por imagem através da ecocardiografia nestes pacientes, a fim de promover a detecção precoce das alterações cardiovasculares (BROEK et al., 2011).

O tratamento da MPS é realizado a fim de minimizar as disfunções causadas nos vários sistemas como tratamentos ortopédicos nas alterações ósseas, cirurgias nos quadros de hérnias, intervenções neurológicas nas disfunções do

sistema nervoso e tratamento clínico e cirúrgico no acometimento cardiovascular. Não existe tratamento curativo para MPS. Os tipos I, II, IV e VI podem receber terapia de reposição enzimática (TRE) caracterizada por infusão venosa semanal da respectiva enzima deficiente. Alguns estudos demonstraram estabilização da doença cardiovascular e até regressão de algumas lesões cardíacas através do uso precoce e regular da enzima (FESSLOVÁ et al., 2009; LEAL et al., 2014). Outros trabalhos, porém, demonstraram progressão da doença valvar a despeito do uso da TRE (BRANDS et al., 2013; LIN et al., 2016).

Assim, diante da limitação física causada pela doença cardíaca no paciente com MPS e essa ser uma das principais causas de óbito nesta população, da aparente estabilização da doença cardíaca quando o tratamento enzimático específico é iniciado precocemente (para os tipos I, II, IV e VI) e da escassez de estudos que avaliam este tema (por ser doença genética rara) torna-se relevante o aprofundamento no conhecimento sobre a doença cardiovascular nessa população para que novas abordagens de seguimento cardiológico possam ser traçadas a fim de melhorar a assistência e a qualidade de vida desses doentes. O ecocardiograma é um exame de imagem acessível e capaz de avaliar as principais alterações cardíacas causadas pela MPS.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Compreende os elementos que caracterizam a referida enfermidade: epidemiologia, conceitos, manifestações e tratamento.

2.1. MUCOPOLISSACARIDOSE

Apresenta-se detalhamento dos elementos atinentes à citada doença.

2.1.1 Epidemiologia

Acredita-se que a taxa de incidência da mucopolissacaridose (MPS) no mundo seja em torno de 1:25.000 nascimentos. Alguns estudos sobre triagem neonatal de doenças metabólicas sugerem que esta taxa esteja subestimada (BRAUNLIN; WANG, 2016).

No Brasil, dentre as doenças que compõem os erros inatos do metabolismo (EIM), as doenças lisossômicas de depósito formam o grupo com maior prevalência (59,8%). Já dentre as doenças lisossomais, a MPS é o principal grupo (54,5%) (COELHO et al., 1997).

No Brasil, não existe estudo específico sobre a incidência da doença. Os dados disponíveis são do Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo do Hospital das Clínicas de Porto Alegre – local que centraliza o diagnóstico de MPS no Brasil através da Rede MPS Brasil – tendo sido diagnosticados 892 casos no período de 1982 a 2010 (BOY; SCHWART, 2011).

Dados sobre a incidência da MPS na Bahia também são escassos. Estudo realizado em 2011 na região de Monte Santo, município com elevada taxa de doenças genéticas pela alta frequência de casamentos consanguíneos, demonstrou incidência de 1:5.000 nascimentos para MPS tipo VI. Tal taxa é maior que a encontrada em outras regiões do mundo: 1:43.261 nascimentos na Turquia e 1:1.505.60 nascimentos na Suíça (COSTA-MOTTA et al., 2011).

2.1.2 Conceito

A MPS é uma doença genética rara e faz parte do grupo de patologias que compõem os EIM. É um tipo de doença lisossômica de depósito, caracterizada pela deficiência da atividade de uma enzima responsável pela degradação dos GAG: dermatan sulfato (presente principalmente em valvas cardíacas e vasos sanguíneos), ácido hialurônico, heparan sulfato, queratan sulfato e condroitin sulfato. Estes são polímeros lineares longos, não flexíveis e com cadeias não ramificadas, e têm como base unidades dissacarídicas repetidas. Os GAG compõem a membrana celular e a matriz extracelular e são encontrados em vários tecidos e órgãos. Quando não metabolizados, formam acúmulos intra e extracelulares, gerando múltiplas disfunções de órgãos e sistemas (LEAL, 2009).

A herança genética na MPS é autossômica recessiva, exceto na MPS tipo II ou Síndrome de Hunter, caracterizada por herança ligada ao cromossomo X. A classificação das MPS está baseada no tipo de enzima deficiente, ocorrendo 7 tipos descritos, sendo 11 defeitos enzimáticos (Tabela 1): MPS I, MPS II, MPS III-A, MPS III-B, MPS III-C, MPS III-D, MPS IV-A, MPS IV-B, MPS VI, MPS VII e MPS IX. A depender do tipo de GAG acumulado, o paciente irá apresentar um fenótipo específico da doença (BRAUNLIN; WANG, 2016).

Tabela 1 – Classificação da MPS

Tipo de MPS	Enzima deficiente	GAG	Epônimo
I	α -L-iduronidase	ds/hs	Hurler/Hurler-Schie/Schie
II	Iduronato-L-sulfatase	ds/hs	Hunter
III	Heparan-N-sulfatase	hs	Sanfilippo A
	α -N-acetilglicosaminidase	hs	Sanfilippo B
	α -glicosamina acetiltransferase	hs	Sanfilippo C
	N-acetilglicosamina-6-sulfatase	hs	Sanfilippo D
IV	Galactosidase-6-sulfatase	qs	Morquio A
	β -galactosidase	qs	Morquio B
VI	N-acetilgalactosamina-4-sulfatase	ds	Maroteaux-Lamy
VII	β -glicuronidase	ds/hs/cs	Sly
IX	Hialuronidase	ah	Natowicz

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: MPS – Mucopolissacaridose; GAG – Glicosaminoglicano; ds – Dermatan sulfato; hs – Heparan sulfato; qs – Queratan sulfato; cs – Condroitin sulfato; ah - Ácido hialurônico

2.1.3 Manifestações clínicas gerais

O quadro clínico é multissistêmico, variável e progressivo. Os pacientes com MPS apresentam dismorfismos faciais característicos, deformidades esqueléticas, envolvimento do sistema nervoso central, como *deficit* cognitivo, alterações oculares, dificuldades respiratórias, comprometimento cardiovascular - causa importante de morbimortalidade nessa população (BRAUNLIN et al., 2011). O grau de comprometimento dos diversos sistemas varia conforme o tipo de alteração enzimática e também do tipo de mutação presente no gene codificador da enzima. Isso porque mutações distintas para uma mesma enzima podem permitir atividade enzimática residual e isto amenizar o acúmulo de GAG e as disfunções geradas em células, órgãos e sistemas (LEAL, 2009).

A suspeita diagnóstica se baseia na clínica compatível com a doença. A investigação se inicia com a pesquisa de mucopolissacarídeos na urina. A

confirmação é feita pelo achado de redução da atividade da enzima específica em leucócitos ou fibroblastos (PEREIRA; PALAZZO; GARBELINI, 2011).

Os pacientes com MPS demandam acompanhamento multidisciplinar regular com pediatras/clínicos, neurologistas, cardiologistas, cirurgiões, dentre outros. A gravidade e a cronicidade da doença também demandam suporte psicológico e social para os pacientes e familiares (BOY; SCHWART, 2011).

Não existe tratamento curativo para a MPS. As intervenções terapêuticas são realizadas conforme as alterações fenotípicas ou conforme a proteína mutante - transplante de medula óssea (MPS tipo II, quando é comprovadamente neurológica, ou seja, história familiar ou mutação conhecida, antes das manifestações neurológicas) e TRE para os tipos I, II, IV e VI. A TRE parece estabilizar a evolução da doença cardiovascular presente na MPS, principalmente quando iniciada precocemente, mas novos estudos precisam ser realizados para melhor avaliação do impacto desses tratamentos na doença cardíaca secundária à MPS. A TRE aumenta a sobrevida e melhora a qualidade de vida nesses pacientes (melhora a função respiratória e estabiliza as alterações ósseas) (BROEK et al., 2011; BRAUNLIN; WANG, 2016).

2.1.4 Manifestações cardíacas

O sistema cardiovascular é acometido com frequência na MPS. Todos os tipos de MPS apresentam algum grau de comprometimento cardíaco. Este ocorre mais precocemente e com maior frequência nos tipos I, II e VI – tipos que acumulam dermatan sulfato, GAG que predomina em valvas cardíacas (cerca de 20% dos GAG presentes nestas estruturas são do tipo dermatan sulfato) e vasos sanguíneos (LEAL, 2009). A doença cardiovascular apresenta incidência e severidade crescentes com o passar do tempo. A doença valvar é a manifestação cardíaca mais proeminente (60-90% dos pacientes). Ocorre por depósito progressivo de GAG nessa estrutura cardíaca, causando lesão anatômica e consequente disfunção (PEREIRA; PALAZZO; GARBELINI, 2011). As lesões principais envolvem espessamento e disfunções valvares (anel, valvas e aparato

subvalvar). Essas lesões ocorrem principalmente nas valvas esquerdas. Muitos trabalhos demonstram que a lesão mitral é mais frequente que a lesão aórtica (FESSLOVÁ et al., 2009; LEAL et al., 2010).

O comprometimento coronariano também pode ocorrer na MPS (principalmente nos tipos I e II) devido à proliferação miointimal nas artérias coronarianas epicárdicas, causando estenose desses vasos, quadros isquêmicos e morte. Outros vasos sanguíneos também podem ser afetados. Em 2011, Leonie van den Broek e colaboradores relataram caso de lactente jovem (10 meses) portador de MPS tipo I que evoluiu com disfunção cardíaca secundária a doença coronariana (estenose importante de coronária direita), confirmada em angiografia. Distúrbios de condução, taquicardia sinusal e outras arritmias foram relatados em pacientes com MPS. Disfunções sistólica e diastólica podem ocorrer também (BRAUNLIN et al., 2011; BROEK et al., 2011).

A insuficiência cardíaca no paciente com MPS pode ser multifatorial, secundária às lesões valvares, depósitos de GAG intermiocárdicos, fibrose miocárdica, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e lesão isquêmica coronariana por estenose intimal, devido a depósitos de GAG nas coronárias (BRAUNLIN; WANG, 2016).

A avaliação cardíaca é um desafio para o médico que assiste o paciente com MPS. As limitações físicas e/ou intelectual do doente são as principais causas responsáveis por esse desafio. Assim, o ecocardiograma, exame de imagem de fácil performance por operador experiente, de baixo custo e inócuo ao paciente, torna-se exame imprescindível na avaliação da anatomia e função cardíacas (BRAUNLIN et al., 2011).

Após o estabelecimento do diagnóstico de MPS, deve ser realizada a avaliação cardiológica do paciente. Avaliação cardíaca inicial consiste em exame físico, eletrocardiograma, ecocardiograma, Holter, dosagem de perfil lipídico e troponinas. Outros exames podem ser realizados conforme avaliação inicial da doença cardíaca (ressonância nuclear magnética e ultrassonografia coronariana). Reavaliações devem ser realizadas periodicamente a cada 1-3 anos (conforme avaliação anterior). Além disso, antes de qualquer intervenção (o paciente com MPS é submetido com frequência a procedimentos cirúrgicos ortopédicos e

neurológicos), nova avaliação cardíaca deve ser atualizada, visto que a doença cardíaca na MPS é progressiva e os efeitos da TRE sobre o comprometimento cardiovascular são ainda pouco conhecidos (BRAUNLIN; WANG, 2016).

Poucos estudos avaliaram o benefício da terapia de reposição enzimática nas alterações cardíacas. Alguns demonstraram aparente estabilização da doença cardíaca ou melhora de lesões leves, no caso de tratamento instituído precocemente (GIUGLIANI et al., 2010; BRAUNLIN et al., 2011; LEAL et al., 2014). Outros trabalhos, porém, demonstraram progressão da doença valvar a despeito do uso da TRE (BRANDS et al., 2013; LIN et al., 2016).

O tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca em pacientes com MPS segue o recomendado para população geral, portadora de algum tipo de cardiopatia, pelo uso de medicações como digoxina, inibidores da enzima conversora de angiotensina, betabloqueadores e diuréticos (BRAUNLIN; WANG, 2016).

Estudo retrospectivo mostrou que o comprometimento cardíaco da MPS na população pediátrica é evolutivo, demonstrando a importância de seguimento ecocardiográfico nessa população para vigilância de função ventricular e progressão de lesões valvares, sendo a lesão mitral a mais frequente. O mesmo trabalho evidenciou que o aumento da idade, a MPS I e a fração de ejeção são fatores de risco para mortalidade (MOHAN et al., 2002).

Cirurgia cardíaca para troca valvar pode ser indicada em pacientes com MPS, principalmente na fase adulta quando não foram tratados por TRE ou transplante de medula óssea. A indicação ocorre principalmente mais por disfunção tipo estenose que por insuficiência valvar (BRAUNLIN; WANG, 2016).

Cirurgia de Ross (translocação da valva pulmonar para posição aórtica e colocação de homoenxerto em posição pulmonar) foi descrita em paciente de 32 anos com insuficiência aórtica e portadora de MPS tipo IV. Esta evoluiu com insuficiência do autoenxerto e calcificação do homoenxerto. Apresentou quadro de endocardite nos enxertos e evoluiu para óbito. Tal caso fez Braulin e colaboradores não recomendarem essa cirurgia em pacientes com doença de base sistêmica, como MPS (BRAUNLIN; WANG, 2016).

Já em 2014, foi descrito caso de paciente com 31 anos, portador de MPS tipo I, submetido à troca transcater da valva aórtica, por quadro de estenose da valva. Tal procedimento foi indicado por oferecer menor risco que a cirurgia aberta, além de não ser necessário a anticoagulação por tratar-se de prótese biológica e pelo fato de esses pacientes serem candidatos a cirurgias ortopédicas e neurológicas com frequência (BRAUNLIN; WANG, 2016).

Transplante cardíaco por insuficiência cardíaca refratária já foi descrito em paciente com MPS tipo II. A microscopia eletrônica do órgão demonstrou depósito lissomal em células intersticiais, mas não em cardiomiócitos (GRIMBERG, 2012).

2.2 ECOCARDIOGRAMA

Apresentam-se aspectos conceituais e as características do exame indicado.

2.2.1 Conceito

O ecocardiograma transtorácico é uma ferramenta diagnóstica de fácil performance por operador experiente, tem baixo custo e não causa riscos ao paciente. É o primeiro exame de imagem solicitado para avaliação de doença cardíaca.

O seu uso, como o conhecemos atualmente, iniciou-se em 1953 quando os pioneiros, os suecos Helmut Hertz e Inge Hedler descreveram o uso da ultrassonografia para análise do coração. Desde então, ela avançou muito, incorporando novas ferramentas tecnológicas.

A ecocardiografia convencional é capaz de responder questões como anatomia dos componentes que constituem o coração, possíveis disfunções desses elementos e disfunção do miocárdio pelos modos unidimensional, bidimensional, mapeamento a cores, Doppler e Doppler tecidual.

