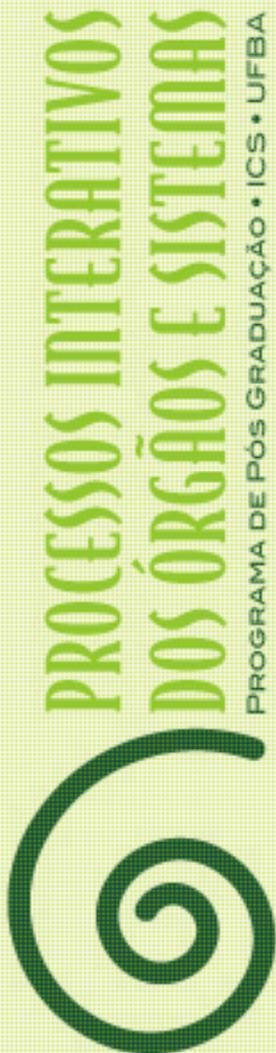


UFBA

Universidade Federal da Bahia
Instituto de Ciências da Saúde

Juliana Leal de Oliveira



Perfil ventilatório e capacidade funcional de pacientes com Mucopolissacaridoses (MPS)

Salvador
2014



**PROCESSOS INTERATIVOS
DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS**
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO • ICS • UFBA

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (ICS) – UFBA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROCESSOS
INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS**

JULIANA LEAL DE OLIVEIRA

**PERFIL VENTILATÓRIO E CAPACIDADE FUNCIONAL DE PACIENTES COM
MUCOPOLISSACARIDOSES**

**SALVADOR – BA
2014**

JULIANA LEAL DE OLIVEIRA

**PERFIL VENTILATÓRIO E CAPACIDADE FUNCIONAL DE PACIENTES COM
MUCOPOLISSACARIDOSES**

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

Orientador: Prof. Dr. Carlos Maurício Cardeal Mendes
Co-orientador: Prof. Dra. Angelina Xavier Acosta e Prof. Dra. Regina Terse Trindade Ramos

**SALVADOR-BA
2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Departamento de Processamento Técnico, Biblioteca Universitária de Saúde
Sistema de Bibliotecas da UFBA

O48 Oliveira, Juliana Leal de.

Perfil ventilatório e capacidade funcional de pacientes com mucopolissacaridoses
/ Juliana Leal de Oliveira. – Salvador, 2014.
96 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Maurício Cardeal Mendes.
Co-orientadoras: Profa. Dra. Angelina Xavier Acosta; Profa. Dra. Regina Terse
Trindade Ramos.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da
Saúde, Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas,
2014.

1. Mucopolissacaridoses. 2. Espirometria. 3. Teste de esforço. 4. Atividades
cotidianas. I. Mendes, Carlos Maurício Cardeal. II. Acosta, Angelina Xavier. III.
Ramos, Regina Terse Trindade. IV. Universidade Federal da Bahia. Instituto de
Ciências da Saúde. V. Título.

CDU: 616-056.7

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



ATA DA SESSÃO PÚBLICA DO COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS- GRADUAÇÃO
PROCESSOS INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS

Aos dezessete dias do mês de dezembro de dois mil e catorze, reuniu-se em sessão pública o Colegiado do Programa de Pós- Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas com a finalidade de apreciar a **Defesa Pública da Dissertação** da Mestranda **Juliana Leal de Oliveira**, através da Comissão Julgadora composta pelos **Professores Carlos Maurício Cardeal Mendes, Alcina Marta de Souza Andrade e Fernanda de Cordoba Lanza**. O título da Dissertação apresentada foi **Perfil ventilatório e capacidade funcional de pacientes com mucopolissacaridoses (MPS)**. Ao final dos trabalhos, os membros da mencionada Comissão Examinadora emitiram os seguintes pareceres:

Prof. Dr. Carlos Maurício Cardeal Mendes _____

Profa. Dra. Alcina Marta de Souza Andrade _____

Profa. Dra. Fernanda de Cordoba Lanza _____

CM APROVADO
AM APROVADO - APROVADO
FL APROVADO

Franqueada a palavra, como não houve quem desejasse fazer uso da mesma lavrou-se a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada por todos.

Salvador, 17 de dezembro de 2014

Prof. Dr. Carlos Maurício Cardeal Mendes _____

Profa. Dra. Alcina Marta de Souza Andrade _____

Profa. Dra. Fernanda de Cordoba Lanza _____

CM APROVADO
AM APROVADO
FL APROVADO

Dedico esse trabalho aos pacientes com mucopolissacaridose que participaram do estudo e àqueles que conheci ao longo do meu envolvimento com esse tema específico, e ainda, à todos os pacientes que apresentam doenças crônicas.

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai, Mário, que com palavras não conseguiria expressar todo incentivo, dedicação e amor incondicional.

Aos meus irmãos maravilhosos, Thiago e Tainã, grandes incentivadores das minhas conquistas, pela paciência e sábias palavras, além dos momentos de descontração compartilhados.

À Rose, pelo apoio, carinho e pelas palavras de conforto durante todo esse momento.

Às minhas tias Regina, Wandy e Gracinha e, à minha avó e meu avô por todo conforto que encontro em cada abraço de vocês.

À minha madrinha, Jady, pois mesmo distante sempre me mandou mensagens de amor, estímulo e palavras confortantes.

A toda minha família, pelo apoio e amor e, por compreender que em muitos momentos precisei me ausentar.

Às minhas primas, Rafaela e Marcela, sempre me ouvindo e, por acreditarem em mim e me conduzirem a não desistir dos meus sonhos.

À minha sobrinha, Lis, e ao meu afilhado, Matheus, que tornam meus dias mais leves e alegres.

Aos meus amigos, pela paciência, conforto, acolhimento e carinho em todos os momentos. Em especial, àquelas sempre presentes que ouviram os desabafos de todos os momentos e tornaram meus dias mais tranquilos: Clarissa, Jose e Monique.

Em especial, ao meu querido professor, exemplo de orientador e, amigo, Maurício, que me conduziu durante todo esse processo com leveza, tornando tudo mais tranquilo e prazeroso, me ensinando, apoiando e depositando em mim a sementinha da curiosidade e do questionamento.

Às companheiras de trabalho, Rosa e Fabíola, que além da amizade firmada me ajudaram durante toda a pesquisa.

À professora Fernanda Camelier, grande incentivadora e exemplo de profissional, que esteve comigo desde o início do meu interesse pela pesquisa e que me conduziu em busca do conhecimento.

À professora Angelina Acosta, pela atenção, confiança e incentivo à produção científica.

À professora Regina Terse, pelo carinho, estímulo e acolhimento durante todo esse

percurso.

Ao professor Dr. Roberto Paulo Correia de Araújo, por toda ajuda, compromisso e dedicação ao programa de pós-graduação e a nós, pesquisadores.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas pelos ensinamentos compartilhados.

