



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS DA SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS MÉDICAS
CURSO DE MEDICINA**

**ISABELA CATARINA PESSOA DE MELO
ISADORA SOUZA PAULA**

**AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DE PACIENTES COM
MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO IVA ANTES E 6 MESES APÓS
TRE**

MONOGRAFIA

CAMPINA GRANDE

2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS DA SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS MÉDICAS
CURSO DE MEDICINA

ISABELA CATARINA PESSOA DE MELO

ISADORA SOUZA PAULA

AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DE PACIENTES COM
MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO IVA SOB TERAPIA DE
REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS) da Universidade Federal de Campina Grande, campus Campina Grande, como requisito parcial à obtenção do título de médico.

Orientadora: Profa. Dra. Paula
Frassinetti Vasconcelos de Medeiros.

CAMPINA GRANDE

2016

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

M528a

Melo, Isabela Catarina Pessoa de.

Avaliação ecocardiográfica de pacientes com Mucopolissacaridose tipo IVA sob terapia de reposição enzimática / Isabela Catarina Pessoa de Melo, Isadora Souza Paula. – Campina Grande, 2016.

59f.; gráf.; il.; tab.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, Curso de Medicina, Campina Grande, 2016.

Orientadora: Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros, Dra.

1.Doença de depósito lisossomal. 2.MPS IVA. 3.Alterações valvares. I.Paula, Isadora Souza. II.Título.

BSHUAC/CCBS/UFCG

CDU 616.126.32

Isabela Catarina Pessoa de Melo

Isadora Souza Paula

**AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DE PACIENTES COM
MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO IVA SOB TRE**

Data: 20 de maio de 2016

BANCA EXAMINADORA

Professor orientador: Dr^a. Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros
Instituição: Universidade Federal de Campina Grande

Professor convidado 1: Ms. Cátia Sueli de Sousa Eufrazino
Instituição: Universidade Federal de Campina Grande

Professor convidado 2: Esp. Alex Barbosa
Instituição: Universidade Federal de Campina Grande

Professor suplente: Ms. Mônica Cavalcanti Trindade
Instituição: Universidade Federal de Campina Grande

DEDICATÓRIA

**“Bendize, ó minha alma, ao Senhor,
e não te esqueças de nenhum de seus benefícios.”**

Salmo 103.2

AGRADECIMENTOS

“Ao Senhor Jesus por ser a minha maior motivação para a realização deste curso, proporcionando-me alegria e satisfação mesmo em meio a quaisquer dificuldades. À professora Paula Frassinetti que gentilmente aceitou nos orientar, nossa gratidão pela paciência, dedicação, humildade e amor por tudo que faz, isso tem nos inspirado nesta jornada acadêmica. Aos meus pais que incansavelmente acreditaram e investiram em mim com seus exemplos e amor, dando-me o apoio necessário para que alcançasse êxito na finalização de mais uma etapa da minha trajetória. Aos meus irmãos Rodrigo, Bruna e Leonardo pela torcida e pelo companheirismo de sempre. À Thiago Oliveira pelas opiniões e orientações fundamentais para aperfeiçoamento deste trabalho e, sobretudo, pela amizade. À Mayara, pela colaboração através da sua personalidade pesquisadora. Aos amigos, em especial Renata, que tanto ajudaram com suas palavras encorajadoras e atitudes cordiais. Aos pacientes e suas famílias que não deixam as dificuldades apagarem seus semblantes esperançosos. A toda equipe da TRE do HUAC, em especial Enfermeira Lúcia, pela cooperatividade e disponibilidade em ajudar. ”

Isadora Souza Paula

“Ao meu Deus, autor da minha fé, que até o último minuto dessa jornada cumpriu Sua palavra “renovando minhas forças e me fazendo subir com asas como águia” (Is 40:31). A Ele toda honra e glória, para sempre! À minha família, meu porto-seguro e principais incentivadores. Sem vocês não chegaria até aqui; ao meu noivo Ítalo, pelo amor e apoio constantes. À dra. Paula por toda paciência e disponibilidade em ensinar e nos fazer enxergar nela um referencial de profissional a ser seguido. À Isadora, minha companheira de luta, por ter me mostrado o amor de Jesus em cada pequena ação; À Mayara e Thiago por toda contribuição e empenho. A todos os pacientes que de forma tão simples nos ensinaram tanto. ”

Isabela Catarina Pessoa de Melo

RESUMO

Introdução: A Mucopolissacaridose IVA (MPSIVA), ou síndrome de Morquio A, é uma doença autossômica recessiva causada por uma deficiência enzimática que leva ao acúmulo progressivo de condroitina 6-sulfato e queratan sulfato nos diversos órgãos e sistemas, incluindo-se o aparelho cardiovascular. A Terapia de Reposição Enzimática (TRE) para MPSIVA foi aprovada pelo FDA (USA), EMEA (Europa) apenas em 2014 e posteriormente pela Anvisa (Brasil), o que justifica o limitado conhecimento sobre seu efeito na evolução do comprometimento cardiovascular nessa mucopolissacaridose. Apesar de a MPSIVA ser uma doença rara, sua frequência na Paraíba é uma das mais elevadas do Brasil, o que oferece uma condição especial para pesquisas sobre a doença. **Objetivo:** Descrever as alterações ecocardiográficas em pacientes com MPSIVA, antes e após 6 meses da TRE. **Métodos:** Estudo prospectivo, descritivo e observacional, envolvendo 10 pacientes, com mediana de idade 29,2 anos (variando de 17 a 37 anos, DP± 7,15 anos). Destes, 7 pacientes (70%) eram do sexo masculino e 3 pacientes (30%) do sexo feminino com diagnóstico clínico e laboratorial de MPS IVA, avaliados por um único especialista habilitado em ecocardiografia. **Resultados:** Antes da TRE, 90% dos pacientes apresentaram alguma alteração ecocardiográfica, 60% deles apresentando alteração valvar, sendo regurgitação e espessamento os achados mais frequentes, ambos em 50%, além de disfunção diastólica leve em 50%. As valvas mais acometidas foram tricúspide e aorta (ambas em 30% dos pacientes). Foram observados ainda presença de pressão da artéria pulmonar no limite superior (PSAP:35mmHg) em 1 paciente (10%) e aorta abdominal dilatada em 1 paciente (10%). Após a TRE, houve redução no refluxo tricúspide em 1 paciente (10%), melhora da fração de ejeção (FE) em 1 paciente (10%) e diminuição da FE também em 1 paciente, ambas as variações dentro da normalidade, além do desaparecimento dos achados prévios de PSAP no limite superior e de aorta abdominal dilatada. No entanto houve aparecimento de disfunção diastólica leve em 1 paciente (10%). Nos dados objetivos do ecocardiograma, as únicas variáveis que apresentaram diferença estatisticamente significativa comparando-se antes e após 6 meses de TRE foram: aumento no átrio esquerdo (média= 25,50; p= 0,01) e aumento na relação E/E' (média= 9,78; p= 0,05). **Conclusão:** Na análise ecocardiográfica de pacientes com MPSIVA após 6 meses de TRE foi possível observar uma progressão do acometimento cardiovascular em geral, entretanto a melhora da FE pode apontar para atuação positiva da TRE, enquanto que a melhora do refluxo tricúspide e a ausência de aorta dilatada no seguimento do exame pode indicar uma variação intraobservador. Portanto, outros estudos são necessários para que se possa concluir se o ritmo de progressão da doença no sistema cardiovascular em pacientes sob TRE é diferente daquele da história natural da doença.

Palavras-chave: Doença de depósito lisossomal, MPS IVA, alterações valvares

ABSTRACT

Introduction: Mucopolysaccharidosis IVA (MPSIVA) or Morquio A syndrome is an autosomal recessive disease caused by an enzyme deficiency that leads to the progressive accumulation of chondroitin-6-sulfate and keratan sulfate in various organs and systems, including the cardiovascular system. The Enzyme Replacement Therapy (ERT) to MPSIVA was approved by the FDA (USA), EMEA (Europe) only in 2014 and later by Anvisa (Brazil), which explains the limited knowledge about its effect on the development of cardiovascular compromise in that mucopolysaccharidosis. Although MPSIVA is a rare disease, its frequency in Paraíba is one of the highest in Brazil, which offers a special condition for research on the disease. **Objective:** To describe the echocardiographic changes in patients with MPSIVA before and after 6 months of ERT. **Methods:** a prospective, descriptive and observational study involving 10 patients, median age 29.2 years (range 17-37 years, SD \pm 7.15 years). Of these, 7 patients (70%) were male and 3 patients (30%) women with clinical and laboratory diagnosis of MPS IVA, analyzed by a single specialist qualified in echocardiography. **Results:** Before ERT, 90% of patients had some echocardiographic abnormalities, 60% of them presenting valve change, regurgitation and thickening was the most frequent findings, both at 50%, and mild diastolic dysfunction in 50%. The most affected valves were tricuspid and aortic (both in 30% of patients). It was observed the presence of pulmonary artery pressure at the upper limit (PSAP: 35 mmHg) in 1 patient (10%) and dilated abdominal aorta in 1 patient (10%). After ERT, a reduction in tricuspid regurgitation in 1 patient (10%), improved ejection fraction (EF) in 1 patient (10%), and reduced EF in 1 patient, both variations within the normal range, besides there was disappearance of the previous findings of PSAP at the upper limit and dilated abdominal aorta. However, there was a new occurrence of diastolic dysfunction in 1 patient (10%). The objectives of the echocardiogram data, the only variables that showed statistically significant difference comparing before and after 6 months of ERT were: an increase in the left atrium (mean = 25.50; $p = 0.01$) and increased E / E '(mean = 9.78; $p = 0.05$). **Conclusion:** In echocardiographic analysis of patients with MPSIVA after 6 months of ERT was observed progression of cardiovascular involvement in general, however the improvement of FE can point to positive performance of ERT, while the improvement in tricuspid regurgitation and the absence of aortic dilated in examining the follow-up may indicate an intraobserver variation. Therefore, it is necessary further studies for it to conclude that the rate of disease progression in the cardiovascular system in patients under ERT is different from that of the natural history of the disease.

Keywords: lysosomal storage disease, MPS IVA, valvular changes

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1 - Características de todas as MPS com relação ao tipo, incidência, idade de diagnóstico, expectativa de vida e perfil bioquímico e enzimático.....	13
Tabela 2 - Dados antropométricos em função da média, mediana e desvio padrão.....	27
Tabela 3 - Descrição dos achados ecocardiográficos antes e depois da TRE.....	28
Tabela 4 - Parâmetros numéricos do ecocardiograma antes e depois da TRE.....	31
Tabela 4 - Parâmetros numéricos do ecocardiograma antes e depois da TRE.....	32
Tabela 5 - Comparação de média, desvio padrão e mediana dos parâmetros numéricos ecocardiográficos antes e depois do tratamento.....	33
Tabela 5 - Comparação de média, desvio padrão e mediana dos parâmetros numéricos ecocardiográficos antes e depois do tratamento.....	34

LISTA DE GRAFICOS E FIGURAS

Gráfico 1- Aumento de AE após a TRE em função do gênero masculino	31
Figura 1- Estudos sobre o sistema cardiovascular em MPS IV ou IVA.....	22

ABREVIATURAS E SIGLAS

AE - Átrio esquerdo

AO - Diâmetro da raiz da aorta

AR - herança autossômica recessiva

CAAE – Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

CEP – Comitê de Ética e Pesquisa

DDVE- Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo

DSVE - Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo

E/A - Relação E/A

E/E' - Relação E/E': A razão entre a velocidade diastólica E do fluxo mitral e a velocidade diastólica e' do anel mitral (relação E/e') é o melhor índice não invasivo para detectar elevação aguda da pressão de enchimento do VE.