2.2.2 Ecocardiografia na MPS

O ecocardiograma é o exame não invasivo mais acessível para avaliação das alterações cardíacas provocadas pela MPS. A doença valvar, principal acometimento da doença na estrutura cardíaca, é facilmente diagnosticada por esse método. O espessamento mitral (mais frequente) e o aórtico são bem visibilizados, assim como possíveis disfunções, insuficiência (mais frequente) e estenose (BRAUNLIN; WANG, 2016).

A hipertrofia e a dilatação miocárdicas detectadas pelo ecocardiograma podem ocorrer em todos os tipos de MPS. Situações como lesões valvares e HAS podem confundir a real causa da hipertrofia (primária ou secundária). Disfunções diastólica e sistólica também podem ser descritas em todos os tipos da doença (BRAUNLIN; WANG, 2016).

Em 2012, Cabrera e colaboradores relataram quadro de paciente com MPS tipo I apresentando aneurisma apical em ventrículo esquerdo, com diagnóstico inicial ao ecocardiograma transtorácico. Ele foi submetido à cirurgia cardíaca para correção do aneurisma com sucesso (CABRERA et al., 2012).

Em 2010, Leal e colaboradores estudaram, através de dados secundários, o perfil ecocardiográfico convencional de pacientes pediátricos portadores de MPS. Foram avaliados prontuários de 28 crianças com MPS. Nenhum paciente apresentou disfunção sistólica e apenas 25% apresentaram disfunção diastólica leve. Os autores propuseram que a avaliação por métodos ecocardiográficos mais acurados para avaliação da função cardíaca poderia evidenciar de forma mais precoce possíveis disfunções cardíacas nessa população (LEAL et al., 2010).

2.2.3 *Strain*

Em 1998, o cardiologista espanhol Francisco Torrent Guasp propôs a “teoria da banda ventricular helicoidal única”, segundo a qual os ventrículos são formados embriologicamente a partir de uma banda muscular única, dobrada sobre si mesma, em forma de hélice. Assim, para o esvaziamento do ventrículo esquerdo são utilizados os movimentos de encurtamento da base ao ápice, torção e encurtamento para o centro da cavidade. Já na diástole, ocorre o fenômeno inverso (TORRENT-GUASP, 1998). Esta teoria possibilitou avanços em novas

modalidades ecocardiográficas para análise da função cardíaca como a medida do *strain* cardíaco.

Na última década, novas tecnologias ecocardiográficas vêm sendo testadas e validadas para avaliação da função do coração. Uma delas é a análise do *strain* (deformação) miocárdico pelo rastreamento de pontos (*speckle-tracking*) pela ecocardiografia bidimensional (2D-STE), capaz de identificar precocemente possível disfunção miocárdica, na ausência de sinalização de anormalidade pela ecocardiografia convencional. Assim, muitos estudos em pacientes adultos vêm adotando essa modalidade ecocardiográfica para refinar a avaliação cardíaca. Algumas diretrizes para pacientes oncológicos preconizam a avaliação do *strain* cardíaco antes do início do tratamento com drogas cardiotoxícas e também para momento posterior (SAWAYA et al., 2012). Em pacientes pediátricos, os estudos utilizando a modalidade ecocardiográfica *strain* são escassos quando comparados aos da população adulta, mas já estão ocorrendo como, por exemplo, em crianças portadoras de lúpus eritematoso sistêmico (LEAL et al., 2015), crianças que usam quimioterápicos cardiotoxícos (MOON et al., 2014) e em neonatos (ELKIRAM et al., 2014).

Em pacientes com MPS, a literatura sobre o uso do *strain* cardíaco é escassa.

3 JUSTIFICATIVA

Diante do fato de a doença cardiorrespiratória ser a principal causa de morbimortalidade no paciente com MPS e de esse comprometimento se desenvolver de forma insidiosa e progressiva, já que seus sintomas e sinais podem ser mascarados pelo comprometimento da doença em outros sistemas (ex.: respiratório e ósseo), torna-se relevante o aprofundamento no conhecimento das alterações cardíacas na MPS, a fim de melhorar o acompanhamento clínico desses doentes (KAMPMANN et al., 2014).

A ecocardiografia transtorácica vem avançando muito e incorporando novas ferramentas, tanto pela ecocardiografia convencional, como pela avançada. Exemplo é o estudo da deformação contrátil do músculo cardíaco (*strain*) que possibilita o diagnóstico de estados subclínicos da insuficiência cardíaca. Isso possibilita melhor assistência ao paciente.

Como a MPS é uma doença rara, existem poucos estudos que avaliam o comprometimento cardiovascular dessa patologia. Tal comprometimento pode estar presente em todos os tipos de MPS e num mesmo tipo de forma variada, a depender da mutação genética para a deficiência enzimática, podendo o indivíduo produzir em algumas situações quantidades residuais de enzima e isso amenizar o fenótipo da doença. Além disso, na população brasileira não há muitos estudos abordando essa temática. Os poucos trabalhos existentes têm como desenho metodológico análises de dados secundários.

Diante deste panorama, torna-se importante o aprofundamento do conhecimento das alterações cardíacas na MPS através de ferramentas tradicionais e novas da ecocardiografia convencional e avançada.

4 OBJETIVO

Apresentam-se, a seguir, os objetivos estabelecidos para o desenvolvimento deste estudo.

4.1 OBJETIVO GERAL

Descrever o perfil ecocardiográfico por meio da ecocardiografia convencional e pelo *strain* – 2D-STE em pacientes portadores de MPS.

4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Comparar alterações ecocardiográficas entre pacientes que fazem uso da TRE e que tiveram idades distintas de início da terapia.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

Descrevem-se, nesta seção, os procedimentos metodológicos adotados para dar cumprimento aos objetivos estabelecidos para este estudo.

5.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de estudo seccional descritivo de base ambulatorial, sem grupo de comparação.

5.2 AMOSTRA DO ESTUDO

A população estudada foi formada por pacientes portadores de MPS, acompanhados no Serviço de Genética do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Foram selecionados 20 pacientes para o estudo, uma vez que este foi o número de pacientes com MPS matriculados no Ambulatório de Genética da UFBA e que compareceram em pelo menos uma consulta no ambulatório de referência, no período de janeiro de 2015 até maio de 2016. Após esclarecimento sobre a pesquisa, os pacientes que aceitaram participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). No caso do paciente menor de idade, os responsáveis legais autorizaram a participação do menor no estudo e assinaram o TCLE com a anuência do paciente (aqueles sem *deficit* cognitivo).

As avaliações ecocardiográficas foram realizadas no período de janeiro a junho de 2016.

Critério de inclusão:

- Pacientes portadores de MPS seguidos no Ambulatório de Genética da Faculdade de Medicina da UFBA e que compareceram em pelo menos uma consulta, no período de janeiro de 2015 a maio de 2016.

Critério de não inclusão:

- Portadores de cardiopatia congênita.

Critérios de exclusão:

- Portadores de cardiopatia congênita.
- Imagem ecocardiográfica insatisfatória para avaliação de parâmetros selecionados para a pesquisa.
- Intercorrência durante o exame.
- Desistência de continuidade de participação ao longo do projeto.

5.3. COLETA DE DADOS E INSTRUMENTOS

Os exames ecocardiográficos foram realizados com o equipamento iE33 (*Philips Medical Systems*, Andover, MA, EUA), contendo transdutores 5 e 8 MHz no setor de ecocardiografia do HUPES. A pesquisadora, cardiopediatra com especialização em ecocardiografia, não teve conhecimento prévio sobre a condição clínica cardiológica dos doentes e realizou todos os ecocardiogramas. Os exames foram realizados em data agendada previamente com os pacientes e/ou seus familiares.

Os pacientes foram submetidos também à avaliação clínica cardiológica no dia anterior à realização do ecocardiograma, por um único cardiopediatra (profissional diferente da pesquisadora) no Ambulatório de Cardiopediatria do HUPES. Foram avaliados sintomas cardiovasculares, avaliação da classe funcional conforme critérios da *New York Heart Association* (NYHA), exame físico com propedêutica cardiovascular e aferição da medida da pressão arterial.

Dados demográficos e clínicos foram colhidos para caracterização da população: procedência, idade, sexo, data de início da TRE (pacientes dos grupos I, II e VI), peso (Kg), altura (cm) e cálculo da superfície corpórea pela fórmula de Haycock, visto que esta apresenta boa correlação entre a superfície corpórea e o tamanho das estruturas cardiovasculares quando comparada a outras fórmulas de

superfície corpórea, como Dubois e Dubois ou Boyd (HAYCOCK; SCHWARTZ; WISOTSKY, 1978; LOPEZ et al., 2010).

Todos os exames ecocardiográficos foram realizados com os pacientes em repouso e sem sedação. O registro de eletrocardiograma foi realizado concomitante ao exame. Todos os pacientes avaliados estavam com frequência cardíaca adequada para a idade, sem episódios de arritmia.

Foram avaliados os seguintes parâmetros pela ecocardiografia convencional (modos uni e bidimensional, estudo Doppler com mapeamento de fluxo em cores, Doppler tecidual):

- Avaliação das valvas cardíacas e aparato subvalvar (ZOGHBI et al., 2003; BAUMGARTNER et al., 2009):

a) aspecto morfológico: presença ou não de espessamento pelo modo bidimensional

b) aspecto funcional:

b1) valva mitral:

b1.1) insuficiência:

- leve: área do jato < 20% da área do átrio esquerdo (AE); *vena contracta* (VC) < 0,3cm
- moderada: critérios intermediários
- grave: área do jato > 40% da área do AE; VC ≥ 0,7cm

b1.2) estenose:

- leve: área valvar (AV) > 1,5 cm²; gradiente médio < 5 mmHg; PSAP < 30 mmHg
- moderada: AV 1-1,5 cm²; gradiente médio 5-10 mmHg; PSAP 30-50 mmHg

- grave: AV < 1,0 cm²; gradiente médio > 10 mmHg; PSAP > 50 mmHg

b2) valva aórtica:

b2.1) insuficiência:

- leve: espessura do jato < 25% diâmetro da via de saída do VE; VC < 0,3cm
- moderada: critérios intermediários
- grave: espessura do jato ≥ 65% diâmetro da via de saída do VE; VC > 0,6cm

b2.2) estenose:

- leve: velocidade máxima do jato 2,6-2,9 m/s; gradiente médio < 20 mmHg; área valvar indexada > 0,85 cm²/m²
- moderada: velocidade máxima do jato 3-4 m/s; gradiente médio 20 – 40 mmHg; área valvar indexada 0,60- 0,85 cm²/m²
- grave: velocidade máxima do jato > 4 m/s; gradiente médio > 40 mmHg; área valvar indexada < 0,60 cm²/m²

- Medidas de diâmetro sistólico final e diastólico final do VE, septo interventricular e parede posterior do VE no final da diástole, através de medida linear no modo bidimensional, no eixo paraesternal eixo longo. Os valores foram indexados por superfície corpórea (LANG et al., 2015);

- Massa do VE foi calculada pelo método linear (medidas do septo interventricular, diâmetro interno do VE e espessura da parede posterior ventricular esquerda foram realizadas no final da diástole) e indexada por superfície corpórea (MVEI – massa ventricular esquerda indexada por superfície corpórea). Valores de normalidade: homens ≤ 115 g/m² e mulheres ≤ 95 g/m². Foi

calculado também o RWT (*relative wall thickness*) para melhor caracterização do padrão de geometria ventricular: se massa aumentada em hipertrofia excêntrica (com $RWT \leq 0,42$) ou concêntrica (com $RWT > 0,42$). Remodelamento concêntrico foi considerado se massa ventricular normal e $RWT > 0,42$ (LANG et al., 2015).

- Função sistólica do VE foi avaliada pelo cálculo da fração de ejeção (FE) por dois parâmetros:

a) Método de Simpson → função normal quando valor $\geq 52\%$ para homens e $\geq 54\%$ para mulheres (LANG et al., 2015);

b) Fórmula de Teichholz → função normal quando valor $\geq 55\%$ (MATHIAS JR, 2016).

- Função sistólica do VD foi avaliada por três parâmetros:

a) FAC (*fractional area change*) → função normal $\geq 35\%$ (LANG et al., 2015);

b) TAPSE (*tricuspid annular plane systolic excursion*) – avaliação da função longitudinal do VD:

b1) Pacientes até 18 anos: os valores foram indexados a idade e considerados normais valores de *Z score* entre -2 e 2. (KOESTENBERGER et al., 2016)

b2) Pacientes acima de 18 anos: função normal $\geq 17\text{mm}$ (LANG et al., 2015).

c) Velocidade da onda S' do anel lateral tricuspídeo pelo Doppler tecidual → função normal $\geq 9,5\text{ cm/s}$ (LANG et al., 2015).

- Índice de performance miocárdica (IPM) ou índice de Tei (avaliação de função global, sistólica e diastólica) pelo Doppler tecidual dos ventrículos esquerdo e direito. Foi calculado o *Z score* destes parâmetros (conforme escala padronizada pelo *Boston Children's Hospital*) e valores de normalidade foram considerados aqueles com *Z score* entre -2 e 2 (SLUYSMANS; COLAN, 2009).

- Avaliação da função diastólica:

a) Ventrículo direito (RUDSKI et al., 2010) – valores da valva tricúspide :

- Normal: E/A: 0,8 – 2,1; E/E': < 6; Tempo de desaceleração: > 120ms

- Alteração de relaxamento: E/A: < 0,8

- Pseudonormal: E/A: 0,8 – 2,1; E/E': > 6

- Restritiva: E/A: >2,1; Tempo de desaceleração: < 120 ms

b) Ventrículo esquerdo (NAGUEH et al., 2009) – valores da valva mitral:

- Normal: e' septal \geq 8; e' lateral \geq 10

- Alterado: e' septal < 8; e' lateral < 10

Grau I: E/A < 0,8; Tempo de desaceleração > 200ms

Grau II: E/A 0,8 – 2,1; Tempo de desaceleração 160-200ms

Grau III: E/A \geq 2; Tempo de desaceleração < 160 ms

- Hipertensão pulmonar (RUDSKI et al., 2010; KOESTENBERGER et al., 2016):

a) Pressão sistólica da artéria pulmonar - estimada pela insuficiência tricúspide – maior que 35 mmHg

b) Pressão média da artéria pulmonar – estimada pela insuficiência pulmonar – maior que 25 mmHg.

Foram realizadas medidas de *strain* global longitudinal (SGL) e *strain rate* sistólico (SRs) de ambos os ventrículos, conforme protocolo da American Society of Echocardiography (LANG et al., 2015). Foram adquiridos vídeos com bom traçado eletrocardiográfico e cerca de 60 a 80 quadros por segundo e pelo menos

três ciclos cardíacos consecutivos (nenhum paciente apresentou arritmia durante o exame). Os vídeos armazenados deveriam ter boa qualidade de imagem. As análises de *strain* foram realizadas *off-line* através do *software* QLAB (*Philips*). As bordas endocárdicas foram demarcadas pelo aparelho, através da sequência de três pontos definidos pela pesquisadora no endocárdio. Ajuste fino do contorno da borda endocárdica foi realizado pela pesquisadora. Todos os pacientes apresentaram imagens satisfatórias dos segmentos cardíacos.