Aos secretários do Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, especialmente Marcelo e Célia, pela atenção e dedicação ao programa e aos alunos.

Aos meus colegas do mestrado, pelos momentos compartilhados e em especial a minha querida amiga Manuella que esteve comigo praticamente todos os dias com suas sábias palavras e estímulo diário, mesmo que distante.

A toda equipe multiprofissional do serviço de Genética Médica do HUPES pelo apoio, ajuda e companheirismo.

À Paula Almeida, pela colaboração e ajuda durante a pesquisa.

Aos pacientes, pelo exemplo de vida e pela confiança.

A todos que direta ou indiretamente me ajudaram durante esse processo, torceram por mim e estão felizes por mais esta importante conquista.

A Deus, por me manter firme diante das dificuldades e pela força diária.

“Os que se encantam com a prática sem ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino”

Leonardo da Vinci

RESUMO

INTRODUÇÃO: as mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças raras causadas pelo acúmulo intralisossômico de glicosaminoglicanos, secundário a deficiências enzimáticas específicas. O comprometimento respiratório e prejuízo da capacidade funcional podem estar presentes, porém há poucos relatos na literatura sobre esses aspectos. **OBJETIVO:** caracterizar o perfil ventilatório e a capacidade funcional de uma série de pacientes com MPS. **CASUÍSTICA E MÉTODOS:** Trata-se de uma série de casos realizado em pacientes com MPS. O perfil ventilatório foi caracterizado pela avaliação dos parâmetros obtidos na espirometria e, pela avaliação da forma da caixa torácica. A capacidade funcional foi obtida pela distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (TC6M) e, através de questionários funcionais, o *Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)*, respondido pelos pais ou responsáveis e, o *Health Assessment Questionnaire (HAQ)*, como autorelato. **RESULTADOS:** foram avaliados 19 pacientes com MPS, a maioria do sexo masculino, 16 (84,2%) e, jovens com mediana (IIQ) de idade de 13,4(6,3) anos. Os tipos mais frequentes foram, o VI (57,9%), seguido do II (31,6%) e posteriormente o I (10,5%). Todos realizam terapia de reposição enzimática (TRE) e são acompanhados pela fisioterapia. A alteração da função pulmonar, pela espirometria, esteve presente em 17/18 pacientes que realizaram o exame, com predomínio para o distúrbio ventilatório restritivo, 13/18 (72,2%). A maioria dos pacientes apresentou alteração da caixa torácica, 14 (73,7%). Foi observado piora da CVF (% previsto) com o aumento da idade para todos os tipos ($r=-0,37$) e, ao retirar da análise o tipo II, a correlação aumentou consideravelmente ($r=-0,726$). A distância mediana percorrida no TC6M foi de 349(IIQ=106,5) metros, com variação percentual, 53,7(50,7)%, da distância percorrida prevista obtida pela equação de referência para indivíduos saudáveis, 575,2(128,5) metros. 13/19 pacientes foram avaliados pelos questionários funcionais, 9 pelo CHAQ e 4 pelo HAQ, apresentando leve comprometimento da capacidade funcional de acordo com a pontuação geral obtida. **CONCLUSÃO:** foram encontradas alterações da função pulmonar através da espirometria, com predomínio para o distúrbio ventilatório restritivo grave, alteração da caixa torácica e, comprometimento da capacidade funcional nos pacientes com MPS desse estudo.

Palavras-chave: mucopolissacaridoses, espirometria, teste de esforço, atividades cotidianas

ABSTRACT

INTRODUCTION: Mucopolysaccharidosis (MPS) are a group of rare diseases caused by intralysosomal accumulation of glycosaminoglycans, secondary to specific enzyme deficiencies. The respiratory impairment and loss of functional capacity may be present, but there are few reports in the literature on these aspects. **OBJECTIVE:** To characterize the ventilatory profile and functional capacity of a number of patients with MPS. **METHODS:** This is a series of cases performed in patients with MPS. The ventilatory profile was characterized by the evaluation of the parameters obtained in spirometry and evaluating the shape of the rib cage. Functional capacity was obtained through the distance covered on the six-minute walk test (6MWT) and, through functional questionnaires, the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ), answered by the parents or guardians and the Health Assessment Questionnaire (HAQ), as self-reported. **RESULTS:** Nineteen patients were evaluated with MPS, most males, 16 (84.2%) and young people with median (IQR) age of 13.4 (6.3) years. The most common types were VI (57.9%), followed by II (31.6%) and then the I (10.5%). All patients perform enzyme replacement therapy (ERT) and are followed by physical therapy. Change in pulmonary function, as checked through spirometry was present in 17/18 patients who were examined, with predominance of restrictive ventilatory disorder, 13/18 (72.2%). Most patients had abnormal rib cage, 14 (73.7%). Worsening was observed on FVC (% predicted) with increasing age for all types ($r = -0.37$) and when withdrawing from Type II analysis, the correlation increased significantly ($r = -0.726$). The median distance covered in the 6MWT was 349 (IQR = 106.5) meters, with percentage change, 53.7 (50.7) % of distance traveled expected and obtained by reference equation for healthy individuals, 575.2 (128.5) meters. Thirteen among 19 patients were assessed by functional questionnaires, 9 by CHAQ and 4 by HAQ, with mild impairment of functional capacity according to the obtained overall score. **CONCLUSION:** Alterations were found in lung function through spirometry, with predominance of severe restrictive ventilatory disorder, abnormal rib cage and impaired functional capacity in patients with MPS of this study.