EDPPVE - Espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo

EDSIV - Espessura diastólica do septo interventricular

ERPVE - Espessura relativa das paredes do ventrículo esquerdo

FE - Fração de ejeção sistólica

FS - Percentual de encurtamento da cavidade

GAGs – Glicosaminoglicanos

HUAC – Hospital Universitário Alcides Carneiro

HXR – herança ligada ao X

M/SC - Relação Massa/superfície corporal

MPS – Mucopolissacaridose

MPS IVA – Mucopolissacaridose tipo IVA

MVE - Massa Ventricular Esquerda

PPVE – Parede Posterior do Ventrículo Esquerdo

SAE- Sociedade Americana de Ecocardiografia

SC – Superfície Corporal

S/PPVE - Relação septo/ parede posterior do ventrículo esquerdo

TRE – Terapia de Reposição Enzimática

UFCG – Universidade Federal de Campina Grande

V/M - Relação volume/massa

VDF - Volume diastólico final

VSF - Volume sistólico Final

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	14
2.1	DEFINIÇÃO	14
2.2	EPIDEMIOLOGIA.....	16
2.3	MORTALIDADE.....	16
2.4	HISTÓRIA NATURAL E QUADRO CLÍNICO GERAL.....	18
2.5	DIAGNÓSTICO	19
2.6	TRATAMENTO – TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA	20
2.7	ACOMETIMENTO CARDIOVASCULAR.....	21
3	OBJETIVOS	24
3.1	GERAL	24
3.2	ESPECÍFICOS.....	24
4	METODOLOGIA.....	25
4.1	TIPO DE ESTUDO	25
4.2	LOCAL DE ESTUDO.....	25
4.3	POPULAÇÃO E AMOSTRA	25
4.3.1	<i>Critérios de Inclusão</i>	25
4.3.2	<i>Critérios de Exclusão</i>	26
4.4	PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS.....	26
4.5	ANÁLISE DE DADOS	26
4.6	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	27
5	RESULTADOS	28
6	DISCUSSÃO	36
7	CONCLUSÃO	39
	REFERÊNCIAS	40
	APÊNDICES	46
	ANEXOS	53

1 INTRODUÇÃO

As Mucopolissacaridoses pertencem a um grupo de doenças de origem genética caracterizadas pela deficiência de enzimas lisossômicas envolvidas na degradação de glicosaminoglicanos (GAG's), levando ao acúmulo de tais substâncias em diversos órgãos, resultando em uma doença multissistêmica e progressiva. A Mucopolissacaridose tipo IV ou Síndrome de Mórquio é um dos tipos mais raros dentre as demais mucopolissacaridoses, com incidência que varia entre 1,3 a 4,5 a cada 100000 nascidos vivos. Há dois diferentes tipos de deficiência enzimática, o que define os subtipos A e B, todos com acúmulo de queratan sulfato, o tipo A é caracterizado pela deficiência de N-acetilgalactosamina-6-sulfatase e o tipo B de β -galactosidase. Esse acúmulo ocorre principalmente em ossos e córnea, causando displasia esquelética e opacificação de córnea (BRAUNLIN et al., 2011; MONTAÑO et al., 2007; HENDRICKS et al., 2012).

O diagnóstico de MPSIVA é baseado na suspeita clínica e radiológica das manifestações na primeira infância, mediante triagem, através de dosagem de GAG's urinários, dosagem enzimática em cultura de fibroblastos ou análise de mutação no gene da N-acetilgalactosamina-6-sulfatase (WOOD et al.,2013).

Devido à raridade dessas desordens genéticas, estudos sobre avaliação cardiovascular envolvendo grande número de pessoas de um determinado tipo de mucopolissacaridose tem sido escasso (BRAUNLIN et al., 2011). Apesar disso, é notório que existe uma alta prevalência de doenças cardiovasculares em pacientes com MPS, apresentando-se mais severamente nos tipos I, II e VI, porém os sinais e sintomas que indicam um envolvimento cardíaco são raros, e este fato leva a subestimar a verdadeira incidência de doença cardiovascular (BRAUNLIN et al., 2011; GOLDA; JURECKA; TYLKI-SZYMANSKA, 2012).

A maior morbimortalidade dos pacientes com MPSIVA está associada ao sistema cardiopulmonar, o que torna imprescindível a identificação do comprometimento cardíaco (LAVERY; HENDRIKSZ, 2014). Como os sinais clínicos são pouco expressivos, o ecocardiograma é o exame de escolha para identificação das manifestações cardíacas nesta MPS (BRAUNLIN et al.,2011).

Como a aprovação da Terapia de Reposição Enzimática (TRE) com a enzima elosulfatase alfa ocorreu apenas em 2014 pelo FDA, e, em seguida, da Anvisa em 2015, é

escasso o conhecimento sobre o impacto da TRE em diversos órgãos e sistemas, incluindo o cardiovascular. (HENDRICKZS et al.,2014).

O presente estudo avaliou o aparelho cardiovascular em pacientes com MPSIVA, acompanhados no setor de Genética Médica através de ecocardiografia antes e após 6 meses do início da TRE.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 DEFINIÇÃO

As Mucopolissacaridoses (MPS) compõem um grupo de doenças raras de depósito lisossomal, caracterizadas pela deficiência de atividade enzimática, que resulta no depósito de glicosaminoglicanos (GAGs) não degradados em tecidos e órgãos (NEUFELD; MUENZER, 2001), levando a uma doença multissistêmica e progressiva. Este grupo de doenças é classificado de acordo com a enzima que se encontra deficiente (WRAITH, 1995), conforme pode ser visto na tabela 1.

Tabela 1 - Características de todas as MPS com relação ao tipo, incidência, idade de diagnóstico, expectativa de vida e perfil bioquímico e enzimático

Tipo MPS (epônimo)	Incidência por 10 ⁵ nascidos vivos; padrão de herança	Idade de típica das primeiras manifestações	Expectativa de vida sem tratamento	Deficiência enzimática	GAG
MPS I Hurler (H) MPS I Hurler-Scheie (H-S) MPS I Scheie (S)	0.11-1.67; AR	H:<1 ano H-S:3-8 anos S:10-20 anos	H: morte na infância H-S: mortalidade na adolescência ou adulto jovem. S: normal a tempo de vida ligeiramente reduzido	Alfa-L-iduronidase	DS, HS
MPS II (Hunter)	0.1-1.07; XR	1-2 anos quando progride rapidamente	Rapidamente progressiva: morte < 15 anos Lentamente progressiva: morte na vida adulta	Iduronato-2-sulfatase	DS, HS
MPS III (Sanfilippo) A-B-C-D	0.39-1.89; AR	4-6 anos	Morte na puberdade ou no início da vida adulta	Heparan sulfamidase(A) N-acetil-alfa-D glucosaminidase (B) Acetil-CoA-alfa-glucosaminidase N-acetiltransferase (C) N-acetilglucosamina-6-sulfatase (D)	HS
MPS IV (Morquio) A-B	0.15-0.47; AR	1-3 anos	Morte variando da infância até vida adulta	N-acetil galactosamina-6-sulfatase (A) Beta-galactosidase	CS, QS (A) QS (B)

MPS VI (Maroteaux-Lamy)	0-0.38; AR	Rapidamente progressiva: 1-9 anos Lentamente progressiva: >5 anos	Rapidamente progressiva: morte na segunda ou terceira década Lentamente progressiva: morte na quarta ou quinta década	N-acetilgalactosamina-4-sulfatase	DS
MPS VII(Sly)	0-0.29; AR	Período neonatal ao adulto	Morte infância-4ª década**	Beta-D-glucuronidase	CS,DS, HS
MPS IX (Natowicz)	desconhecida	Adolescência	Desconhecida	hialuronidase	CS

AR: autossômica recessiva; CS: Condroitina sulfato; DS: Dermatan sulfato; GAG: glicosaminoglicano; H: Síndrome de Hurler; HS: heparan sulfato; H-S: Síndrome Hurler- Scheie; QS: queratan sulfato; S: Síndrome de Scheie; XR: herança recessiva ligada ao X. (adaptado de BRAUNLIN et al., 2011)

Em relação ao mecanismo de herança, as MPS geralmente são autossômicas recessivas, com risco de recorrência de 25% a cada gestação de pais heterozigotos. Entretanto, a MPS II tem herança ligada ao X, sendo a mãe portadora da mutação, o que representa um risco de 50% a cada gestação para o sexo masculino (LIN et al., 2016).

A MPS IVA ou Síndrome de Morquio A é uma doença autossômica recessiva, originalmente descrita em 1929, por um pediatra uruguaio, Luis Morquio (1929), e de forma independente por um radiologista britânico Brailsford (1929). Morquio descreveu essa doença de depósito de GAGs em quatro irmãos em uma família de ascendência sueca, que apresentavam distrofias esqueléticas classificadas na época como distrofias ósseas familiares. Nesse mesmo ano Brailsford, descreveu um paciente de quatro anos de idade com a mesma condição, nomeando-a de osteocondrodistrofia. Morquio especificou alterações radiológicas observadas antes da aparição dos sinais e sintomas clínicos que geralmente aparecem por volta dos três anos de idade (BAZ AB et al., 2011). Ao longo do tempo esta doença genética foi chamada Síndrome de Morquio, síndrome de Morquio ou MPS-Brailsford Tipo IV (CHUDLEY et al., 2002). Atualmente, existe uma distinção entre duas variantes conhecido como MPS IV tipo A e B.

A MPS IVA é causada por mutações no gene que codifica a enzima N-acetilgalactosamina 6-sulfato sulfatase (GALNS, EC 3.1.6.4), e sua deficiência provoca a não degradação de dois GAGs, a saber condroitina 6-sulfato e queratan sulfato. Assim como em outras formas de MPS, estes GAGs não degradados acumulam-se nos lisossomos de células, que, por sua vez, interferem na função celular. Portanto, a distribuição desses GAGs nos diversos tecidos leva às manifestações clínicas da doença. A deficiência enzimática também foi descrita na MPS IVB (deficiência da b-galactosidase). Antigamente, considerava-se que a

MPS IVA apresentaria manifestações mais severas do que a MPS IVB, no entanto, com o avanço de métodos de pesquisa, foi possível diferenciar entre tipos A e B pela análise enzimática, pois não foi observada diferença de gravidade entre uma forma e outra. (ARBISSER et al., 1977).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

A incidência global das MPS está estimada em 1,3-4,5: 100.000 nascimentos. Estima-se que a incidência mundial da MPS IVA esteja em torno de 1:201.000 (MEIKLE,1999), variando de acordo com diversas populações, de 1:76,000 nascidos vivos no Nordeste da Irlanda (NELSON, 1997) até 1: 641,000 nascidos vivos no oeste da Austrália (NELSON et al., 2003). No Brasil, de acordo com uma recente revisão sistemática, há indícios de que a prevalência de Morquio A por nascidos vivos seja 1: 1.179.000 e 0,009: 10.000 pessoas (LEADLEY et al., 2014).

Por se tratar de uma condição rara, os dados existentes sobre sua prevalência são escassos e variáveis. No estudo de Leadley et al (2014), os resultados considerados como de melhor qualidade metodológica foram aqueles em que o diagnóstico foi feito utilizando-se a recomendada análise enzimática em fibroblastos e leucócitos. Entretanto, é possível que a prevalência tenha sido subestimada, quando resultados falso-negativos podem ter sido obtidos na presença da enzima em baixa quantidade ou quando a amostra tenha se degradado durante o armazenamento em estudos muito longos. Os dados também podem ter sido subestimados se nem todos os pacientes foram incluídos no estudo devido à um possível diagnóstico tardio, formas leves da doença ou falta de triagem. A prevalência pode ter sido superestimada, caso tenha existido múltiplas fontes de apuração de dados resultando em contagem dupla dos pacientes (WOOD et al., 2013; LEADLEY et al., 2014).

Para analisar ainda a prevalência de doenças raras como a síndrome de Morquio A, é importante considerar fatores como a consanguinidade, a migração e efeitos fundadores já que estes possuem profundo efeito sobre a prevalência de doenças genéticas. No que diz respeito à incidência em relação ao sexo, estudos mostram que a doença incide igualmente em ambos os sexos na maioria dos casos (LEADLEY et al., 2014).

2.3 MORTALIDADE

A morte prematura em pacientes com MPS é mais comumente resultado de comprometimento respiratório e doenças cardíacas (CHEN et al., 2005; GROSS et al., 1988; JONES et al 2009; KROVETZ, LORINCZ E SCHIEBLER 1965). Causas cardíacas que levam à morte incluem insuficiência cardíaca, morte súbita por arritmia (incluindo bloqueio atrioventricular total) e oclusão coronária (HISHITANI et al., 2000; BRAULIN et al., 2011).

