



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE - UFCG
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE - CCBS
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA - UAMED

Caio César Melo Delgado

Mayara Ingrid Souza e Silva

**AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO IVA SOB
ASPECTOS ELETROCARDIOGRÁFICOS E ECOCARDIOGRÁFICOS.**

CAMPINA GRANDE - PB

2018



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE - UFCG
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE - CCBS
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA - UAMED

CAIO CÉSAR MELO DELGADO

MAYARA INGRID SOUZA E SILVA

**AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO IVA SOB
ASPECTOS ELETROCARDIOGRÁFICOS E ECOCARDIOGRÁFICOS.**

Projeto de pesquisa para Trabalho de Conclusão de Curso a ser apresentado à Coordenação do Curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande, em atenção à resolução CCBS nº04/2016.

Orientador: Prof. Dra. Paula Frassinetti
Vasconcelos de Medeiros

CAMPINA GRANDE - PB

2018

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

D352a

Delgado, Caio César Melo.

Avaliação de pacientes com Mucopolissacaridoses Tipo IVA sob aspectos eletrocardiográficos e ecocardiográficos / Caio César Melo Delgado, Mayara Ingrid Souza e Silva – Campina Grande, 2018.

61f.; gráf, 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, 2018.

Orientadora: Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros, Dra.

1.Mucopolissacaridose IVA. 2.Eletrocardiograma. 3.Ecocardiograma. 4.Terapia de Reposição Enzimática. I.Silva, Mayara Ingrid Souza e. II.Título.

BSHUAC/CCBS/UFCG

CDU 616.71-007.234(043.3)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CAMPINA GRANDE

ANEXO VI

Ata da Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)

Às 13:55 horas do dia 19/12/18, nas dependências do Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, realizou-se a defesa do TCC intitulado:

Avaliação de pacientes com micoplasma pneumoniae tipo IVA sob aspectos eletrocardiográficos e ecocardiográficos

de autoria do(s) aluno(s):

Caio César Melo Delgado

Mayara Ingrid Souza e Silva

sendo orientados por:

Paula Franinetti Vasconcelos de Medeiros

E Co orientador:

Inara Correia

Estiveram presentes, os seguintes componentes da Banca Examinadora:

Cátia S S Eupázeio Paes

Suelo Magalhães Barros de Menezes

Paula Franinetti Vasconcelos de Medeiros

Iniciados os trabalhos, o Presidente da Banca Examinadora, Professor(a) Orientador(a) sorteou o aluno:

Mayara Ingrid Souza e Silva

passando a palavra ao mesmo para iniciar a apresentação, que teve 30 minutos para fazê-lo. A apresentação durou 22 minutos, após a qual foi iniciada a discussão e arguição pela Banca Examinadora. A seguir, os discentes retiraram-se da sala para que fosse atribuída a nota. Como resultado, a Banca resolveu Aprovar o trabalho, conferindo a nota final de 10. Não havendo mais nada a tratar, deu-se por encerrada a sessão e lavrada a presente ata que vai assinada por quem de direito.

Campina Grande, 19/ dezembro/ 2018

Orientador

Paula F. V. Flecher

Titular 1

Cátia S S Eupázeio Paes

Titular 2

Suelo Magalhães Barros de Menezes

Suplente

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

Av. Juvêncio Arruda 795 - Bodocongó - Campina Grande - Paraíba - CEP 58109-790

Dedicamos este trabalho a Deus e a Virgem Maria por tudo terem nos permitido, aos nossos pais pelo apoio incondicional e, por fim, a todos os pacientes com Mucopolissacaridose.

Com amor e gratidão.

Agradecimentos

Com o coração grato, despeço-me das minhas atividades acadêmicas por ora. Hoje, enfim, realizo em plenitude um sonho do coração de Deus, meu e da minha família: ser médica.

Em primeiro lugar, sou grata a Deus por amor tão perfeito, mesmo com toda miséria que habita na minha realidade limitada humana, Ele nunca me abandonou. Como consagrada a Virgem Maria, agradeço a mesma por ser modelo de fidelidade aos planos do Pai. Aos meus santos de predileção com quem tenho relação de amizade, São José, Santa Teresinha, São Padre Pio e São Josemaria Escrivá, por seus ensinamentos. Ao meu Anjo da Guarda, por toda ação preternatural em minha defesa.

Aos meus pais, Washington e Socorro, painho e mainha, nunca conseguirei retribuir tudo o que fizeram por mim, todo esforço, todo trabalho e noites mal dormidas, desde minha concepção, agradeço eternamente pelo zelo da minha alma, pelo ensinamento das virtudes cardeais essenciais para todo ser humano. Secaram minhas lágrimas, que não foram poucas, durante esses anos de curso, trazendo paz e alegria para os dias de cansaço. Conseguimos. Vencemos. Eu amo-vos com todas as minhas capacidades inteligíveis. Fazendo memória de tudo que passamos, é impossível não se emocionar, mainha e painho tenham certeza que Vovô Geraldo e Vovó Carmelita estariam aqui comemorando conosco; Deus quis os levar antes, mas para tudo existe um propósito de baixo do céu, cabe a nós acolher os mistérios dEle.

Ao amor da minha vida: meu irmão, Michael; agradeço por ser ele o motivo maior dessa decisão. Especial não apenas no nome, mas nos milhares de dons recebidos. Meu pequeno batalhador, obrigada por ter encarnado em minha história as verdades cruéis e desafiadoras da limitação corporal, mas também a beleza e infinidade de uma inocente alma. O céu é dos pequeninos... E é por você e por todos esses que estou aqui hoje. Muito obrigada, meu Ângelo, por ter me sustentado até aqui com seu amor.

Aos meus amigos, os mais recentes e mais antigos, por não desistirem de mim. São vocês os oásis que tive nesse terreno tão seco e árido, plantando sorrisos

com os mais agradáveis aromas. Em especial, a bigs (Nathanny) por dividir comigo a maior parte dos dias; a minha dupla de TCC, Caio, pela atenção, companheirismo e dedicação. Aos amigos e professores de cursinho e de escola que tornaram esse tempo de espera uma fecunda colheita de agradáveis memórias.

Aos que caminharam comigo na busca do conhecimento da Verdade, “Idem velle, et idem nolle”, gratidão por me mostrarem que não estou sozinha; vocês foram o marco definidor da minha entrada para a maturidade espiritual e humana. A Carla que não pode estar aqui hoje, mas tenho certeza que está rezando por mim em Portugal. Ao meu amigo Fefis, que saudades, perdemos abruptamente um colega de curso para a morte, mas levarei seu exemplo de pessoa aos meus.

Aos mestres, exemplos de profissionais, encarnando em suas lições a sabedoria e a humanidade, especialmente: Dra Paula, a orientadora desse projeto e maior modelo pessoal de médica; Dra Imara, a coorientadora por missão, ecocardiografista por profissão e fotógrafa por excelência; e Dr Saulo pela paciência e dedicação. Aos funcionários da UFCG e HUAC, em especial Marco Túlio e seu Zuca, sem vocês não sei como teria concluído essa caminhada.

Por fim, agradeço a Sthe e Sandra por terem cuidado de mim durante esse período dentro da minha própria casa, agradeço pela paciência e delicadeza.

Mayara Ingrid Souza e Silva

Já passei por inúmeros momentos de felicidade e gratidão. Porém, não me lembro de outro momento tão grandioso quanto este. A luta foi constante, o suor foi diário e a recompensa foi gratificante. Nada disso teria acontecido na ausência de figuras tão especiais na minha vida.

Primeiramente, Deus foi (e sempre é) meu alicerce. Desde o início da minha vida, me presenteou com pais, irmãos, familiares e amigos muito especiais. Ele soube me trazer calma nos momentos de tempestade, sabedoria nas dificuldades, amor nas desavenças e paz nos desesperos. Em alguns instantes de solidão, Ele e a minha Mãezinha do céu assumiram a função de pais, irmãos e amigos simultaneamente. Não consigo dimensionar o quanto isso foi essencial para minha caminhada até aqui.

Aos meus pais, obrigado por viverem comigo tudo isso. Vocês choraram comigo todas as minhas derrotas. O que me conforta é poder ter trazido também momentos de felicidade para vocês. Não esquecerei de todo trabalho árduo para me oferecer conforto e boas condições de estudo. A minha mãe, agradeço pelo exemplo de profissional durante toda minha formação acadêmica. Sem dúvidas isso contribuirá para o médico de excelência que almejo ser. A meu pai, agradeço por ser modelo de responsabilidade e caráter. Sem dúvidas, você exerce da melhor forma a grande função de pai. Aos meus irmãos, obrigado pelo companheirismo e confiança depositados em mim. Aos meus avós e tios, obrigado pelo exemplo de amor que deve ser aplicado na construção de uma família. Aos meus primos, obrigado por serem tão presentes e por me proporcionarem a oportunidade de ter mais oito irmãos.

Um agradecimento especial à nossa orientadora, Dra Paula Frassinetti, por toda contribuição de conhecimento e de exemplo de pesquisadora e profissional da educação, representando com maestria toda comunidade de docentes e funcionários da família UFCG e HUAC. A minha dupla, Mayara, obrigado pela dedicação e pela amizade durante esses anos. Não tenho dúvidas de que serás uma médica de extrema competência.

Chegou o fim de mais uma etapa: GRATIDÃO!

Caio César Melo Delgado

“Ora et Labora.”

(São Bento)

RESUMO

INTRODUÇÃO: Mucopolissacaridose tipo IVA está inserida em um grupo de doenças genéticas raras denominadas Mucopolissacaridoses (MPS), caracterizadas pela mutação em genes que codificam enzimas lisossômicas, responsáveis pelo metabolismo dos glicosaminoglicanos (GAGs), logo o mau funcionamento dessas enzimas causa acúmulo gradativo de GAGs nos diferentes órgãos. A Terapia de Reposição Enzimática (TRE) deu início a uma nova era da doença, trazendo perspectivas de melhoria e incitando a verificação da ação efetiva desse tratamento. **OBJETIVOS:** Avaliar a evolução do comprometimento cardíaco através dos parâmetros ecocardiográficos e eletrocardiográficos antes da Terapia de Reposição Enzimática (TRE) e com um ano após TRE nos pacientes com Síndrome de Mórquio A. **METODOLOGIA:** Foi realizado um estudo transversal, observacional, de cunho retrospectivo, com análise quantitativa e qualitativa dos dados obtidos a partir de uma amostra de 14 pacientes com confirmação diagnóstica, assistidos no Hospital Universitário Alcides Carneiro da Universidade Federal de Campina Grande. **RESULTADOS:** Nos exames eletrocardiográficos, os pacientes apresentaram elevada prevalência da repolarização difusa (64,43%) e desvio do QRS (42,86%), atribuídos às deformidades da caixa torácica e desvio do vetor. Enquanto nos ecocardiogramas, houve alta frequência de disfunção diastólica tipo I leve (71,43%), além de acometimento valvar preferencialmente aórtico (64,28%) e mitral (57,14), sem repercussão hemodinâmica. Após um ano de Terapia de Reposição Enzimática, não foram observadas mudanças funcionais, nem diferença com significância estatística entre os sexos. **CONCLUSÃO:** Nosso estudo encontrou resultado similar com a literatura atual na avaliação basal dos pacientes. Por se tratar de uma doença progressiva, o fato de em um ano os achados não evoluírem, pode sugerir uma ação positiva da Terapia de Reposição Enzimática.

Palavras-chave: Mucopolissacaridose IVA; eletrocardiograma; ecocardiograma; Terapia de Reposição Enzimática.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Mucopolysaccharidosis IVA is inserted in a group of rare genetic diseases called Mucopolysaccharidoses (MPS), characterized by the mutation in genes coding for lysosomal enzymes responsible for the metabolism of glycosaminoglycans (GAGs), so the malfunction of these enzymes causes gradual accumulation of GAGs in different organs. Enzyme Replacement Therapy (ERT) has initiated a new era of disease, bringing prospects for improvement and prompting the verification of the effective action of this treatment. **OBJECTIVES:** To evaluate the evolution of cardiac compromise through echocardiographic and electrocardiographic parameters prior to Enzyme Replacement Therapy (ERT) and one year after ERT in patients with Morquio A Syndrome. **METHODOLOGY:** It was performed a transversal, observational and retrospective study, with quantitative and qualitative data from a sample of 14 patients with diagnostic confirmation, assisted at the Hospital Universitário Alcides Carneiro of the Federal University of Campina Grande. **RESULTS:** electrocardiogram examination, increased prevalence of speech repolarization (64.43%) and QRS deviation (42.86%) were attributed to chest deformities and vector deviation. On echocardiograms, there was a high frequency of mild type I diastolic dysfunction (71.43%), in addition to valve involvement, preferentially aortic (64.28%) and mitral (57,14), without hemodynamic repercussion. After one year of Enzyme Replacement Therapy, no functional changes were observed, nor was the difference with the statistical significance between the sexes. **CONCLUSION:** The study had a similar result with a current survey in the baseline assessment of patients. Because it is a progressive disease, the fact is that the findings do not evolve, it may suggest a positive action of Enzyme Replacement Therapy.