Keywords: Mucopolysaccharidosis; Spirometry; Exercise Testing; Daily Activities.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | | | |
|--------|---|---|----|
| Figura | 1 | Movimento costovertebral e a respiração | 22 |
| Quadro | 1 | Classificação das mucopolissacaridoses | 29 |
| Figura | 2 | Articulação costovertebral e o eixo do movimento costal durante a inspiração | 22 |
| Quadro | 2 | Classificação da gravidade dos distúrbios ventilatórios baseado na espirometria | 43 |
| Figura | 3 | Fluxo de inclusão dos pacientes de MPS no estudo | 43 |
| Figura | 4 | Boxplot dos valores absolutos da CVF (litros) em relação a presença ou ausência de deformidade torácica de 14 pacientes com MPS | 40 |
| Figura | 5 | Diagrama de dispersão entre a CVF (% previsto) e a idade (anos) de 18 pacientes com MPS | 50 |
| Figura | 6 | Boxplot da distância percorrida e da distância percorrida prevista em metros de 19 pacientes com MPS | 50 |
| Figura | 7 | Boxplot dos valores do escore geral obtido pelo questionário CHAQ dos 9 indivíduos com MPS | 51 |
| Figura | 8 | Boxplot dos valores do escore geral obtido pelo HAQ (4 pacientes) e CHAQ (9 pacientes) | 52 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|----------|---|----|
| Tabela 1 | Características clínico-epidemiológicas dos pacientes com MPS, Salvador, BA, 2014 (N=19) | 47 |
| Tabela 2 | Caracterização dos parâmetros espirométricos, frequência dos distúrbios ventilatórios e da forma da caixa torácica dos pacientes com MPS, Salvador, BA, 2014 (N=18) | 48 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-----------------------|--|
| ABVD | Atividades Básicas de Vida Diária |
| AH | Ácido Hialurônico |
| AIVD | Atividades Instrumentais de Vida Diária |
| AOS | Apneia Obstrutiva do Sono |
| ARJ | Artrite Reumatóide Juvenil |
| ATS | American Thoracic Society |
| AVD | Atividades de Vida Diária |
| CHAQ | Childhood Health Assessment Questionnaire |
| CI | Capacidade Inspiratória |
| CIDDIH | Classificação Internacional das Deficiências, Incapacidades e Desvantagens |
| CIF | Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde |
| CPT | Capacidade Pulmonar Total |
| CRF | Capacidade Residual Funcional |
| CV | Capacidade Vital |
| CVF | Capacidade Vital Forçada |
| CO ₂ | Gás Carbônico |
| DS | Dermatan Sulfato |
| DTC6M | Distância Percorrida no Teste de Caminhada de Seis Minutos |
| DVO | Distúrbio Ventilatório Obstrutivo |
| DVR | Distúrbio Ventilatório Restritivo |
| FC | Frequência Cardíaca |
| FEF _{25-75%} | Fluxo Expiratório Forçado entre 25-75% |
| GAG | Glicosaminoglicana |
| HAQ | Health Assessment Questionnaire |
| HS | Heparan Sulfato |
| IIQ | Intervalo Interquartil |
| MPS | Mucopolissacaridose |
| O ₂ | Oxigênio |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| PFE | Pico de Fluxo Expiratório |
| QS | Queratan Sulfato |

| | |
|------------------|---|
| SpO ₂ | Saturação Periférica de Oxigênio |
| TC6M | Teste de Caminhada de Seis Minutos |
| TC12M | Teste de Caminhada de Doze Minutos |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| TRE | Terapia de Reposição Enzimática |
| UFBA | Universidade Federal da Bahia |
| VC | Volume Corrente |
| VNI | Ventilação não invasiva |
| VR | Volume Residual |
| VRE | Volume de Reserva Expiratório |
| VEF ₁ | Volume Expiratório Forçado no Primeiro Minuto |
| VRI | Volume de Reserva Inspiratória |

SUMÁRIO

| | | |
|-----------|--|----|
| 1. | INTRODUÇÃO | 15 |
| 2. | REVISÃO DE LITERATURA | 18 |
| 2.1 | A FISIOLOGIA RESPIRATÓRIA E A BIOMECÂNICA PULMONAR | 19 |
| 2.1.1 | Volumes e capacidades pulmonares | 20 |
| 2.1.2 | A coluna vertebral e a caixa torácica | 21 |
| 2.1.3 | Ação dos músculos respiratórios | 22 |
| 2.2 | CAPACIDADE FUNCIONAL | 23 |
| 2.2.1 | Teste de Caminhada de seis minutos (TC6M) | 25 |
| 2.2.2 | Health Assessment Questionnaire (HAQ) e Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) | 27 |
| 2.3 | MUCOPOLISSACARIDOSE | 28 |
| 2.3.1 | Epidemiologia | 29 |
| 2.3.2 | Manifestações clínicas | 30 |
| 2.3.2.1 | <i>Comprometimento da função respiratória nas MPS</i> | 31 |
| 2.3.2.1.1 | Alterações de vias aéreas superiores e inferiores nas MPS | 31 |
| 2.3.2.1.2 | Alterações da mecânica respiratória nas MPS | 32 |
| 2.3.2.1.3 | Alteração da função pulmonar | 33 |
| 2.3.2.2 | <i>Capacidade funcional nas MPS</i> | 33 |
| 2.3.3 | Diagnóstico | 34 |
| 2.3.4 | Tratamento | 35 |
| 2.3.4.1 | <i>A importância da fisioterapia nas MPS</i> | 36 |
| 3. | OBJETIVOS | 38 |
| 3.1 | OBJETIVO GERAL | 39 |
| 3.2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 39 |
| 4. | CASUÍSTICA E MÉTODOS | 40 |
| 4.1 | DESENHO DE ESTUDO | 41 |
| 4.2 | LOCAL E POPULAÇÃO ESTUDADA | 41 |
| 4.3 | CRITÉRIOS DE INCLUSÃO | 41 |
| 4.3 | CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO | 42 |
| 4.4 | COLETA DE DADOS | 42 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 4.5 | PERÍODO DE COLETA DE DADOS | 42 |
| 4.6 | ESPIROMETRIA | 42 |
| 4.7 | TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS (TC6M) | 43 |
| 4.7 | HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (HAQ) E CHILDHOOD HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (CHAQ) | 44 |
| 4.8 | ANÁLISE ESTATÍSTICA | 45 |
| 4.9 | ÉTICA EM PESQUISA | 45 |
| 5. | RESULTADOS | 46 |
| 5.1 | CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DOS PACIENTES | 47 |
| 5.2 | CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL VENTILATÓRIO | 47 |
| 5.2 | CORRELAÇÃO ENTRE A FUNÇÃO PULMONAR (CVF % PREVISTO) COM A IDADE | 49 |
| 5.3 | CAPACIDADE FUNCIONAL | 50 |
| 5.3.1 | Teste de Caminhada de seis minutos (TC6M) | 50 |
| 5.3.2 | Questionários | 51 |
| 6. | DISCUSSÃO DOS DADOS | 53 |
| 7. | LIMITAÇÕES | 63 |
| 8. | CONCLUSÃO | 65 |
| | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 67 |
| | APÊNDICES | 75 |
| | APÊNDICE I: Ficha de coleta de dados | 76 |
| | APÊNDICE II: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido | 78 |
| | ANEXOS | 86 |
| | ANEXO I: Questionários | 87 |
| | ANEXO II: Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa | 90 |

1. INTRODUÇÃO

As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças hereditárias raras (MEIKLE et al., 1999; MUHLEBACH; WOOTEN; MUENZER, 2011), com incidências diversas entre países, variando entre 1,9 a 4,5:100.000 nascidos (MEIKLE et al, 1999) e, caracterizadas pelo acúmulo intralisossômico de glicosaminoglicanos (GAG), secundário a deficiência na atividade de uma enzima lisossômica envolvida na degradação dessas moléculas. Esse acúmulo anormal de GAG compromete o metabolismo celular, levando ao surgimento de manifestações clínicas diversas e ao comprometimento de múltiplos órgãos e sistemas (VIEIRA; GIUGLIANI; SCHWARTZ, 2007; MUHLEBACH; WOOTEN; MUENZER, 2011), com envolvimento respiratório progressivo (YEUNG et al., 2009) e incapacidade funcional (GUARANY, 2011) que pode resultar em morbidade e mortalidade na primeira infância (YEUNG et al., 2009).