Em relação à principal causa de mortalidade em pacientes com MPSIVA, insuficiência respiratória continua sendo a principal causa. No entanto, dados atuais sugerem que isso ocorre mais tardiamente nos últimos anos, se comparar com anos anteriores. Uma razão para isto pode ser devido aos avanços no cuidado pulmonar para estes pacientes, incluindo imunizações regulares, tratamento rápido e agressivo de infecções do trato respiratório, prevenção de ganho de peso e disponibilidade de suporte respiratório (HENDRIKSZ et al., 2012).

Conforme demonstrado em um estudo retrospectivo feito com base em atestados de óbitos de 27 pacientes com MPS IVA, Lavery e Hendriksz (2014) observaram que além de insuficiências respiratória – principal causa – e causas cardíacas, houve como causa de morte falência múltipla de órgãos pós-traumática (11%) e complicações cirúrgicas (11%). Além disso, observou-se neste estudo que as mulheres tiveram maior longevidade que os homens (26.55 anos \pm 12.28 versus 22.95 anos \pm 17.63 respectivamente). O comprometimento pulmonar na MPS IV A já é bem descrito em estudos (MONTAÑO et al., 2007). Shih et al. (2002) descreveu que houve alterações significativas das vias aéreas na forma das cordas vocais e traquéia em pacientes com MPS , o que pode ser devido a armazenamento anormal de GAG na submucosa. Comprometimento respiratório ocorre tanto devido ao envolvimento direto dos tecidos respiratórios como por consequência de envolvimento em outros sistemas do corpo . Assim, a etiologia de insuficiência respiratória é multifatorial e atribuível à obstrução das vias aéreas superiores e inferiores, mielopatia cervical, e à restrição da parede torácica. Alteração no crescimento e desenvolvimento proporciona um mecanismo adicional de comprometimento respiratório devido à baixa estatura e displasia esquelética que é frequentemente observado nestes pacientes (TOMATSU et al., 2011).

Hendriksz et al. (2014) relataram que a elevada taxa de mortalidade e morbidade em pacientes com MPS IVA grave também estão relacionadas com a ocorrência de mielopatia cervical e displasia cervical. Tais achados foram confirmados em um estudo feito por Lin et al (2014), no qual dos 8 óbitos presentes ao longo da pesquisa, 4 tiveram causa definida e 4 não

tiveram. Nos 4 casos com causa definida, 3 foram por comprometimento das vias aéreas e 1 por subluxação atlantooccipital com compressão da medula espinhal.

2.4 HISTÓRIA NATURAL E QUADRO CLÍNICO GERAL

Crianças afetadas aparentemente são normais ao nascimento, mas progridem para um estágio avançado da doença dentro de alguns anos. Alterações radiográficas específicas de Morquio são observadas antes dos sintomas e sinais clínicos. (MONTAÑO et al., 2007).

Pacientes com MPS IVA podem ser distinguidos clinicamente da maioria das outras mucopolissacaridoses (MPS) porque há preservação da inteligência/cognição. Mais de 70% dos pacientes com MPS IVA apresentam como manifestações clínicas iniciais características incomuns do esqueleto dentro dos primeiros 2-3 anos de vida. Estas incluem hipoplasia odontóide; tronco curto, nanismo, *pectus carinatum*, cifose, giba, escoliose, genu valgo, coxa valga, hipermobilidade das articulações e marcha anormal com tendência a queda (MONTAÑO et al., 2007; TOMATSU et al., 2011).

Hipoplasia odontóide é a característica esquelética fundamental encontrada em qualquer paciente com MPS IVA, que em combinação com a frouxidão ligamentar e deposição extradural de mucopolissacarídeos, resulta em subluxação atlantoaxial, mielopatia cervical ou até mesmo a morte. Outros problemas encontrados incluem comprometimento pulmonar, doença valvular cardíaca, perda auditiva, hepatomegalia leve, opacificação de córnea, características faciais grosseiras (mais suaves do que em qualquer MPS I ou MPS II), e dentes muito espaçados com esmalte anormalmente fino e frequente formação de cáries dentárias. (NORTHOVER; COWIE; WRAITH, 1996).

A opacificação de córnea observada na MPS IVA ocorre em menor escala e é mais lentamente progressiva quando comparadas às outras formas de MPS) e sua severidade é diretamente proporcional ao aumento da idade do paciente. A perda auditiva pode ser atribuída a várias causas. A perda por condução está relacionada a infecções respiratórias recorrentes do trato respiratório superior, otites médias frequentes ou deformidades dos ossículos. Já a perda sensorial está relacionada à deposição de GAGs. A maioria dos pacientes com MPS IVA tem uma "perda auditiva mista" atribuída à combinação de um elemento condutor e um elemento neurossensorial (HENDRICKS et al., 2012).

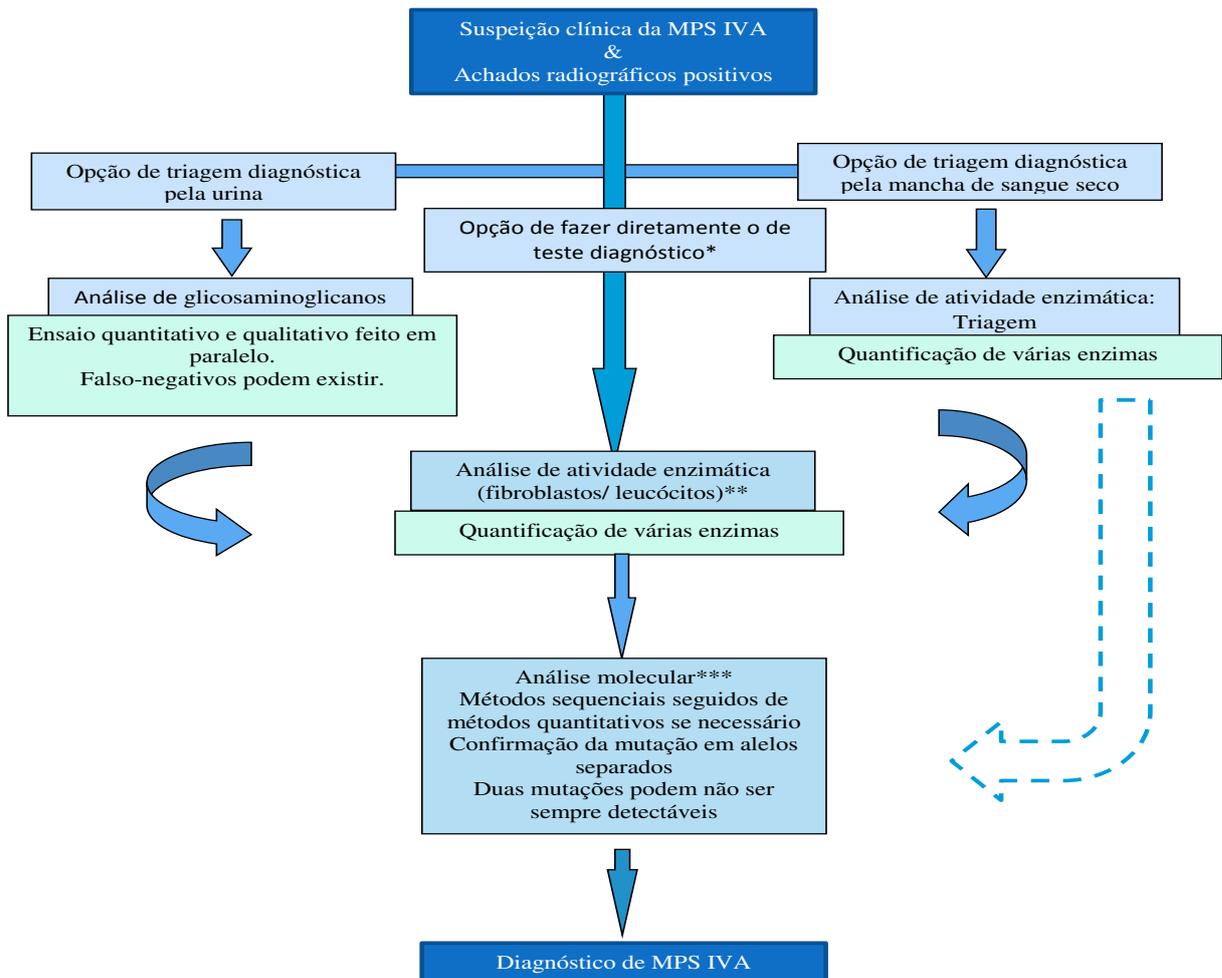
As manifestações clínicas ainda podem variar entre uma forma grave marcada por severa displasia óssea sistêmica para uma forma atenuada, caracterizada por envolvimento ósseo leve. Os pacientes com a forma grave, estão relacionados principalmente à instabilidade cervical e comprometimento pulmonar, e muitas vezes não sobrevivem além da segunda ou terceira década de vida. Nos pacientes com manifestações leves, a expectativa de vida pode ser próxima à média normal, podendo chegar à sétima década de vida. Mulheres que apresentam a forma mais leve, podem gestar; contudo, em todos os casos relatados, foi necessário a realização de parto cesariano (HENDRICKS et al.,2012).

Intervenções cirúrgicas como descompressão medular, correção de genu valgo para preservar deambulação podem ser necessárias para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Um estudo feito por Montaña et al (2007) mostrou que, muitas vezes, em média aos 5 anos de idade, pacientes com MPS IV requerem realização de procedimentos cirúrgicos, como adenoidectomia e amigdalectomia. Na primeira década, muitas vezes necessitam de cirurgias em pescoço, quadril, joelho e perna.

2.5 DIAGNÓSTICO

A suspeita diagnóstica de MPS IVA perpassa pela observação dos primeiros sinais clínicos e radiológicos encontrados geralmente no primeiro ano de vida, já descritos no presente trabalho, podendo ser variável a idade do diagnóstico devido ao amplo espectro clínico (MONTAÑO et al., 2007). Apesar desses achados serem fundamentais para apontar um possível diagnóstico, faz-se necessário a realização de testes laboratoriais para chegar a uma confirmação desta afecção. Para tanto, realiza-se teste de dosagem de GAGs na urina, bem como análise de atividade enzimática em cultura de fibroblastos de células sanguíneas, sendo ainda mais sensível e específico que o anterior. A identificação da mutação enzimática é uma opção mais recente de diagnóstico, porém menos disponível, apresentando maior taxa de efetividade diagnóstica (WOOD et al., 2013), conforme algoritmo abaixo.

Figura 1 – Algoritmo de diagnóstico de MPS IVA



(Adaptado de WOOD et al., 2013)

*Ao avaliar o irmão de uma pessoa com diagnóstico MPS IVA confirmado ou quando a suspeita clínica de MPS IVA é muito forte, siga a opção de teste direto.

** Em regiões onde o transporte de sangue total ou de outras amostras de tecido não é viável, o resultado da análise enzimática pode ser combinado com a análise molecular para chegar a um diagnóstico.

*** Se os resultados de rastreio (urina ou DBS) e resultados de atividade enzimática em fibroblastos ou leucócitos foram conclusivamente positivo, confirmação pela análise molecular ainda é recomendado, mas não necessariamente.

2.6 TRATAMENTO – TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA

Na década passada, a terapia de reposição enzimática (TRE) tornou-se uma terapia de primeira linha para pacientes com MPS I, II, VI e, mais recentemente, em 2014, o FDA aprovou o tratamento com elosulfatase alfa para MPS IVA. Este tratamento parece melhorar alguns parâmetros respiratórios, cardiológicos, antropométricos e de mobilidade, associado à resistência (medida pela caminhada, por exemplo), e função pulmonar em pacientes com MPS IVA (HENDRICSZ et al., 2014; JONES et al., 2015). O impacto da TRE sobre anormalidades cardíacas permanece incerto na MPS em geral (FESSLOVÁ et al., 2009), porém com boas

perspectivas a longo prazo, começando possivelmente em uma idade mais precoce (LIN et al.,2016).

2.7 ACOMETIMENTO CARDIOVASCULAR

A doença cardiovascular tem sido relatada desde 1954, quando verificaram através da necropsia de indivíduos com mucopolissacaridoses que o coração possuía microscopicamente alterações em sua estrutura. O primeiro estudo sobre dados cardiovasculares propriamente dito em pacientes com MPS foi feito em 1965 por Krovetz, Lorincz e Schiebler (1965). A partir disso, pesquisaram-se como a deposição anormal de glicosaminoglicanos, até então denominado simplesmente como material intracelular, poderia afetar o sistema cardiovascular, tendo em vista que foram notadas lesões nas artérias coronárias bem como regurgitação nas valvas mitral e aórtica (BRAULIN et al.,2011 apud KROVETZ, 1972).