Key Words: Mucopolysaccharidosis IVA; electrocardiogram; echocardiogram; Enzyme Replacement Therapy.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Classificação e descrição dos tipos de Mucopolissacaridoses	21
TABELA 2	Casos de MPS e prevalência em diferentes países	22
TABELA 3	Pacientes com Mucopolissacaridoses diagnosticados de 1982 a 2015 em pacientes brasileiros	23
TABELA 4	Revisão dos achados ecocardiográficos das principais bibliografias	25
TABELA 5	Característica da amostra	28
TABELA 6	Achados eletrocardiográficos encontrados na amostra de quatorze pacientes	29
TABELA 7	Alterações eletrocardiográficas basais e com 1 ano de TRE	30
TABELA 8	Alterações ecocardiográficas basais e com 1 ano de TRE.	31
TABELA 9	Estatística das variáveis relativas ao exame ecocardiograma por avaliação e média das diferenças	33
TABELA 10	Média da diferença das variáveis ecocardiográficas segundo o sexo	34
TABELA 11	Comparação de variáveis eletrocardiográficas entre os estudos	37

LISTA DE FLUXOGRAMAS

FLUXOGRAMA 1	Algoritmo diagnóstico da Síndrome de Mórquio A (Adaptado de Wood et al., 2013)	27
--------------	---	----

LISTA DE ABREVIACÕES

MPS – Mucopolissacaridose

TRE – Terapia de Reposição Enzimática

FDA – Food and Drug Administration

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

HUAC – Hospital Universitário Alcides Carneiro

UFCG – Universidade Federal de Campina Grande

Ao – Diâmetro da Raiz da Aorta

AE – Átrio Esquerdo

DDFVE – Diâmetro Diastólico Final do Ventrículo Esquerdo

DSFVE – Diâmetro Sistólico Final do Ventrículo Esquerdo

EDSep – Espessura Diastólica do Septo

EDPPVE – Espessura diastólica da Parede Posterior do Ventrículo Esquerdo

FE – Fração de Ejeção

MVE – Massa Ventricular Esquerda

FS – Fração de encurtamento

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	15
2.	JUSTIFICATIVA	16
3.	OBJETIVOS	16
3.1.	OBJETIVO GERAL:	16
3.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	16
4.	MÉTODOS.....	17
4.1.	DESENHO DE ESTUDO	17
4.2.	LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO	17
4.3.	POPULAÇÃO DE ESTUDO	17
4.4.	AMOSTRA	17
4.4.1.	TAMANHO AMOSTRAL.....	17
4.5.	CRITÉRIO DE SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES	17
4.5.1.	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	17
4.5.2.	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	18
4.6.	VARIÁVEIS DE ANÁLISE E DEFINIÇÃO DE TERMOS	18
4.7.	COLETA DE DADOS	18
4.7.1.	INSTRUMENTO PARA COLETA.....	18
4.8.	PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	19
4.8.1.	PROCESSAMENTO DOS DADOS	19
4.8.2.	ANÁLISE DOS DADOS.....	19
4.9.	ASPECTOS ÉTICOS.....	20
4.9.1.	COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA (CEP).....	20
4.9.2.	CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	20
4.9.3.	CONFLITO DE INTERESSE	20
5.	REVISÃO DA LITERATURA.....	20
6.	RESULTADOS	28
7.	DISCUSSÃO	35
8.	CONCLUSÃO	40
9.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
10.	ANEXOS	44

1. INTRODUÇÃO

Mucopolissacaridoses (MPS) são um conjunto de doenças genéticas de depósito lisossomal caracterizadas pela deficiência de atividade enzimática, resultando no acúmulo de glicosaminoglicanos (GAGs) não degradados em tecidos e órgãos (NEUFELD et al., 2001). A Mucopolissacaridose tipo IV (MPS IV) ou Síndrome de Mórquio, de herança autossômica recessiva, pertence a este grupo de desordem e apresenta dois subtipos, A e B.

Estima-se uma incidência global das mucopolissacaridoses entre 1,3 – 4,5/100.000 nascidos vivos (BRAULIN et al., 2011; VIEIRA et al., 2007). A Mucopolissacaridose tipo IVA é extremamente rara, com uma incidência de 1 para 76000 nascidos vivos na Irlanda do Norte a 1 para 640000 nascidos vivos na Austrália Ocidental (MORRONE et al., 2014). A frequência relativa e frequência mínima estimada de MPSIVA no Brasil, obtida pelo principal centro de referência no país para diagnóstico de doenças lisossômicas, foi de 153 pacientes, considerando o período de 1982 a 2015 (GIUGLIANI et al., 2017). Foram identificados 29 pacientes com MPSIVA na Paraíba, através do referido centro de referência. Esse cluster de MPSIVA na Paraíba pode ser entendido como resultado de um efeito fundador no estado (BOCHERNITSAN et al., 2018).

Os pacientes com MPSIVA apresentam a deficiência da enzima galactose-6-sulfatase (HENDRIKSZ et al., 2013), o que leva ao acúmulo no organismo dos glicosaminoglicanos (GAGs) denominados sulfato de queratan e sulfato de condroitin. O acúmulo de GAGs nos lisossomos acarreta a uma disfunção celular, com comprometimento progressivo dos diversos órgãos e sistemas (NORTHOVER et al., 1996).

As manifestações esqueléticas são as mais evidentes e precoces na MPSIVA. Dentre as manifestações não esqueléticas, destacam-se o envolvimento cardiorrespiratório e auditivo-visual (WOOD et al., 2013). A doença poupa o sistema nervoso central, e a morbidade desses pacientes está relacionada à mielopatia cervical e à displasia óssea grave (MONTANO et al., 2007; TOMATSU et al., 2011). A ampla variação fenotípica da MPS IVA é atribuída à heterogeneidade genotípica (TOMATSU et al., 2005), tendo sido identificadas até 2018 mais de 328 mutações (BOCHERNITSAN et al., 2018). No

entanto, fatores genéticos adicionais, ambientais e metabólicos podem ter seu papel na expressão clínica da MPSIVA (WOOD et al., 2013).

Os sinais e sintomas de comprometimento cardíaco nas MPS são em geral sutis, o que leva à subestimação da real incidência de doença cardiovascular (BRAUNLIN et al., 2011). O coração esquerdo em geral é mais afetado, com destaque para a valva mitral (DANGEL et al., 1998).

Por se tratar de uma doença rara, mas não na Paraíba, a amostra de pacientes com MPSIVA do HUAC oferece condições únicas para pesquisas; além de oferecer serviço especializado no assunto para acompanhamento não apenas durante a vigência da pesquisa, mas continuidade clínica interdisciplinar.

2. JUSTIFICATIVA

A Terapia de Reposição Enzimática (TRE) para MPSIVA foi aprovada pelos órgãos reguladores nacional (Anvisa) em 2015 e internacional (FDA) em 2014, sendo pouco conhecido o seu efeito sobre a evolução no comprometimento cardíaco.

Com o elevado número de pacientes com a rara MPSIVA no HUAC é possível se ter uma amostra numericamente expressiva que permite avaliar o comprometimento cardíaco da doença e sua evolução sob TRE.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL:

Descrever as alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas na MPS IVA.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Avaliar a evolução do comprometimento cardíaco através dos parâmetros ecocardiográficos e eletrocardiográficos, antes da Terapia de Reposição Enzimática (TRE) e com um ano após TRE.

4. MÉTODOS

4.1. DESENHO DE ESTUDO

Foi realizado um estudo transversal, observacional, de cunho retrospectivo, com análise quantitativa e qualitativa dos dados obtidos.

4.2. LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO

O estudo foi realizado no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), da cidade de Campina Grande, Paraíba. Por extensão, os exames ecocardiográficos foram feitos na clínica Cardiagnóstico e os exames eletrocardiográficos no Centro de Assistência Especializada de Saúde e Ensino do HUAC. Durante os anos de 2015 até 2018.

4.3. POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população estudada foi composta por pacientes diagnosticados com MPS IVA, acompanhados na Genética Médica do Hospital Universitário Alcides Carneiro.- Campina Grande/PB.

4.4. AMOSTRA

4.4.1. TAMANHO AMOSTRAL

Composta por quatorze pacientes.

4.5. CRITÉRIO DE SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES

4.5.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Comprovação de que se trata de Mucopolissacaridose IVA, através da dosagem enzimática. A dosagem enzimática é realizada

gratuitamente (Anexo I) 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.

4.5.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Estar em Terapia de Reposição Enzimática.

Apresentar intervenção cirúrgica cardíaca prévia.

4.6. VARIÁVEIS DE ANÁLISE E DEFINIÇÃO DE TERMOS

As variáveis eletrocardiográficas qualitativas foram expressas por suas frequências absolutas e relativas. Devido à alta labilidade a única variável quantitativa avaliada nos eletrocardiogramas foi a frequência cardíaca.

As variáveis ecocardiográficas qualitativas envolveram a descrição da condição valvar e funcionalidade do seu fluxo ao ecodoppler. A avaliação quantitativa foi feita do diâmetro da aorta, átrio esquerdo, diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, espessura diastólica do septo, espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo, fração de ejeção, massa ventricular esquerda, relação massa/superfície corporal, percentual de encurtamento da cavidade, relação septo/parede posterior do ventrículo esquerdo, volume diastólico final, volume sistólico final e espessura relativa das paredes do ventrículo esquerdo.

4.7. COLETA DE DADOS

4.7.1. INSTRUMENTO PARA COLETA

Os eletrocardiogramas foram laudados por um único cardiologista (SN) quanto aos parâmetros: ritmo, eixo do complexo QRS, intervalo PR, presença de zona eletricamente inativa, sobrecarga e bloqueios de ramos, além de anormalidades específicas. Os estudos ecocardiográficos foram realizados por um ultra-sonografista (IQ), dispondo do sistema de cardiográfico Vivid S6, Ge. Os seguintes parâmetros modo-M guiado pelo bidimensional foram coletados:

diâmetro da raiz da aorta (Ao), átrio esquerdo (AE), diâmetro diastólicos final do VE (DDFVE), diâmetro sistólico final do VE (DSFVE), espessura diastólica do septo (EDSep), espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo (EDPPVE), fração de encurtamento (FS).

4.8. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

4.8.1. PROCESSAMENTO DOS DADOS

Os laudos eletrocardiográficos foram baseados na III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos (PASTORE, et al., 2016). Os parâmetros ecocardiográficos foram comparados com os valores normais das recomendações do Comitê de Diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia (SAE) em conjunto com a Associação Europeia de Ecocardiografia (LANG, et al., 2005; LANG, et al., 2015). O índice de massa ventricular esquerda (MVE) foi calculado utilizando a fórmula de Devereux, estabelecendo a superfície corpórea (SC) com os valores normais de acordo com Du Bois. A fração de ejeção (FE) foi dado por Teicholz e o enchimento diastólico pela relação entre pico de enchimento rápido (E) e de enchimento lento. Quanto à morfologia e à espessura valvular foram determinadas de acordo com as recomendações da SAE.

4.8.2. ANÁLISE DOS DADOS

Para a comparação entre as avaliações foram utilizados o teste t-Student pareado ou Wilcoxon pareado e para comparação entre os sexos foi utilizado o teste de Mann-Whitney. A escolha do teste paramétrico t-Student pareado ocorreu nos casos em que a distribuição da variável diferença (entre as avaliações) apresentou distribuição normal e o teste não paramétrico de Wilcoxon pareado no caso da rejeição da hipótese de normalidade. A escolha do teste de Mann-Whitney entre os sexos foi devido ao número de pesquisados por sexo masculino, número este insuficiente para se analisar normalidade dos

dados. A verificação da normalidade foi realizada pelo teste de Shapiro-Wilk.