Entre os fatores relacionados ao comprometimento respiratório, a macroglossia e as alterações mandibulares aumentam o risco de obstruções nas vias aéreas e surgimento da apneia obstrutiva do sono (AOS). Pode ocorrer depósito de GAG na parede da traqueia, levando ao seu estreitamento, prejudicando a função respiratória (SIMMONS et al., 2005). O depósito de GAG também pode estar presente no parênquima pulmonar e levar a uma doença intersticial crônica que resultará em algum grau de comprometimento ventilatório restritivo (DINWIDDIE, 2000). A biomecânica pulmonar pode estar alterada devido à presença de anormalidades esqueléticas do tórax e a hepatoesplenomegalia que prejudica a mobilidade diafragmática (MUENZER; WRAITH; CLARKE, 2009), podendo influenciar na redução de volumes e capacidades pulmonares (DINWIDDIE, 2000). Entre outras alterações, encontram-se também a presença de secreção nasal viscosa e recorrente que favorece o surgimento de eventos obstrutivos e infecções respiratórias frequentes (DINWIDDIE, 2000).

Pacientes com alterações da função ventilatória frequentemente desenvolvem dispneia durante o esforço, o que limita o tipo e duração de suas atividades, assim como as anormalidades musculoesqueléticas aumentam o esforço necessário para realizar tarefas básicas (MORALES-BLANHIR et al., 2011), podendo levar a incapacidade funcional (GUARANY, 2011) e, ambas, são alterações que podem estar presentes nos pacientes com MPS.

A correlação entre o comprometimento da capacidade funcional e a gravidade da doença tem sido abordada principalmente por instrumentos validados, com o objetivo de avaliar a funcionalidade das tarefas da vida diária, (GUARANY, 2011) e através da tolerância ao esforço durante uma atividade (MCDONALD et al., 2010). Esses instrumentos são importantes para serem aplicados em doenças crônicas com o objetivo de avaliar e

acompanhar a progressão da doença e de estabelecer planos e propostas terapêuticas, a fim de manter e otimizar tais funções que possam se encontrar deficientes ou prejudicadas.

A MPS é uma doença com baixa incidência mundial, mas é uma patologia importante devido a sua natureza crônica progressiva que afeta múltiplos sistemas. É potencialmente incapacitante, funcionalmente, e produz comprometimento respiratório, sendo de grande interesse para o fisioterapeuta que atua na sua avaliação, orientação, prevenção, reabilitação e tratamento dos distúrbios musculoesqueléticos e respiratórios. Apesar disso, ainda existem poucos estudos sobre as alterações respiratórias e a capacidade funcional de pacientes com MPS. Assim, o objetivo desta dissertação é caracterizar o perfil ventilatório e a capacidade funcional de uma série de pacientes com diagnóstico de MPS, no intuito de agregar conhecimento sobre o tema e alertar sobre a necessidade de seu diagnóstico precoce, enfatizando a importância da atuação do fisioterapeuta, nesse contexto, visto que há ainda pouco conhecimento desse profissional sobre a MPS para que se possa manter e preservar a funcionalidade desses pacientes.

2. REVISÃO DE LITERATURA

As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças hereditárias caracterizadas pela deficiência de 11 enzimas lisossomiais específicas. Essa deficiência enzimática prejudica o metabolismo dos carboidratos resultando em um comprometimento na degradação dos glicosaminoglicanos (GAG), que acabam acumulando e se depositando nos lisossomos teciduais (SCRIVER, 2001; VIEIRA; GIUGLIANI; SCHWARTZ, 2007; JOHN; DALCIN; FAGONDES, 2008; MUHLEBACH; WOOTEN; MUENZER, 2011). Esse acúmulo anormal de GAG compromete a função molecular e a orgânica celular levando a um grande número de manifestações clínicas progressivas que afetam diversos órgãos e sistemas, tais como, a córnea, a pele, o fígado, o baço, o cérebro, as meninges, o sistema musculoesquelético, o cardíaco e o respiratório, repercutindo assim na estrutura e função do corpo (JOHN; DALCIN; FAGONDES, 2008; WRAITH et al., 2008; MUENZER; WRAITH; CLARKE, 2009; MUHLEBACH; WOOTEN; MUENZER, 2011).

2.1 A FISIOLOGIA RESPIRATÓRIA E A BIOMECÂNICA PULMONAR

O sistema respiratório é formado pelas vias aéreas superiores e inferiores, pulmões, caixa torácica e músculos respiratórios. As vias aéreas superiores (fossas nasais, faringe e laringe) e vias aéreas inferiores (traqueia, bronquíolos terminais e respiratórios; alvéolos) são responsáveis pela condução do ar pelo sistema respiratório até aos bronquíolos respiratórios (WEST, 2002) e alvéolos para que ocorra a troca gasosa (PRESTO, 2011), sendo esta conhecida como zona respiratória (WEST, 2002).

A respiração se inicia-se com a entrada de ar no sistema respiratório por meio de diferença de pressão entre um ponto e outro das vias aéreas (LEFF; SCHUMACKER, 1996), e compreende o processo de ventilação, difusão e perfusão (PRESTO, 2011).

A ventilação é o processo que permite a entrada e saída de ar no sistema respiratório, permitindo a eliminação de gás carbônico e o consumo de oxigênio que é levado para os tecidos. Esse processo é assegurado pela ação dos músculos respiratórios e o controle do centro respiratório presente no bulbo (LEFF; SCHUMACKER, 1996). A biomecânica respiratória, em alguns momentos, é citada juntamente com a ventilação, e está relacionada com as forças que movem o pulmão e a parede torácica, em conjunto com as resistências elásticas e dinâmicas (BRANCO et al., 2012) que precisarão vencer, e os fluxos resultantes (WEST, 1996). A difusão ou troca gasosa é a passagem de um gás de um meio mais concentrado para um menos concentrado e, a perfusão, é a passagem do sangue pelos vasos sanguíneos com o objetivo de levar oxigênio (O₂) para os tecidos e eliminar gás carbônico

(CO₂) pelos pulmões (PRESTO, 2011).

Durante a entrada de ar pelas vias respiratórias, o fluxo do gás é altamente turbulento na traqueia, e vai diminuindo essa turbulência ao adentrar o sistema respiratório, sendo menos turbulento nos brônquios menores e, finalmente, torna-se laminar ao chegar nas pequenas vias aéreas periféricas, acarretando em queda da pressão nos alvéolos, justificada pelo aumento da área em corte transversal (LEFF; SCHUMACKER, 1996). Portanto, a passagem de ar pelas vias aéreas durante a ventilação pode influenciar na variação dos volumes e capacidades pulmonares e as inspirações e expirações forçadas também interferem nessa variação (PRESTO, 2011).