Para avaliação do SGL do VE foram realizados vídeos em três janelas ecocardiográficas (4, 3 e 2 câmaras). O valor obtido através da média dos três cortes foi o considerado como sendo o SGL do VE.

Para avaliação do SGL do VD foi realizado vídeo em uma janela ecocardiográfica (4 câmaras). O valor médio obtido através dos 6 segmentos do VD (basal, médio e apical do septo interventricular e parede livre) foi considerado o SGL do VD.

Análise do SRs de ambos os ventrículos também foi realizada considerando a média dos segmentos avaliados.

Valores de referência em crianças (menores de 21 anos) para os ventrículos direito e esquerdo seguiram referências da mesma instituição (LEVY et al., 2014; LEVY, 2016). Já para os pacientes com idade superior a 21 anos, os valores de referência seguiram os preconizados por LANG e colaboradores (2015). Convém ressaltar que a literatura que aborda valores de referência para *strain* do ventrículo direito em crianças utilizou apenas uma marca de aparelho (*General Electric* - GE) para avaliação das medidas. Já a literatura que aborda as medidas de ventrículo esquerdo utilizou outras marcas de equipamentos, inclusive *Philips*, e não notou diferença significativa entre os valores encontrados.

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Por se tratar de um estudo descritivo realizado numa população restrita, a análise estatística foi efetuada através das estatísticas descritivas pertinentes ao nível de mensuração das variáveis constantes nos

objetivos. Para as comparações constantes no objetivo específico, empregou-se o coeficiente de correlação de *Spearman*.

Foi realizada avaliação de confiabilidade inter e intraobservadores para as medidas de SGL do VE. Foram selecionados de maneira aleatória 5 pacientes. As avaliações foram realizadas um mês após término da coleta de dados. Para avaliação interobservador, o segundo pesquisador realizou as medidas de SGL do VE *off line* sem conhecimento prévio sobre condição clínica do doente ou sobre o resultado de ecocardiograma. Para análise dessa avaliação, foi empregado o coeficiente de correlação intraclassa (CCI) e respectivos intervalos de confiança (IC) de 95% (para as variáveis quantitativas) (BARTKO, 1966). Não foram calculadas estatísticas inferenciais (exceto para o CCI), uma vez que o plano amostral contemplou a pesquisa de todos os pacientes matriculados no ambulatório e que compareceram em pelo menos uma consulta no ambulatório de genética, no período de janeiro de 2015 a maio de 2016. Os dados foram digitados no *Epidata* e as análises efetuadas no pacote estatístico R, versão 3.1 (LAURITSEN; BRUUS, 2008; R DEVELOPMENT CORE TEAM, 2016).

5.5 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Ciências da Saúde, da UFBA, tendo como número do parecer de aprovação 1.306.509. As coletas foram iniciadas após aprovação pelo comitê de ética.

Participaram deste estudo apenas os pacientes – no caso de paciente adulto – ou responsáveis – no caso de pacientes pediátricos – que autorizaram a coleta por escrito através de Consentimento Informado com base na Resolução nº 466/2012 do Ministério da Saúde, sobre pesquisa envolvendo seres humanos, sendo que os indivíduos do estudo poderiam se afastar da pesquisa a qualquer momento e por qualquer motivo, sem que lhes coubesse nenhum prejuízo. Foram assegurados o anonimato e a confidencialidade das informações, não constando os nomes dos participantes nas bases de dados, como também nos relatórios e demais publicações.

Os pacientes e seus responsáveis foram informados sobre possível risco do exame ecocardiográfico: desconforto durante a execução do ecocardiograma (não tolerar decúbito dorsal e lateral – posições ideais para aquisição de imagens) por alterações respiratórias e ósseas da própria doença. Caso ocorresse desconforto, o exame era realizado na posição mais confortável possível para o paciente. A avaliação cardiológica faz parte do seguimento dos pacientes portadores de MPS. Assim, tal estudo não gerou ônus aos pacientes e seus familiares.

Os benefícios para o indivíduo, durante a pesquisa, foram a avaliação cardiológica atualizada com possibilidade de tratamento, caso alguma alteração fosse detectada, e o seguimento no ambulatório de cardiopediatria do HUPES. Laudo do exame foi entregue ao paciente. Já os benefícios para a população foram o aprofundamento no conhecimento sobre a doença cardiovascular na MPS, com possibilidade de diagnóstico precoce de disfunção cardíaca, aperfeiçoando, assim, estratégias para acompanhamento cardiovascular nesses pacientes.

A pesquisadora declara não ter conflito de interesse na execução do projeto.

6 RESULTADOS

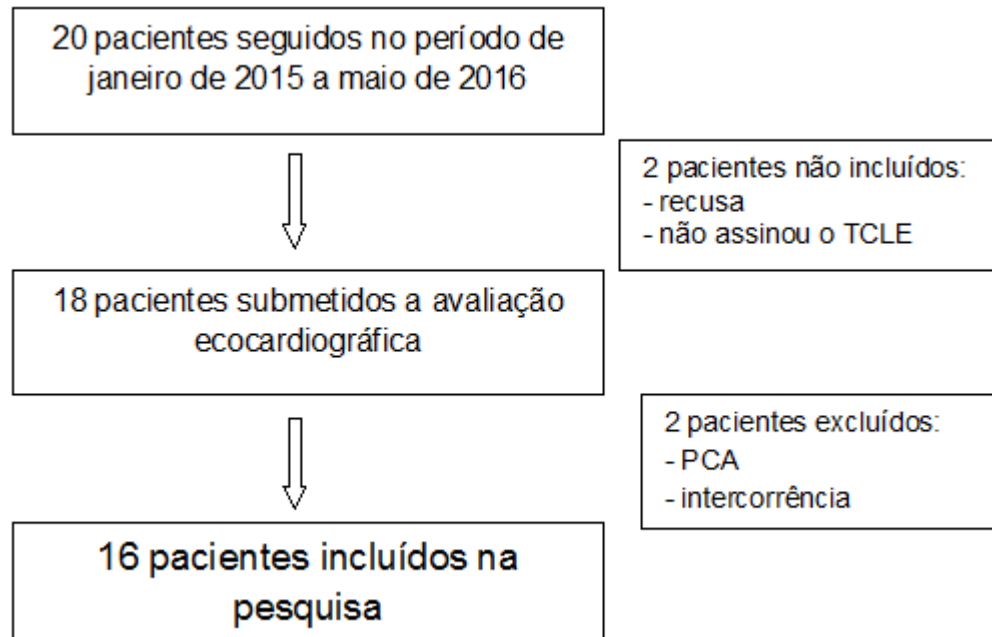
A seguir, apresentam-se os resultados obtidos no processo de investigação.

6.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DA POPULAÇÃO

O presente estudo identificou 20 pacientes portadores de MPS em seguimento no ambulatório de genética do HUPES/UFBA e que compareceram em pelo menos uma consulta no período de janeiro de 2015 a maio de 2016. Deste total, dois pacientes não foram incluídos: um por recusa em participar do estudo e outro por não ter comparecido à avaliação após quatro tentativas de marcação por apresentar quadro de infecção de vias aéreas superiores nas quatro datas previstas.

Foram submetidos à avaliação cardiológica 18 pacientes, sendo que dois foram excluídos do trabalho: um por ter tido diagnóstico de cardiopatia congênita (persistência do canal arterial - PCA) e outro por ter apresentado intercorrência durante o exame (crise convulsiva). O paciente com diagnóstico de PCA foi encaminhado para serviço de referência em cardiologia pediátrica do estado da Bahia para correção da cardiopatia. Assim, o presente estudo avaliou 16 pacientes (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma de pacientes incluídos na pesquisa



Fonte: Dados da pesquisa

Legenda: TCLE - Termo de consentimento livre e esclarecido; PCA – Persistência do canal arterial

A idade mediana do grupo foi de 14,2 anos, com um desvio de 5,2 anos [1,5-22,6], sendo 12 (75%) pacientes do sexo masculino. Cinco pacientes (31,2%) eram de Salvador e região metropolitana e os demais do interior do estado, principalmente da região de Monte Santo (56,2%), local com alta incidência de doenças genéticas por conta da taxa elevada de casamentos consanguíneos (COSTA-MOTTA et al., 2011, 2014). A mediana da idade de início da TRE foi de 8 anos (desvio de 4,5 anos) [1-14].

Quanto aos tipos de MPS, foi encontrada a seguinte distribuição: 3 (18,8%) pacientes portadores de MPS tipo I, 4 (25%) pacientes com MPS tipo II, 1 (6,2%) com MPS tipo III e 8 (50%) portadores de MPS tipo VI.

Pacientes com MPS tipos I, II, IV e VI podem receber TRE. Dos 15 pacientes pertencentes a um desses quatro grupos (I, II e VI), 14 faziam uso de TRE na data em que foi realizada a avaliação cardiológica. Apenas um paciente do grupo I, que realizou a avaliação no mesmo mês em que recebeu o diagnóstico de MPS, não fazia uso de TRE no momento da avaliação clínica.

Quanto a classe funcional (NYHA), 11 (68,7%) pacientes pertenciam à classe funcional I e 5 (31,2%) à classe funcional II. Oito pacientes apresentaram sopro cardíaco e nenhum apresentou quadro de HAS (Tabela 2). Nenhum paciente fazia uso de medicação cardíaca.

Tabela 2 – Distribuição das características demográficas e clínicas da população (N=16)

	n (%)	Mediana (IIQ)	[Min-Máx]
Idade (anos)	-	14,2 (5,2)	[1,5-22,6]
Sexo			
Masculino	12 (75)	-	-
Feminino	4 (25)	-	-
Tipos (MPS)			
I	3 (18,8)	-	-
II	4 (25)	-	-
III	1 (6,2)	-	-
VI	8 (50)	-	-
TRE *			
Sim	14 (93,3)	-	-
Não	1 (6,6)	-	-
Idade de início TRE* (anos)	-	8 (4,5)	[1-14]
Peso (Kg)	-	31,3 (18,4)	[12,5-49,4]
Altura (cm)	-	124 (35,8)	[84-161]
Superfície corpórea	-	1,1 (0,4)	[0,55-1,48]
NYHA			
I	11 (68,7)	-	-
II	5 (31,2)	-	-
Sopro cardíaco	8 (50)	-	-

Fonte: Dados da pesquisa

Legenda: N – Número de pacientes da população; n – Número de pacientes da amostra; IIQ – Intervalo interquartil; Min-Máx – Mínimo-Máximo; TRE – Terapia de reposição enzimática; NYHA – *New York Heart Association*

* Pacientes com MPS tipos I, II e VI

6.2 ACHADOS ECOCARDIOGRÁFICOS

Segue a apresentação dos achados durante o processo de investigação.

6.2.1 Lesões valvares

Disfunções valvares esquerdas foram frequentes nesta população, sendo encontradas em 15 pacientes (93,3%). Apenas a paciente de menor idade, com 1,5 anos, não apresentou disfunção valvar. Disfunção valvar mitral foi encontrada em 13 (81,2%) pacientes sendo que, destes 100% apresentaram insuficiência mitral e dois (15,3%) casos apresentaram, além do quadro de insuficiência, estenose mitral (dupla lesão mitral) de grau leve. Espessamento valvar/subvalvar mitral foi encontrado em todos os pacientes do estudo.

A valva aórtica apresentou disfunção em 8 pacientes (50%), sendo que a alteração encontrada foi do tipo insuficiência. Nenhum paciente apresentou quadro de estenose aórtica. Espessamento valvar aórtico foi encontrado em 13 (81,2%) pacientes, sendo que em 5 casos observou-se espessamento valvar aórtico sem disfunção valvar (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição das disfunções valvares esquerdas e seus subtipos

Disfunção	Presente n (%)
Valvar esquerda (N = 16)	15 (93,3)
Mitral (N = 16)	13 (81,2)
Insuficiência	13 (100)
Estenose *	2 (15,3)
Aórtica (N = 16)	8 (50)
Insuficiência	8 (100)
Estenose	0 (0)

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: N – Número de pacientes da população; n – Número de pacientes da amostra

* Pacientes com dupla lesão mitral

A distribuição da lesão valvar mitral em relação aos tipos de MPS ocorreu da seguinte maneira (Tabela 4):

- Dos 3 pacientes com MPS tipo I, apenas 1 apresentou quadro de dupla lesão mitral; os outros 2 não apresentaram disfunção mitral.

- Dos 4 pacientes com MPS tipo II, 3 apresentaram insuficiência mitral leve e 1 apresentou insuficiência mitral moderada; nenhum paciente apresentou estenose mitral.

- O paciente com MPS tipo III apresentou insuficiência mitral moderada.

- Dos 8 pacientes com MPS tipo VI, 7 apresentaram insuficiência mitral leve e 1 apresentou insuficiência mitral moderada; apenas um paciente apresentou quadro de estenose concomitante de grau leve.

Tabela 4 – Distribuição da lesão valvar mitral conforme tipo de MPS

Tipo	N	Idade Mediana em anos (IIQ) [Min-Máx]	IM discreta	IM moderada	IM grave	EM	Dupla lesão	Espessamento
I	3	11,6 (9,0) [1,5-19,4]	1	0	0	1	1	3
II	4	17,8 (6,2) [13,9-22,6]	2	1	0	0	0	4
III	1	13,2 (-)*	0	1	0	0	0	1
VI	8	13,0 (5,9) [7,3-21,6]	7	1	0	1	1	8
Total	16		10	3	0	2	2	16

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: MPS – Mucopolissacaridose; N – Número de pacientes; IIQ – Intervalo interquartilico; Mín-Máx – Mínimo-Máximo; IM – Insuficiência mitral; EM – Estenose mitral. * Valor único

A distribuição da lesão valvar aórtica em relação aos tipos de MPS ocorreu da seguinte maneira (Tabela 5):

- Dos 3 pacientes com MPS tipo I, apenas 1 apresentou insuficiência aórtica discreta; todos os pacientes tinham espessamento valvar aórtico.

- Dos 4 pacientes com MPS tipo II, 2 apresentaram insuficiência aórtica leve e 1 apresentou insuficiência aórtica moderada; todos tinham espessamento valvar aórtico.

- O paciente com MPS tipo III tinha espessamento valvar aórtico, com insuficiência de grau leve.

- Dos 8 pacientes com MPS VI, 3 apresentaram insuficiência aórtica discreta; quanto ao espessamento valvar aórtico, 5 foram positivos para este achado.