Para avaliar o grau da relação entre a idade e as demais variáveis numéricas do estudo foi obtido o coeficiente de correlação de Pearson e o teste t-Student específico para a hipótese de correlação nula, sendo que para os casos em que não apresentava distribuição normal em algumas das variáveis se obteve o escore z pela transformação de Fisher r-z: $z_{\text{transformado}} = 0,5 \cdot [\ln(1+r) - \ln(1-r)]$, onde r significa o valor da correlação e ln significa logaritmo natural. O escore z obtido pela transformação citada tem distribuição normal e a probabilidade de significância pode ser obtido pela distribuição normal

A margem de erro utilizada na decisão dos testes estatísticos foi de 5%. Os dados foram digitados na planilha EXCEL e o programa utilizado para obtenção dos cálculos estatísticos foi o IMB SPSS na versão 23

4.9. ASPECTOS ÉTICOS

4.9.1. COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA (CEP)

A pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do HUAC e somente teve início após a sua aprovação, sob número 37157714.3.0000.5182

4.9.2. CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Todos os pacientes ou seus representantes legais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

4.9.3. CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflito de interesse nesse estudo.

5. REVISÃO DA LITERATURA

As Mucopolissacaridoses (MPS) compõem um grupo de doenças raras de depósito lisossomal caracterizadas pela deficiência de atividade enzimática, que resulta no depósito de GAGs não degradados em tecidos e órgãos (NEUFELD et al., 2001), levando a uma doença multissistêmica e progressiva. A classificação dessas doenças é feita de acordo com a enzima deficiente. Atualmente, se conhecem sete tipos de MPS (BRAULIN et al., 2011), envolvendo 11 enzimas, conforme pode ser visto na Tabela 1.

Tabela 1 Classificação e descrição dos tipos de Mucopolissacaridoses

MPS	Epônimo	Incidência por 10⁵ nascidos vivos (BRAUNLIN ET AL, 2011)	Deficiência Enzimática	GAGs acumulados	Padrão Herança
MPS I	Hurler	0,11 - 1,67	α-L-iduronidase	DS/HS	AR
MPS II	Hunter	0,1 – 1,07	Iduronidato sulfatase	DS/HS	LXR
MPS III	Sanfillippo A Sanfillippo B Sanfillippo C Sanfillippo D	0,39 – 1,89	Heparano-N-sulfatase α-N-acetil- glucosaminidase Acetil-coa-a- glucosaminida Acetiltransferase N-acetil- galactosamina-6- sulfatase	HS	AR
MPS IV	Mórquio A Mórquio B	0,15 – 0,47	galactose-6-sulfatase Beta-galactosidase	CS/QS QS	AR
MPS VI	Maroteaux- Lamy	0 – 0,38	N-acetilgalactosamina- 4-sulfatase	DS	AR
MPS VII	Sly	0 – 0,29	Beta-D-glucuronidase	CS/DS/HS	AR
MPS IX	Natowicz	Desconhecido	hialuronidase	CS	AR

AR: Autossômica recessiva; LXR: Ligada ao cromossomo X; CS: Condroitin Sulfato; DS: Dermatan Sulfato; HS: Heparan Sulfato; QS: Queratan Sulfato.

Em relação ao mecanismo de herança, as MPS geralmente apresentam herança autossômica recessiva, com risco de recorrência de 25% a cada gestação

de pais heterozigotos. Entretanto, a MPS II tem herança ligada ao X, nesses casos a mãe portadora da mutação apresenta um risco de 50% a cada gestação para o sexo masculino (H.Y. LIN et al., 2016).

A epidemiologia da MPS varia bastante entre as populações mundiais, em revisão bibliográfica, países foram comparados na tentativa de delinear um perfil epidemiológico. No Japão entre os anos de 1982-1999 havia 331 casos da doença, sendo 9% de MPS IV, enquanto na suíça (1975-2008), os estudos retrospectivos encontraram 51 casos, sendo 10 de MPS IV; outros países estão descritos na *Tabela 2* (KHAN et al., 2017). Uma revisão sistemática de 2014 constatou-se a prevalência da MPS IV ao nascimento de 1 para 71000 nos Emirados Árabes Unidos, contrastando com a razão de 1 para 201000 nascidos na Austrália, no Brasil essa proporção foi de 1: 1.179.000 (LEADLEY et al., 2014). Entretanto, o próprio autor destaca a dificuldade sobre o estudo das doenças raras, além do pouco material publicado, o conteúdo costuma ser limitado a sua região e fatores locais (LEADLEY et al., 2014). Em publicação recente de pesquisa realizada pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre se teve uma visão da frequência relativa dos pacientes brasileiros diagnosticados com doenças de armazenamento lisossomal, entre os anos de 1982 e 2015, *Tabela 3* (GIUGLIANI et al., 2017). Os casos foram distribuídos quase uniformemente entre as regiões brasileiras, com relativa super-representação das regiões Sul e Sudeste, possivelmente devido à proximidade geográfica do laboratório de referência e ao maior número de médicos geneticistas nessas regiões (PASSOS-BUENO et al., 2014). Para efeito comparativo, foram mantidos os dados relativos ao Brasil de ambos os estudos resumidos nas tabelas 2 e 3.

Tabela 2 Casos de MPS e prevalência em diferentes países (KHAN et al., 2017)

País	Período do estudo	Casos totais	MPSI	MPSII	MPSIII	MPSIV	MPSVI	MPSVII
Tunísia	1970-2005	96	0,63	0,29	0,7	0,45	0,3	n/a
Japão	1982-2009	467	0,23	0,84	0,26	0,15	0,03	0,02
Arábia Saudita	1983-2008	28	3,62	n/a	1,8	3,62	7,85	n/a
Coreia do Sul	1994-2013	147	0,21	0,74	0,25	0,13	0,019	n/a
Taiwan	1984-2004	130	0,11	1,07	0,39	0,33	0,14	n/a
Austrália	1980-1996	188	1,14	0,74	1,51	0,59	0,43	0,047
Alemanha	1980-1995	474	0,69	0,64	1,57	0,38	0,23	n/a

Portugal	1982-2001	353	1,33	1,09	0,84	0,6	0,42	n/a
Polônia	1970-2010	392	0,22	0,46	0,86	0,14	0,0132	n/a
EUA	1995-2005	n/a	0,34	0,29	0,38	0,09	0,05	0,05
Brasil	1994-2012	1069	0,24	0,38	n/a	0,11	0,31	n/a

n/a: dados não disponibilizados ou não existentes.

Tabela 3 Pacientes com Mucopolissacaridoses diagnosticados de 10982 a 2015 em pacientes brasileiros (GIUGLIANI et al., 2017)

MPS	Número de diagnósticos confirmados
MPS I	225
MPS II	343
MPS IIIA	52
MPS IIIB	88
MPS IIIC	52
MPS IVA	153
MPS IVB	13
MPS VI	238
MPS VII	20

A MPS IVA foi descrita pela primeira vez em 1929, pelo Dr. Luis Mórquio (MÓRQUIO, 1929), em casos de irmãos, no Uruguai, aproximadamente no mesmo período, James Brailsford descreveu também um paciente na Inglaterra (BRAILSFORD, 1929); entretanto, acredita-se que, antes disso, erroneamente, MPS IV tenha sido relatada como acondroplasia em um relato de caso de Osler, em 1913. Apenas em 1965 foi categorizada como anomalia metabólica com acúmulo de mucopolissacarídeos (CHUDLEY et al., 2002). Ao longo do tempo esta doença genética foi chamada Síndrome de Morquio ou MPS-Brailsford Tipo IV (CHUDLEY et al., 2002).

A MPS IV pode ser dividida em dois tipos: MPS IVA e MPS IVB, historicamente, considerava-se que a primeira, foco do presente estudo, apresentaria manifestações mais severas, entretanto os fenótipos são de difíceis distinções clínica, sendo definida pela análise enzimática, havendo deficiência de N-acetilgalactosamina-6-sulfatase na MPSIVA e comprometimento da enzima beta-galactosidase na MPS IVB (ARBISSE et al., 1977).

Quanto à genética da MPSIVA, há um alto grau de heterogeneidade, até o momento tendo sido identificadas 328 mutações no gene GALNS, localizado no cromossomo 16q24.3 (HENDRIKSZ et al., 2015). Em 2013, foi realizada uma triagem de mutações dos genes GALNS em 55 pacientes com MPS IVA, primeiramente por PCR, depois por análise de sequência direta. Dentro desses, 53 apresentaram mutações diferentes, sendo 41 missense, 2 nonsense, 4 pequenas deleções, 1 inserção e 5 splice-site (DÜNG et al., 2013). Na tentativa de descrever esse espectro de mutações, um estudo brasileiro realizado com 68 pacientes sul-americanos, mas maioria brasileiros, foram identificadas 25 mutações na amostra, dessas cinco compreenderam 67,7% dos alelos, sendo a p.Ser341Arg a maior frequência de 22%, maioria de pacientes da Paraíba (BOCHERNITSAN et al., 2018). Houve alta taxa de homozigose nessa coorte de pacientes devido à consanguinidade elevada (BOCHERNITSAN et al., 2018).

As manifestações clínicas compreendem um amplo espectro fenotípico (HENDRIKSZ et al., 2014). Os lactentes geralmente não manifestam alterações ao nascimento. No entanto, devido ao acúmulo de material de armazenamento em tecidos e órgãos, levando à disfunção celular, eles progressivamente desenvolvem anormalidades esqueléticas e articulares profundas e uma série de manifestações não esqueléticas, incluindo doença respiratória, compressão de medula espinhal, doença cardíaca, hepatomegalia, visão prejudicada, hipoacusia, dismorfologia de côndilos, hipoplasia do esmalte, criptas dentárias semelhantes a cistos e impactação dentária (DE SANTANA SARMENTO et al., 2015). As manifestações esqueléticas são geralmente mais extensas e severas do que em outros tipos. A hiper mobilidade das articulações e a não deficiência cognitiva também são características que contribuem na distinção entre MPS IVA das outras variedades de MPS (HENDRIKSZ et al., 2014).

O acometimento do sistema cardiovascular, foco deste estudo, foi previamente considerado leve. A compreensão precisa dos achados cardíacos em pacientes com MPS IVA tem sido dificultada pelo pequeno número de pacientes, ausência de documentação bioquímica para suporte diagnóstico, falha na diferenciação com o subtipo IVB e ultrassom cardíaco em desenvolvimento tecnológico (HENDRIKSZ et al., 2012).

Acredita-se geralmente que as válvulas cardíacas mais afetadas sejam aquelas associadas à deposição de sulfato de dermatano (DS) (DANGEL et al., 1998). No entanto, o sulfato de queratano (QS) e o sulfato de condroitina-6 são encontrados dentro de válvulas cardíacas normais (LATIF et al. 2005), portanto não é surpreendente que as aparências macroscópicas e histológicas das válvulas cardíacas do MPS IVA sejam semelhantes aos padrões encontrados no MPS I, II e VI. Verificou-se que o espessamento da válvula, observado na ultrassonografia cardíaca, é quase tão comum em pacientes que não acumulam sulfato de dermatano como naqueles que o fazem (LAEL et al., 2010). Todas as válvulas cardíacas em pacientes com MPS IVA podem apresentar deposição de GAGs, embora as válvulas do lado esquerdo sejam mais gravemente afetadas. As cordas da valva mitral são espessas e encurtadas, as bordas valvares são espessadas e enroladas. As cúspides da aórtica apresentam espessamento e algum grau de fusão das comissuras. O miocárdio pode ser hipertrofiado e a esclerose da camada íntima coronariana pode estar presente, mesmo em uma idade jovem (HENDRIKSZ et al., 2012).

A tabela abaixo reúne alguns achados ecocardiográficos das principais referências deste estudo.