A fisiologia respiratória depende de uma mecânica adequada, visto que a entrada de ar nos pulmões está ligada a mecanismos osteomioarticulares sendo influenciada pela mobilidade da caixa torácica e pela ação equilibrada da musculatura respiratória (WEST, 1996). Portanto, condições que alterem não só o parênquima pulmonar, mas também modifiquem essas estruturas osteomioarticulares podem comprometer a função respiratória normal.

2.1.1 Volumes e capacidades pulmonares

O volume pulmonar é a medida que quantifica o espaço ocupado pelo ar nos pulmões, é medido em litros e se refere a uma subdivisão da capacidade pulmonar total (CPT). Os volumes pulmonares podem ser classificados em estáticos (absolutos) e dinâmicos, (BARRETO, 2002), sendo que o primeiro não se altera com o tempo e, o último, decorre de mudanças volumétricas no tempo (KOEPPEN, 2011), como por exemplo, as manobras respiratórias forçadas que são medidas pelo exame espirométrico (BARRETO, 2002).

Os volumes pulmonares estáticos são constituídos por quatro volumes e quatro capacidades. As capacidades pulmonares são a soma de dois ou mais volumes, sendo a CPT a quantidade de ar contida no pulmão ao final de uma inspiração máxima; a capacidade vital (CV) é a quantidade máxima de gás que pode ser exalada após uma inspiração até a CPT. É, portanto, a soma da capacidade inspiratória (CI), que é a quantidade máxima de ar que pode ser inspirado a partir do volume pulmonar expiratório terminal em repouso mais o volume de reserva expiratório (VRE). Este se refere ao volume máximo de gás que pode ser exalado após uma expiração passiva. A soma do volume corrente (VC), que é o volume de ar que entra e sai dos pulmões na respiração normal, com o volume de reserva inspiratório (VRI), que é o volume de ar inspirado a partir do VC, resulta na CI. Já a capacidade residual funcional

(CRF), é o somatório do VRE com o volume residual (VR), que é a quantidade de gás que permanece nos pulmões após um esforço expiratório (LEFF; SCHUMACKER, 1996; BARRETO, 2002).

Na espirometria, o VC, o VRI, o VRE, a CI, e a CV podem ser medidos, diretamente, e estes podem variar de acordo com o sexo, idade, altura, peso, postura, atividade física e etnia (BARRETO, 2002). Já o VR, CPT e CRF não são quantificados pela espirometria, pois esta não mede o volume de gás que permanece nos pulmões. A determinação completa desses volumes pulmonares, pela avaliação da função pulmonar, considerando também as propriedades elásticas e interações existentes entre caixa torácica e pulmão, ajuda a diagnosticar condições patológicas (LEFF; SCHUMACKER, 1996; BARRETO, 2002) decorrentes do processo pulmonar-ventilatório (BARRETO, 2002).

2.1.2 A coluna vertebral e a caixa torácica

Os movimentos da coluna vertebral podem repercutir na dinâmica costal e, conseqüentemente, na caixa torácica devido à relação anatômica existente entre essas estruturas, visto que as costelas se articulam com as vértebras torácicas posteriormente (articulação costovertebral) e, anteriormente, com o esterno (cartilagem costal) (KAPANDJI, 2000), e esta mobilidade pode influenciar nos volume e capacidades pulmonares.

Durante a inflexão da coluna torácica, do lado da convexidade, os espaços intercostais se alargam favorecendo a inspiração e, na concavidade, os espaços intercostais se aproximam favorecendo a expiração. Na flexão de coluna, ocorre abertura de todos os ângulos que articulam os diferentes segmentos do tórax entre si e com a coluna vertebral (ângulo costovertebral, esternocostal superior e inferior e condrocostal), acarretando em um favorecimento para a expiração e na extensão, ocorrendo o fechamento desses ângulos e favorecendo a inspiração (Figura 1) (KAPANDJI, 2000; BRANCO et al., 2012).

Em se tratando do movimento costal, quando as costelas se elevam durante a inspiração, ocorre um aumento do diâmetro transversal do tórax nas costelas inferiores e nas costelas superiores ocorre aumento do diâmetro anteroposterior (Figura 2) (KAPANDJI, 2000; BRANCO et al., 2012). Portanto, a movimentação dessas estruturas está relacionada com a ventilação e, caso ocorra alguma alteração anatômica na coluna vertebral e na caixa torácica, esses movimentos podem ser prejudicados, podendo repercutir no processo respiratório.

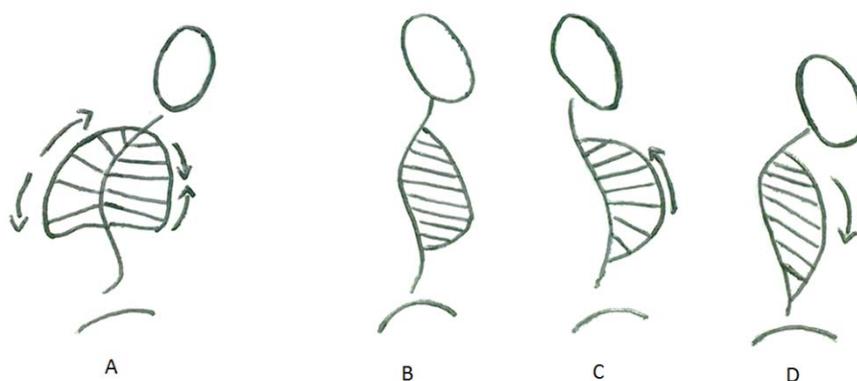


Figura 1. Movimento costovertebral e a respiração. A: Inflexão da coluna vertebral; B: posição correta; C: extensão, favorecendo a inspiração; D: flexão, favorecendo a expiração.

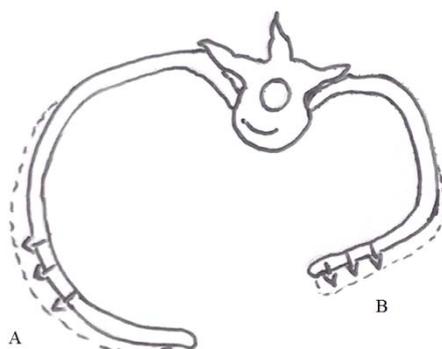


Figura 2. Articulação costovertebral e o eixo de movimento durante a inspiração. A: Costelas inferiores; B: Costelas superiores.