Tabela 5 – Distribuição da lesão valvar aórtica conforme tipo de MPS

Tipo	N	Sexo F/M	IAo discreta	IAo moderada	IAo grave	EAo	Dupla lesão	Espessamento
I	3	2/1	1	0	0	0	0	3
II	4	0/4	2	1	0	0	0	4
III	1	0/1	1	0	0	0	0	1
VI	8	2/6	3	0	0	0	0	5
Total	16		7	1	0	0	0	13

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: MPS – Mucopolissacaridose; N – Número de pacientes; F – Feminino; M – Masculino; IAo – Insuficiência aórtica; EAo – Estenose aórtica

6.2.2 Geometria ventricular esquerda

O estudo identificou dois pacientes com aumento da massa ventricular esquerda (MVEI – massa ventricular esquerda indexada por superfície corpórea), como ilustra a Tabela 6, ambos pertencentes ao grupo de doentes portadores da MPS tipo II. Um deles apresentou hipertrofia excêntrica moderada (134 g/m²) com RWT (*relative wall thickness*) $\leq 0,42$. Trata-se do único paciente que apresentou insuficiência mitral e aórtica de graus moderados conjuntamente. No outro paciente, foi diagnosticada hipertrofia ventricular concêntrica leve (126 g/m²) com RWT $> 0,42$. Trata-se do paciente mais velho da série (22,6 anos de idade) que iniciou TRE aos 12 anos de idade.

Apenas dois pacientes apresentaram geometria ventricular normal: um pertencente ao grupo de doentes portadores da MPS tipo II - trata-se de paciente com 20 anos de idade que iniciou TRE aos nove anos e que apresentou apenas insuficiência mitral leve, sem disfunção aórtica associada; o outro é portador de MPS tipo VI, com 21,6 anos de idade e iniciou TRE aos 11 anos de idade. Na avaliação ecocardiográfica, foi identificada também apenas insuficiência mitral leve sem disfunção aórtica associada.

Os outros 12 pacientes dessa série de casos apresentaram MVEI adequada, mas alteração no RWT > 0,42, sendo classificados como portadores de alteração da geometria ventricular esquerda, tipo remodelamento concêntrico.

Tabela 6 – Distribuição da geometria ventricular esquerda conforme tipo de MPS

Tipo	N	Remodelamento Concêntrico	Hipertrofia concêntrica	Hipertrofia excêntrica	MVEI Mediana (IIQ) [Min-Max]	Geometria normal
I	3	3	0	0	54 (8,5) [52-69]	0
II	4	1	1	1	107,5 (48,5) [51-134]	1
III	1	1	0	0	60 (-)*	0
VI	8	7	0	0	81 (11,8) [60-93]	1
Total	16	12	1	1		2

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: MPS – Mucopolissacaridose; N – Número de pacientes; MVEI – Massa ventricular esquerda indexada por superfície corpórea; IIQ – Intervalo interquartilico; Mín-Máx – Mínimo-Máximo. * Valor único

6.2.3 Função ventricular esquerda

Ecocardiografia convencional

O presente estudo avaliou função sistólica ventricular esquerda pela ecocardiografia convencional, considerando os seguintes parâmetros: método de Simpson e FE pelo método de Teichholz. Todos os pacientes avaliados nessa série de casos apresentaram função sistólica ventricular esquerda normal por esses dois parâmetros (Tabela 7).

Os pacientes foram avaliados também com relação à função diastólica do ventrículo esquerdo. Três (18,8%) apresentaram disfunção diastólica tipo

alteração do relaxamento: um paciente com MPS tipo I, um paciente com MPS tipo II e um paciente com MPS tipo VI.

Outra medida de função avaliada foi o IPM do VE, medida de função global ventricular que avalia a função sistólica e diastólica conjuntamente. Três (18,8%) pacientes apresentaram alterações nesse parâmetro:

- Dois pacientes portadores de MPS tipo II:

- *Z score* IPM do VE 2,08: paciente com função sistólica limítrofe pelo método de Teichholz (57%). Paciente com maior massa ventricular esquerda: 134 g/m².

- *Z score* IPM do VE 3,01: paciente com função sistólica limítrofe pelo método de Teichholz (57,6%) e disfunção diastólica associada. Paciente com segundo maior valor de massa ventricular esquerda 126 g/m².

- Um paciente portador de MPS tipo VI:

- *Z score* IPM do VE 2,03: paciente com função sistólica limítrofe pelo método de Teichholz (57%). Paciente com massa ventricular esquerda 80 g/m².

Tabela 7 – Distribuição da função ventricular esquerda pela ecocardiografia convencional conforme tipo de MPS

Tipo	N	Função sistólica		Função diastólica		IPM
		FE % Mediana (IIQ) [Mín-Máx]	Simpson % Mediana (IIQ) [Mín-Máx]	Normal	Disfunção	<i>Z score</i> Mediana (IIQ) [Mín-Máx]
I	3	75 (12) [60,6-84,5]	74 (6,0) [62-74]	2	1	1,0 (0,3) [0,8-1,4]
II	4	63,9 (14,6) [57-77,7]	60,5 (4,2) [58-66]	3	1	1,9 (0,7) [1,4- 3,01]
III	1	62,5 (-)*	75 (-)*	1	0	0,95 (-)*
VI	8	69,9 (11,1) [57-85,3]	67,5 (3,0) [59-70]	7	1	1,4 (0,3) [0,3- 2,03]
Total	16			13	3	

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: MPS – Mucopolissacaridose; IPM – Índice de performance miocárdica; N – Número de pacientes; FE – Fração de ejeção; IIQ – Intervalo interquartil; Mín-Máx – Mínimo-Máximo * Valor único

Strain do ventrículo esquerdo

Foi realizada análise de reprodutibilidade intraobservador e interobservador com relação à medida do SGL do VE, por meio do cálculo do CCI, sendo encontrado alto grau de concordância. Para a análise de reprodutibilidade intraobservador, foi encontrado o CCI de 0,95 [0,58-0,99] IC 95%; e interobservador foi encontrado o CCI de 0,94 [0,66-0,99] IC 95%.

A análise do SGL do VE demonstrou que 56,2% dos pacientes avaliados apresentaram alteração dessa medida (Tabela 8). A mediana dos valores foi -19% (desvio de 2,2) [-22,0 - -13%].

A distribuição dos pacientes que apresentaram alteração nesse parâmetro, conforme o tipo de MPS ocorreu da seguinte maneira:

- Dos 3 pacientes portadores de MPS tipo I, 2 pacientes apresentaram medidas de SGL do VE reduzidas para faixa etária.

- Dos 4 pacientes portadores de MPS tipo II, 3 pacientes apresentaram redução do SGL do VE. O paciente que apresentou menor medida nessa série de casos (-13,0%) foi o mesmo que apresentou maior valor de IPM do VE (*Z score* 3,01) e valor de FE pelo Teichholz limítrofe (57,6%). O paciente que apresentou a segunda menor medida de SGL do VE (-17,0%) apresentou também medida de IPM do VE aumentada (*Z score* 2,08).

- O paciente com MPS tipo III apresentou medida de SGL do VE adequada para faixa etária.

- Dos 8 pacientes portadores de MPS tipo VI, 4 pacientes apresentaram redução da medida do SGL do VE, sendo que o paciente com menor medida apresentou também aumento de IPM do VE (*Z score* 2,3).

O presente estudo avaliou também medida do SRs longitudinal do VE. Apenas o paciente pertencente ao grupo de doentes com MPS tipo II, que apresentou menor medida de SGL do VE, apresentou alteração nesse parâmetro ($-1,00 \text{ seg}^{-1}$). Os demais pacientes apresentaram valores normais dessa medida.

Tabela 8 – Distribuição do SGL do ventrículo esquerdo conforme tipo de MPS

Tipo	N	SGL do VE		Mediana % (IIQ) [Mín-Máx]
		Normal	Alterado	
I	3	1	2	-19,0 (2,0) [-22 - - 18]
II	4	1	3	-17,5 (2,5) [-20 - - 13]
III	1	1	0	-20,0 (-)*
VI	8	4	4	-19,5 (2,5) [-22 - - 15]
Total	16	7	9	

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: SGL – *Strain* global longitudinal; MPS – Mucopolissacaridose; VE – Ventrículo esquerdo; N – Número de pacientes; IIQ – Intervalo interquartilico; Mín-Máx – Mínimo-Máximo. * Valor único

6.2.4 Função ventricular direita

Ecocardiografia convencional

O presente estudo avaliou função sistólica ventricular direita pela ecocardiografia convencional, pelos seguintes parâmetros: TAPSE (*tricuspid annular plane systolic excursion*), velocidade da onda S' do anel lateral da valva tricúspide, por Doppler tecidual e FAC (*fractional area change*) (Tabela 9).

Todos os pacientes desta série de casos apresentaram valores de TAPSE e da velocidade da onda S' do anel lateral da valva tricúspide pelo Doppler tecidual dentro da normalidade. Apenas o paciente portador de MPS tipo II, com pior função do VE, apresentou valor de FAC reduzido (32%).

Os pacientes foram avaliados também com relação à função diastólica do VD. Três (18,7%) apresentaram disfunção diastólica tipo alteração do

relaxamento: um paciente com MPS tipo I, um paciente com MPS tipo II e um paciente com MPS tipo VI.

Tabela 9 – Distribuição da função ventricular direita pela ecocardiografia convencional conforme tipo de MPS

Tipo	N	TAPSE (mm) Mediana (IIQ) [Mín-Máx]	Função sistólica		Função diastólica	
			Velocidade da onda S' do anel lateral da VT (cm/s) Mediana (IIQ) [Mín-Máx]	FAC (%) Mediana (IIQ) [Mín-Máx]	Normal	Alterada
I	3	23,4 (6,2) [13,2-25,7]	12,5 (0,9) [12,5-14]	38,0 (0,5) [38-39]	2	1
II	4	21,4 (3,6) [19,4-25]	12,9 (2,6) [10,4-15,6]	36,0 (1,5) [32-38]	3	1
III	1	25 (-)*	14,5 (-)*	37 (-)*	1	0
VI	8	21,4 (3,0) [18,1-23,8]	13,9 (3,0) [11,2-16,3]	37,0 (1,2) [36-41]	7	1
Total	16				13	3

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: MPS – Mucopolissacaridose; N – Número de pacientes; TAPSE – *Tricuspid annular plane systolic excursion*; IIQ – Intervalo interquartilico; Mín-Máx – Mínimo-Máximo; VT – Valva tricúspide; FAC – *Fractional area change*. * Valor único

Outra medida de função avaliada foi o IPM do VD, medida de função global ventricular que avalia a função sistólica e diastólica conjuntamente (Tabela 10). Todos os pacientes avaliados nesta série de casos apresentaram medidas de IPM do VD adequadas para a superfície corpórea.

Tabela 10 – Distribuição do IPM do ventrículo direito conforme tipo de MPS

Tipo	N	IPM (Z score) Mediana (IIQ) [Mín-Máx]
I	3	0,9 (0,5) [0,1-1,2]
II	4	1,6 (0,2) [1,0-1,7]
III	1	1,8 (-)*
VI	8	1,1 (0,3) [0,5-1,8]
Total	16	

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: IPM – Índice de performance miocárdica; MPS – Mucopolissacaridose; N – Número de pacientes; IIQ – Intervalo interquartilico; Mín-Máx – Mínimo-Máximo. * Valor único

Strain do ventrículo direito

O estudo fez análise do SGL do VD e verificou que 25% dos pacientes avaliados apresentaram redução nessa medida (Tabela 11). A mediana dos valores foi -27,0% (desvio de 1,2) [-30 - -23,5%].

A distribuição dos pacientes que apresentaram alteração neste parâmetro, conforme o tipo de MPS ocorreu da seguinte maneira:

- Dos 3 pacientes portadores de MPS tipo I, 1 apresentou medida de SGL do VD reduzida.

- Dos 4 pacientes portadores de MPS tipo II, 2 pacientes apresentaram redução do SGL do VD. O paciente que apresentou menor medida de SGL do VD foi o mesmo paciente com MPS tipo II que apresentou redução do valor de FAC.

- O paciente com MPS tipo III apresentou medida de SGL do VD adequada.

- Dos 8 pacientes portadores de MPS tipo VI, 1 apresentou medida de SGL do VD reduzida.

O presente estudo avaliou também medida do SRs do VD. Todos os pacientes estudados nessa série de casos apresentaram valores normais desse parâmetro.

Tabela 11 – Distribuição do SGL do ventrículo direito conforme tipo de MPS

Tipo	N	SGL do VD		Mediana % (IIQ) [Mín-Máx]
		Normal	Alterado	
I	3	2	1	-27,0 (1,5) [-27 - -24]
II	4	2	2	-25,5 (3,4) [-28 - -23,5]
III	1	1	0	-27 (-)*
VI	8	7	1	-27,5 (1,5) [-30 - - 26]
Total	16	12	4	

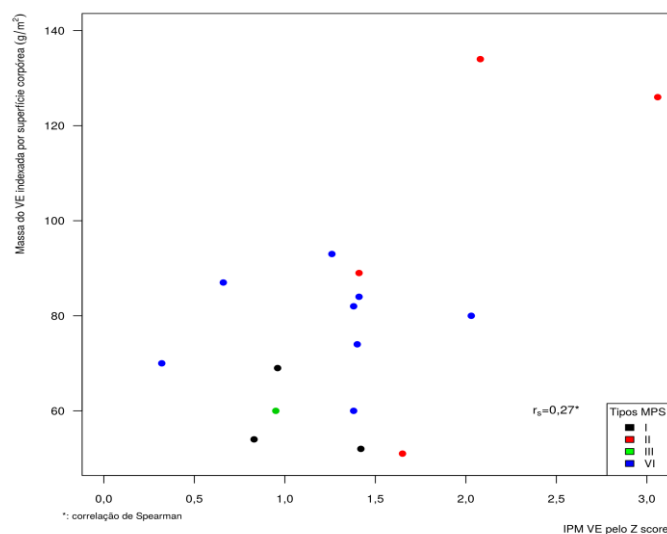
Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: SGL – *Strain* global longitudinal; MPS – Mucopolissacaridose; VD – Ventrículo direito; N – Número de pacientes; IIQ – Intervalo interquartil; Mín-Máx – Mínimo-Máximo. * Valor único

6.2.5 Associação entre massa e IPM do ventrículo esquerdo

Foi encontrada uma fraca associação positiva ($r_s = 0,270$) entre os valores de MVEI e os valores de *Z score* do IPM do VE, principalmente por conta dos valores de pacientes portadores de MPS tipo II, como ilustra a Figura 2.

Figura 2 – Correlograma da massa do VE indexada por superfície corpórea e *Z score* do IPM do VE



Fonte: Dados da pesquisa.