Em 1975, estudou-se através do exame físico e do ecocardiograma nove casos de mucopolissacaridoses, no qual havia um caso somente de MPS IV, não havia diferenciação quanto à deficiência dos subtipos A e B, sendo encontrado um sopro sistólico associado a um ecocardiograma normal, possivelmente por limitação de imagens primitivas do ecocardiograma naquele estudo. Ireland e Rowlands em 1981 publicaram um relato de caso de uma mulher de 48 anos, com diagnóstico de MPS IVA, com estenose mitral grave levando à insuficiência respiratória por edema pulmonar na qual a necropsia mostrou grave infiltração por GAGs em todas as quatro válvulas cardíacas, sendo as esquerdas (mitral e aórtica) com maior acometimento do que as direitas (tricúspide e pulmonar). Visando maior entendimento dessas lesões cardíacas, em 1990 John e Hunter avaliaram 10 pacientes, 7 e 3 com diagnóstico laboratorial e clínico, respectivamente, de MPS IV, com idade média de 12,5 anos, sendo encontrado anormalidades ecocardiográficas em 60%, com três pacientes apresentando doença valvar sem repercussão na ausculta cardíaca, o que apontava para necessidade desses pacientes serem acompanhados através de exames pouco invasivos como o ecocardiograma para detecção precoce dessas lesões. (JOHN; HUNTER; SWANTON, 1990).

O conhecimento de que os defeitos das válvulas cardíacas são resultado do acúmulo de GAGs na sua camada esponjosa tem se consolidado ao longo dos anos, ocorrendo também na camada muscular íntima das artérias coronárias e no miocárdio (BRAUNLIN; BERRY; WHITLEY, 2006),o que gera espessamento no folheto principalmente das valvas mitral e aórtica, bem como calcificação, culminando em estenose ou regurgitação. O momento do início

da repercussão desse acúmulo de GAGs e a extensão do comprometimento cardiovascular é diferente para cada tipo de MPS, porém é associado ao aumento significativo da morbidade e da mortalidade em pacientes afetados (LEAL et al., 2010; JONES et al., 2009; LAVERY; HENDRIKSZ, 2014).

Como já mencionado, o acometimento cardiovascular ocorre em todas as MPS, sendo os achados mais comuns relativos ao espessamento, regurgitação e estenose da valva cardíaca (BRAULIN et al., 2011; BRANDS et al., 2012; WIPPERMANN et al., 1995; CHEN et al., 2005; LIN et al., 2014) A maioria dos estudos indica que ela ocorre mais precoce e frequentemente na MPS I, II e VI (DANGEL, 1998; CHEN et al 2005; FESSLOVÁ et al., 2009; GROSS et al., 1988; LEAL et al., 2010; MOHAN et al., 2002; WIPPERMANN et al., 1995) que na MPS III ou IV, enquanto que a frequência na MPS VII é difícil de avaliar devido ao pequeno número de pacientes (BRAULIN et al., 2011) assim como a MPS IX, somente um paciente relatado na literatura (NATOWICZ et al., 1996). Em um estudo brasileiro foi demonstrado que a MPS VI elevada frequência de sinais e sintomas clínicos e maior gravidade das lesões ecocardiográficas, verificou-se que 5/6 pacientes possuíam sopro cardíaco, e todos apresentaram alterações no ecocardiograma, o que corrobora para maior amplitude de achados positivos de alterações cardiovasculares na MPS VI (GOMES et al., 2011). Na figura 1 encontra-se a maioria dos estudos envolvendo análise cardiovascular em pacientes com MPS IVA

Figura 1- Estudos sobre o sistema cardiovascular em MPS IV ou IVA

Nome do artigo	Autor	Ano	Número de pacientes	Faixa etária	Sexo (M/F)	GAGs	Resultados ECO	
							Valva	Miocárdio/Septo
Echocardiographic abnormalities in type IV mucopolysaccharidosis	John Hunter	1990	10 MPS IVA	3-40 anos (12.5)	5/5	7 diagnósticos laboratoriais; 3 diagnósticos clínicos	5 (50%) com lesão de valva mitral (regurgitação); 4 (40%) com lesão de valva aórtica (3 regurgitação leve-moderada, 1 sem repercussão)	2 (20%) pacientes com hipertrofia concêntrica; 1 (10%) paciente com aneurisma septal membranoso
Cardiac structural involvement in mucopolysaccharidoses	Rigante, D.; Segni, G.	2002	5 MPS IV	1.2-5.9 anos(2.8)	2/3	GAGs: queratan sulfato	5 (100%) apresentaram leve-moderada displasia da valva aórtica com insuficiência combinada com insuficiência mitral	-
The natural course and the impact of therapies of cardiac involvement in the mucopolysaccharidoses	Fesslová V., et al	2009	10 MPS IV	4-31.7 anos	5/5	-	2 (20%) com insuficiência mitral; 1 (10%) com insuficiência aórtica com estenose e regurgitação tricúspide; 1 (10%) insuficiência aórtica	2 (20%) com assimetria septal cardiomiopatia hipertrófica
Echocardiographic study of pediatric patients with mucopolysaccharidosis	Leal, et al	2010	7 MPS IV	9.5+-3.7 anos	6/1	Confirmação enzimática	-	1 (14,2%) com hipertrofia isolada do septo; 1 (14,2%) com hipertrofia isolada do ventrículo esquerdo; 3 (42,8%) com septo e parede do VE hipertrofiada; 4 (57,1%) com função diastólica: padrão normal; 3 (42,8%) com leve disfunção diastólica
The Morquio A Clinical Assessment Program: baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects	P.Harmatz, et al	2013	325 MPS IVA	1.1-65.6 anos (14.5). Faixa 0-4(45); 5-11(127); 12-18(84); >18(69)	153/172	310: urina e plasma	Achado mais comum: regurgitação valvar. Regurgitação tricúspide(111)-34%, Regurgitação mitral em 82(25%), Regurgitação aórtica em 63(19%), regurgitação pulmonar em 46(14%). Estenose mitral em 5%(15). Estenose pulmonar 1%(3) e Estenose tricúspide 1%(3)	-
Natural history and clinical assessment of Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis IVA	Hsiang-Yu, Lin., et al	2014	24 MPS IVA	1.4-29.4 anos	11/13	Urina e plasma	N=22. Lesão cardíaca em 20/22(91%); n=16(73%) tem regurgitação. N=11(50%) estenose. 45% estenose aórtica; 45% regurgitação mitral; 41% regurgitação tricúspide; 32% regurgitação aórtica; 32% estenose mitral; 9% regurgitação pulmonar.	N=9 41% espessamento septal. Espessamento do septo interventricular teve correlação positiva com o aumento da idade

4 OBJETIVOS

4.1 GERAL

Descrever as alterações ecocardiográficas na MPS tipo IVA.

4.2 ESPECÍFICOS

Avaliar a evolução das lesões cardíacas antes e após 6 meses de TRE

- em função do sexo

- em função da idade

5 METODOLOGIA

5.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo do tipo descritivo, longitudinal, observacional, analítico com abordagem quantitativa, com a proposta de descrever possíveis alterações ecocardiográficas no MPSIVA em pacientes atendidos no HUAC/CG.

5.2 LOCAL DE ESTUDO

O estudo foi realizado no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), em Campina Grande, no Estado da Paraíba, durante o período de agosto de 2014 a março de 2016, no Setor de genética médica, por este ser referência para o tratamento da MPS IVA.

No tocante às doenças genéticas, em particular a Síndrome de Morquio A, devido à alta prevalência de casos na Paraíba, principalmente no Cariri e no Sertão do Estado, o Setor de Genética desse Hospital tornou-se centro de referência dos pacientes provenientes dessas áreas.

5.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população do presente estudo os pacientes assistidos no setor de genética do HUAC com diagnóstico de MPS IVA. O processo de amostragem foi do tipo não-probabilística por conveniência, constituída por 10 pacientes com diagnóstico de MPS tipo IVA, que obedeceram os critérios de inclusão e de exclusão.

5.3.1 Critérios de Inclusão

- Comprovação de que se trata de MPS IVA, através da dosagem enzimática. A dosagem enzimática é realizada gratuitamente (ANEXO B) no Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo do Hospital das Clínicas de Porto Alegre, através da Rede MPS Brasil, financiada pelo CNPq e da qual o HUAC é um centro participante.
- Estar apto para iniciar a TRE.

- Os pacientes abaixo de 18 anos participaram da pesquisa mediante autorização dos responsáveis.

5.3.2 Critérios de Exclusão

- Pacientes com suspeita clínica não confirmada após realização de dosagem enzimática para confirmação de MPS IVA
- Estar em Terapia de Reposição Enzimática

5.4 PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS

Inicialmente foi realizado contato com os pacientes previamente diagnosticados pelo setor de genética do referido hospital, em seguida foi-lhes apresentado a proposta do projeto de pesquisa, e os mesmos foram convidados a assinar o Termo de Consentimento Livre e esclarecido (APÊNDICE A), para os maiores de 18 anos e para os menores de 18 anos, o termo de Assentimento (APÊNDICE B).

Após a assinatura foram encaminhados para realização do ecocardiograma basal e a repetição deste após 6 meses de tratamento com a TRE infusão semanal intravenosa da enzima elosulfatase alfa na dose preconizada de 2mg/kg/semana, afim de detectar correlações do tratamento com os achados ecocardiográficos dos pacientes com MPS IVA.

Vale destacar que o início do tratamento enzimático deu-se mediante aprovação legal da administração da elosulfatase alfa pelo FDA (*Federal Drugs Administration*) em dezembro de 2014 e ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) posteriormente.

5.5 ANÁLISE DE DADOS

Os achados ecocardiográficos foram analisados por um único cardiologista habilitado em ecocardiografia para ambos os períodos da pesquisa.

Os seguintes parâmetros foram analisados através da operacionalização do ecocardiograma bidimensional: diâmetro da raiz da aorta (Ao), átrio esquerdo (AE), diâmetro

diastólico final do VE (DDVE), diâmetro sistólico final do VE (DSVE), espessura diastólica do septo (EDSep), espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo (EDPPVE), fração de encurtamento (FS), fração de ejeção (FE), massa do ventrículo do esquerdo (MVE), massa/superfície corporal (M/SC), relação E/E', relação E/A, espessura relativa da parede do ventrículo esquerdo (ERPVE), relação volume/massa (V/M), volume sistólico final (VSF), volume diastólico final (VDF), relação septo/parede posterior do ventrículo esquerdo (S/PPVE). Estes valores foram comparados com os valores normais de acordo com a Sociedade Americana de Ecocardiografia (SAE). O índice de massa ventricular esquerda (MVE) foi calculado utilizando a fórmula de Devereux, estabelecendo a SC com os valores normais de acordo com Du Bois. A FE foi dado por Teicholz e o DDVE pela relação entre o pico de enchimento rápido (E) e de enchimento lento (A): $E/A < 1$ foi considerado anormal. Quanto a morfologia e espessura valvular foram determinadas de acordo com as recomendações da SAE.

Os dados foram tabulados e analisados no SPSS (versão 19) e utilizou-se de estatísticas descritivas média, desvio padrão e mediana. Considerando o pequeno tamanho amostral adotou-se, para comparar os dados antes e depois tratamento, o teste de Wilcoxon. Aceitou-se como estatisticamente significativo um $p < 0,05$.

5.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente estudo só foi aplicado após aprovação pelo Comitê de Ética de Pesquisa (CEP) do HUAC, sob CAAE 37157714.3.0000.5182, no CEP 097/2009 (ANEXO A), atendendo as exigências estabelecidas pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde que delinea a prática de pesquisa com seres humanos.

Todas as informações sobre o estudo foram repassadas aos participantes com a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE no qual ficou assegurado a voluntariedade para participação da pesquisa, assim como, o desejo em retirar-se antes da sua finalização, durante ou depois sem que haja nenhum tipo de dano ou penalização pessoal ou financeiro.