2.1.3 Ação dos músculos respiratórios

A contração coordenada dos grupos musculares específicos permite aumentar ou reduzir o volume da caixa torácica. A inspiração corresponde ao processo ativo que acontece a partir da contração do músculo diafragma em associação com os músculos inspiratórios (LEFF; SCHUMACKER, 1996), responsáveis pela elevação das costelas e do esterno (KAPANDJI, 2000). O diafragma é o músculo primário da inspiração, insere-se nas costelas inferiores e no esterno anteriormente e na coluna vertebral, posteriormente. O aumento da tensão no diafragma resulta em uma diferença de pressão entre o tórax e o abdome, forçando para baixo o conteúdo abdominal e aumentando o volume torácico. Durante a inspiração, os

músculos intercostais externos, localizados entre as costelas, favorecem a elevação do gradil costal superior e lateralmente permitindo o aumento antero-posterior e lateral da parede torácica. Os músculos acessórios da inspiração (escalenos, esternocleidomastóideo, trapézios, peitoral maior e menor, serrátil anterior e grande dorsal) também contribuem para estabilizar ou elevar a parte superior da caixa torácica (LEFF; SCHUMACKER, 1996).

Na expiração, o movimento é passivo e ocorre pelo relaxamento dos músculos inspiratórios (BRANCO et al., 2012), nesse momento, ocorre o abaixamento das costelas e do esterno (KAPANDJI, 2000). A expiração pode se tornar ativa durante a atividade física, na expiração forçada ou em doenças pulmonares, e nestes casos ocorre ação dos músculos da parede abdominal (reto abdominal, transverso do abdome e os músculos oblíquos internos e externos), forçando o diafragma para cima. Os músculos intercostais externos também ajudam na expiração, abaixando o gradil costal inferiormente e reduzindo suas dimensões antero-posterior e lateral (LEFF; SCHUMACKER, 1996).

Em situações em que ocorra um aumento da carga de trabalho imposta aos músculos respiratórios, como por exemplo, na presença de condição patológica, a ventilação pode se encontrar prejudicada e, sendo assim, haverá pouca possibilidade de adaptação dos músculos respiratórios, suscetibilizando ao surgimento de insuficiência respiratória aguda (LEFF; SCHUMACKER, 1996). Portanto, a presença de alterações da caixa torácica e desvantagem mecânica dos músculos respiratórios, podem comprometer a expansibilidade do tórax e, conseqüentemente, a função pulmonar.

2.2 CAPACIDADE FUNCIONAL

A capacidade funcional é definida como a realização de atividades de vida diária (AVD) de forma independente, e resulta da interação entre a saúde física, mental, suporte familiar e econômico (GIACOMIN; UCHOA; LIMA-COSTA, 2005).

De acordo com os aspectos físicos, estes compreendem o desempenho na execução de atividades e tarefas específicas, isto é nas AVD. Estas são divididas em atividades básicas da vida diária (ABVD), que correspondem às tarefas referentes aos cuidados pessoais como, alimentar-se, vestir-se, cuidados com a higiene pessoal e a mobilidade física; e as atividades instrumentais da vida diária (AIVD), que são consideradas imprescindíveis para a vida social e englobam tarefas mais complexas, como cuidar de negócios pessoais, cozinhar, fazer compras, organizar a casa e dirigir (O'SULLIVAN; SCHMITZ, 2004; ALVES et al., 2007).

Portanto, uma incapacidade funcional está relacionada ao desempenho físico (ALVES; LEITE; MACHADO, 2008) e pode ser resultante de um comprometimento (O'SULLIVAN; SCHMITZ, 2004), podendo acarretar dependência funcional em atividades específicas e necessidade de auxílio seja por meio de um cuidador ou de aparelhos auxiliares (GIACOMIN; UCHOA; LIMA-COSTA, 2005).

A patologia, a deficiência, a limitação funcional e a desvantagem são terminologias utilizadas no conceito de incapacidade. Na década de 1970, havia um predomínio do modelo médico que não se preocupava com as doenças crônicas, contemplando apenas as condições agudas de caráter infecto-contagioso (ALVES; LEITE; MACHADO, 2008). Nesse modelo, o processo de saúde-doença é restrito aos aspectos anatômicos, fisiológicos e bioquímicos, deixando de lado as condições funcionais, sociais e culturais do indivíduo (COSTA, 2006).

Posteriormente, outros conceitos foram desenvolvidos, sendo que o modelo proposto pelo sociólogo Saad Naagi (1976 apud ALVES; LEITE; MACHADO, 2008, p. 1201), dividiu a incapacidade em quatro estágios: o primeiro, foi caracterizado pela presença de uma condição que interrompe o processo físico e mental do indivíduo, denominado patologia. A patologia leva ao comprometimento de funções estruturais, fisiológicas e psicológicas, acarretando no surgimento da deficiência, sendo este o segundo estágio; o terceiro, resultante das deficiências, leva ao aparecimento de limitações funcionais e constituem uma inabilidade de realizar AVD e, finalmente, o quarto estágio, a incapacidade da realização de atividades sociais dentro do que seria esperado como normalidade. Segundo esse modelo linear, a incapacidade é caracterizada pela inabilidade de realizar tarefas que são esperadas socialmente, de atividades relacionadas ao trabalho, à família e a independência na vida diária.

Em 1980, a Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs o modelo da Classificação Internacional das Deficiências, Incapacidades e Desvantagens (CIDDIH). Segundo esse conceito, a classificação é associada à seqüela da doença, sendo a deficiência descrita como anormalidades temporárias ou permanentes das estruturas e funções psicológica, fisiológica ou anatômica. A incapacidade é caracterizada como sendo uma consequência da deficiência que restringe ou limita a execução de atividades; e a desvantagem reflete a adaptação do indivíduo ao meio ambiente, resultante da deficiência e incapacidade (ORGANIZATION, 1980).

A OMS, em 2001, estabeleceu uma nova definição para a incapacidade utilizando a Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF), em que a incapacidade passa a ser uma classificação dos componentes da saúde, ao invés de uma

consequência da doença. A CIF engloba todos os aspectos da saúde que são divididos em domínios: domínios da saúde (visão, audição, memória, aprendizado) e domínios relacionados a saúde (educação, trabalho, transporte). Nesse conceito, a funcionalidade engloba todas as funções corporais, tarefas ou ações e participação social, enquanto a incapacidade compreende as deficiências, limitações ou restrições na execução de atividades. A incapacidade é entendida como a interação entre o indivíduo com uma condição de saúde e os fatores ambientais e pessoais a ele relacionados (NUBILA, 2010).

A melhora do estado funcional é o objetivo terapêutico primário em doenças crônicas, portanto, uma otimização da funcionalidade pode favorecer na melhora da qualidade de vida contribuindo para a redução de morbidade e mortalidade nessas doenças (JOHN; DALCIN; FAGONDES, 2008).