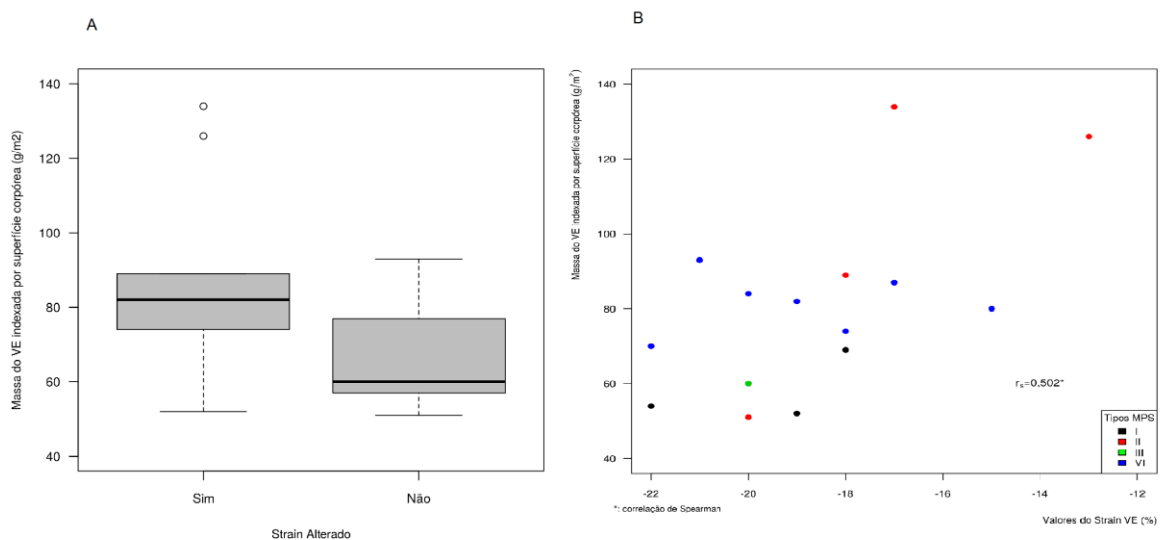
Legenda: VE - Ventrículo esquerdo; IPM - Índice de performance miocárdica

6.2.6 Associação entre massa e *strain* global longitudinal do ventrículo esquerdo

O estudo verificou que pacientes com medidas alteradas do SGL do VE apresentaram valores maiores de MVEI do que os pacientes com valores normais do SGL do VE.

Foi encontrada correlação positiva (r_s 0,502) entre esses dois parâmetros quando analisados os valores de MVEI e os valores do SGL do VE (para análises de correlação foi considerado o valor negativo do SGL), principalmente por conta dos valores encontrados em pacientes portadores de MPS tipo II, como demonstrado na Figura 3.

Figura 3 – Associação entre massa e *strain* global longitudinal do VE



Fonte: Dados da pesquisa

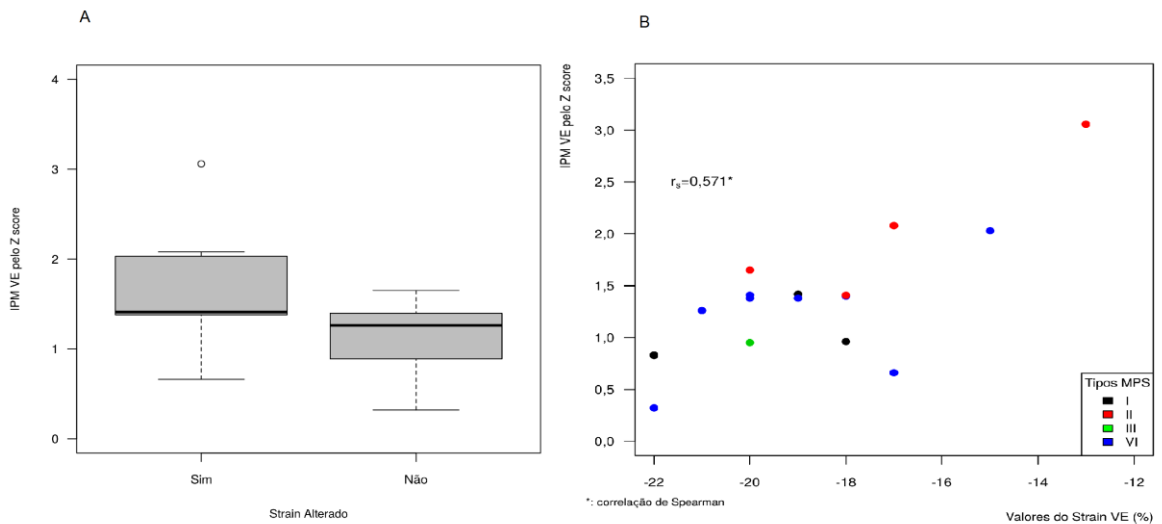
Legenda: A – Box-plot (*strain* qualitativo); B – Correlograma (*strain* quantitativo)

6.2.7 Associação entre IPM e *strain* global longitudinal do ventrículo esquerdo

Pacientes que apresentaram valores de *strain* global longitudinal do VE alterados tiveram valores mais altos do Z score do IPM do VE.

O estudo demonstrou correlação positiva (r_s 0,571) entre valores de Z score do IPM do VE e valores do SGL do VE como mostra a Figura 4.

Figura 4 – Associação entre IPM e *strain* global longitudinal do VE



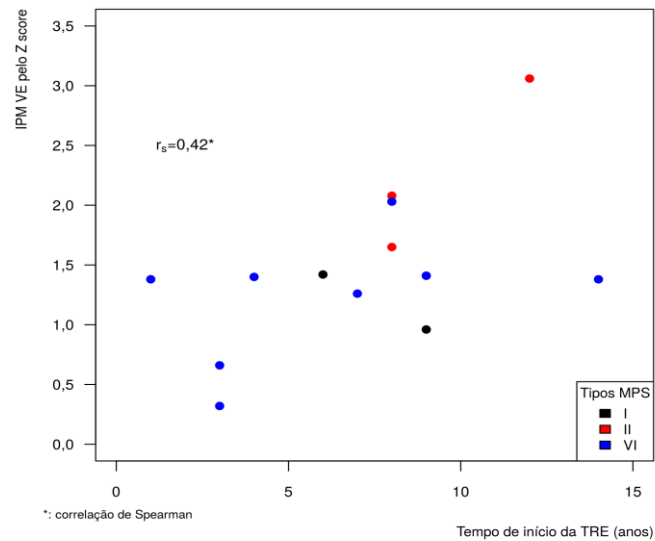
Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: A – Box-plot (*strain* qualitativo) B – Correlograma (*strain* quantitativo)

6.2.8 Associação entre IPM do ventrículo esquerdo e tempo de início da terapia de reposição enzimática

O estudo constatou correlação positiva (r_s 0,420) entre IPM do VE e o retardo no início da TRE, nos pacientes com MPS tipos I, II e VI, principalmente por conta dos pacientes portadores de MPS tipo II que iniciaram mais tardiamente o tratamento (Figura 5).

Figura 5 – Correlograma do Z score do IPM do VE e tempo de início da TRE



Fonte: Dados da pesquisa.

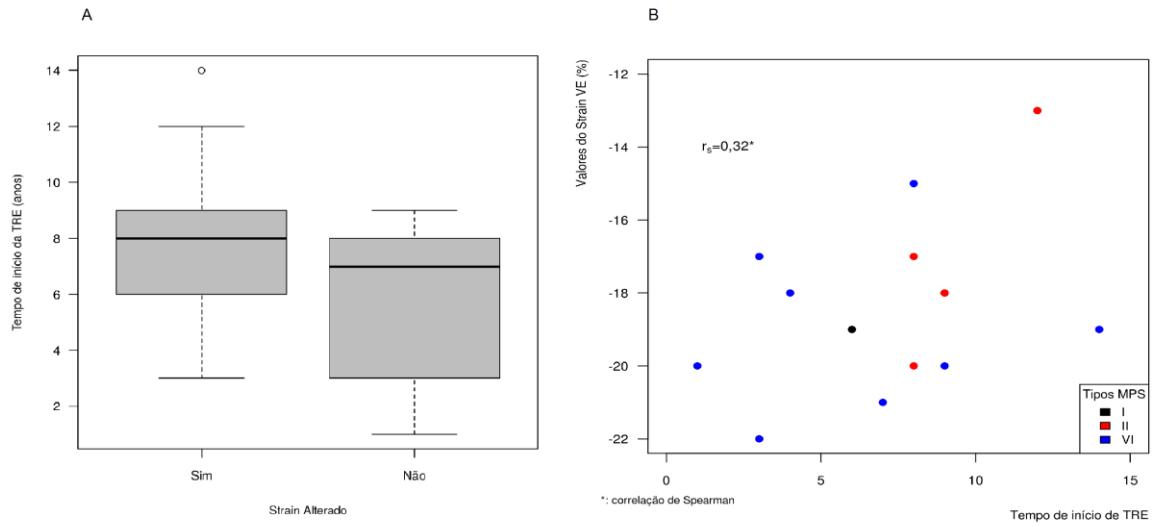
Legenda: IPM – Índice de performance miocárdica; VE – Ventrículo esquerdo; TRE – Terapia de reposição enzimática

6.2.9 Associação entre tempo de início da terapia de reposição enzimática e *strain* global longitudinal do ventrículo esquerdo

Pacientes que tiveram valores alterados do SGL do VE apresentaram início mais tardio da TRE (pacientes portadores de MPS tipos I, II e VI).

O trabalho demonstrou correlação positiva (r_s 0,320) entre tempo de início da TRE e os valores do SGL do VE como ilustra a Figura 6.

Figura 6 – Associação entre tempo de início da TRE e *strain* global longitudinal do VE



Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: A – Box-plot (*strain* qualitativo)

B – Correlograma (*strain* quantitativo)

7 DISCUSSÃO

A MPS é uma doença sistêmica que afeta diversos órgãos e sistemas do organismo. O comprometimento cardiovascular é frequente e importante causa de morbimortalidade (MUENZER, 2004).

7.1 LESÕES VALVARES

Alterações cardíacas podem ocorrer em indivíduos portadores de todos os tipos de MPS. Em concordância com a literatura, as alterações valvares foram as lesões cardíacas mais frequentes nos pacientes estudados, principalmente as lesões valvares esquerdas (LEAL et al., 2010; BRAUNLIN et al., 2011; BRANDS et al., 2013). Segundo Braunlin e Wrang, as lesões valvares esquerdas são mais prevalentes em pacientes portadores de MPS tipos I, II e VI, os principais tipos de MPS encontrados nessa série de casos (BRAUNLIN; WANG, 2016). Em 2010, Leal e colaboradores demonstraram associação entre pacientes que acumulam dermatan sulfato (MPS tipos I, II, VI e VII), glicosaminoglicano encontrado em grande concentração nas valvas cardíacas e a presença de disfunção mitral, disfunção aórtica e disfunção concomitante mitral e aórtica (LEAL et al., 2010). Tal estudo foi conduzido retrospectivamente em pacientes sem uso de TRE, visto que no período avaliado a instituição onde ele fora conduzido não dispunha ainda dessa terapia.

No presente estudo, foi demonstrada elevada prevalência de lesões valvares esquerdas, com predomínio da valva mitral. Quanto ao tipo de lesão, a mais frequente foi insuficiência mitral seguida por insuficiência aórtica. Apenas dois indivíduos apresentaram estenose mitral e nenhum apresentou quadro de estenose aórtica. Tal achado foi congruente com alguns trabalhos da literatura. Em 2010, estudo nacional retrospectivo com 28 pacientes pediátricos com MPS avaliou alterações cardíacas e a respectiva evolução. A média de tempo entre o primeiro e último exame foi 10,3 meses, com desvio padrão de 5,3 meses. Ao final do estudo foi notado que 93% dos pacientes avaliados tinham alterações ecocardiográficas. Na primeira avaliação, alterações na valva mitral estavam presentes em 82,1%, sendo que 21,4% tinham apenas espessamento valvar. Em relação às disfunções valvares, foram encontrados os seguintes resultados:

42,8% tinham insuficiência mitral e 7,2%, estenose mitral. Quanto à doença valvar aórtica, 46,4% apresentavam apenas espessamento valvar, 35,8% tinham insuficiência aórtica e nenhum apresentou estenose aórtica. Quanto à média de idade dos pacientes avaliados, a presente série de casos teve valor maior que a do estudo de Leal e colaboradores (13,9 x 9 anos). Dos 17 pacientes avaliados com dois ou mais exames, 14 (82%) apresentaram piora ecocardiográfica sendo que 71,4%, piora em lesões valvares (LEAL et al., 2010).

Uma coorte italiana avaliou 57 pacientes portadores de MPS tipos I, II, III, IV e VI, no período de 1984 a 2005. O ecocardiograma foi realizado na época do diagnóstico da doença e anualmente. A média de seguimento foi 4,6 anos (0,9 a 21,2 anos). A TRE foi utilizada em 9 pacientes e transplante de medula óssea em 7 pacientes. Alterações cardíacas foram encontradas em 59,6% dos pacientes, no primeiro exame (média de idade de 5 anos), e em 87,3% na última avaliação (média de idade de 10,7 anos). A lesão mais prevalente foi insuficiência mitral em 49,1% deles no primeiro exame e em 81,8%, na última avaliação, como no presente estudo. A insuficiência aórtica foi registrada em 35,1% dos pacientes no primeiro exame e em 56,4% dos pacientes no último exame, prevalência semelhante à encontrada nessa série de casos (FESSLOVÁ et al., 2009).

Em 2013, estudo holandês avaliou de forma prospectiva pacientes com MPS tipos I, II e VI antes e após um ano de uso da TRE e encontrou os seguintes resultados: antes do início da TRE, todos os 24 pacientes avaliados tinham algum grau de alteração valvar, desde espessamento valvar sem disfunção até alterações valvares funcionais, assim como neste estudo. A disfunção mais frequente, como a encontrada nessa série de casos, foi a insuficiência mitral, em 63% dos pacientes. Vale ressaltar que a média de idade do presente estudo foi maior que a do trabalho holandês (13,9 x 5,3 anos). Após início da TRE, ocorreu aumento da frequência de insuficiência valvar em 60% dos pacientes, com prevalência maior da lesão em valva mitral (BRANDS et al., 2013).

Tais estudos demonstraram que a despeito do uso da TRE, a doença valvar progride, sugerindo que, possivelmente, as valvas cardíacas sejam acessíveis de forma limitada à TRE, graças à própria estrutura valvar. Apesar das valvas possuírem microvasculatura, os miofibroblastos valvares são supridos pelo

oxigênio da superfície por difusão, o que dificulta o acesso da enzima ao interior da célula, visto que esta precisa ser endocitada via receptor específico (BRANDS et al., 2013).

Em 2014, estudo alemão avaliou de forma retrospectiva pacientes portadores de MPS tipo VI, antes e após pelo menos dois anos de uso da TRE, com o objetivo de estudar as alterações cardíacas provocadas pela MPS. Diferentemente dos dados alcançados nessa série de casos, o estudo alemão observou prevalência maior de insuficiência aórtica que insuficiência mitral. Foi notada também estabilização da doença valvar, mas ausência de melhora das lesões já estabelecidas após TRE. (KAMPMANN et al., 2014)

Estudo retrospectivo conduzido em Taiwan, com 28 pacientes portadores de MPS tipos I, II, IV e VI, também avaliou as características do comprometimento cardiológico na MPS antes e após um ano do início de TRE. Tal estudo registrou prevalência de 86% em lesões valvares, porém, notou maior frequência de estenose aórtica (68%), seguida por estenose mitral (64%), insuficiência mitral (57%) e insuficiência aórtica (46%), diferentemente do presente estudo, tanto quanto à valva mais frequentemente lesionada quanto ao tipo de disfunção. Os autores ponderaram essa diferença de resultados como sendo devido ao tamanho da amostra (28 pacientes) ou pelo fato de o estudo ter sido conduzido em população asiática e não caucasiana, como na maioria dos trabalhos disponíveis na literatura, e sugere novos estudos para elucidar essa temática. A média de idade deste trabalho foi de 16,2 anos (LIN et al., 2016).