Foi-lhes assegurado o anonimato, quando da publicação dos resultados, bem como o sigilo de dados confidenciais, sendo os participantes identificados por meio de algarismos numéricos.

6 RESULTADOS

Dez pacientes atendidos no setor de Genética Médica do HUAC, com diagnóstico enzimático confirmado de MPSIVA, foram estudados sob aspectos ecocardiográficos antes e após 6 meses da TRE. A mediana de idade no ecocardiograma basal dos 10 pacientes foi 350,5 meses ou 29,2 anos (variando de 17 a 37 anos), e do diagnóstico enzimático foi 26 anos e 8 meses (variação 8 meses - 36 anos e 7 meses). Destes, 7 pacientes (70%) eram do sexo masculino e 3 pacientes (30%) do sexo feminino.

Tabela 2 - Dados antropométricos em função da média, mediana e desvio padrão

	Antes			Depois		
	Idade (meses)	Altura (cm)	Peso (kg)	Idade	Altura (cm)	Peso (kg)
Média	322,70	81,75	41,54	333,90	97,00	25,37
Desvio padrão	85,90	33,17	31,27	91,00	4,69	7,33
Mediana	350,50	97,00	27,50	357,00	97,00	24,0

Nenhum dos pacientes possuía histórico de febre reumática ou outra doença com repercussão cardíaca. Dos 10 pacientes, apenas 1 (10%) tinha diagnóstico de Hipertensão Arterial Sistêmica e fazia uso de medicação anti-hipertensiva, continuando seu uso no decorrer do estudo. Após o término do estudo, 1 paciente (10%) foi a óbito, aos 32 anos e 8 meses, sendo a causa de morte secundária à insuficiência respiratória.

Inicialmente, todos os pacientes foram avaliados clinicamente, e nenhum apresentou queixas específicas do aparelho cardiovascular. Em relação ao exame físico, também não foram observadas alterações na ausculta cardíaca.

Na avaliação basal, 90% dos pacientes apresentavam alguma alteração cardíaca no ecocardiograma, tendo 5 pacientes (50%) achados de envolvimento miocárdico: 1 paciente (10%) apresentou discreto aumento do ventrículo esquerdo, 5 pacientes (50%) com disfunção diastólica tipo I (leve) e 1 paciente (10%) com redução da cavidade ventricular esquerda

Ainda na avaliação basal, 60% dos pacientes tiveram alteração valvar, (regurgitação ou espessamento). Regurgitação valvar foi o achado mais frequente (50%), mais especificamente da valva tricúspide (30%), em conjunto com espessamento valvar (50%), sendo o mais comum

na valva aórtica (30%). Nos achados referentes às valvas, encontrou-se: 2 pacientes (20%) com regurgitação mitral mínima, 1 paciente (10%) com refluxo aórtico discreto, 3 pacientes (30%) com refluxo tricúspide discreto; espessamento leve de valva mitral em 2 pacientes (20%) e espessamento aórtico em 3 pacientes (30%). Além disso, observou-se pressão de artéria pulmonar limítrofe (PSAP=35mmHg) em 1 paciente (10%) e aorta abdominal dilatada em 1 paciente (10%).

Tabela 3 - Descrição dos achados ecocardiográficos antes e depois da TRE

Paciente	SEXO	Idade	ECO BASAL	ECO APÓS TRE
1	M	29 anos e 10 meses	Refluxo aórtico discreto. Espessamento aórtico leve.	Refluxo aórtico discreto Espessamento aórtico leve. Regurgitação tricúspide mínima. Disfunção diastólica do VE do tipo alteração de relaxamento.
2	M	30 anos e 10 meses	Disfunção diastólica do VE do tipo alteração de relaxamento Discreta hipertrofia das paredes de VE.	Disfunção diastólica do VE do tipo alteração de relaxamento
3	M	17 anos	Disfunção diastólica do VE do tipo alteração de relaxamento	Disfunção diastólica do VE do tipo alteração de relaxamento
4	M	21 anos e 11 meses	Cavidade ventricular esquerda com diâmetros reduzidos. Disfunção diastólica do VE do tipo alteração de relaxamento. Refluxo tricúspide discreto. Espessamento mitral leve. PSAP estimada em 35 mmHg.	Cavidade ventricular com diâmetros reduzidos. Disfunção diastólica do VE do tipo alteração de relaxamento. MELHORA do refluxo tricúspide. Espessamento mitral leve. Espessamento aórtico leve.
5	M	20 anos e 5 meses	Espessamento mitral leve. Refluxo tricúspide mínimo Regurgitação mitral mínima.	Espessamento mitral leve. Refluxo tricúspide mínimo.
6	M	36 anos e 11 meses	Disfunção diastólica do VE do tipo alteração de relaxamento.	Disfunção diastólica do VE do tipo alteração de relaxamento. Refluxo tricúspide mínimo
7	M	35 anos e 8 meses	Espessamento aórtico leve.	Normal

8	F	32 anos e 2 meses	Sem alterações	Sem alterações
9	F	17 anos	Refluxo tricúspide mínimo.	Movimento acentuado do septo interatrial, porém íntegro ao exame. Refluxo tricúspide mínimo
10	F	29 anos e 8 meses	Espessamento aórtico leve. Prolapso mitral com mínimo refluxo. Disfunção diastólica do VE do tipo alteração de relaxamento. Aorta abdominal dilatada, com contraste espontâneo	Espessamento aórtico leve. Prolapso valvar mitral mínimo. Espessamento mitral leve.

Após 6 meses de TRE, com dados mostrados na Tabela 3, houve redução no refluxo tricúspide em 1 paciente (10%), também 1 paciente (10%) apresentou melhora na fração de ejeção (FE), elevando de 58% a 75% antes e após a TRE, assim como 1 paciente apresentou diminuição da FE, de 74% a 58%, valores ainda dentro da faixa de normalidade. Os achados prévios de PSAP no limite superior e de dilatação de aorta abdominal também não foram mais observados. Em relação a achados novos, notou-se aparecimento de disfunção diastólica leve em 1 paciente (10%) – paciente 1 e refluxo tricúspide mínimo no paciente 6 (10%), que anteriormente apenas apresentava somente disfunção diastólica leve. Ainda, observou-se aparecimento de espessamento mitral leve (paciente 10) e aórtico também leve no paciente 4. Em relação aos dados objetivos, as únicas variáveis que apresentaram diferença estatisticamente significativa após TRE foram: aumento no átrio esquerdo (média= 25,50; p= 0,01) e aumento na relação E/E' (média= 9,78; p= 0,05).

Ao serem analisados os dados objetivos em função do gênero, foi observado que a única variável que apresentou diferença estatisticamente significativa foi aumento do átrio esquerdo no gênero masculino (p=0,039), enquanto que no gênero feminino não houve diferença significativa nesse parâmetro, após 6 meses de terapia.

No tocante à faixa etária, dividiu-se a amostra em dois grupos comparativos: pacientes com menos de 30 anos e pacientes com mais de 30 anos. Nenhuma das variáveis apresentou diferenças significativas após 6 meses de TRE, em função da idade. As variáveis diâmetro da raiz da aorta (Ao) e átrio esquerdo (AE) apresentaram uma tendência de aumento no seu valor, a primeira nos menores de 30 anos (p=0,083) e a segunda, nos maiores de 30 anos (p=0,066).

A variável que avaliava a M/SC apresentou uma tendência de diminuição no seu valor depois do tratamento, na faixa etária maior que 30 anos ($p=0,068$).

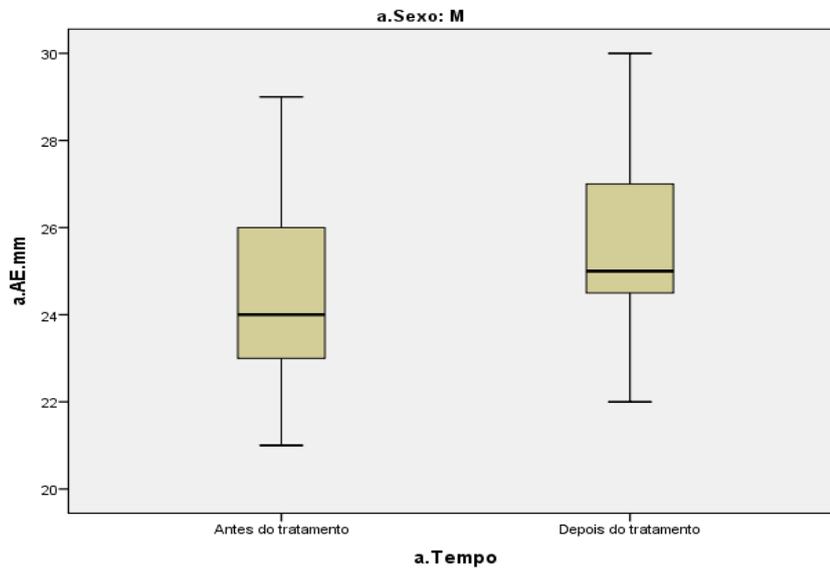


Gráfico 1- Aumento de AE após a TRE em função do gênero masculino

Tabela 4 – Parâmetros numéricos do ecocardiograma antes e depois da TRE (continua)

PACIENTE		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
MVE (G)	Basal	98	120	70	37	55	86	84	86	64	74
	Após TRE	80	102	64	34	57	67	111	86	52	70
FE (%)	Basal	68	71	58	85	60	69	67	72	60	74
	Após TRE	74	64	75	79	72	70	70	72	78	58
EDPPVE (MM)	Basal	7	7	6	6	6	7	6	7	6	6
	Após TRE	6	7	6	6	5	6	7	7	6	6
EDSIV (MM)	Basal	7	7	6	6	6	7	6	7	6	7
	Após TRE	6	7	6	6	6	6	7	7	5	6
DSVE (MM)	Basal	25	27	26	12	22	23	26	22	24	21
	Após TRE	23	27	20	13	21	22	26	22	18	26
DDVE (MM)	Basal	40	45	37	25	32	27	41	37	35	36
	Após TRE	40	41	35	24	35	36	43	37	33	37
AE (MM)	Basal	28	23	24	21	23	29	24	28	27	22
	Após TRE	28	25	24	22	26	30	25	28	28	25
AO (MM)	Basal	23	33	23	21	29	32	23	26	27	23
	Após TRE	24	31	23	22	32	32	23	26	27	24
SC (M ²)	Basal	0,641	0,855	0,697	0,773	0,466	0,725	0,814	1,045	0,676	0,859
	Após TRE	0,641	0,855	0,697	0,773	0,744	0,737	0,814	0,962	0,676	0,859

FE =Fração de ejeção sistólica ; EDPPVE= Espessura diastólica da parede posterior de ventrículo esquerdo; EDSIV= Espessura diastólica do septo interventricular; DSVE= Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; DDVE = Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; AE= Átrio esquerdo; AO= Diâmetro da raiz da aorta; SC= Superfície corporal); MVE=Massa ventrículo esquerdo.