A avaliação funcional pode ser obtida através de testes e instrumentos, cujos seus resultados podem ser empregados como obtenção de informações para ajudar a formular metas terapêuticas, bem como um indicador do estado funcional atual e avaliação de resposta a determinada intervenção terapêutica (O’SULLIVAN; SCHMITZ, 2004). Esses testes podem avaliar a capacidade funcional tanto pelas ABVD e AIVD (O’SULLIVAN; SCHMITZ, 2004; GUARANY, 2011) bem como através de medidas de resistência (MCDONALD et al., 2010).

A tolerância ao esforço é definida como o nível de esforço necessário para realizar uma atividade e tem sido considerada como um marcador da capacidade funcional visto que, as alterações nela encontradas são bons indicadores quantitativos da reserva disponível dos principais sistemas envolvidos na atividade, o cardiopulmonar e o musculoesquelético. Esse marcador do *status* funcional, portanto, pode ser usado em desordens que envolvam o comprometimento multissistêmico, como, por exemplo, a MPS (MCDONALD et al., 2010).

2.2.1 Teste de caminhada de seis minutos (TC6M)

Um teste simples de aptidão física foi desenvolvido por Balke, em 1963, para avaliar a capacidade funcional através da mensuração da distância percorrida em um período determinado de tempo em indivíduos saudáveis (1963 apud COOPER, 1968, p. 135) e, pouco tempo depois, Cooper, em 1968, adaptou o teste desenvolvido inicialmente por Balke, utilizando um tempo de 12 minutos de corrida que foi aplicado na seleção de soldados para a guerra (COOPER, 1968). Posteriormente, em 1976, o mesmo teste foi utilizado para avaliar a tolerância ao esforço de indivíduos doentes, com bronquite crônica, como forma de orientação nas deficiências respiratórias, modificando a corrida para a caminhada de 12 minutos

(MCGAVIN; GUPTA; MCHARDY, 1976). Porém, esse teste foi considerado exaustivo para pacientes com doenças debilitantes, mostrando-se equivalente ao TC6M e representativo das AVD (BUTLAND et al., 1982).

O teste de caminhada de seis minutos é um teste que avalia a capacidade funcional durante um exercício (ATS COMMITTEE ON PROFICIENCY STANDARDS FOR CLINICAL PULMONARY FUNCTION LABORATORIES, 2002), visto que ele avalia o nível de esforço submáximo, sendo mais representativo da quantidade de esforço necessária durante uma atividade do dia a dia, podendo ser utilizado como indicador prognóstico de morbidade e mortalidade de doenças debilitantes (MCDONALD et al., 2010). O teste avalia os principais sistemas envolvidos na atividade: respiratório, cardíaco, metabólico e musculoesquelético, não fornecendo informações específicas sobre alterações de cada um desses sistemas (MORALES-BLANHIR et al., 2011), que são possíveis somente em um teste de exercício cardiopulmonar (ATS COMMITTEE ON PROFICIENCY STANDARDS FOR CLINICAL PULMONARY FUNCTION LABORATORIES, 2002). Apesar do teste de esforço máximo ser considerado o padrão ouro para avaliar a capacidade aeróbica máxima, ele pode apresentar dificuldade para ser realizado em doenças crônicas em função da dor, cansaço, *déficit* de equilíbrio e alteração da marcha, limitando o desempenho físico dos pacientes durante o teste. Portanto, os testes submáximos têm sido utilizados como escolha nesse perfil de pacientes (NOONAN; DEAN, 2000).

O TC6M tem sido largamente aplicado como forma de mensuração da capacidade funcional em diferentes patologias, tais como em pacientes com fibromialgia (KING et al., 1999), em condições neurológicas (MAHER; WILLIAMS; OLDS, 2008), em populações de idosos (RIES et al., 2009), na avaliação de oxigenioterapia ambulatorial, nas doenças pulmonares e cardiovasculares, na avaliação pré-operatória e pós-operatória de cirurgia torácica, na cirurgia bariátrica, na população pediátrica (MORALES-BLANHIR et al., 2011) e nas mucopolissacaridoses (GLAMUZINA et al., 2011). Além da avaliação do desempenho funcional, esse teste pode ser usado para monitorização de respostas terapêuticas e intervenções, como exemplo, a resposta a programas de reabilitação física com o fisioterapeuta e para a avaliação prognóstica (NOONAN; DEAN, 2000)(OKURO; SCHIVINSKI, 2013).

Essa ferramenta de avaliação funcional, o TC6M, é fácil de ser aplicado, tem baixo custo e depende da colaboração e compreensão do paciente para que este seja aplicado, sendo que o ritmo da marcha, durante o teste, também é determinado pelo paciente. De acordo com os critérios padronizados pela *American Thoracic Society* (ATS), a distância percorrida é

obtida ao final do TC6M e durante a realização do teste, o paciente é instruído a caminhar por seis minutos, num corredor plano e reto com estímulos verbais padronizados a cada minuto (“*Você está indo bem, faltam ‘X’ minutos*”). O paciente é orientado a andar o mais rápido possível, sem correr, com possibilidade de parar para descanso sem que ocorra interrupção do teste, configurando assim um estresse submáximo (ATS COMMITTEE ON PROFICIENCY STANDARDS FOR CLINICAL PULMONARY FUNCTION LABORATORIES, 2002).

Equações de referências em populações saudáveis foram desenvolvidas como um parâmetro para obter uma previsão do valor da distância percorrida esperado para o indivíduo (DOURADO, 2011). Todavia, condições diversas podem interferir nessa distância percorrida, como: baixa estatura, idade avançada, gênero feminino, estado de saúde comprometido, excesso de peso, doença pulmonar, doença cardiovascular e doenças musculoesqueléticas. E fatores como, motivação, familiarização com o teste, suplemento de oxigênio (na presença de hipoxemia induzida pelo exercício) e uso de medicamentos para tratamento de doença incapacitante, antes do teste, podem influenciar para o aumento da distância percorrida (MORALES-BLANHIR et al., 2011).

2.2.2 Health Assessment Questionnaire (HAQ) e Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)

Não há questionários específicos validados e traduzidos para a língua portuguesa que avaliem a funcionalidade de pacientes com MPS e, em função disso, outros questionários validados e traduzidos para o português, aplicados a pacientes com doenças crônicas têm sido empregados com essa finalidade. Como exemplo, tem-se o *Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)*, destinado aos pais e o *Health Assessment Questionnaire (HAQ)* que é autoaplicado. Esses instrumentos utilizam diversos itens que incluem as ABVD, AIVD e a mobilidade.

O HAQ foi desenvolvido, inicialmente, em 1980 com o objetivo de avaliar o impacto nas funções de vida diária de indivíduos com artrite reumatoide. Essa ferramenta contempla dimensões como, os efeitos adversos de medicamentos, dados demográficos, custo médico, estilo de vida e estado funcional. Na sua versão mais curta, abrange apenas os aspectos funcionais e avalia atividades do dia a dia: 1) vestir-se e realizar cuidados pessoais, 2) levantar-se, 3) alimentar-se, 4) andar, 5) realizar a higiene pessoal, 6) alcançar objetos e 7) segurá-los e 8) desenvolver atividades gerais. É uma medida de autoavaliação do estado de saúde do indivíduo e, para cada uma das perguntas, o paciente deve responder com que grau

de dificuldade consegue realizar cada atividade (sem nenhuma dificuldade, com alguma dificuldade, muita dificuldade ou incapaz de realizar) (BRUCE; FRIES, 2003).