As valvas tricúspide e pulmonar não demonstraram espessamento significativo ou disfunções patológicas, apenas escapes fisiológicos como demonstrado em alguns trabalhos (FESSLOVÁ et al., 2009; LEE et al., 2014). Ao contrário, Brands e colaboradores, em 2011, detectaram dois pacientes com insuficiência tricúspide e pulmonar, em uma população com 24 pacientes, todos portadores de MPS tipo VI e nenhum paciente estudado apresentou quadro de hipertensão pulmonar (BRANDS et al., 2013). Já Leal e colaboradores, em 2010, não encontrou espessamento nas valvas tricúspide ou pulmonar, apenas quadro de insuficiência significativa no contexto de hipertensão pulmonar. Não foram encontrados pacientes portadores de hipertensão pulmonar nessa série de casos.

Assim, em geral, a literatura mostra que as lesões valvares na MPS são frequentes, principalmente o acometimento valvar à esquerda. Costumam ser progressivas ou permanecem estabilizadas com o uso da TRE, possivelmente por questões vasculares da própria estrutura valvar, limitando o efeito da enzima nessas estruturas. Isso justifica o elevado percentual de pacientes com alterações valvares neste trabalho, a despeito do uso da TRE.

7.2 GEOMETRIA VENTRICULAR ESQUERDA

O estudo identificou dois pacientes com aumento de MVEI, ambos com MPS tipo II. Apenas dois pacientes apresentaram geometria ventricular esquerda normal e os demais apresentaram quadro de remodelamento concêntrico (75%), indicando possível estado anterior à hipertrofia cardíaca causada pela doença.

Em 2013, Brands e colaboradores estudaram os efeitos da TRE em 24 pacientes com MPS tipos I, II e VI e perceberam que 70% deles, que tinham aumento de massa ventricular esquerda (12 pacientes, ou seja, 50% dos pacientes estudados sendo que os pacientes dos tipos I e II tinham frequência maior de hipertrofia concêntrica e os do tipo VI tiveram maior frequência de hipertrofia excêntrica), apresentaram normalização da MVEI após pelo menos um ano desta terapêutica.

Lin e colaboradores estudaram pacientes com MPS tipos I, II, VI e VI que usaram TRE. Após um ano de terapia enzimática, foi notada redução estatisticamente significativa ($p < 0,01$) da MVEI em pacientes que iniciaram a TRE com idade inferior a 12 anos de idade. Tal efeito não foi evidente em pacientes que iniciaram a TRE após os 12 anos de idade (LIN et al., 2016).

Tais estudos sugerem que a TRE é capaz de reduzir a hipertrofia ventricular esquerda secundária da MPS por provável redução do acúmulo de GAG no músculo cardíaco, principalmente se iniciada precocemente. Como dos 16 pacientes avaliados nessa série de casos, 15 apresentaram MPS tipos I, II e VI (recebem TRE) e, destes 14, estavam em uso de TRE, possivelmente este dado tenha contribuído para o baixo percentual de pacientes com hipertrofia ventricular esquerda, sendo encontrada prevalência maior de remodelamento cardíaco concêntrico.

7.3 FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA

Apresentam-se os dois exames feitos na função indicada.

7.3.1 Ecocardiografia convencional

O advento de terapias específicas para MPS vem propiciando aumento da sobrevida de pacientes com MPS. Aprimorar os conhecimentos sobre a função miocárdica torna-se, então, algo importante nessa população (BRAUNLIN; WANG, 2016).

O estudo analisou a função sistólica ventricular esquerda por meio de duas variáveis: pelo Simpson e FE pelo método de Teichholz. Nenhum dos pacientes avaliados apresentou disfunção sistólica ventricular esquerda por algum desses parâmetros. Tal resultado foi consistente com outros trabalhos da literatura: Leal e colaboradores, em 2010, estudaram crianças com MPS sem uso da TRE e Lin e colaboradores, em 2016, estudaram pacientes com MPS tipos I, II, IV e VI, antes e após uso de TRE. Estudo holandês, em 2013, registrou redução da função sistólica ventricular esquerda em 3 (12,5%) de 24 pacientes estudados antes do início da TRE (MPS tipos I, II e VI). Após um ano de TRE, 2 pacientes normalizaram a função e apenas um manteve disfunção sistólica, aliás, o mesmo paciente que também manteve disfunção diastólica no mesmo estudo (LEAL et al., 2010; BRANDS et al., 2013; LIN et al., 2016).

Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo foi registrada em três pacientes (18,8%), sendo que nos três casos os pacientes apresentaram disfunção diastólica tipo alteração de relaxamento. Em 2010, Leal e colaboradores encontraram disfunção diastólica em 27% dos pacientes estudados. Convém ressaltar que a população estudada por Leal e colaboradores não fazia uso de TRE. Já em 2016, Lin e colaboradores encontraram melhora do quadro de disfunção diastólica com redução do percentual de 46% para 32%, após pelo menos um ano de início da TRE, em pacientes com MPS tipos I, II, VI e VI. Esse mesmo estudo registrou redução da massa ventricular esquerda após TRE, o que pode ter ajudado também na redução do percentual de pacientes com disfunção diastólica.

Outro dado avaliado para medida da função ventricular esquerda foi o IPM do VE, parâmetro que avalia globalmente as funções sistólica e diastólica ventriculares. Nessa série de casos, foram encontrados três pacientes com aumento desse índice. O estudo demonstrou associação positiva do IPM do VE e massa ventricular esquerda e tempo de início da TRE. Possivelmente, o retardo em iniciar a TRE propicia maior depósito de GAG no músculo cardíaco e consequente aumento de massa ventricular, contribuindo, assim, para ocorrência de disfunção global ventricular verificada pelo IPM. Na literatura não foram encontrados trabalhos que avaliaram esse dado em pacientes com MPS.

Estudo alemão avaliou esse índice em pacientes portadores da Doença de Fabry, um tipo de doença de depósito, como a MPS, caracterizada pela deficiência da galactosidase A e que afeta diversos órgãos e sistemas, como rins, cérebro e coração, por depósito dessa proteína nos tecidos. Pode causar hipertrofia cardíaca e isso ser causa fisiopatológica para disfunção sistólica e diastólica. Tal estudo concluiu que o IPM foi um bom marcador na avaliação de função cardíaca, visto que a piora da hipertrofia foi paralela à piora desse índice – associação positiva entre esses índices, como nessa série de casos – ao passo que a FE permaneceu normal em todos os pacientes avaliados (NIEMANN et al., 2011). Tal condição foi semelhante àquela encontrada no presente estudo, com associação positiva entre os valores de massa ventricular e o IPM do VE, a despeito de função sistólica ventricular esquerda normal em análise de ecocardiografia convencional.

7.3.2 *Strain* ventricular

A medida do *strain* miocárdico através do *speckle-tracking* pela ecocardiografia bidimensional vem sendo descrita na literatura como uma ferramenta acurada para a detecção de lesão subclínica cardíaca, tendo importância no diagnóstico e prognóstico de várias patologias do coração (ALMEIDA et al., 2013).

O estudo fez avaliação do SGL do VE e registrou que dos 16 pacientes avaliados, 56,2% apresentaram alteração nessa medida. Vale ressaltar que nenhum paciente estudado apresentou alteração nas medidas de função sistólica

ventricular esquerda pelos métodos convencionais de Simpson ou FE pelo Teichholz.

A literatura é escassa quanto à avaliação deste parâmetro em pacientes com MPS. Poucos estudos até o momento utilizaram a medida do *strain* miocárdico como parâmetro de função ventricular nessa população.

Em 2011, Harada e colaboradores descreveram caso de mulher com 49 anos portadora de MPS tipo I, antes e após 6 meses de uso de reposição enzimática com laronidase. Foi observado, no período, melhora no valor do SGL do VE (- 13,2 para - 17,4%), enquanto que a fração de ejeção medida pela ecocardiografia convencional não sofreu variação. Além disso, a paciente apresentou redução de massa ventricular esquerda (189 para 152g), redução da concentração de glicosaminoglicano na urina (75 para 38 mg/g de creatinina) e redução de hepatoesplenomegalia (avaliada por tomografia computadorizada) (HARADA et al., 2011).

Em 2014, Lee e colaboradores realizaram estudo experimental com camundongos modificados geneticamente com o modelo de cardiomiopatia associada à síndrome de Hunter (MPS tipo II), antes e após uso de TRE, e observaram melhora da função cardíaca pelas medidas de *strain* circunferencial e radial, no fim do período analisado (-9,44 para -12,41% e 16,91 para 28,91%, respectivamente) (LEE et al., 2014).

Em 2013, estudo canadense avaliou a função sistólica do ventrículo esquerdo, através da ecocardiografia convencional e através do *strain* miocárdico pelo *speckle tracking* bidimensional, em pacientes portadores da Doença de Fabry, doença multissistêmica de depósito (como a MPS) por deficiência da galactosidase A e que pode causar sequelas em diversos órgãos e sistemas, como rins, cérebro e coração, por depósito de proteína nos tecidos. Todos os 16 pacientes estudados estavam em uso de reposição enzimática por período superior a seis anos. Todos os pacientes apresentaram função sistólica ventricular esquerda normal através da medida da FE (média 63%), porém o estudo registrou média reduzida do valor do SGL do VE nessa população (-16%), sugerindo ser essa medida mais sensível à avaliação da função sistólica nesse grupo de doentes (SHANKS et al., 2013).

Este estudo verificou associação positiva entre medida do SGL do VE e massa ventricular esquerda e IPM do VE, única medida de função cardíaca convencional alterada nessa população. Além disso, o início tardio de TRE também mostrou associação positiva com valores do SGL do VE. Possivelmente, o início tardio da reposição enzimática pode ocasionar maior depósito de GAG e mais sequelas cardíacas e isso justificar esse achado de disfunção subclínica ao *strain*.

7.4 FUNÇÃO VENTRICULAR DIREITA

Apresentam-se os dois exames feitos na função indicada.

7.4.1 Ecocardiografia convencional

A literatura é escassa quanto à avaliação de função do VD na MPS. Há dados quanto à HP, aspecto não encontrado na população estudada, como relatado por Brands e colaboradores (2013). Já Leal e colaboradores, em 2010, dos 28 pacientes estudados, 10 apresentaram algum grau de HP, sendo que, destes, 8 tiveram diagnóstico de síndrome obstrutiva por apneia do sono documentada por polissonografia, quadro que pode ocorrer como seqüela da própria doença MPS.

O estudo avaliou três parâmetros de medida da função sistólica ventricular direita: TAPSE, FAC e velocidade da onda S' lateral do anel da valva tricúspide pelo Doppler tecidual. Não foram encontrados, na literatura, estudos que avaliassem esses parâmetros em pacientes com MPS. Os valores de TAPSE e da velocidade da onda S' foram normais em todos os pacientes. Apenas um paciente apresentou redução do FAC (32%) – paciente portador de MPS tipo II, com o pior quadro de função cardíaca.

Apenas três (18,8%) pacientes apresentaram disfunção diastólica tipo alteração do relaxamento e nenhum paciente apresentou alteração na medida do IPM do ventrículo direito.

7.4.2 *Strain* ventricular

Não foram encontrados trabalhos que avaliassem a medida do *strain* do VD em pacientes com MPS.

O presente estudo encontrou valores alterados do SGL do VD em quatro pacientes (25%), justamente naqueles que apresentaram os piores valores de SGL do VE. Nenhum paciente estudado apresentou disfunção valvar direita.

Os dados de função miocárdica direita, encontrados neste trabalho, demonstram que a função ventricular direita foi menos alterada que a função ventricular esquerda, podendo ser consequência da ausência de lesões valvares direitas e de hipertensão pulmonar nessa população, comprometendo menos a geometria ventricular dessa câmara.

7.5 ALTERAÇÕES CARDÍACAS E TIPOS DE MPS

O presente estudo demonstrou que pacientes portadores de MPS tipo II apresentaram alterações cardíacas mais significativas em relação aos demais tipos analisados, em congruência com alguns autores (RIGANTE; DEGNI, 2002; FESSLOVÁ et al., 2009). Outros trabalhos, ao contrário, demonstraram que pacientes portadores de MPS tipo VI apresentaram lesões cardíacas mais graves (BRANDS et al., 2013; LIN et al., 2016).

Esta variação nos achados pode ser justificada pelas inúmeras mutações envolvidas na patogênese da MPS, sendo que algumas predominam em certas áreas geográficas e grupos étnicos. A depender da mutação, as manifestações clínicas podem ser mais leves ou graves, conforme a produção endógena residual da enzima que degrada o glicosaminoglicano. Algumas mutações permitem produção residual enzimática capaz de amenizar o fenótipo da doença (LEAL, 2009).

Vale ressaltar que os pacientes com MPS tipo II dessa série de casos iniciaram mais tardiamente a TRE, podendo esse fator ter influenciado também nesse desfecho.

7.6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Por tratar-se de doença genética rara, os resultados encontrados se limitam a um pequeno número de pacientes portadores de MPS, não sendo possível contemplar todos os tipos descritos da patologia. Além disso, muitos residem no interior do estado e tem acompanhamento irregular no ambulatório da especialidade, contribuindo ainda mais para a redução do número de pacientes estudados.

Outro ponto limitante do estudo foi o fato de que a literatura utilizada como referência para o *strain* do ventrículo direito em crianças utilizou apenas uma marca de aparelho (*General Electric* - GE) para avaliação das medidas, sendo que o equipamento usado neste trabalho foi de outra marca. Já a literatura que aborda as medidas de ventrículo esquerdo utilizou outras marcas de equipamentos, inclusive *Philips*, e não notou diferença significativa entre os valores encontrados.

Muitos pacientes tinham deformidades torácicas importantes, por conta do próprio comprometimento da doença, o que conferiu maior dificuldade técnica durante a execução dos ecocardiogramas. Por tratar-se de coleta de dados primários e pelo fato de os exames terem sido realizados em período específico para o trabalho, em horário distinto da assistência do serviço de ecocardiograma, a pesquisadora pode buscar com tranquilidade a melhor janela ecocardiográfica de cada paciente, minimizando, assim, possíveis vieses de aferição.

8 CONCLUSÃO

O trabalho demonstrou alterações cardíacas significativas em pacientes com MPS, fundamentando a importância do acompanhamento cardiológico dessa população.