Tabela 4 Revisão dos achados ecocardiográficos das principais bibliografias

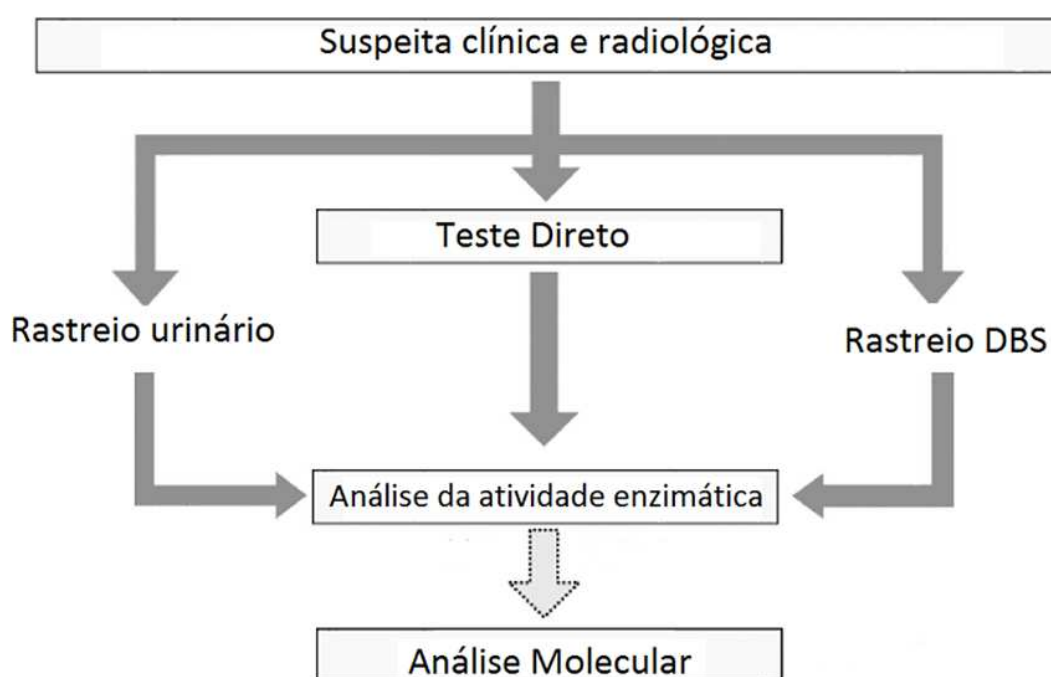
Autores	Amostra	Achados
LIN et al., 2018	32	Doença cardíaca valvular em 50% Estenose valvar em 44% Regurgitação valvar em 31%
WIPPERMANN et al., 1995	84	Espessamento nodular de válvula mitral e válvula aórtica em 60%-90% Regurgitação mitral em 64,3% Regurgitação aórtica em 40,5% Regurgitação foi severa em 4,8% das válvulas mitrais e 8,3% das válvulas aórticas Regurgitação aórtica e/ou mitral em 75%, sendo 89% na MPS I, 94% na MPS II, 66% na MPS III, 33% na MPS IV e 100% na MPS VI.

		Regurgitação mitral e aórtica em 29%
NELSON et al., 1990	22	Espessamento de valva mitral em 4,5% Espessamento de valva aórtica em 9,09%
LOMORIELLO et al., 2017	15	Espessamento da valva mitral em 73%, sendo 53% com regurgitação mitral leve e 20% com estenose mitral leve Regurgitação aórtica leve em 33,3%
LIN et al., 2016	28	Características geométricas cardíacas anormais em 96% Hipertrofia septal assimétrica em 57% Prolapso de válvula mitral em 46% Disfunção diastólica em 46% Estenose aórtica em 68% Estenose mitral em 64% Regurgitação mitral em 57% Regurgitação aórtica em 46%

O diagnóstico pode ser retardado quando não são exibidos sinais clássicos (giba lombrar e pectus carinato) da doença ou quando sinais atípicos (rigidez e dor em quadril) estão presentes (HARMATZ, et al., 2013) . Além disso, os testes de triagem estão sujeitos a resultados falso-negativos. GAG urinário total pode não ser elevado, especialmente com o passar do tempo, porque os níveis de QS diminuem naturalmente com a idade e podem atingir níveis consistentes com a faixa superior da normalidade. É importante frisar que, por um lado, nem todos os pacientes apresentam níveis elevados de QS e, por outro lado, também pode estar elevado em outros distúrbios. Dessa forma, essas medidas não devem ser usadas como uma ferramenta de diagnóstico para a síndrome. É opcional realizar um ensaio de atividade enzimática na DBS, um teste de bioamostragem em que as amostras de sangue são apagadas e secas em papel de filtro, além da dosagem urinária de GAG em pacientes com suspeita da doença (HENDRIKSZ et al., 2014). Logo, é recomendado que um teste de atividade enzimática em leucócitos ou fibroblastos seja feito não apenas quando o rastreamento é positivo ou duvidoso, mas mesmo quando é negativo e os dados clínico-radiológicos são sugestivos. De fato, se

houver forte suspeita clínica, um teste de atividade enzimática pode ser realizado imediatamente, sem prévia triagem urinária de GAGs ou DBS. Quando a análise da atividade enzimática em fibroblastos ou leucócitos é inconclusiva, o teste deve ser repetido e/ou a análise genética deve ser realizada. Nestes casos com resultados inconclusivos da enzima, a identificação de duas mutações patogênicas conhecidas em alelos separados é necessária para o diagnóstico definitivo (WOOD et al., 2013).

Fluxograma 1: Algoritmo diagnóstico da Síndrome de Mórquio A (Adaptado de Wood et al, 2013).



Até recentemente, o tratamento limitava-se a cuidados de suporte sintomáticos, incluindo medicamentos baseados em sintomas, fisioterapia, cirurgia e reabilitação. No entanto, à luz da fisiopatologia da doença, com uma deficiência em uma única enzima dando origem a uma série de manifestações clínicas, uma terapia que restaure ou substitua a enzima deficiente é desejável. A experiência atual com o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), que se mostrou valioso na MPS I (síndrome de Hurler), é muito limitado e não encoraja pacientes com síndrome de Morquio A (HENDRIKSZ et al., 2014). Mais dados são necessários para fornecer evidências de sua eficácia nesses pacientes. A TRE com GALNS humana recombinante (elosulfase alfa) foi recentemente aprovada para a síndrome de

Morquio A, fornecendo uma abordagem de tratamento sistêmico. A elosulfase alfa mostrou-se eficaz com um perfil de segurança favorável (HENDRIKSZ et al., 2014).

6. RESULTADOS

Foram avaliados 14 pacientes, desses nove são do gênero feminino (64,3%) e cinco do masculino (35,7%). Em relação à faixa etária da avaliação basal, observa-se uma média aritmética cerca de 31 anos, com o mínimo de 16 anos e 11 meses e máximo de 46 anos e 1 mês, resultando em um desvio padrão de 8,78 e mediana de 31,29 (Tabela 5).

Tabela 5: Características da amostra

Variável	n	%
Total	14	100,0
Sexo		
Masculino	5	35,7
Feminino	9	64,3
Faixa etária (anos)		
16 a 29	6	42,9
30 a 46	8	57,1

Na avaliação eletrocardiográfica basal, a frequência cardíaca média foi de 98bpm, com o mínimo de 75bpm, máximo de 120bpm e desvio padrão de 12,24. A

alteração de repolarização difusa assume o achado mais prevalente (9/14), seguido pelo desvio do QRS para direita (4/14), sendo um desvio extremo, e pela taquicardia sinusal (4/14), entretanto essa na maioria das vezes não é patológica, mas uma resposta fisiológica ao exercício físico ou ao estresse emocional. Um paciente apresentou Síndrome do PR curto associado a sinais de zona eletricamente inativa inferior, sobrecarga ventricular direita, bloqueio de ramo direito e bloqueio divisional anterossuperior, todavia com exame ecocardiográfico normal. As alterações foram resumidas na tabela 6.

Tabela 6: Achados eletrocardiográficos encontrados na amostra de quatorze pacientes

Achados eletrocardiográficos	Quantidade de pacientes	Porcentagem
Alteração de repolarização difusa	9	64,43%
Taquicardia sinusal	4	28,57%
QRS desviado para direita	4	28,57%
QRS desviado para esquerda	2	14,26%
BRD + BDAS	3	21,43%
SAE	3	21,43%
SAE +SAD	1	7,14%
SVE	1	7,14%

BRD: Bloqueio de Ramo Direito; BDAS: Bloqueio Divisional Anterossuperior; SAE: Sobrecarga Atrial Esquerda; SAE +SAD: Sobrecarga Atrial Direita; SVE: Sobrecarga Ventricular Esquerda; ZEI: Zona Eletricamente Inativa.

Após um ano de TRE, a frequência cardíaca média foi de 100bpm, com o mínimo de 75bpm, máximo de 120bpm e desvio padrão de 13,2. Três pacientes (3/9) não apresentaram mais alteração difusa de repolarização e dois (2/4) não tiveram mais sinais de sobrecarga atrial esquerda. Entretanto, novas alterações também foram encontradas após um ano, dois pacientes apresentaram traçado de sobrecarga ventricular esquerda e outros dois tiveram o eixo do QRS desviado para direita. Apesar de não ser uma mudança significativa no padrão eletrocardiográfico,

os achados basais e com um ano de tratamento foram colocados na tabela 7 para melhor efeito comparativo.

Tabela 7 Alterações eletrocardiográficas basais e com 1 ano de TRE

N	Alterações no exame eletrocardiográfico basal	Alterações no exame eletrocardiográfico com 1 ano de TRE
1	- Desvio do QRS para direita	- Desvio do QRS para direita - Sobrecarga ventricular esquerda
2	- Alteração difusa de repolarização	- Alteração difusa de repolarização - Taquicardia sinusal
3	- Alteração difusa de repolarização	- Desvio do QRS para direita
4	- Sobrecarga atrial esquerda	
5	- Alteração difusa de repolarização	- Alteração difusa de repolarização
6	- Alteração difusa de repolarização - Taquicardia sinusal	- Alteração difusa de repolarização - Taquicardia sinusal
7	- Desvio do QRS para direita - Sobrecarga atrial esquerda - Alteração difusa de repolarização	- Desvio do QRS para direita
8	- Desvio extremo do QRS para direita - BRD + BDAS - Alteração difusa de repolarização	- Desvio extremo do QRS para direita - BRD + BDAS
9	- Sobrecarga atrial esquerda - Sobrecarga atrial direita - Taquicardia sinusal	- Sobrecarga atrial esquerda
10	- Alteração difusa de repolarização - Taquicardia sinusal	- Desvio do QRS para direita - Alteração difusa de repolarização
11	- Alteração difusa de repolarização	- Alteração difusa de repolarização
12	- Desvio do QRS para esquerda - Sobrecarga atrial esquerda - BRD + BDAS	- Desvio do QRS para esquerda - Sobrecarga atrial esquerda - BRD + BDAS
13	- Desvio do QRS para esquerda - Sobrecarga ventricular esquerda - Zona eletricamente inativa inferior - BRD + BDAS - Sd PR curto	- Desvio do QRS para esquerda - Sobrecarga ventricular esquerda - Zona eletricamente inativa inferior - BRD + BDAS - Sd PR curto
14	- Desvio do QRS para direita - Alteração difusa de repolarização - Taquicardia sinusal	- Sobrecarga ventricular esquerda - Alteração difusa de repolarização

N: paciente da amostra; BRD: Bloqueio de Ramo Direito; BDAS: Bloqueio Divisional Anterossuperior;

Na análise qualitativa basal dos aspectos ecocardiográficos, o principal achado nos exames basais foi de disfunção diastólica tipo I leve: encontrada em dez dos quatorze pacientes (10/14), resultando na porcentagem de 71,43%; com um ano de TRE, cinco evoluíram com melhora desse achado, entretanto três dos quatro que não apresentavam a disfunção no exame basal a desenvolveram.

O acometimento valvar basal é predominantemente aórtico e mitral, apesar de que nem sempre resulte em refluxo, e quando isso acontece aparece de forma predominantemente discreta-leve, sem repercussão hemodinâmica. Oito pacientes apresentaram espessamento aórtico (8/14), um paciente com dupla-lesão aórtica (1/14), desse total apenas quatro (4/9) tiveram refluxo detectado ao ecodoppler, dois discretos e um leve. Sete pacientes exibiram espessamento da valva mitral (7/14), sendo quatro (4/7) com refluxo discreto. Ainda foram verificados cinco pacientes (5/14) com refluxo tricúspide discreto em valva normal. A evolução ecocardiográfica valvar foi pouco expressiva, sendo resumida na tabela 8, entretanto três pacientes melhoraram do espessamento mitral, enquanto dois melhoraram do espessamento aórtico; no paciente com dupla lesão aórtica foi verificada piora do espessamento aórtico, com estratificação de nível moderado, todavia manteve refluxo discreto. Dois pacientes desenvolveram discreto refluxo tricúspide novo.