Tabela 4 – Parâmetros do ecocardiograma antes e depois da TRE (conclusão)

PACIENTE		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
E/E'	Basal	8,5	14,2	0,67	17,8	5,75	8	11,8	9,36	6,93	10,63
	Após TRE	8,6	14,2	20,17	28,75	7,7	8,33	10,2	9,36	8,58	11,2
E/A	Basal	1,12	0,73	0,69	0,74	1,25	0,69	1,62	1,34	0,82	0,82
	Após TRE	0,47	0,73	0,79	0,85	1,64	0,8	1,42	1,34	1	1,12
ERPVE(mm)	Basal	0,35	0,31	0,32	0,48	0,38	0,38	0,29	0,38	0,34	0,33
	Após TRE	0,3	0,34	0,34	0,5	0,29	0,33	0,33	0,38	0,36	0,32
V/M	Basal	0,65	0,76	0,72	0,43	0,6	0,59	0,82	0,59	0,67	0,63
	Após TRE	0,8	0,68	0,67	0,4	0,75	0,7	0,72	0,59	0,7	0,72
VSF (ml)	Basal	22	27	25	3	16	18	25	16	20	14
	Após TRE	18	27	25	4	14	16	25	16	10	25
VDF (ml)	Basal	70	92	58	22	41	58	74	58	51	54
	Após TRE	70	74	51	20	51	54	83	58	44	58
S/PPVE	Basal	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1,17
	Após TRE	1	1	1	1	1,2	1	1	1	0,83	1
FS(%)	Basal	38	40	30	52	31	38	37	41	31	42
	Após TRE	43	34	43	46	40	39	40	41	45	30
M/SC (g/m²)	Basal	152,56	139,97	100,58	47,44	117,79	118,38	102,9	82,13	94,33	86,51
	Após TRE	125,05	119,39	91,5	44,46	76,66	90,86	136,01	89,2	76,22	81,63

(E/E'= Relação E/E'; E/A= Relação E/A; ERPVE=Espessura relativa das paredes do ventrículo esquerdo; V/M= Relação volume/massa; VSF= Volume sistólico final; VDF= Volume diastólico final; S/PPVE= Relação septo parede posterior do ventrículo esquerdo; FS= Percentual de encurtamento cavidade; M/SC= Relação massa superfície corporal). Fonte: Dados da pesquisa, 2016

Tabela 05. Comparação da média, desvio padrão e mediana dos parâmetros numéricos ecocardiográficos antes e depois do tratamento (continua)

	Antes			Depois			p (Wilcoxon)
	Média	Desvio padrão	Mediana	Média	Desvio padrão	Mediana	
SC (m ²)	0,75	0,15	0,74	0,77	0,09	0,75	0,59
Diâmetro raiz da aorta (mm)	26,00	4,16	24,50	26,40	3,92	25,00	0,33
Átrio esquerdo (mm)	24,90	2,84	24,00	26,10	2,37	25,50	0,01
Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (mm)	36,50	5,38	37,00	36,10	5,23	36,50	0,57
Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (mm)	22,80	4,29	23,50	21,80	4,21	22,00	0,23
Espessura diastólica do septo (mm)	6,50	0,52	6,50	6,20	0,63	6,00	0,18
Espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo (mm)	6,40	0,51	6,00	6,20	0,63	6,00	0,32
Fração de Ejeção	68,40	8,01	68,50	71,20	6,32	72,00	0,41
Massa ventricular esquerda (g)	77,40	23,11	79,00	72,30	23,19	68,50	0,14
Relação Massa/Superfície Corporal (g/m ²)	104,25	30,06	101,74	93,09	27,13	90,03	0,11

Fonte: Dados da pesquisa, 2016

Tabela 05 . Comparação da média, desvio padrão e mediana dos parâmetros numéricos ecocardiográficos antes e depois do tratamento (conclusão)

	Antes			Depois			p (Wilcoxon)
	Média	Desvio padrão	Mediana	Média	Desvio padrão	Mediana	
Percentual de encurtamento da cavidade. (%)	38,00	6,56	38,00	40,10	4,90	40,50	0,44
Relação Septo/parede posterior do ventrículo esquerdo	1,01	0,05	1,00	1,00	0,08	1,00	0,99
Vol Diastólico Final (ml)	57,80	18,87	58,00	56,30	17,48	56,00	0,72
Volume Sistólico (ml)	39,40	13,21	40,00	39,50	11,50	38,00	0,63
Relação Volume/Massa (ml/g)	0,64	0,10	0,64	0,67	0,11	0,70	0,34
Volume Sistólico Final (ml)	18,60	7,02	19,00	16,80	7,25	16,00	0,23
Espessura Relativa das paredes do VE	0,35	0,05	0,34	0,34	0,06	0,33	0,76
Relação E/A	0,98	0,32	0,82	1,01	0,36	0,92	0,48
Relação E/E'	9,30	4,67	8,93	12,70	6,77	9,78	0,05

Fonte: Dados da pesquisa, 2016

7 DISCUSSÃO

Este estudo se propôs a observar o acometimento cardiovascular basal em 10 pacientes com MPSIVA, na faixa etária de 17 a 37 anos, e sua evolução após 6 meses de TRE. A recente aprovação de TRE para esse tipo de MPS explica a escassez de literatura sobre o tema e a inexistência de estudos nacionais.

Apesar do comprometimento cardíaco ser menos valorizado na MPSIVA, lesões cardiovasculares foram encontradas em 90% dos pacientes deste estudo, ratificando pesquisas recentes (HARMATZ,2013, LIN et al., 2014; WRAITH,1995; BRAULIN et al., 2011) A inexistência de comprometimento cardíaco em dois pacientes com MPSIVA foi registrada no estudo de SCHIEKEN et al.,1975, possivelmente pela dificuldade técnica da realização do ecocardiograma na época.

Geralmente, os pacientes com MPSIVA são oligossintomáticos ou até mesmo assintomáticos e não apresentam achados significativos na ausculta do ponto de vista cardiovascular, apesar dos achados ecocardiográficos positivos (NELSON; SHIELDS; MULHOLLAND, 1990; RIGANTE; SEGNI, 2002; LEAL et al., 2010), como foi observado no nosso estudo.

No presente estudo, a anormalidade basal mais comum foi a doença valvar (regurgitação ou espessamento), identificada em 60% dos pacientes, em concordância com a literatura (LIN et al., 2014). Estudos apontam que as valvas cardíacas mais acometidas são as esquerdas, sendo a valva mitral mais acometida do que a aórtica (DANGEL et al., 1998). Entretanto, no presente estudo, as valvas mais acometidas foram a tricúspide e a aórtica, com acometimento igual em cada valva (30%). Apesar do tipo de valva mais acometida não estar em concordância com o que diz a maioria dos estudos, foi observado que o tipo de acometimento valvar mais comum foi regurgitação (50%), seguida por espessamento (40%), assim como já descrito em estudos anteriores (DANGEL et al., 1998; LEAL et al., 2010).

Cinco pacientes (50%) apresentaram disfunção diastólica leve, achado também observado por Gross et al. (1988) em 24 % dos seus pacientes, entretanto nenhum apresentou disfunção sistólica. Esse achado foi notificado por Mohan et al. (2002), que observou em 13% dos pacientes disfunção sistólica de moderada a grave. Considerando que a disfunção diastólica

geralmente precede a disfunção sistólica e que os depósitos no miocárdio de GAGs potencialmente afetam o enchimento do ventrículo (SOLIMAN et al., 2007, LEAL et al., 2010), não foi surpresa encontrar 50% dos pacientes com disfunção diastólica leve, apesar da ausência de disfunção sistólica.

Após 6 meses de TRE, foi observada uma melhora no refluxo tricúspide, entretanto a presença do refluxo tricúspide inicialmente era leve e refluxos mínimos podem ser fisiológicos na maioria dos casos. Quando melhor investigadas, a forma leve da insuficiência valvar tricúspide pode ser encontrada em 80 a 90% da população normal, assim como a insuficiência valvar mitral (70-80%) e a insuficiência valvar pulmonar (70-80%). Entretanto, refluxo aórtico mesmo mínimo só é encontrado em menos de 5% da população abaixo dos 40 anos, sendo geralmente patológico (OTTO, 2014). Esse achado foi observado em 1 paciente (10%) tanto antes como após 6 meses de TRE. A melhora na fração de ejeção foi observada em 1 paciente (10%), elevando de 60% no ecocardiograma basal para 66% posteriormente, apesar dos valores estarem dentro da normalidade, tanto antes quanto após a TRE, e as medidas variarem intraobservador.

A investigação das medidas da raiz de aorta em um estudo envolvendo 35 pacientes com todos os tipos de MPS, Bolourchi et al. (2016) observaram a prevalência de dilatação de raiz de aorta em 50% dos pacientes, com maior prevalência nos pacientes com MPS IVA (85%). Em nosso estudo foi observada dilatação de aorta abdominal em 1 paciente (1%) com ausência desse achado no seguimento. Entretanto, como o tempo entre um exame e outro foi de apenas 6 meses, é provável que o achado anterior de dilatação de aorta tenha sido artefato durante realização do exame, não tendo dados necessários para relacionar o papel da TRE com esse resultado.

Após TRE houve aumento da relação E/E' e do átrio esquerdo, o que sugere uma não alteração da história natural da MPSIVA, que é uma doença progressiva. Entretanto, mesmo com o aumento observado na relação E/E' , a relação se manteve dentro dos limites da normalidade.

A presença de achados novos após TRE, como aparecimento de disfunção diastólica leve em 1 paciente (10%) – paciente 1, também reforça a progressão do comprometimento cardíaco. O refluxo tricúspide mínimo foi considerado fisiológico. Não há estudos que especifiquem em quanto tempo a TRE tem efeitos positivos na evolução dessas lesões, há apenas referência a uma diminuição da hipertrofia septal interventricular e que poderia ter

melhores resultados quando iniciada em idades precoces, antes da consolidação de lesões irreversíveis (LIN et al., 2016). A idade para início da TRE na amostra do presente estudo, mínima de 17 anos, pode explicar os achados pós TRE.

Após 6 meses de TRE foi observado ainda um aumento do átrio esquerdo estatisticamente significativo, mas apenas no sexo masculino. Esse achado sugere que a TRE não mudou o curso natural da doença nesse grupo ou o tempo de infusão foi insuficiente para tal. Não há na literatura análise do efeito da TRE em função do gênero. No entanto, considerando a morbiletalidade cardíaca na MPSIVA, essa evolução menos favorável do átrio esquerdo no sexo masculino pode estar de acordo com o achado de HARMATZ et al., 2013 em cuja população estudada havia menor número de pacientes do sexo masculino na faixa etária acima de 18 anos, sugerindo uma sobrevida maior para pacientes do sexo feminino. Ou ainda, esse resultado pode ter sido influenciado pelo fato de na amostra haver sete pacientes do sexo masculino e apenas 3 do sexo feminino.

Um raro estudo sobre o efeito da TRE por Lin et al (2016), com 28 pacientes com MPS, sendo apenas 7 com MPS IVA, divididos em menores de 12 anos e maiores de 12 anos, observou-se que naqueles que iniciaram a terapia com mais de 12 anos foi possível estabilizar a progressão das lesões cardíacas. Naqueles que iniciaram a terapia antes dos 12 anos, observou-se além da estabilização, diminuição e forma significativa no índice de massa ventricular esquerda e no espessamento do septo interventricular na diástole. Como se trata de uma doença de depósito, pode ser inferido que quanto mais precoce o início da TRE, melhores devem ser os resultados, melhores chances de impedir a progressão da doença cardíaca.

No presente estudo, com pacientes em faixa etária acima de 17 anos, a amostra foi dividida em dois grupos, maiores de 30 anos e menores de 30 anos. Entretanto não foi identificada diferença estatística dos achados ecocardiográficos entre os grupos, talvez pela falta de pacientes na faixa etária pré-pubere, como havia no estudo de Lin et al (2016).

8 CONCLUSÃO

Avaliou-se pacientes com MPSIVA sob aspectos ecocardiográficos observando-se que houve acometimento de valvas bem como do miocárdio de forma branda porém progressiva destes pacientes. Após 6 meses de TRE observou-se aumento no átrio esquerdo no sexo masculino, e não se observou nenhum resultado significativo em função da faixa etária, o que aponta para a necessidade de outros estudos, além do prolongamento deste, para que se possa avaliar melhor o resultado da TRE na evolução das lesões cardíacas em pacientes com MPSIVA.

REFERÊNCIAS

- ARBISSER, Amir I. et al. Morquio-like syndrome with beta galactosidase deficiency and normal hexosamine sulfatase activity: Mucopolysaccharidosis IVB. **American Journal Of Medical Genetics**, [s.l.], v. 1, n. 2, p.195-205, 1977.
- BAZ, Ali Bulent. Proximal realignment surgery for unilateral chronic patella dislocation in Morquio syndrome: a case report. **Acta Orthopaedica Et Traumatologica Turcica**, [s.l.], v. 45, n. 6, p.466-469, 2011..
- BOLOURCHI, Meena et al. AORTIC ROOT DILATAION IN MUCOPOLYSACCHARIDOSIS. **Journal Of The American College Of Cardiology**, [s.l.], v. 67, n. 13, p.1724-1724, 2016.
- BRAILSFORD, J.F. Chondro-osteodystrophy. Roentgenopgraphic & clinical features of a child with dislocation of vertebrae. **Am. J. Sur**, Londres, v. 7, p.404-410, 1929.
- BRANDS, Marion 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**, [s.l.], v. 36, n. 2, p.227-234, 2012.
- BRAUNLIN, Elizabeth A.; BERRY, James M.; WHITLEY, Chester B. Cardiac Findings After Enzyme Replacement Therapy for Mucopolysaccharidosis Type I. **The American Journal Of Cardiology**, [s.l.], v. 98, n. 3, p.416-418, 2006.
- BRAUNLIN, Elizabeth A. et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. **Journal Of Inherited Metabolic Disease**, [s.l.], v. 34, n. 6, p.1183-1197, 9 jul. 2011.