Todos os pacientes avaliados neste estudo apresentaram lesão valvar cardíaca esquerda, desde espessamento até disfunção. Pacientes portadores de MPS tipo II apresentaram alterações cardíacas mais significativas e aqueles que iniciaram TRE mais tardiamente tiveram piores valores de IPM e do SGL do VE. A maioria apresentou alteração na geometria ventricular esquerda, principalmente, alteração do tipo remodelamento concêntrico.

Nenhum paciente teve diagnóstico de disfunção sistólica ventricular esquerda pela ecocardiografia convencional, sendo que em 18,8% foi notado aumento do IPM do VE. Nove pacientes (56,2%) desta série de casos tiveram alteração no SGL do VE.

Este estudo utilizou novas ferramentas da ecocardiografia convencional (IPM, FAC, TAPSE, onda S' do anel tricuspídeo) e avançada (*strain*) na avaliação dos pacientes com MPS, doença sistêmica com comprometimento cardíaco progressivo. Foi demonstrado que tais técnicas podem refinar o seguimento cardiovascular desses doentes, possibilitando, assim, junto às técnicas convencionais tradicionais, melhorar o diagnóstico das sequelas cardíacas e antecipar possíveis intervenções.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, A. et al. Speckle-tracking pela ecocardiografia bidimensional - aplicações clínicas. **Revista brasileira ecocardiograma imagem cardiovascular**, São Paulo, v. 26, n. 1, p. 38–49, 2013.
- BARTKO, J. J. The intraclass correlation coefficient as a measure of reliability. **Psychological Reports**, v. 19, n. 1, p. 3–11, 1966. DOI: 10.2466/pr0.1966.19.1.3
- BAUMGARTNER, H. et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. **European Heart Journal**, v. 10, n. 3, p. 1-25, 2009. DOI: 10.1093/ejehocard/jep039
- BOY, R.; SCHWART, I. As doenças lisossômicas e tratamento das mucopolissacaridoses. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, Rio de Janeiro, v. 10, supl. 2, p. 61-72, 2011.
- BRANDS, M. M. M. G. et al.. Mucopolysaccharidosis: cardiologic features and effects of enzyme-replacement therapy in 24 children with MPS I, II and VI. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 36, n. 2, p. 227–234, 2013. DOI: 10.1007/s10545-011-9444z
- BRAUNLIN, E. A. et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 34, n. 6, p. 1183–1197, 2011. DOI: 10.1007/s10545-011-9359-8
- BRAUNLIN, E.; WANG, R. Cardiac Issues in adults with the mucopolysaccharidoses: current knowledge and emerging needs. **Heart**, v. 102, n. 16, p. 1257-62, 2016. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-309258
- BROEK, L. van den et al. Fatal coronary artery disease in an infant with severe mucopolysaccharidosis type I. **Pediatrics**, v. 127, n. 5, p. e1343–e1346, 2011. DOI: 10.1542/peds.2009-2047
- CABRERA, G. H. et al. Left ventricular aneurysm in an adult patient with mucopolysaccharidosis type I: comment on pathogenesis of a novel complication. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 106, n. 4, p. 470–473, 2012. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.06.001
- COELHO, J. C. et al. Selective screening of 10,000 high-risk brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. **European Journal of Pediatrics**, Berlin, v. 156, n. 8, p. 650–654, 1997.
- COSTA-MOTTA, F. M. et al. Genetic studies in a cluster of mucopolysaccharidosis type VI patients in Northeast Brazil. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 104, n. 4, p. 603-7, 2011. DOI: 10.106/ j.ymgme.2011.09.017

COSTA-MOTTA, F. M. et al. A community-based study of mucopolysaccharidosis type VI in Brazil: the Influence of Founder Effect, Endogamy and Consanguinity. **Human Heredity**, v. 77, n. 1–4, p. 189–96, 2014. DOI: 10.1159/000358404

ELKIRAM, O. et al. Tissue Doppler, strain, and strain rate measurements assessed by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in healthy newborns and infants. **Cardiology in the Young**, v. 24, n. 2, p. 201-11, 2014. DOI: 10.1017/s1047951112002284

FESSLOVÁ, V. et al. The natural course and the impact of therapies of cardiac involvement in the mucopolysaccharidoses. **Cardiology in the Young**, v. 19, n. 2, p. 170-8, 2009. DOI: 10.1017/s1047951109003576

GIUGLIANI, R. et al. Terapia de reposição enzimática para as mucopolissacaridoses I, II e VI: recomendações de um grupo de especialistas brasileiros. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 3, p. 271–277, 2010. DOI: 10.1590/S0104-42302010000300009

GRIMBERG, H. The first cardiac transplant experience in a patient with mucopolysaccharidosis. **Cardiovascular Pathology**, v. 21, n. 4. p. 358-60, 2012. DOI: 10.1016/j.carpath.2011.10.004

HARADA, H. et al. Laronidase replacement therapy improves myocardial function in mucopolysaccharidosis I. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 103, n. 3, p. 215-19, 2011. DOI: 10.1016/ j.ymgme.2011.03.016

HAYCOCK, G. B.; SCHWARTZ, G. J.; WISOTSKY, D. H. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 93, n. 1, p. 62–66, Jul. 1978.

KAMPMANN, C. et al. Mucopolysaccharidosis VI: cardiac involvement and the impact of enzyme replacement therapy. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 37, n. 2, p. 269-276, 2014. DOI: 10.1007/s10545-013-9649-4

KOESTENBERGER, M. et al. Transthoracic echocardiography for the evaluation of children and adolescents with suspected or confirmed pulmonary hypertension. expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, Endorsed by ISHLT and DGPK. **Heart**, v. 102, n. Suppl 2, p. p14-22, 2016. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-307200

LANG, R. M. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 28, n. 1, p. 1–39.e14, 2015. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003

LAURITSEN, J.; BRUUS, M. EpiData Entry. **A comprehensive tool for validated entry and documentation of data**, 2008.

LEAL, G. N. Estudo ecocardiográfico de pacientes pediátricos com mucopolissacaridoses. **Tese de Doutorado**. Universidade de São Paulo. 2009. DOI: 10.11606/D.5.2009.tde.08122009-172753

LEAL, G. N. et al. Echocardiographic study of paediatric patients with mucopolysaccharidosis. **Cardiology in the Young**, v. 20, n. 3, p. 254–261, 2010. DOI: 10.1017/S104795110999062X

LEAL, G. N. et al. Advantages of early replacement therapy for mucopolysaccharidosis type VI: echocardiographic follow-up of siblings. **Cardiology in the Young**, v. 24, n. 2, p. 229–35, 2014. DOI: 10.1017/S1047951113000152

LEAL, G. N. et al. Subclinical right ventricle systolic dysfunction in childhood-onset systemic lupus erythematosus: insights from two-dimensional speckle-tracking echocardiography. **Lupus**, v. 24, n. 6, p. 613–20, 2015. DOI: 10.1177/0961203314563135

LEE, S.-C. et al Improvement of cardiac function by short-term enzyme replacement therapy in a murine model of cardiomyopathy associated with Hunter syndrome evaluated by serial echocardiography with speckle tracking 2-D strain analysis. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 112, n. 3, p. 218-23, 2014. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.04.005

LEVY, P. T. Reference ranges of left ventricular strain measures by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in children: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 29, n. 3, p. 209-25. 2016. DOI: 10.1016/j.echo.2015.11.016

LEVY, P. T. et al. Normal ranges of right ventricular systolic and diastolic strain measures in children: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 27, n. 5, p. 549–60.e3, 2014. DOI: 10.1016/j.echo.2014.01.015

LIN, H.-Y. et al. Cardiac structure and function and effects of enzyme replacement therapy in patients with mucopolysaccharidoses I, II, IVA and VI. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 117, n. 4, p. 431-37, 2016. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.02.003

LOPEZ, L. et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the pediatric measurements writing group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 23, n. 5, p. 465-95, 2010. DOI: 10.1016/j.echo.2010.03.019.

MATHIAS JR, W. **Manual de ecocardiografia**, 4. ed. São Paulo: Manole, 2016.

MOHAN, U. R. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide disorders. **Acta Paediatrica**, Oslo, v. 91, n. 7, p. 799–804, 2002. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2002.tb03330.x

- MOON, T. J. et al. Left ventricular strain and strain rates are decreased in children with normal fractional shortening after exposure to anthracycline chemotherapy. **Cardiology in the Young**, v. 24, n. 5, p. 854–865, 2014. DOI: 10.1017/S1047951113001182.
- MUENZER, J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. **The Journal of Pediatrics**, v. 144, n. suplemento 5, p. 27-34, 2004. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.01.052
- NAGUEH, S. et al.. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography . **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 10, n. 2, p. 165-93, 2009. DOI: 10.1093/ejechocard/jep007
- NIEMANN, M. et al. Tei Index in Fabry Disease. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 24, n. 9, p. 1026-32, 2011. DOI: 10.1016/j.echo.2011.05.021
- PEREIRA, J.; PALAZZO, V.; GARBELINI, M. G. Evolução natural em uma paciente com mupolissacaridose tipo VI. **Revista de Neurociência**, São Paulo, v. 19, n. 3, p. 472-76, 2011.
- R DEVELOPMENT CORE TEAM. **R: A language and environment for statistical computing**. Vienna, 2011.
- RIGANTE, D.; DEGNI, G. Cardiac structural involvement in mucopolysacchharidoses. **Cardiology**, v. 98, n. 1-2, p. 18-20, 2002. DOI: 10.1159/000064674
- RUDSKI, L. et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 23, n. 7, p. 685-713, 2010. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010
- SAWAYA, H. et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. **Circulation: Cardiovascular Imaging**, v. 5, n. 5, p. 596–603, 2012. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973321
- SHANKS, M. et al. Systolic and diastolic function assessment in fabry disease patients using speckle-tracking imaging and comparison with conventional echocardiographic measurements. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 26, n. 12, p. 1407–1414, 2013. DOI: 10.1016/j.echo.2013.09.005
- Sluysmans T, Colan SD. Structural measurements and adjustment for growth. In: Lai WW, Cohen MS, Geva T, Mertens L, editors. **Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease**. Wiley-Blackwell, West Sussex, UK, 2009. Chapter 5

TORRENT-GUASP, F. Estructura y función del corazón. **Revista Española de Cardiología**, Madrid, v. 51, n. 2, p. 91–102, 1998.

ZOGHBI, W. A. et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and doppler echocardiography. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 16, n. 7, p. 777–802, 2003. DOI: 10.1016/S0894-7317(03)00335-3

- HIPERTENSÃO PULMONAR:

- PSAP: mmHg - PMAP: mmHg

- STRAIN:

SGL VE: SR VE:

SGL VD: SR VD:

- CONCLUSÃO:

APÊNDICE B – Ficha Clínica



Universidade Federal da Bahia

Instituto de Ciências da Saúde

Mestrado: Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas



Número: ____

Data: ____ / ____ / ____

DADOS GERAIS:

Nome: _____

Sexo: _____

Procedência (cidade): _____

DN: ____ / ____ / ____

Idade: ____ anos ____ meses

Peso: ____ Kg

Altura: ____ m

SC: _____

MPS: Data do diagnóstico: ____ / ____ / ____

Tipo MPS: ____

TRE: ____ Sim → Início: ____ / ____ / ____

____ Não

SINTOMAS: Classe funcional NYHA: ____

Dispneia: () Sim () Não

Se Sim: () Leve () Moderada () Grave

MEDICAÇÕES CARDIOVASCULARES: () Sim _____ () Não

EXAME FÍSICO: PA: ____ x ____ (____) mmHg MSD FC: ____ bpm FR: ____ ipm Sat O2 AA: ____ %

____ EG, ____ corado, hidratado, ____ cianótico, ____ (eu)pnéico

AR: ____ MVBD e sem RA

____ alterado: ____

ACV: Bulhas ____ rítmicas em 2 tempos / ____ arrítmicas: ____

Bulhas ____ normofonéticas / ____ alteração de fonese: ____

Sopros: ____ SEM

____ COM: ____

ABD: ____ plano, flácido, sem VMG, RHA+

____ alterado: ____

EXTS: ____ TEC < 3 segs, sem edema, pulsos + e simétricos nos 4 membros

____ alterado: ____

SN: ____ Vigil e orientado ____ alterado: ____

APÊNDICE C – TCLE Responsável



PÓS GRADUAÇÃO PROCESSOS INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS

Instituto de Ciências da Saúde

Universidade Federal da Bahia



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(No caso do responsável pelo menor)

O menor _____, sob sua responsabilidade, está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa **“PERFIL ECOCARDIOGRÁFICO CONVENCIONAL E POR STRAIN EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE NA BAHIA-BRASIL”**. Nesta pesquisa, pretendemos avaliar as alterações ecocardiográficas (**exame realizado para avaliação do coração**) nos pacientes pediátricos com mucopolissacaridose. O motivo que nos leva a pesquisar esse assunto é que a mucopolissacaridose pode afetar o coração e isso prejudicar a qualidade de vida do paciente. O ecocardiograma é um tipo de exame que pode evidenciar essas alterações cardíacas antes do paciente perceber sintoma cardiovascular permitindo melhor seguimento cardiológico dos pacientes com mucopolissacaridose. Para esta pesquisa adotaremos o seguinte procedimento: em data pré agendada o paciente será submetido a avaliação clínica cardíaca no ambulatório de cardiologia pediátrica no Ambulatório Magalhães Neto do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) da Universidade Federal da Bahia (UFBA) e realizará ecocardiograma transtorácico (**exame que utiliza um aparelho com gel que é colocado sobre o tórax do paciente. Este aparelho produzirá imagens do coração e estas imagens serão estudadas para avaliar presença ou não de alguma doença no coração do paciente. O exame não causa dor.**) Estas avaliações já fazem parte da rotina de seguimento anual dos pacientes pediátricos com mucopolissacaridose seguidos no Serviço de Genética do HUPES. Para participar desta pesquisa, o menor sob sua responsabilidade não terá nenhum custo adicional (**já que é rotina a avaliação cardiológica no Serviço**), nem receberá qualquer vantagem financeira. Ele será esclarecido (a) em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Você, como responsável pelo menor, poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação dele a qualquer momento. A participação dele é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido (a) pelo pesquisador que irá tratar a identidade do menor com padrões profissionais de sigilo. O menor não será identificado em nenhuma publicação. Esta pesquisa apresenta risco mínimo ao paciente: desconforto durante a realização do **ecocardiograma por causa da posição na maca (uma das posições utilizadas para a realização do exame é deitar-se de lado na maca. Alguns pacientes sentem incômodo nesta posição por alterações ósseas na coluna causadas pela própria doença, a mucopolissacaridose).** Caso isso ocorra, o exame será realizado em **posição mais confortável para o paciente.** Os resultados estarão à sua disposição quando finalizados. **Se identificado algum problema cardíaco o paciente continuará seguimento com equipe do ambulatório de cardiologia pediátrica do HUPES.** O nome ou o material que indique a participação do menor não será liberado sem a sua permissão. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável, por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável e a outra será fornecida ao senhor.