Tabela 8 Alterações ecocardiográficas basais e com 1 ano de TRE

N	Alterações no exame ecocardiográfico basal	Alterações no exame ecocardiográfico com 1 ano de TRE
1	- Valva aórtica espessada - Refluxo aórtico leve	- Valva aórtica espessada - Refluxo aórtico discreto - Disfunção Diastólica I leve
2	- Normal	- Disfunção Diastólica I leve
3	- Valvas aórtica e mitral espessadas - Refluxo aórtico discreto - Disfunção Diastólica I leve	- Valva aórtica espessada - Refluxo aórtico discreto - Refluxo tricúspide discreto
4	- Dupla lesão aórtica - Valva mitral espessada - Refluxo aórtico e mitral discretos - Hipertrofia ventricular excêntrica - Disfunção Diastólica I leve	- Dupla lesão aórtica - Valva mitral espessada - Refluxo aórtico e mitral discretos - Hipertrofia ventricular excêntrica
5	- Valvas aórtica e mitral espessadas - Refluxo aórtico discreto - Disfunção Diastólica I leve	- Valva aórtica espessada - Refluxo aórtico e tricúspide discretos - Disfunção Diastólica I leve

6	- Valvas aórtica e mitral espessadas - Disfunção Diastólica I leve	- Valva aórtica espessada - Refluxo aórtico discreto - Disfunção Diastólica I leve
7	- Valvas aórtica e mitral espessadas - Refluxo tricúspide discreto - Disfunção Diastólica I leve	- Valvas aórtica e mitral espessadas - Refluxo tricúspide discreto
8	- Valva mitral espessada - Refluxo mitral discreto - Disfunção Diastólica I leve	- Valva mitral espessada - Refluxo mitral discreto - Disfunção Diastólica I leve
9	- Valvas aórtica e mitral espessadas - Refluxo tricúspide discreto - Disfunção Diastólica I leve	- Valva mitral espessada - Disfunção Diastólica I leve
10	- Valva aórtica espessada - Refluxo tricúspide discreto - Disfunção Diastólica I leve	- Valva aórtica espessada - Refluxo tricúspide discreto
11	- Refluxo tricúspide discreto	- Aumento do movimento do septo intratrial - Ventrículo Esquerdo com hipertrofia de saída
12	- Valva mitral espessada - Refluxo mitral e tricúspide discretos	- Valva mitral espessada - Disfunção Diastólica I leve
13	- Disfunção Diastólica I leve	- Disfunção Diastólica I leve
14	- Valva aórtica espessada - Refluxo mitral discreto - Disfunção Diastólica I leve	- Prolapso mitral discreto

Os resultados ecocardiográficos da análise quantitativa foram resumidos na tabela 8, mostrando uma redução na avaliação basal para a de um ano nas variáveis Ao, DSFVE, EDPPVE, MVE, volume sistólico final e espessura relativa das paredes do ventrículo esquerdo, sendo que a menor diferença ocorreu na última variável citada e foi mais elevada na variável MVE. Nas demais, houve aumento da média de 0,07 (EDSep) a 2,57 (Fração de ejeção), entretanto a única diferença significativa ($p < 0,05$) entre as duas avaliações ocorreu na relação Septo / Parede posterior do VE que apresentou médias de 0,98 na avaliação basal e 1,06 na avaliação de um ano.

Tabela 9 Estatística das variáveis relativas ao exame ecocardiograma por avaliação e média das diferenças basal e após um ano de TRE

Variável	Avaliação			Valor de p
	Basal	Um ano	Média da diferença (1 ano – basal)	
	Média ± DP Mediana (P25; P75)	Média ± DP Mediana (P25; P75)		
Ao (Diâmetro da raiz)	25,57 ± 3,61 25,00 (22,75; 29,00)	25,43 ± 3,65 24,00 (22,75; 28,25)	- 0,14	p ⁽¹⁾ = 0,785
Átrio esquerdo	25,21 ± 3,45 25,00 (22,00; 28,25)	25,79 ± 2,29 26,00 (24,00; 27,25)	0,58	p ⁽²⁾ = 0,645
DDFVE	34,00 ± 3,70 34,50 (31,75; 36,25)	34,36 ± 4,13 34,50 (32,00; 36,50)	0,36	p ⁽²⁾ = 0,672
DSFVE	20,71 ± 3,52 21,00 (19,00; 23,25)	20,14 ± 3,08 20,00 (19,00; 22,25)	- 0,57	p ⁽¹⁾ = 0,462
EDSep	6,07 ± 0,83 6,00 (6,00; 7,00)	6,14 ± 0,66 6,00 (6,00; 7,00)	0,07	p ⁽²⁾ = 1,000
EDPPVE	6,21 ± 0,58 6,00 (6,00; 7,00)	5,86 ± 0,53 6,00 (5,75; 6,00)	- 0,35	p ⁽²⁾ = 0,125
Fração de ejeção	70,64 ± 7,60 71,50 (66,00; 75,50)	73,21 ± 6,04 73,00 (69,00; 76,50)	2,57	p ⁽¹⁾ = 0,297
MVE	64,29 ± 18,01 62,50 (52,00; 76,00)	62,71 ± 14,92 61,00 (49,00; 74,25)	- 1,58	p ⁽¹⁾ = 0,371
Fração encurtamento da cavidade	39,36 ± 6,05 39,50 (35,50; 42,50)	41,57 ± 5,42 41,00 (38,00; 44,50)	2,21	p ⁽¹⁾ = 0,269

Septo / parede posterior do VE	0,98 ± 0,09 1,00 (0,97; 1,00)	1,06 ± 0,13 1,00 (1,00; 1,18)	0,08	p ⁽¹⁾ = 0,042*
Volume diastólico final (ml)	48,07 ± 11,81 49,00 (40,25; 55,00)	49,57 ± 13,87 49,00 (41,00; 56,00)	1,50	p ⁽²⁾ = 0,430
Volume sistólico (ml)	33,86 ± 7,85 33,50 (28,75; 40,00)	36,21 ± 10,53 38,00 (27,75; 40,00)	2,35	p ⁽¹⁾ = 0,143
Volume sistólico final (ml)	14,43 ± 5,65 14,00 (11,00; 18,50)	13,36 ± 4,58 13,00 (11,00; 16,50)	- 1,07	p ⁽¹⁾ = 0,457
Espessura relativa das paredes VE	0,37 ± 0,04 0,36 (0,34; 0,39)	0,35 ± 0,06 0,34 (0,31; 0,38)	- 0,02	p ⁽¹⁾ = 0,082

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%.

(1) Através do teste do t-Student **pareado**

(2) Através do teste **Wilcoxon pareado**

DDFVE = Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo

DSFVE = Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo

EDSep = Espessura diastólica do septo

EDPPVE = Espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo

MVE = Massa ventricular esquerda (g).

Foi feita análise das variáveis entre os sexos, conforme a tabela 10.

Tabela 10 Média da diferença das variáveis ecocardiográficas segundo o sexo

Variável	Masculino (n = 5)	Feminino (n = 9)	Valor de p
	Média	Média	
Ao (Diâmetro da raiz)	0,60	-0,56	p ⁽¹⁾ = 0,381
Átrio esquerdo	1,20	0,22	p ⁽¹⁾ = 0,556
DDFVE	0,00	0,56	p ⁽¹⁾ = 0,970

DSFVE	-1,80	0,11	$p^{(1)} = 0,337$
EDSep	0,00	0,11	$p^{(1)} = 0,937$
EDPPVE	-0,40	-0,33	$p^{(1)} = 1,000$
Fração de ejeção	6,40	0,44	$p^{(1)} = 0,347$
MVE	-3,60	-0,44	$p^{(1)} = 0,495$
Fração encurtamento da cavidade	5,00	0,67	$p^{(1)} = 0,420$
Relação septo/parede posterior VE	0,07	0,09	$p^{(1)} = 0,707$
Vol diastólico final (ml)	0,20	2,22	$p^{(1)} = 0,825$
Volume sistólico (ml)	3,40	1,78	$p^{(1)} = 0,379$
Volume sistólico final (ml)	-3,40	0,22	$p^{(1)} = 0,341$
Espessura relativa das paredes VE	-0,02	-0,02	$p^{(1)} = 0,884$

(1) Através do teste do Mann-Whitney

DDFVE = Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo

DSFVE = Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo

EDSep = Espessura diastólica do septo

EDPPVE = Espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo

MVE = Massa ventricular esquerda (g).

7. DISCUSSÃO

É na Paraíba onde se encontra a maior frequência do Brasil, possivelmente pela conjunção de dois fatores: a elevada consanguinidade e um efeito fundador (BOCHERNITSAN et al., 2018). O presente estudo conta com a participação de quatorze pacientes diagnosticados com MPS IVA, atualmente na Paraíba são vinte e nove pacientes com a patologia, entretanto o total contabilizado

na conclusão da coleta de dados era de 31 pacientes, já que dois vieram a óbito após o fechamento dos resultados. O perfil epidemiológico da população estudada demonstra uma diferença quantitativa dos sexos, sendo cinco pacientes do sexo masculino e nove pacientes femininos, entretanto não se justifica pela herança genética, já que se trata de uma doença autossômica recessiva, atribuindo a maioria feminina a aleatoriedade.

Quanto à faixa etária, a média observada de 31 anos está acima de outros estudos como do relatório de Lavery e Hendriksz (2013) no Reino Unido, cuja média de idade foi de 25 anos, podendo estar associada à precocidade diagnóstica em países mais desenvolvidos (HENDRIKSZ et al., 2013). Em contraste, no Brasil, um estudo observacional da RedeMPS e a Universidade Federal do Rio Grande do Sul de 2011 contou com 35 pacientes, com média de idade de 47 anos e desvio padrão de 3, ficando, portanto, acima da média observada nos resultados. É necessário ressaltar que, em uma região desenvolvida como o Reino Unido, pode-se esperar uma expectativa de vida maior para os pacientes acometidos, sendo um viés de confusão para essas constatações. Porém, mesmo diante disso, existe uma maior expectativa de vida para a MPSIVA em relação às demais mucopolissacaridoses devido ao fato de que o comprometimento da doença é predominantemente ósseo, independente do grau de desenvolvimento da região, visto que a maior parte do sulfato de queratano não degradado fica acumulado nas cartilagens e no meio extracelular, causando impacto direto no desenvolvimento cartilaginoso e ósseo, o que leva a uma displasia sistêmica esquelética espondiloepifisária (TOMATSU, et al., 2014).

Dois pacientes foram a óbito após a conclusão desse estudo, um com idade no intervalo entre trinta e trinta e cinco anos, enquanto o outro entre vinte e vinte e cinco anos. Ambos apresentavam deformidades importantes na caixa torácica e associada a patologias de cunho respiratório, provável causa de óbito, as alterações cardíacas eram discretas, sem repercussão hemodinâmica.

De acordo com o estudo MorCAP, maior estudo de pacientes com MPSIVA, avaliando uma amostra de 325 pacientes, os resultados mais comuns dos ECGs incluíram a presença de taquicardia sinusal (14/325), arritmias sinusais (11/325) e bloqueio de ramo direito ou esquerdo (11/325). Os indivíduos também

foram relatados com anormalidades na onda T (7/325), aumento do átrio direito ou esquerdo (7/325), desvio do eixo direito ou esquerdo (5/325) e hipertrofia ventricular direita ou esquerda (4/325) (HARMATZ et al., 2013). Com resultados equivalentes, mas em uma amostra de dezessete pacientes, Lin et al., publicou em 2014 uma análise eletrocardiográfica mostrando a presença de arritmia sinusal (8/17), taquicardia sinusal (6/17) e desvio do eixo direito ou esquerdo (3/17) (LIN, et al., 2014). A taquicardia sinusal também assume um papel importante no presente estudo (4/14), embora seja, na maioria das vezes, uma resposta fisiológica do organismo ao estresse e exercício físico. É importante frisar que a repolarização difusa assume um achado prevalente, provavelmente devido às deformidades da caixa torácica, alterando, por conseguinte, o vetor do traçado eletrocardiográfico. Tabela 11 resume comparativamente os achados comuns dos três estudos descritos.