CHEN, Ming-ren et al. Cardiovascular changes in mucopolysaccharidoses in Taiwan. **Acta Cardiologica**, [s.l.], v. 60, n. 1, p.51-53, 2005.

CHUDLEY, A.E.; CHAKRAVORTY, C. Genetic landmarks through philately: Luís Morquio 1867-1935. **Clin Genet**, Winnipeg, v. 62, n. 3, p.438-439, 2002.

DANGEL, J. H. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders - clinical and echocardiographic findings in 64 patients. **European Journal Of Pediatrics**, [s.l.], v. 157, n. 7, p.534-538, 1998.

RIGANTE, Donato; SEGNI, Giuseppe. Cardiac Structural Involvement in Mucopolysaccharidoses. **Cardiology**, [s.l.], v. 98, n. 1-2, p.18-20, 2002.

FESSLOVÁ, Vlasta et al. The natural course and the impact of therapies of cardiac involvement in the mucopolysaccharidoses. **Cty**, [s.l.], v. 19, n. 02, p.170-178, 2009.

GOLDA, Adam; JURECKA, Agnieszka; TYLKI-SZYMANSKA, Anna. Cardiovascular manifestations of mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux–Lamy syndrome). **International Journal Of Cardiology**, [s.l.], v. 158, n. 1, p.6-11, 2012.

GOMES, Benedito Sávio Durand et al. Manifestações Cardíacas em Pacientes com Mucopolissacaridose VI. **Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc**, Campina Grande, v. 24, n. 1, p.88-92, 2011.

GROSS, Donald M. et al. Echocardiographic abnormalities in the mucopolysaccharide storage diseases. **The American Journal Of Cardiology**, [s.l.], v. 61, n. 1, p.170-176, 1988.

HARMATZ, Paul et al. The Morquio A Clinical Assessment Program: Baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. **Molecular Genetics And Metabolism**, [s.l.], v. 109, n. 1, p.54-61, 2013.

HENDRIKSZ, Christian J. et al. Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. **Journal Of Inherited Metabolic Disease**, [s.l.], v. 36, n. 2, p.309-322, 2012.

HENDRIKSZ, Christian J. et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. **Journal Of Inherited Metabolic Disease**, [s.l.], v. 37, n. 6, p.979-990, 2014.

HISHITANI, T. et al. Sudden death in Hunter syndrome caused by complete atrioventricular block. **J Pediatr**, Gumma, v. 136, p.268-269, 2000.

IRELAND M.A., ROWLANDS D.B. Mucopolysaccharidosis type IV as a cause of mitral stenosis in an adult. **Br Heart J**, v.46, p. 113–115, 1981.

JOHN, R M; HUNTER, D; SWANTON, R H. Echocardiographic abnormalities in type IV mucopolysaccharidosis. **Archives Of Disease In Childhood**, [s.l.], v. 65, n. 7, p.746-749, 1990.

JONES, S. A. et al. Mortality and cause of death in mucopolysaccharidosis type II—a historical review based on data from the Hunter Outcome Survey (HOS). **Journal Of Inherited Metabolic Disease**, [s.l.], v. 32, n. 4, p.534-543, 2009.

KROVETZ, L. J.; LORINCZ, A. E.; SCHIEBLER, G. L.. Cardiovascular Manifestations of the Hurler Syndrome: Hemodynamic and Angiocardiographic Observations in 15 Patients. **Circulation**, [s.l.], v. 31, n. 1, p.132-141, 1965.

LAVERY, Christine; HENDRIKSZ, Chris. Mortality in Patients with Morquio Syndrome A. **Jimd Reports**, [s.l.], p.59-66, 2014.

LEADLEY, Regina M. et al. A systematic review of the prevalence of Morquio A syndrome: challenges for study reporting in rare diseases. **Orphanet Journal Of Rare Diseases**, [s.l.], v. 9, n. 1, p.173-177, 2014.

LEAL, Gabriela N. et al. Echocardiographic study of paediatric patients with mucopolysaccharidosis. **Cardiology In The Young**, [s.l.], v. 20, n. 03, p.254-261, 2010.

LIN, Hsiang-yu 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**, [s.l.], v. 117, n. 4, p.431-437, 2016.

LIN, Shan-miao et al. Cardiovascular abnormalities in Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis. **Molecular Genetics And Metabolism**, [s.l.], v. 111, n. 4, p.493-498, 2014.

MEIKLE, Peter J.. Prevalence of Lysosomal Storage Disorders. **Jama**, [s.l.], v. 281, n. 3, p.249-254, 1999.

MOHAN, Ur et al. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide disorders. **Acta Paediatrica**, Manchester, v. 91, n. 7, p.799-804, 2002.

MONTAÑO, A. M. et al. International Morquio A Registry: Clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. **Journal Of Inherited Metabolic Disease**, [s.l.], v. 30, n. 2, p.165-174, 2007.

MORQUIO, Luis. Sur une forme de dystrophie osseuse familiale. **Archives de Médecine Des Enfants**, Paris, v. 32, p.129-140, 1929.

NATOWICZ, Marvin R. et al. Clinical and Biochemical Manifestations of Hyaluronidase Deficiency. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 335, n. 14, p.1029-1033, 3 out. 1996.

NELSON, J; SHIELDS, M D; MULHOLLAND, H C. Cardiovascular studies in the mucopolysaccharidoses. **Journal Of Medical Genetics**, [s.l.], v. 27, n. 2, p.94-100, 1990.

NELSON, J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. **Human Genetics**, [s.l.], v. 101, n. 3, p.355-358, 1997.

NELSON, John et al. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. **American Journal Of Medical Genetics**, [s.l.], v. 123, n. 3, p.310-313, 2003.

NEUFELD, E.F.; MUENZER, J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, ed. **The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease**. New York: McGraw-Hill, 2001. p 3421-52.

NORTHOVER, H.; COWIE, R. A.; WRAITH, J. E.. Mucopolysaccharidosis type IVA (morquio syndrome): A clinical review. **Journal Of Inherited Metabolic Disease**, [s.l.], v. 19, n. 3, p.357-365, 1996.

OTTO, C.M. **Fundamentos da ecocardiografia clínica**. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

SCHIEKEN, R. M. et al. Cardiac manifestations of the mucopolysaccharidoses. **Circulation**, [s.l.], v. 52, n. 4, p.700-705, 1975.

SHIH S.L., et al. Airway changes in children with mucopolysaccharidoses. **Acta Radiol.** vol. 43, p.40–43, 2002.

SOLIMAN, O. I. I. et al. Cardiac abnormalities in adults with the attenuated form of mucopolysaccharidosis type I. **Journal Of Inherited Metabolic Disease**, [s.l.], v. 30, n. 5, p.750-757, 2007.

TOMATSU, S. et al. Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio A Disease): Clinical Review and Current Treatment. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, [s.l.], v. 12, n. 6, p.931-945, 2011.

WIPPERMANN, C. -f. et al. Mitral and aortic regurgitation in 84 patients with mucopolysaccharidoses. **European Journal Of Pediatrics**, [s.l.], v. 154, n. 2, p.98-101, 1995.

WOOD, Timothy C. et al. Diagnosing mucopolysaccharidosis IVA. **Journal Of Inherited Metabolic Disease**, [s.l.], v. 36, n. 2, p.293-307, 2013.

WRAITH, J e. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management.. **Archives Of Disease In Childhood**, [s.l.], v. 72, n. 3, p.263-267, 1995.

APÊNDICES

APÊNDICE A– TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Universidade Federal de Campina Grande

HUAC - Hospital Universitário Alcides Carneiro

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESTUDO: AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSES TIPO IV SOB ASPECTOS CLÍNICOS, ELETROCARDIOGRÁFICOS E ECOCARDIOGRÁFICOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros, Serviço de Genética Médica, Hospital Universitário Alcides Carneiro, Campina Grande – PB.

Você está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa acima citado. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que estamos fazendo. Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir a qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você. Este documento será produzido em duas vias, sendo uma delas entregue ao participante do estudo.

Eu _____
 _____ Residente
 em: _____ Cidade: _____
 _____ Estado: _____ CEP: _____ Fone: (____) _____
 Email: _____ portador da Cédula de identidade,
 RG _____, inscrito no CPF/MF _____ nascido(a) em ____ /
 ____ /_____, abaixo assinado(a), concordo de livre e espontânea vontade em participar
 como voluntário(a) do estudo “AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM

MUCOPOLISSACARIDOSES TIPO IV SOB ASPECTOS CLÍNICOS, ELETROCARDIOGRÁFICOS E ECOCARDIOGRÁFICOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO”. Declaro que obtive todas as informações necessárias, bem como todos os eventuais esclarecimentos quanto às dúvidas por mim apresentadas.

Estou ciente que:

- I) O estudo se faz necessário para que se possam avaliar clinicamente, eletro e ecocardiograficamente pacientes com Mucopolissacaridose IV doença genética de curso progressivo e muitas vezes de diagnóstico difícil;
- II) A participação neste projeto não tem objetivo de me submeter a um tratamento, bem como não me acarretará qualquer ônus pecuniário com relação aos procedimentos médico-clínico-terapêuticos efetuados com o estudo;
- III) Tenho a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração neste estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação;
- IV) A desistência não causará nenhum prejuízo à minha saúde ou bem estar físico. Não virá interferir no atendimento ou tratamento médico;
- V) Benefícios: A divulgação da discussão dos resultados poderá revelar a verdadeira prevalência dos tipos de lesões cardíacas e possibilitar o manejo da Síndrome de Mórquio, além de prover subsídios para o aconselhamento genético como estratégia de prevenção. Espera-se determinar a prevalência das lesões cardíacas, bem como distribuição na população que possui Síndrome de Mórquio, proporcionando um exame clínico cardiológico e ecocardiográfico direcionado com o acompanhamento ideal durante o tratamento com a reposição enzimática.
- VI) Riscos: Espera-se o menor percentual de riscos durante a pesquisa. Dentre os riscos prováveis encontra-se o fato de não poder desenvolver um padrão científico das lesões, bem como não haver melhora com a terapia de reposição enzimática;
- VII) Os resultados obtidos durante este ensaio serão mantidos em sigilo, mas concordo que sejam divulgados em publicações científicas, desde que meus dados pessoais não sejam mencionados;
- VIII) Caso eu desejar, poderei pessoalmente tomar conhecimento dos resultados, ao final desta pesquisa.

() Desejo conhecer os resultados desta pesquisa.

() Não desejo conhecer os resultados desta pesquisa.

IX) Caso me sinta prejudicado (a) por participar desta pesquisa, poderei recorrer ao CEP/HUAC, do Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos do Hospital Universitário Alcides Carneiro situado na rua Dr. Carlos Chagas s/n no bairro São José na cidade de Campina Grande, PB ou ao Conselho Regional de Medicina da Paraíba situado na rua Deputado Álvaro Gaudêncio, 173, Centro, Campina Grande, PB e a Delegacia Regional de Campina Grande também situada no bairro São José, rua Pedro I, 760.

Comitê de Ética/HUAC- tel: (83) 2101-5545

Conselho Regional de Medicina- tel: (83) 3343-1170

Delegacia Regional de Campina Grande- tel: (83) 3310-9336

Campina Grande, de de 201

() Paciente / () Responsável

.....

Testemunha 1 : _____

Nome / RG / Telefone

Testemunha 2 :

Nome / RG / Telefone

Responsável pelo Projeto: _____

Dra. Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros

Telefone para contato: (83) 8812-8409 CRM:3028

Genética Médica

APÊNDICE B – TERMO DE ASSENTIMENTO

Universidade Federal de Campina Grande

HUAC - Hospital Universitário Alcides Carneiro

TERMO DE ASSENTIMENTO

ESTUDO: AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSES TIPO IV SOB ASPECTOS CLÍNICOS, ELETROCARDIOGRÁFICOS E ECOCARDIOGRÁFICOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros, Serviço de Genética Médica, Hospital Universitário Alcides Carneiro, Campina Grande – PB.