Eu, _____, portador (a) do documento de Identidade _____, responsável pelo menor _____, fui informado (a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara e detalhada e esclareci

minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar a decisão do menor sob minha responsabilidade de participar, se assim o desejar. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas. No entanto, caso apresente outras dúvidas, em qualquer momento da pesquisa, você pode contatar a responsável Mirela Frederico de Almeida Andrade (71) 99197-8139 ou por e-mail mirelafrederico@gmail.com ou o Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas no Instituto de Ciências da Saúde / Universidade Federal da Bahia, Av. Reitor Miguel Calmon s/n - Vale do Canela, CEP 40.110-100, Salvador, Bahia, Brasil Tel.: (71) 3283-8959, Fax: (71) 3283-8894, E-mail - ppgorgsistem@ufba.br

Salvador, ____ de _____ de 20__.

Assinatura do (a) Responsável

Assinatura do (a) Pesquisador (a)

Em caso de desistência do menor, sob minha responsabilidade, em permanecer na pesquisa, autorizo que os dados já coletados referentes a resultados de exames, questionários respondidos, etc, ainda sejam utilizados na pesquisa, com os mesmos propósitos já apresentados neste TCLE.

Nome

Assinatura do Responsável

Data

APÊNDICE D – Termo de Assentimento



PÓS GRADUAÇÃO PROCESSOS INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS

Instituto de Ciências da Saúde
Universidade Federal da Bahia



TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Anuência do participante da pesquisa, criança, adolescente ou legalmente incapaz)

Você está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa **“PERFIL ECOCARDIOGRÁFICO CONVENCIONAL E POR STRAIN EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE NA BAHIA-BRASIL”**. Nesta pesquisa pretendemos avaliar as alterações ecocardiográficas (**exame realizado para avaliação do coração**) nas crianças com **mucopolissacaridose**. O motivo que nos leva a estudar esse assunto é que a mucopolissacaridose pode afetar o coração e isso prejudicar **as atividades do paciente**. O ecocardiograma é um tipo de exame que pode evidenciar essas **alterações do coração** antes do paciente perceber **sintoma de doença do coração** permitindo melhor **acompanhamento médico** dos pacientes com mucopolissacaridose. Para esta pesquisa adotaremos **as seguintes etapas**: em data pré agendada o paciente será submetido a avaliação clínica do **coração** no ambulatório de cardiologia pediátrica no Ambulatório Magalhães Neto do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) da Universidade Federal da Bahia (UFBA) e realizará ecocardiograma transtorácico (**exame que utiliza um aparelho com gel que é colocado sobre o tórax do paciente. Este aparelho produzirá imagens do coração e estas imagens serão estudadas para avaliar presença ou não de alguma doença no coração do paciente. O exame não causa dor.**) Estas avaliações já fazem parte da rotina de seguimento anual dos pacientes pediátricos com mucopolissacaridose seguidos no Serviço de Genética do HUPES. Para participar desta pesquisa, o responsável por você deverá autorizar e assinar um **documento. Você e sua família não terão nenhum custo (já que é rotina a avaliação cardiológica no Serviço)**, nem receberão qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido (a) em qualquer **dúvida** e estará livre para participar ou **não da pesquisa**. O responsável por você **poderá suspender a autorização** e interromper a sua participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer **mudança** na forma em que é atendido (a) pelo pesquisador que irá tratar **o seu nome com sigilo**. Você não será identificado em nenhuma publicação. Esta pesquisa apresenta risco mínimo ao paciente: desconforto durante a realização do **ecocardiograma por causa da posição na maca (uma das posições utilizadas para a realização do exame é deitar-se de lado na maca. Alguns pacientes sentem incômodo nesta posição por alterações nos ossos da coluna causadas pela própria doença, a mucopolissacaridose).** Caso isso ocorra, o exame será realizado em **posição mais confortável para o paciente**. Os resultados estarão à sua disposição quando finalizados. **Se identificado algum problema cardíaco o paciente continuará seguimento com equipe do ambulatório de cardiologia pediátrica do HUPES.** Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a permissão do responsável por você. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão **guardados** com o pesquisador responsável por um período de 5 anos, e após esse tempo serão destruídos. Este **documento** encontra-se impresso em duas vias originais: sendo que uma será **guardada** pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida a você. Os pesquisadores tratarão **o seu nome com sigilo**, atendendo **as leis do Brasil** (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os **fins de pesquisa**.

Eu, _____, portador (a) do documento de Identidade _____ (se já tiver documento), fui informado (a) dos objetivos da presente pesquisa, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações, e o meu responsável poderá modificar a decisão de participar se assim o desejar. Tendo o consentimento do meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar dessa pesquisa. Recebi o termo de assentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Salvador, ____ de _____ de 20____.

Assinatura do (a) menor

Assinatura do Pesquisador

APÊNDICE E – TCLE Adulto



PÓS-GRADUAÇÃO PROCESSOS INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS

Instituto de Ciências da Saúde

Universidade Federal da Bahia



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, estou sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa **“PERFIL ECOCARDIOGRÁFICO CONVENCIONAL E POR STRAIN EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE NA BAHIA-BRASIL”**. Nesta pesquisa, pretendemos avaliar as alterações ecocardiográficas (**exame realizado para avaliação do coração**) nos pacientes pediátricos com mucopolissacaridose. O motivo que nos leva a pesquisar esse assunto é que a mucopolissacaridose pode afetar o coração e isso prejudicar a qualidade de vida do paciente. O ecocardiograma é um tipo de exame que pode evidenciar essas alterações cardíacas antes do paciente perceber sintoma cardiovascular permitindo melhor seguimento cardiológico dos pacientes com mucopolissacaridose. Para esta pesquisa adotaremos o seguinte procedimento: em data pré agendada o paciente será submetido a avaliação clínica cardíaca no ambulatório de cardiologia pediátrica no Ambulatório Magalhães Neto do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) da Universidade Federal da Bahia (UFBA) e realizará ecocardiograma transtorácico (**exame que utiliza um aparelho com gel que é colocado sobre o tórax do paciente. Este aparelho produzirá imagens do coração e estas imagens serão estudadas para avaliar presença ou não de alguma doença no coração do paciente. O exame não causa dor.**) Estas avaliações já fazem parte da rotina de seguimento anual dos pacientes pediátricos com mucopolissacaridose seguidos no Serviço de Genética do HUPES. Para participar desta pesquisa, você não terá nenhum custo adicional (**já que é rotina a avaliação cardiológica no Serviço**), nem receberá qualquer vantagem financeira. Será esclarecido (a) em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Você poderá retirar seu consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento. A participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido (a) pelo pesquisador que irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Você não será identificado em nenhuma publicação. Esta pesquisa apresenta risco mínimo ao paciente: desconforto durante a realização do ecocardiograma por causa da posição na maca (**uma das posições utilizadas para a realização do exame é deitar-se de lado na maca. Alguns pacientes sentem incômodo nesta posição por alterações ósseas na coluna causadas pela própria doença, a mucopolissacaridose**). Caso isso ocorra, o exame será realizado em posição mais confortável para o paciente. Os resultados estarão à sua disposição quando finalizados. **Se identificado algum problema cardíaco o paciente continuará seguimento com equipe do ambulatório de cardiologia pediátrica do HUPES.** O nome ou o material que indique a participação não será liberado sem a sua permissão. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável, por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável e a outra será fornecida ao senhor.

Eu, _____, portador (a) do documento de Identidade _____, fui informado (a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar a minha decisão. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas. No entanto, caso apresente outras dúvidas, em qualquer momento da pesquisa, você pode contatar a responsável:

Mirela Frederico de Almeida Andrade (71) 99197-8139 ou por e-mail mirelafrederico@gmail.com ou o Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas no Instituto de Ciências da Saúde / Universidade Federal da Bahia, Av. Reitor Miguel Calmon s/n - Vale do Canela, CEP 40.110-100, Salvador, Bahia, Brasil
Tel.: (71) 3283-8959, Fax: (71) 3283-8894, E-mail - ppgorgsistem@ufba.br

Salvador, ____ de _____ de 20__.

Assinatura do Paciente

Assinatura do (a) Pesquisador (a)

Em caso de desistência em permanecer na pesquisa, autorizo que os dados já coletados referentes a resultados de exames, questionários respondidos, etc, ainda sejam utilizados na pesquisa, com os mesmos propósitos já apresentados neste TCLE.

Nome

Assinatura

Data

ANEXO – Parecer Consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação Ecocardiográfica Convencional e por Strain em Pacientes Pediátricos com Mucopolissacaridose

Pesquisador: MIRELA FREDERICO DE ALMEIDA ANDRADE

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 48505415.0.0000.5662

Instituição Proponente:

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.306.509

Apresentação do Projeto:

As mucopolissacaridoses (MPS) são doenças genéticas raras e fazem parte do grupo de patologias que compõem os Erros Inatos do Metabolismo (EIM). Os GAG compõem a membrana celular e a matriz extracelular e são encontrados em vários tecidos e órgãos. Quando não metabolizados formam acúmulos intra e extracelulares gerando múltiplas disfunções de órgãos e sistemas. O quadro clínico é multissistêmico, variável e progressivo. Os pacientes podem apresentar fácies grotesca, hepatoesplenomegalia, comprometimento pômbero-estatural, alterações oculares, respiratórias, ósseas, neurológicas e cardiopulmonares, sendo essas as principais causa de óbito. A doença cardiovascular na MPS é progressiva e limita a qualidade de vida do doente. As principais alterações cardiovasculares são lesões valvares, hipertrofia miocárdica, comprometimento coronariano e de outros vasos, hipertensão pulmonar, distúrbios de ritmo cardíaco, disfunções sistólica e diastólica. Assim, diante da limitação física causada pela

Endereço: Miguel Calmon

Bairro: Vale do Canela

UF: BA

Município: SALVADOR

CEP: 40.110-902

Telefone: (71)3283-8951

E-mail: cep.ics@outlook.com

Continuação do Parecer: 1.306.509

doença cardíaca no paciente com MPS e essa ser a principal causa de óbito nessa população, da aparente estabilização da doença cardíaca quando o tratamento específico para MPS é iniciado precocemente e da escassez de estudos que avaliem este tema no paciente pediátrico torna-se relevante o aprofundamento no conhecimento sobre a doença cardiovascular nessa população para que novas abordagens de seguimento cardiológico possam ser traçadas a fim de melhorar a qualidade de vida desses doentes. O presente estudo visa avaliar aspectos ecocardiográficos em pacientes pediátricos com MPS através de técnicas convencionais da ecocardiografia transtorácica e da análise do strain.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO GERAL: Descrever alterações ao ecocardiograma convencional e por análise do strain através do STE em pacientes pediátricos portadores de MPS.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 1) Descrever características sociais, demográficas gerais e clínicas – do ponto de vista cardiovascular para contextualização da população estudada.
- 2) Comparar alterações ecocardiográficas entre pacientes com tipos distintos de MPS.
 - Alterações anatômicas: ecocardiograma convencional.
 - Avaliação de hipertensão pulmonar
 - Função cardíaca: análise do strain e medidas da ecocardiografia convencional.
- 3) Determinar frequência de disfunção cardíaca subclínica por meio da deformação miocárdica (strain).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora descreve sua pesquisa como de risco mínimo, uma vez que os exames ecográficos já fazem parte da rotina de acompanhamento do paciente com MPS, embora possa causar desconforto em relação ao posicionamento do mesmo por conta da própria doença. Como benefícios, descreve a

Endereço: Miguel Calmon

Bairro: Vale do Canela

UF: BA

Município: SALVADOR

CEP: 40.110-902

Telefone: (71)3283-8951

E-mail: cep.ics@outlook.com

Continuação do Parecer: 1.306.509

possibilidade de detecção precoce de alterações cardíacas nesses indivíduos. Para a população, descreve que o benefício será o aprofundamento no conhecimento sobre a doença cardiovascular na MPS, aperfeiçoando, assim, estratégias para acompanhamento cardiovascular nesses pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

As avaliações serão realizadas com todos os pacientes pediátricos matriculados no Serviço de Serviço de Genética do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Os exames serão realizados no setor de Ecocardiografia do HUPES– UFBA.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta os termos necessários.

Recomendações:

Ainda não se encontra descrito no projeto os possíveis desfechos da pesquisa. Rever.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Baseados nas considerações anteriores, os pesquisadores:

- 1) Ajustaram a equipe de pesquisa em todos os documentos;
- 2) Os termos de consentimento e de assentimento foram melhor adequados à população alvo em relação à linguagem;
- 3) Removeu-se a possibilidade de danos provenientes da pesquisa, excluindo-se também a possibilidade de indenizações;
- 4) Está claro que os pacientes não possuirão custos adicionais para realizar as avaliações.

Considerações Finais a critério do CEP:

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12 em substituição à Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d). O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito

Endereço: Miguel Calmon

Bairro: Vale do Canela

UF: BA

Município: SALVADOR

CEP: 40.110-902

Telefone: (71)3283-8951

E-mail: cep.ics@outlook.com

Continuação do Parecer: 1.306.509

participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata. O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA junto com seu posicionamento. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em 01/05/2016 e ao término do estudo. Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Ciências da Saúde/UFBA, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_564794.pdf	05/10/2015 09:55:24		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_Assentimento_pos_pendencia.doc	05/10/2015 09:55:01	Julia de Souza Pinto Valente	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_menor_pos_pendencia.doc	05/10/2015 09:53:06	Julia de Souza Pinto Valente	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_pos_pendencia.docx	05/10/2015 09:52:44	Julia de Souza Pinto Valente	Aceito
Outros	Carta_resposta_CEP.docx	05/10/2015 09:52:25	Julia de Souza Pinto Valente	Aceito
Outros	Ficha CLÍNICA.docx	14/08/2015 11:06:20		Aceito
Outros	EQUIPE 2.pdf	14/08/2015 11:05:49		Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto mirela.pdf	09/08/2015 17:09:36		Aceito
Outros	Ficha ECO MPS.pdf	06/08/2015 09:37:48		Aceito
Outros	carta ao coordenador0001.pdf	06/08/2015		Aceito

Endereço: Miguel Calmon

Bairro: Vale do Canela

CEP: 40.110-902

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-8951

E-mail: cep.ics@outlook.com



INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE - UFBA



Continuação do Parecer: 1.306.509

Outros	carta ao coordenador0001.pdf	09:36:19		Aceito
Outros	confidencialidade0001.pdf	06/08/2015 09:36:04		Aceito
Outros	responsabilidade0001.pdf	06/08/2015 09:35:33		Aceito
Outros	anuencia0001.pdf	06/08/2015 09:34:55		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 03 de Novembro de 2015

Assinado por:
ANA PAULA CORONA
(Coordenador)

Endereço: Miguel Calmon

Bairro: Vale do Canela

UF: BA

Município: SALVADOR

CEP: 40.110-902

Telefone: (71)3283-8951

E-mail: cep.ics@outlook.com