Tabela 11 Comparação de variáveis eletrocardiográficas entre os estudos

Variável	MorCap, 2013 Amostra: 325 (n; %)	Lin et al., 2014 Amostra: 17 (n; %)	Atual estudo Amostra: 14 (n; %)
Taquicardia sinusal	14; 4,3%	6; 35,3%	4; 28,57%
Arritmia sinusal	11; 3,4%	8; 47,06%	0
Bloqueio de ramo direito ou esquerdo	11; 3,4%	3; 17,65%	3; 21,43%

Um paciente apresentou Síndrome do PR curto decorrente de uma discreta via aberrante de condução que conecta os átrios e ventrículos, associado a sinais de Zona Eletricamente Inativa inferior, Sobrecarga Ventricular direita, Bloqueio de Ramo Direito e Bloqueio divisional anterossuperior, ao eletrocardiograma, entretanto por causa dos achados ecocardiográficos relativamente normais está em acompanhamento ambulatorial, sem alterações significativas com um ano de TRE. Não houve mudança significativa no padrão eletrocardiográfico nos demais pacientes.

As alterações ecocardiográficas basais observadas são mínimas, em conformidade com os estudos a cerca do assunto (LIN, et al., 2018). O principal achado encontrado foi disfunção diastólica tipo I leve, geralmente precedente da disfunção sistólica, já que o depósito no miocárdio de glicosaminoglicanos afeta o

enchimento do ventrículo, sendo esperado o desenvolvimento de disfunção diastólica leve, mesmo na ausência de disfunção sistólica (LEAL, et al., 2010). Foi encontrada disfunção diastólica em dez dos quatorze pacientes avaliados (10/14), resultando em uma porcentagem de 71,42%, sem detrimento da função miocárdica ou sistólica; em estudo taiwanês, publicado em 2018, foi verificada disfunção diastólica em quatro dos 32 pacientes avaliados com MPSIVA (13%), apesar da proporção menor, chama atenção a fração de ejeção também normal de todos os pacientes (LIN, et al., 2018). Sua prevalência varia bastante até mesmo na população geral, de 3% até 40% (CAMELIER, 2011), fato atribuído a não haver um método único, simples e confiável de se diagnosticar a disfunção pelo ecocardiograma. Ainda assim, o presente estudo apresenta porcentagem alta de prevalência, provavelmente devido à conformação da caixa torácica desses pacientes. Após um ano de TRE, cinco (5/10) não apresentaram mais esse achado, por outro lado, três previamente sem anomalias desenvolveram disfunção diastólica tipo I leve. Não houve perda da função miocárdica nos pacientes envolvidos.

Os refluxos com grau discreto denotam aspecto fisiológico, não sendo contabilizados patologicamente. Destaca-se ainda o espessamento de valvas por acometer 11 pacientes (78,57%); em concordância com a literatura, as valvas mais acometidas são aórticas (9/14) e mitrais (8/14), lembrando que o mesmo paciente pode ter a alteração em mais de uma valva, podendo significar os primeiros indícios de uma doença cardíaca em andamento. Mesmo na ausência de doppler colorido, em 1990, John et al. verificou uma prevalência de espessamento valvar aórtico e/ou mitral de 40%, na amostra de dez pacientes; partindo para a funcionalidade, nesse mesmo estudo, cinco dos dez pacientes (5/10) apresentavam regurgitação mitral (um com estenose valvar mitral), três (3/10) regurgitação valvar aórtica e dois (2/10) regurgitação mitral e aórtica associada a hipertrofia ventricular esquerda (JOHN et al., 1990). Na avaliação já citada com a população taiwanesa também verificou-se resultado semelhante quanto às valvas preferenciais e deu ênfase ao fato da maioria ser doença leve (LIN et al., 2018), corroborando em definitivo para a conclusão a cerca do perfil de acometimento cardíaco valvular de pacientes com MPSIVA: apesar de frequentes, comparado a população geral, as valvas, principalmente aórtica e mitral, têm pouca perda funcional. Estudos que não diferenciaram entre MPS IVA e MPS IVB mostraram uma incidência comparável de espessamento da

valva aórtica e mitral (40%) e estenose valvar (7-9%), mas uma incidência um pouco menor de regurgitação valvar (17-26%) (HENDRIKSZ et al., 2012).

Um ponto importante de discordância da literatura com a presente avaliação foi a baixa prevalência de hipertrofia ventricular, inclusive, podendo ter impacto na análise de eficácia da TRE, isso porque no estudo de Lin et al, em Taiwan, único antes desse a analisar os efeitos da TRE nas características cardíacas em pacientes com MPSIVA, a terapia pareceu ser eficaz na estabilização ou redução da hipertrofia cardíaca, com melhores resultados em pacientes de idade mais jovem (LIN, et al., 2018), entretanto, visto que na nossa amostra o achado não foi encontrado, não pode ser verificado nexos de causalidade. Em outro estudo com 22 pacientes (dois MPS IH, três MPS IH / S, um MPS IIA, um MPS IIB, três MPS IIIA, um MPS IIIB e onze MPS IVA), os principais achados ecocardiográficos envolveram também hipertrofia de ventrículo esquerdo, entretanto o próprio autor tem dúvidas se a causalidade é por uma hipertrofia ventricular verdadeira ou por uma cardiopatia infiltrativa devido à deposição de mucopolissacarídeos, apesar de achar mais sugestivo essa última hipótese. (NELSON et al., 1990).

Na análise quantitativa, a única variável que apresentou significância foi o aumento da relação septo/ parede posterior do ventrículo esquerdo, entretanto ainda dentro das normalidades, o que não pode ser categorizado como piora clínica, as paredes ventriculares e septais dos pacientes são finas e apesar da conclusão sugerir que a espessura de uma parede está aumentando não faz diferença nesse tempo de análise na evolução da doença.

Apesar de uma doença autossômica recessiva, foi feita análise entre os sexos, a fim de buscar uma diferença entre ambos, já que não existe estudo nesse aspecto publicado até então, podendo investigar outros nexos de causalidade e de evolução envolvidos na doença, podendo ter impacto concomitante na TRE, a exemplo, entretanto, não foram registradas diferenças entre sexos em nenhum das variáveis relativas ao exame ecocardiograma ($p > 0,05$), conforme foi visto na tabela 10.

Embora não se verifique expressiva alteração nos parâmetros ecocardiográficos após a terapia, uma estabilização do acometimento cardíaco é

observada, não existem estudos suficientes para justificar com precisão a causa, mas diante do exposto e da observação da presente pesquisa, elaboram-se algumas hipóteses: os achados foram discretos, fisiológicos e sem repercussão hemodinâmica, não podendo concluir melhora funcional nesses casos; a própria estabilização da doença pode ser atribuída à TRE, já que as MPSs se tratam de doenças de depósito progressivo; por fim, partindo do último pressuposto, a evolução do aspecto valvar poderia ser um melhor espelho qualitativo da resposta à terapia, já que se trata da alteração que prediz a uma futura disfunção ao ecodoppler, como o refluxo. Esses resultados não são discordantes com a literatura (LIN et al, 2017). Foi realizada uma avaliação retrospectiva de ecocardiogramas de 28 pacientes com MPS, 7 com MPS IVA tratados com TRE por 1-10,8 anos. As alterações cardíacas estavam presentes em todos os tipos de MPS, e as mais comuns eram: espessamento da válvula cardíaca, regurgitação valvular, estenose e hipertrofia cardíaca. A TRE mostrou ser uma terapia eficaz para reduzir a hipertrofia cardíaca e disfunção diastólica, porém evidenciou pouco impacto sobre a doença cardíaca valvular (LIN et al, 2017).

8. CONCLUSÃO

As avaliações basais eletrocardiográfica mostraram uma elevada prevalência da repolarização difusa e desvio do complexo QRS provavelmente pela deformidade da caixa torácica e desvio do vetor, seguidos pela taquicardia sinusal, justificada pela resposta ao esforço físico.

As avaliações basais ecocardiográficas confirmaram a predileção pelo acometimento das valvas aórtica e mitral, sem alterações funcionais associadas.

Na análise do efeito da Terapia de Reposição Enzimática, não foram observadas mudanças nas características cardíacas, entretanto, por se tratar de uma doença progressiva, a estabilização do quadro já pode ser sinal positivo. O único parâmetro quantitativo que demonstrou significância foi a relação septo/parede posterior do ventrículo esquerdo, mas sem importância clínica atual, já mantém-se dentro dos níveis da normalidade. Não houve diferenças entre os sexos das variáveis analisada.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BOCHERNITSAN, Aline Nemetz et al. Spectrum of GALNS mutations and haplotype study in Brazilian patients with Mucopolysaccharidosis type IVA. **Meta Gene**, v. 16, p. 77-84, 2018.
- BRANDS, Marion MMG 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.
- BRAUNLIN, Elizabeth A. et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. **Journal of Inherit Metab**. v. 34, 2011.
- CAMELIER, Marli Teresinha Viapiana. Diagnóstico de mucopolissacaridose tipo IVA em amostras de sangue impregnado em papel filtro, 2011.
- DE SANTANA SARMENTO, Dmitry José et al. Mucopolysaccharidosis: radiographic findings in a series of 16 cases. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 120, n. 6, p. e240-e246, 2015.
- GIUGLIANI, Roberto et al. Relative frequency and estimated minimal frequency of Lysosomal Storage Diseases in Brazil: Report from a Reference Laboratory. **Genetics and molecular biology**, v. 40, n. 1, p. 31-39, 2017.
- 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**, 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**, v. 36, n. 2, p. 309-322, 2013
- HUNTER C. A rare disease in two brothers. **Proc R Soc Med 10 (Sect Study Dis Child)**, p. 104-116, 1917
- KAMPMANN, Christoph et al. Heart and cardiovascular involvement in patients with mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio-A syndrome). **PloS one**, v. 11, n. 9, p. e0162612, 2016.

KHAN, Shaukat A. et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. **Molecular genetics and metabolism**, v. 121, n. 3, p. 227-240, 2017.

KONDO, Hidehito et al. Mutation in VPS33A affects metabolism of glycosaminoglycans: a new type of mucopolysaccharidosis with severe systemic symptoms. **Human molecular genetics**, v. 26, n. 1, p. 173-183, 2016.

LANG, Roberto 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. **European Heart Journal-Cardiovascular Imaging**, v. 16, n. 3, p. 233-271, 2015.

LANG, Roberto M. et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 18, n. 12, p. 1440-1463, 2005.

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

LIN, Hsiang-Yu et al. Cardiac features and effects of enzyme replacement therapy in Taiwanese patients with Mucopolysaccharidosis IVA. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 13, n. 1, p. 148, 2018.

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**, v. 117, n. 4, p. 431-437, 2016.

LIN, Hsiang-Yu et al. Natural history and clinical assessment of Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis IVA. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 9, 2014.

MONTAÑO, Adriana M. et al. International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 30, n. 2, p. 165-174, 2007.

- MORRONE, A. et al. Morquio a syndrome-associated mutations: a review of alterations in the GALNS gene and a new locus-specific database. **Hum Mutat**, v. 35, n. 11, p. 1271-1279, 2014.
- MUENZER J. Overview of the mucopolysaccharidoses. **Rheumatology**. 2011, 50.
- NORTHOVER, H.; COWIE, R. A.; WRAITH, J. E. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio syndrome): a clinical review. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 19, n. 3, p. 357-365, 1996.
- NUNES G. Estudo ecocardiográfico de pacientes pediátricos com mucopolissacaridoses. São Paulo, 2009.
- PASSOS-BUENO, Maria Rita et al. Genetics and genomics in Brazil: a promising future. **Molecular genetics & genomic medicine**, v. 2, n. 4, p. 280-291, 2014.
- PASTORE, C. A. et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre análise e emissão de laudos eletrocardiográficos. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 106, n. 4, p. 1-23, 2016.
- PINTO, Louise LC et al. Prospective study of 11 Brazilian patients with mucopolysaccharidosis II. **Jornal de pediatria**, v. 82, n. 4, p. 273-278, 2006.
- RIGANTE, Donato et al. Overview of immune abnormalities in lysosomal storage disorders. **Immunology letters**, v. 188, p. 79-85, 2017.
- TOMATSU, S.Y et al. Morquio A Syndrome: Diagnosis and Current and Future Therapies. **Pediatr Endocrinol Rev.**, n.12, v. 1, p. 141–151. Sept., 2014
- VALK, Marjo et al. Mucopolysaccharidoses. **MAGNETIC RESONANCE OF MYELINATION AND MYELIN DISORDERS**, v.13, 2005
- VIEIRA, Taiane Alves. História natural das mucopolissacaridoses: uma investigação da trajetória do paciente desde o nascimento até o diagnóstico, 2007.
- WOOD, Timothy C. et al. Diagnosing mucopolysaccharidosis IVA. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 36, n. 2, p. 293-307, 2013.