Seu filho está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa acima citado. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que estamos fazendo, então leia atentamente e caso tenha dúvidas, vou esclarece-las (se não souber ler, fique tranquilo(a) que leio para você). Se concordar, o documento será assinado e só então daremos início a pesquisa. Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir a qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você, nem ao seu (sua) filho(a).

Eu _____ Reside
 nte_em: _____ Cidade: _____
 Estado: ____ CEP: _____ Fone: (____) _____
 Email: _____ portador da Cédula de identidade,
 RG _____, inscrito no CPF/MF _____ nascido(a) em ____ /
 ____ /____, abaixo assinado(a), concordo de livre e espontânea vontade
 meu(minha)filho(a) _____

_____ nascido(a) em ____/____/____, seja do estudo “AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSES TIPO IVa SOB ASPECTOS CLÍNICOS, ELETROCARDIOGRÁFICOS E ECOCARDIOGRÁFICOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO”. Declaro que obtive todas as informações necessárias, bem como todos os eventuais esclarecimentos quanto às dúvidas por mim apresentadas.

Estou ciente que:

- I) O estudo se faz necessário para que se possam avaliar clinicamente, eletro e ecocardiograficamente pacientes com Mucopolissacaridose IV doença genética de curso progressivo e muitas vezes de diagnóstico difícil;
- II) A participação neste projeto não tem objetivo de me submeter a um tratamento, bem como não me acarretará qualquer ônus pecuniário com relação aos procedimentos médico-clínico-terapêuticos efetuados com o estudo;
- III) Tenho a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração neste estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação;
- IV) Benefícios: A divulgação da discussão dos resultados poderá revelar a verdadeira prevalência dos tipos de lesões cardíacas e possibilitar o manejo da Síndrome de Mórquio, além de prover subsídios para o aconselhamento genético como estratégia de prevenção. Espera-se determinar a prevalência das lesões cardíacas, bem como distribuição na população que possui Síndrome de Mórquio, proporcionando um exame clínico cardiológico e ecocardiográfico direcionado com o acompanhamento ideal durante o tratamento com a reposição enzimática.
- V) Riscos: Espera-se o menor percentual de riscos durante a pesquisa. Dentre os riscos prováveis encontra-se o fato de não poder desenvolver um padrão científico das lesões, bem como não haver melhora com a terapia de reposição enzimática;
- VI) A desistência não causará nenhum prejuízo à minha saúde ou bem estar físico. Não virá interferir no atendimento ou tratamento médico;
- VII) Os resultados obtidos durante este ensaio serão mantidos em sigilo, mas concordo que sejam divulgados em publicações científicas, desde que meus dados pessoais não sejam mencionados;

VIII) Caso eu desejar, poderei pessoalmente tomar conhecimento dos resultados, ao final desta pesquisa.

Desejo conhecer os resultados desta pesquisa.

Não desejo conhecer os resultados desta pesquisa.

IX) Caso me sinta prejudicado (a) por participar desta pesquisa, poderei recorrer ao CEP/HUAC, do Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos do Hospital Universitário Alcides Carneiro situado na rua Dr. Carlos Chagas s/n no bairro São José na cidade de Campina Grande, PB ou ao Conselho Regional de Medicina da Paraíba situado na rua Deputado Álvaro Gaudêncio, 173, Centro, Campina Grande, PB e a Delegacia Regional de Campina Grande também situada no bairro São José, rua Pedro I, 760.

Comitê de Ética/HUAC- tel: (83) 2101-5545

Conselho Regional de Medicina- tel: (83) 3343-1170

Delegacia Regional de Campina Grande- tel: (83) 3310-9336

Campina Grande, de de 201

Paciente / Responsável

.....

Testemunha 1 : _____

Nome / RG / Telefone

Testemunha 2 :

Nome / RG / Telefone

Responsável pelo Projeto: _____

Dra. Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros

Telefone para contato: (83)8812-8409 CRM: 3028

Genética Médica

ANEXOS

ANEXO A - Parecer de aprovação da pesquisa “Avaliação de pacientes com mucopolissacaridose tipo IV sob aspectos clínicos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos no Hospital Universitário Alcides Carneiro” por Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: "AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSES TIPO IV SOB ASPECTOS CLÍNICOS, ELETROCARDIOGRÁFICOS E ECOCARDIOGRÁFICOS"

Pesquisador: Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 3

CAAE: 37157714.3.0000.5182

Instituição Proponente: Hospital Universitário Alcides Carneiro - Campina Grande/PB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.217.736

Apresentação do Projeto:

A pesquisadora refere ao Estudo como analítico, transversal e prospectivo no qual serão analisados pacientes com mucopolissacaridose tipo IV, através de uma abordagem quantitativa com amostra por conveniência: Composta por 20 pacientes diagnosticados com Mucopolissacaridose tipo IVA, acompanhados no HUAC

Avaliação Clínica: Será baseada em forma de consulta com um único cardiologista, na qual será realizada anamnese voltada para sinais e sintomas pertinentes, bem como exame físico do aparelho cardiovascular, utilizando a ficha de questionário. A consulta será feita antes, 6 meses e 12 meses após a terapia de reposição enzimática. Informações complementares do paciente poderão ser colhidas via prontuário.

Avaliação eletrocardiográfica: 1. Será realizado eletrocardiograma, e este será analisado por cardiologista.

Avaliação ecocardiográfica: 1. Avaliará as medidas das câmaras cardíacas (Átrio direito, átrio esquerdo, ventrículo direito e ventrículo esquerdo); medidas de fração de ejeção; avaliação função diastólica; alterações valvares. Será utilizado o VIVID S6 – GE para realização do ecocardiograma.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
ALCIDES CARNEIRO /
UNIVERSIDADE FEDERAL DE



Continuação do Parecer: 1.217.736

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Descrever as alterações clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas na MPS tipo IV

Objetivo Secundário:

- Estabelecer a correlação na evolução das lesões antes, 6 meses e 12 meses após a terapia de reposição enzimática
- Determinar a evolução cardiovascular do paciente com MPS IV

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Segundo informa pesquisadora, espera-se o menor percentual de riscos durante a pesquisa. Dentre os riscos prováveis encontra-se o fato de não poder desenvolver um padrão científico das lesões, bem como não haver melhora com a terapia de reposição enzimática.

Benefícios:

A divulgação da discussão dos resultados poderá revelar a verdadeira prevalência dos tipos de lesões cardíacas e possibilitar o manejo da Síndrome de Mórquio, além de prover subsídios para o aconselhamento genético como estratégia de prevenção. Espera-se determinar a prevalência das lesões cardíacas, bem como distribuição na população que possui Síndrome de Morquio, proporcionando um exame clínico cardiológico e ecocardiográfico direcionado com o acompanhamento ideal durante o tratamento com a reposição enzimática.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata de uma emenda ao projeto já submetido

Justificativa da Emenda:

A pesquisadora Solicita prorrogação do prazo de execução da pesquisa, atualmente julho de 2015, para julho de 2016, considerando que:

1) Como se trata de um estudo prospectivo em que é avaliada a evolução da função cardíaca em uma doença metabólica progressiva um tempo mais prolongado de observação irá gerar um maior número de dados, imprescindíveis em se tratando de uma doença muito rara, em que analisado um aspecto específico.

2) A prorrogação viabilizará um Projeto Institucional Voluntário de Iniciação Científica, da Universidade Federal de Campina Grande, com vigência de agosto de 2015 a julho de 2016.

Esta relatoria considera pertinente e justificada a prorrogação dos prazos.

Endereço: Rua: Dr. Carlos Chagas, s/ n
Bairro: São José **CEP:** 58.107-670
UF: PB **Município:** CAMPINA GRANDE
Telefone: (83)2101-5545 **Fax:** (83)2101-5523 **E-mail:** cep@huac.ufcg.edu.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
ALCIDES CARNEIRO /
UNIVERSIDADE FEDERAL DE



Continuação do Parecer: 1.217.736

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentou os termos obrigatórios satisfatoriamente:

- Termo de compromisso do pesquisador;
- Declaração de autorização institucional do Hospital Universitário Alcides Carneiro- HUAC;
- Folha de rosto;
- Termo de divulgação dos resultados;
- Termo de consentimento livre e esclarecido.

Recomendações:

Nada digno de nota

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo por fundamento a resolução CNS nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012, este comitê entende pela aprovação "Ad referendum" do presente projeto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto MPS IVa.docx	23/05/2014 12:24:15		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	FICHA DE REGISTRO.docx	23/05/2014 12:37:16		Aceito
Outros	Termo de compromisso do pesquisador.pdf	23/05/2014 16:22:28		Aceito
Outros	Declaração.pdf	23/05/2014 16:23:09		Aceito
Folha de Rosto	Folha de rosto.pdf	23/05/2014 16:20:54		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_339457.pdf	23/05/2014 16:27:10		Aceito
Outros	Declaração NOVA.pdf	13/08/2014 08:31:18		Aceito
Outros	Divulgação de resultados.pdf	13/08/2014 08:32:08		Aceito

Endereço: Rua: Dr. Carlos Chagas, s/ n
Bairro: São José **CEP:** 58.107-670
UF: PB **Município:** CAMPINA GRANDE
Telefone: (83)2101-5545 **Fax:** (83)2101-5523 **E-mail:** cep@huac.ufcg.edu.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
ALCIDES CARNEIRO /
UNIVERSIDADE FEDERAL DE



Continuação do Parecer: 1.217.736

Outros	Termo de compromisso do pesquisador novo.pdf	13/08/2014 08:32:48		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_339457.pdf	14/08/2014 10:23:42		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_339457.pdf	01/10/2014 00:13:53		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE CONSENTIMENTO TCLE NOVO2.docx	19/02/2015 17:53:24		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_339457.pdf	21/02/2015 16:46:37		Aceito
Outros	Emenda Cardio.jpg	20/05/2015 15:54:47		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_522190E1.pdf	20/05/2015 15:56:07		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINA GRANDE, 08 de Setembro de 2015

Assinado por:
Maria Teresa Nascimento Silva
(Coordenador)

Endereço: Rua: Dr. Carlos Chagas, s/ n
Bairro: São José **CEP:** 58.107-670
UF: PB **Município:** CAMPINA GRANDE
Telefone: (83)2101-5545 **Fax:** (83)2101-5523 **E-mail:** cep@huac.ufcg.edu.br

ANEXO B – DOCUMENTO DE CONVÊNIO RELATIVO À COMPROVAÇÃO ENZIMÁTICA MEDIANTE A REDE MPS



REDE MPS BRASIL

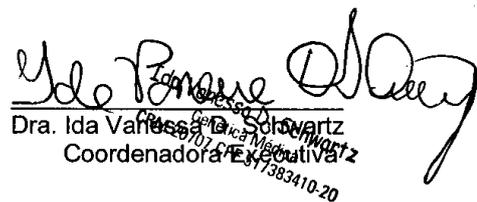
Porto Alegre, 18 de maio de 2009.

A quem interessar possa

Informamos por meio de esta que os pacientes com diagnóstico clínico de Mucopolissacaridose, atendidos no Hospital Universitário Alcides Carneiro – Universidade Federal de Campina Grande (MT) -, poderão realizar a confirmação do seu diagnóstico, através de exames específicos (análises urinárias, enzimáticas e moleculares), na Rede MPS Brasil. A Rede MPS Brasil é uma união de centros brasileiros que tem como objetivo a promoção do diagnóstico e do adequado manejo das MPS em nosso país (projeto GPPG/HCPA 03-066). Entre os seus fomentadores, inclui-se o CNPq.

Estas análises, assim como o transporte dos materiais biológicos até o Centro Coordenador da Rede, serão realizadas sem ônus para os familiares/médicos ou instituições assistentes.

Atenciosamente,


 Dra. Ida Vanessa D. Schwartz
 Coordenadora Executiva

Endereço:
 Serviço de Genética Médica
 Hospital de Clínicas de Porto Alegre
 Rua Ramiro Barcelos, 2350
 90035-903 - Porto Alegre - RS - Brasil

Fone: +55 51 2101- 8011
 Fone gratuito: 08005102030
 Fax: + 55 51 2101-8010
 E-mail: redempsbrasil@ufrgs.br
 www.ufrgs.br/redempsbrasil