10. ANEXOS

ANEXO I



REDE MPS BRASIL

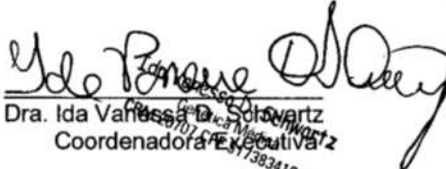
Porto Alegre, 18 de maio de 2009.

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 de Souza Schwartz
Coordenadora Executiva
11/383410-20

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

ANEXO II

Universidade Federal de Campina Grande

HUAC - Hospital Universitário Alcides Carneiro

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – MAIOR DE 18 ANOS

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.

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) 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;
- VI) 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.

- VII) 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

Universidade Federal de Campina Grande

HUAC - Hospital Universitário Alcides Carneiro

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – MENOR DE 18 ANOS

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(sua) filho(a) 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 _____ Resid
ente 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 submeter meu filho 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) 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;
- VI) 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.
- VII) 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

ANEXO III

Artigo científico para submissão.

Avaliação cardíaca de pacientes com Mucopolissacaridose tipo IVA.

Caio César Melo Delgado¹ e Mayara Ingrid Souza e Silva¹

RESUMO

OBJETIVOS: Avaliar a evolução do comprometimento cardíaco através dos parâmetros ecocardiográficos e eletrocardiográficos antes da Terapia de Reposição Enzimática (TRE) e com um ano após TRE nos pacientes com Síndrome de Mórquio A. **MÉTODOS:** Foi realizado um estudo transversal, observacional, de cunho retrospectivo, com análise quantitativa e qualitativa dos dados obtidos a partir de uma amostra de 14 pacientes com confirmação diagnóstica, assistidos no Hospital Universitário Alcides Carneiro da Universidade Federal de Campina Grande. **RESULTADOS:** Nos exames eletrocardiográficos, os pacientes apresentaram elevada prevalência da repolarização difusa (64,43%) e desvio do QRS (42,86%). Enquanto nos ecocardiogramas, houve alta frequência de disfunção diastólica tipo I leve (71,43%), além de acometimento valvar preferencialmente aórtico (64,28%) e mitral (57,14), sem repercussão hemodinâmica. Após um ano de Terapia de Reposição Enzimática, não foram observadas mudanças funcionais, nem diferença com significância estatística entre os sexos. **DISCUSSÃO:** As alterações eletrocardiográficas de repolarização difusa e desvio de eixo de QRS foram atribuídas à deformidade torácica e mudança do vetor do exame. Em concordância com a literatura, as manifestações cardíacas ecocardiográficas encontradas foram leves, o que dificulta a avaliação da atuação da TRE, além disso, a prevalência de disfunção diastólica é pouco específica devido ao diagnóstico ainda impreciso. **CONCLUSÃO:** Nosso estudo encontrou resultado similar com a literatura atual na avaliação basal dos pacientes. Por se tratar de uma doença progressiva, o fato de em um ano os achados não evoluírem, pode sugerir uma ação positiva da Terapia de Reposição Enzimática.

Palavras-chave: Mucopolissacaridose IVA; eletrocardiograma; ecocardiograma; Terapia de Reposição Enzimática.

¹ Graduado(a) em Medicina pela Universidade Federal de Campina Grande – Campus Campina Grande

ABSTRACT

OBJECTIVES: To evaluate the evolution of cardiac compromise through echocardiographic and electrocardiographic parameters prior to Enzyme Replacement Therapy (ERT) and one year after ERT in patients with Morquio A Syndrome. **METHODOLOGY:** It was performed a transversal, observational and retrospective study, with quantitative and qualitative data from a sample of 14 patients with diagnostic confirmation, assisted at the Hospital Universitário Alcides Carneiro of the Federal University of Campina Grande. **RESULTS:** electrocardiogram examination, increased prevalence of speech repolarization (64.43%) and QRS deviation (42.86%) were attributed to chest deformities and vector deviation. On echocardiograms, there was a high frequency of mild type I diastolic dysfunction (71.43%), in addition to valve involvement, preferentially aortic (64.28%) and mitral (57,14), without hemodynamic repercussion. After one year of Enzyme Replacement Therapy, no functional changes were observed, nor was the difference with the statistical significance between the sexes. **DISCUSSION:** The electrocardiographic changes of diffuse repolarization and QRS axis deviation were attributed to the thoracic deformity and change of the exam vector. In agreement with the literature, the echocardiographic manifestations found were mild, which makes it difficult to evaluate the performance of the ERT, in addition, the prevalence of diastolic dysfunction is not specific due to the still imprecise diagnosis. **CONCLUSION:** The study had a similar result with a current survey in the baseline assessment of patients. Because it is a progressive disease, the fact is that the findings do not evolve, it may suggest a positive action of Enzyme Replacement Therapy.

INTRODUÇÃO

As mucopolissacaridoses (MPS) compõem um grupo de doenças genéticas caracterizadas pela deficiência de enzimas lisossômicas envolvidas na degradação de carboidratos complexos chamados glicosaminoglicanos (GAG's) (HARMATZ, et al., 2003). A incidência global das MPS está estimada entre 1,3-4,5:100.000 nascidos (BRAULIN et al., 2011). O tipo de enzima deficiente permite distinguir o subtipo de MPS. A MPS IVA, também denominada Síndrome de Morquio, é caracterizada pela deficiência enzimática da galactose 6-sulfatase (MONTAÑO, et al., 2007).

As primeiras manifestações clínicas da MPS IVA geralmente se iniciam entre 12 e 18 meses de vida, quando a curva de crescimento em relação ao peso começa a declinar e aparecem sinais de comprometimento ósteo-articular. O quadro clínico do indivíduo afetado pode cursar com frouxidão ligamentar, hipoplasia odontóide, pectus carinatum, genu valgum, perda auditiva, baixa estatura e doença valvar cardíaca (HENDRIKSZ et al., 2013). O acometimento do sistema cardiovascular, foco deste estudo, é considerado leve e de acometimento preferencial do coração esquerdo; envolvendo espessamento de valvas, além disfunção ventricular esquerda (HENDRIKSZ et al., 2013).

Devido à raridade da MPS IV, os conhecimentos sobre a doença são incompletos (BRAULIN et al., 2011) . A significativa amostra local de pacientes com MPS IV oferece uma condição propícia de ampliar o conhecimento a cerca do comprometimento cardiovascular da doença antes e após a Terapia de Reposição Enzimática, recentemente aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

O presente estudo tem como objetivo avaliar a evolução do comprometimento cardíaco através dos parâmetros ecocardiográficos e eletrocardiográficos, antes da Terapia de Reposição Enzimática (TRE) e com ano após a TRE.

MATERIAL E MÉTODOS

A população estudada contempla quatorze pacientes diagnosticados com MPS IVA, a partir de comprovação enzimática, e acompanhados pela Genética do

Hospital Universitário Alcides Carneiro. Foram excluídos pacientes que tivessem cirurgia cardíaca prévia, ou que tivessem submetidos a TRE previamente.

O estudo é transversal, observacional, de cunho retrospectivo, com análise quantitativa e qualitativa das seguintes variáveis: diâmetro da aorta, átrio esquerdo, diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, espessura diastólica do septo, espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo, fração de ejeção, massa ventricular esquerda, relação massa/superfície corporal, percentual de encuartamento da cavidade, relação septo/parede posterior do ventrículo esquerdo, volume diastólico final, volume sistólico final e espessura relativa das paredes do ventrículo esquerdo. Além da avaliação eletrocardiográfica da frequência cardíaca, ritmo, eixo do complexo QRS, sobrecargas e zona eletricamente inativa.

RESULTADOS

Foram avaliados 14 pacientes, nove são do gênero feminino (64,3%) e cinco do masculino (35,7%). Em relação à faixa etária da avaliação basal, observa-se uma média aritmética cerca de 31 anos, com o mínimo de 16 anos e 11 meses e máximo de 46 anos e 1 mês, resultando em um desvio padrão de 8,78 e mediana de 31,29.

Na avaliação eletrocardiográfica basal, a frequência cardíaca média foi de 98bpm, com o mínimo de 75bpm, máximo de 120bpm e desvio padrão de 12,24. A alteração de repolarização difusa assume o achado mais prevalente (9/14), seguido pelo desvio do QRS para direita (4/14), sendo um desvio extremo, e pela taquicardia sinusal (4/14), entretanto essa na maioria das vezes não é patológica, mas uma resposta fisiológica ao exercício físico ou ao estresse emocional. Um paciente apresentou Síndrome do PR curto associado a sinais de zona eletricamente inativa inferior, sobrecarga ventricular direita, bloqueio de ramo direito e bloqueio divisional anterossuperior, todavia com exame ecocardiográfico normal.

Após um ano de TRE, a frequência cardíaca média foi de 100bpm, com o mínimo de 75bpm, máximo de 120bpm e desvio padrão de 13,2. Três pacientes (3/9) não apresentaram mais alteração difusa de repolarização e dois (2/4) não tiveram mais sinais de sobrecarga atrial esquerda. Entretanto, novas alterações também foram encontradas após um ano, dois pacientes apresentaram traçado de

sobrecarga ventricular esquerda e outros dois tiveram o eixo do QRS desviado para direita. Não houve uma mudança significativa no padrão eletrocardiográfico, comparando os achados basais com as alterações após um ano de tratamento.

Na análise qualitativa basal dos aspectos ecocardiográficos, o principal achado nos exames basais foi de disfunção diastólica tipo I leve: encontrada em dez dos quatorze pacientes (10/14), resultando na porcentagem de 71,43%; com um ano de TRE, cinco evoluíram com melhora desse achado, entretanto três dos quatro que não apresentavam a disfunção no exame basal a desenvolveram.

O acometimento valvar basal é predominantemente aórtico e mitral, apesar de que nem sempre resulte em refluxo, e quando isso acontece aparece de forma predominantemente discreta-leve, sem repercussão hemodinâmica. Oito pacientes apresentaram espessamento aórtico (8/14), um paciente com dupla-lesão aórtica (1/14), desse total apenas quatro (4/9) tiveram refluxo detectado ao ecodoppler, dois discretos e um leve. Sete pacientes exibiram espessamento da valva mitral (7/14), sendo quatro (4/7) com refluxo discreto. Ainda foram verificados cinco pacientes (5/14) com refluxo tricúspide discreto em valva normal. A evolução ecocardiográfica valvar foi pouco expressiva, sendo resumida na tabela 1.

Tabela 1 Alterações ecocardiográficas basais e com 1 ano de TRE

N	Alterações no exame ecocardiográfico basal	Alterações no exame ecocardiográfico com 1 ano de TRE
1	- Valva aórtica espessada - Refluxo aórtico leve	- Valva aórtica espessada - Refluxo aórtico discreto - Disfunção Diastólica I leve
2	- Normal	- Disfunção Diastólica I leve
3	- Valvas aórtica e mitral espessadas - Refluxo aórtico discreto - Disfunção Diastólica I leve	- Valva aórtica espessada - Refluxo aórtico discreto - Refluxo tricúspide discreto
4	- Dupla lesão aórtica - Valva mitral espessada - Refluxo aórtico e mitral discretos - Hipertrofia ventricular excêntrica - Disfunção Diastólica I leve	- Dupla lesão aórtica - Valva mitral espessada - Refluxo aórtico e mitral discretos - Hipertrofia ventricular excêntrica
5	- Valvas aórtica e mitral espessadas - Refluxo aórtico discreto - Disfunção Diastólica I leve	- Valva aórtica espessada - Refluxo aórtico e tricúspide discretos - Disfunção Diastólica I leve
6	- Valvas aórtica e mitral espessadas	- Valva aórtica espessada

	- Disfunção Diastólica I leve	- Refluxo aórtico discreto - Disfunção Diastólica I leve
7	- Valvas aórtica e mitral espessadas - Refluxo tricúspide discreto - Disfunção Diastólica I leve	- Valvas aórtica e mitral espessadas - Refluxo tricúspide discreto
8	- Valva mitral espessada - Refluxo mitral discreto - Disfunção Diastólica I leve	- Valva mitral espessada - Refluxo mitral discreto - Disfunção Diastólica I leve
9	- Valvas aórtica e mitral espessadas - Refluxo tricúspide discreto - Disfunção Diastólica I leve	- Valva mitral espessada - Disfunção Diastólica I leve
10	- Valva aórtica espessada - Refluxo tricúspide discreto - Disfunção Diastólica I leve	- Valva aórtica espessada - Refluxo tricúspide discreto
11	- Refluxo tricúspide discreto	- Aumento do movimento do septo intratrial - Ventrículo Esquerdo com hipertrofia de saída
12	- Valva mitral espessada - Refluxo mitral e tricúspide discretos	- Valva mitral espessada - Disfunção Diastólica I leve
13	- Disfunção Diastólica I leve	- Disfunção Diastólica I leve
14	- Valva aórtica espessada - Refluxo mitral discreto - Disfunção Diastólica I leve	- Prolapso mitral discreto

Os resultados ecocardiográficos da análise quantitativa mostraram uma redução na avaliação basal para a de um ano nas variáveis diâmetro da raiz da aorta, diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo, espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo, volume sistólico final e espessura relativa das paredes do ventrículo esquerdo. Houve aumento da média de 0,07 (espessura diastólica do septo) a 2,57 (Fração de ejeção), entretanto a única diferença significativa ($p < 0,05$) entre as duas avaliações ocorreu na relação Septo / Parede posterior do VE que apresentou médias de 0,98 na avaliação basal e 1,06 na avaliação de um ano.

DISCUSSÃO

É na Paraíba onde se encontra a maior frequência do Brasil, possivelmente pela conjunção de dois fatores: a elevada consanguinidade e um efeito fundador (BOCHERNITSAN et al., 2018). O presente estudo conta com a participação de quatorze pacientes diagnosticados com MPS IVA, atualmente na Paraíba são vinte e nove pacientes com a patologia, entretanto o total contabilizado

na conclusão da coleta de dados era de 31 pacientes, já que dois vieram a óbito após o fechamento dos resultados. O perfil epidemiológico da população estudada demonstra uma diferença quantitativa entre os sexos, entretanto não se justifica pela herança genética, já que se trata de uma doença autossômica recessiva, atribuindo a maioria feminina a aleatoriedade.

Quanto à faixa etária, a média observada de 31 anos está acima de outros estudos como do relatório de Lavery e Hendriksz (2013) no Reino Unido, cuja média de idade foi de 25 anos, podendo estar associada à precocidade diagnóstica em países mais desenvolvidos (HENDRIKSZ et al., 2013). Em contraste, no Brasil, um estudo observacional da RedeMPS e a Universidade Federal do Rio Grande do Sul de 2011 contou com 35 pacientes, com média de idade de 47 anos e desvio padrão de 3, ficando, portanto, acima da média observada nos resultados. É necessário ressaltar que, em uma região desenvolvida como o Reino Unido, pode-se esperar uma expectativa de vida maior para os pacientes acometidos, sendo um viés de confusão para essas constatações. Porém, mesmo diante disso, existe uma maior expectativa de vida para a MPSIVA em relação às demais mucopolissacaridoses devido ao fato de que o comprometimento da doença é predominantemente ósseo, independente do grau de desenvolvimento da região. (TOMATSU, et al., 2014).

De acordo com o estudo MorCAP, maior estudo de pacientes com MPSIVA, avaliando uma amostra de 325 pacientes, os resultados mais comuns dos ECGs incluíram a presença de taquicardia sinusal (14/325), arritmias sinusais (11/325) e bloqueio de ramo direito ou esquerdo (11/325). Os indivíduos também foram relatados com anormalidades na onda T (7/325), aumento do átrio direito ou esquerdo (7/325), desvio do eixo direito ou esquerdo (5/325) e hipertrofia ventricular direita ou esquerda (4/325) (HARMATZ et al., 2013). Com resultados equivalentes, mas em uma amostra de dezessete pacientes, Linet al., publicou em 2014 uma análise eletrocardiográfica mostrando a presença de arritmia sinusal (8/17), taquicardia sinusal (6/17) e desvio do eixo direito ou esquerdo (3/17) (LIN, et al., 2014). A taquicardia sinusal também assume um papel importante no presente estudo (4/14), embora seja, na maioria das vezes, uma resposta fisiológica do organismo ao estresse e exercício físico. É importante frisar que a repolarização

difusa assume um achado prevalente, provavelmente devido às deformidades da caixa torácica, alterando, por conseguinte, o vetor do traçado eletrocardiográfico.

As alterações ecocardiográficas basais observadas são mínimas, em conformidade com os estudos a cerca do assunto (LIN, et al., 2018). O principal achado encontrado foi disfunção diastólica tipo I leve, geralmente precedida de disfunção sistólica, já que o depósito no miocárdio de glicosaminoglicanos afeta o enchimento do ventrículo, sendo esperado o desenvolvimento de disfunção diastólica leve, mesmo na ausência de disfunção sistólica (LEAL, et al., 2010). Foi encontrada disfunção diastólica em dez dos quatorze pacientes avaliados (10/14), resultando em uma porcentagem de 71,42%, sem detrimento da função miocárdica ou sistólica; em estudo taiwanês, publicado em 2018, foi verificada disfunção diastólica em quatro dos 32 pacientes avaliados com MPSIVA (13%), apesar da proporção menor, chama atenção a fração de ejeção também normal de todos os pacientes (LIN, et al., 2018). Sua prevalência varia bastante até mesmo na população geral, de 3% até 40% (CAMELIER, 2011), fato atribuído a não haver um método único, simples e confiável de se diagnosticar a disfunção pelo ecocardiograma. Ainda assim, o presente estudo apresenta porcentagem alta de prevalência, provavelmente devido à conformação da caixa torácica desses pacientes. Após um ano de TRE, cinco (5/10) não apresentaram mais esse achado, por outro lado, três previamente sem anomalias desenvolveram disfunção diastólica tipo I leve. Não houve perda da função miocárdica nos pacientes envolvidos.

Os refluxos com grau discreto denotam aspecto fisiológico, não sendo contabilizados patologicamente. Destaca-se ainda o espessamento de valvas por acometer 11 pacientes (78,57%); em concordância com a literatura, as valvas mais acometidas são aórticas (9/14) e mitrais (8/14), lembrando que o mesmo paciente pode ter a alteração em mais de uma valva, podendo significar os primeiros indícios de uma doença cardíaca em andamento. Mesmo na ausência de doppler colorido, em 1990, John et al. verificou uma prevalência de espessamento valvar aórtico e/ou mitral de 40%, na amostra de dez pacientes; partindo para a funcionalidade, nesse mesmo estudo, cinco dos dez pacientes (5/10) apresentavam regurgitação mitral (um com estenose valvar mitral), três (3/10) regurgitação valvar aórtica e dois (2/10) regurgitação mitral e aórtica associada a hipertrofia ventricular esquerda (JOHN et

al., 1990). Na avaliação já citada com a população taiwanesa também verificou-se resultado semelhante quanto às valvas preferenciais e deu ênfase ao fato da maioria ser doença leve (LIN et al., 2018), corroborando em definitivo para a conclusão a cerca do perfil de acometimento cardíaco valvular de pacientes com MPSIVA: apesar de frequentes, comparado a população geral, as valvas, principalmente aórtica e mitral, têm pouca perda funcional. Estudos que não diferenciaram entre MPS IVA e MPS IVB mostraram uma incidência comparável de espessamento da valva aórtica e mitral (40%) e estenose valvar (7-9%), mas uma incidência um pouco menor de regurgitação valvar (17-26%) (HENDRIKSZ et al., 2012).

Um ponto importante de discordância da literatura com a presente avaliação foi a baixa prevalência de hipertrofia ventricular, inclusive, podendo ter impacto na análise de eficácia da TRE, isso porque no estudo de Lin et al, em Taiwan, único antes desse a analisar os efeitos da TRE nas características cardíacas em pacientes com MPSIVA, a terapia pareceu ser eficaz na estabilização ou redução da hipertrofia cardíaca, com melhores resultados em pacientes de idade mais jovem (LIN, et al., 2018), entretanto, visto que na nossa amostra o achado não foi encontrado, não pode ser verificado nexos de causalidade.

Na análise quantitativa, a única variável que apresentou significância foi o aumento da relação septo/ parede posterior do ventrículo esquerdo, entretanto ainda dentro das normalidades, o que não pode ser categorizado como piora clínica, as paredes ventriculares e septais dos pacientes são finas e apesar da conclusão sugerir que a espessura de uma parede está aumentando não faz diferença nesse tempo de análise na evolução da doença.

Embora não se verifique expressiva alteração nos parâmetros ecocardiográficos após a terapia, uma estabilização do acometimento cardíaco é observada, não existem estudos suficientes para justificar com precisão a causa, mas diante do exposto e da observação da presente pesquisa, elaboram-se algumas hipóteses: os achados foram discretos, fisiológicos e sem repercussão hemodinâmica, não podendo concluir melhora funcional nesses casos; a própria estabilização da doença pode ser atribuída à TRE, já que as MPSs se tratam de doenças de depósito progressivo; por fim, partindo do último pressuposto, a evolução do aspecto valvar poderia ser um melhor espelho qualitativo da resposta à

terapia, já que se trata da alteração que prediz a uma futura disfunção ao ecodoppler, como o refluxo. Esses resultados não são discordantes com a literatura (LIN et al, 2017). Foi realizada uma avaliação retrospectiva de ecocardiogramas de 28 pacientes com MPS, 7 com MPS IVA tratados com TRE por 1-10,8 anos. As alterações cardíacas estavam presentes em todos os tipos de MPS, e as mais comuns eram: espessamento da válvula cardíaca, regurgitação valvular, estenose e hipertrofia cardíaca. A TRE mostrou ser uma terapia eficaz para reduzir a hipertrofia cardíaca e disfunção diastólica, porém evidenciou pouco impacto sobre a doença cardíaca valvular (LIN et al, 2016).

CONCLUSÃO

As avaliações basais eletrocardiográfica mostraram uma elevada prevalência da repolarização difusa e desvio do complexo QRS provavelmente pela deformidade da caixa torácica e desvio do vetor, seguidos pela taquicardia sinusal, justificada como resposta ao esforço físico.

As avaliações basais ecocardiográficas confirmaram a predileção pelo acometimento das valvas aórtica e mitral, sem alterações funcionais associadas.

Na análise do efeito da Terapia de Reposição Enzimática, não foram observadas mudanças nas características cardíacas, entretanto, por se tratar de uma doença progressiva, a estabilização do quadro já pode ser sinal positivo. O único parâmetro quantitativo que demonstrou significância foi a relação septo/ parede posterior do ventrículo esquerdo, mas sem importância clínica atual, já mantém-se dentro dos níveis da normalidade. Não houve diferenças entre os sexos das variáveis analisadas

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOCHERNITSAN, Aline Nemetz et al. Spectrum of GALNS mutations and haplotype study in Brazilian patients with Mucopolysaccharidosis type IVA. **Meta Gene**, v. 16, p. 77-84, 2018.

BRAUNLIN, Elizabeth A. et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. **Journal of Inherit Metab.** v. 34, 2011.

CAMELIER, Marli Teresinha Viapiana. Diagnóstico de mucopolissacaridose tipo IVA em amostras de sangue impregnado em papel filtro, 2011

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**, 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**, v. 36, n. 2, p. 309-322, 2013

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

LIN, Hsiang-Yu et al. Cardiac features and effects of enzyme replacement therapy in Taiwanese patients with Mucopolysaccharidosis IVA. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 13, n. 1, p. 148, 2018.

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**, v. 117, n. 4, p. 431-437, 2016.

LIN, Hsiang-Yu et al. Natural history and clinical assessment of Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis IVA. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 9, 2014.

MONTAÑO, Adriana M. et al. International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 30, n. 2, p. 165-174, 2007.

TOMATSU, S.Y et al. Morquio A Syndrome: Diagnosis and Current and Future Therapies. **Pediatr Endocrinol Rev.**, n.12, v. 1, p. 141–151. Sept., 2014