O CHAQ é um instrumento específico de medida da capacidade funcional e foi desenvolvido a partir do HAQ para ser aplicado, inicialmente, em crianças com artrite reumatoide juvenil (ARJ) a partir de um ano de vida (SINGH et al., 1994). O questionário é respondido pelos pais ou cuidadores da criança e apresenta a mesma quantidade de domínios do HAQ, no entanto, alguns itens foram modificados de acordo com o desenvolvimento da criança. (SINGH et al., 1994)(LEN et al., 1994).

Essas medidas de avaliação podem ser aplicadas em diferentes condições patológicas incluindo: dermatomiosite (FELDMAN et al., 1995), lúpus eritematoso sistêmico (MEIORIN et al., 2008), doenças musculoesqueléticas crônicas (FLATO et al., 1997), espinha bífida (ALMAN; BHANDARI; WRIGHT, 1996), artrite reumatoide juvenil, espondilite anquilosante, fibromialgia, artrite psoriática (BRUCE; FRIES, 2003) e nas MPS (RALUY-CALLADO et al., 2013).

2.3 MUCOPOLISSACARIDOSE

As mucopolissacaridoses (MPS) constituem-se em um grupo de doenças hereditárias caracterizadas pela deficiência de enzimas lisossomiais específicas originando sete tipos diferentes de MPS. As deficiências enzimáticas são caracterizadas pela presença de mutações nos genes que as codificam e, com isso, justificam o acúmulo de GAG intralisossômico (Quadro 1). As mutações existentes podem produzir uma variabilidade de manifestações clínicas que ocorrem na doença. A presença de mutações causam desestabilização e, conseqüentemente, redução da atividade enzimática, porém, cada mutação pode afetar a atividade enzimática de maneira diferente (AZEVEDO; GIUGLIANI, 2004). Em geral, as MPS têm herança autossômica recessiva, isto é, em cada gestação ocorre 25% de chances do surgimento de um filho com a doença, 50% de chances para filhos portadores e, 25%, de chances para o nascimento de filho normal. Na MPS do tipo II, a herança é ligada ao cromossoma X (AZEVEDO; GIUGLIANI, 2004), sabendo-se que o gene que codifica a produção da enzima iduronato 2-sulfatase, responsável pela degradação de GAG, localiza-se naquele cromossoma (ALEGRA et al., 2013). Portanto, na presença da mãe portadora, há uma probabilidade de 50% dos meninos nascidos apresentarem a doença e 50% das filhas serem portadoras; e o pai portador transmitirá o gene com mutação para todas as suas filhas.

Os GAG são macromoléculas de cadeia linear longa, altamente carregada de polissacarídeos heterogêneos (SOUZA-FERNANDES; PELOSI; ROCCO, 2006) que compõem a matriz extracelular e conferem elasticidade aos tecidos e capacita-os a manter sua formação característica (ALBERTS et al., 2010). Os GAG podem ser classificados em: GAG não-sulfatado (ácido hialurônico) e GAG sulfatado (sulfato de heparana, sulfato de condroitina, sulfato de dermatana e sulfato de queratana) (SOUZA-FERNANDES; PELOSI; ROCCO, 2006). A depender da enzima deficiente, o catabolismo de um desses GAG pode ser bloqueado de forma individual ou em combinação (NEUFELD; MUENZER, 2001) levando a alterações de diferentes tecidos com manifestações clínicas diversas (JOHN; DALCIN; FAGONDES, 2008; MUHLEBACH; WOOTEN; MUENZER, 2011), que pioram com a idade, resultando em maior morbidade e mortalidade precoce (YEUNG et al., 2009; MUENZER et al., 2011).

Quadro 1. Classificação das mucopolissacaridoses

| TIPO DE MPS | EPÔNIMO | GAG ACUMULADO | ENZIMA DEFICIENTE | LOCALIZAÇÃO GENÉTICA |
|-------------|-------------------------------|---------------|---|----------------------|
| I | Huler, Huler-Scheie or Scheie | HS + DS | α -duronidase | 4p16.3 |
| II | Hunter | HS + DS | Idunorato sulfatase | Xq28 |
| III A | Sanfilippo A | HS | Heparan N-sulfatase | 17q25.3 |
| III B | Sanfilippo B | HS | α -N-acetilglicosaminidase | 17q21.1 |
| III C | Sanfilippo C | HS | Acetil CoA: α -glicosaminidase acetiltransferase | 14q21 |
| III D | Sanfilippo D | HS | N-acetilgalactosamina-6-sulfatase | 12q14 |
| IV A | Morquio A | QS | galactose 6 sulfatase | 16q24.3 |
| IV B | Morquio B | QS | β -galactosidase | 3p21.3 |
| VI | Maroteaux Lamy | DS | N-acetilgalactosamina-4-sulfatase | 5q11-q13 |
| VII | Sly | HS + DS | β -glicuronidase | 7q21.11 |
| IX | Natowicz | AH | Hialuronidase | 3p21.3 |

DS: Dermatan Sulfato; HS: Heparan Sulfato; QS: Queratan Sulfato, AH: Ácido hialurônico. Adaptada de Giugliani, 2012 (GIUGLIANI, 2012)

2.3.1 Epidemiologia

Devido a sua manifestação clínica heterogênea, a frequência da MPS deve ser maior do que a estimada atualmente, pois a sua forma mais atenuada pode permanecer sem diagnóstico (GIUGLIANI, 2012). Talvez, por essa razão, elas sejam raras, com uma frequência de 3,72:100.000 nascidos (POUPETOVÁ et al., 2010) apresentando incidências diversas entre países, variando entre 1,9 a 4,5:100.000 em nascidos vivos (MEIKLE et al., 1999).

Embora não sejam conhecidos dados exatos sobre a incidência das MPS no Brasil, a MPS II parece ser um dos tipos mais frequentemente diagnosticados no país (VIEIRA et al., 2008; GIUGLIANI, 2012), seguido da MPS I e MPS VI (WRAITH et al., 2008). No Hospital das Clínicas de Porto Alegre, 104 pacientes brasileiros com MPS foram diagnosticados entre

abril de 2004 e setembro de 2005, sendo 33 MPS I, 25 MPS II, 14 MPS III, 12 MPS IV, 18 MPS VI e 2 MPS VII (VIEIRA et al., 2008). Uma estimativa do perfil epidemiológico no estado do Pará (1986-2005) identificou uma incidência de nascidos vivos de 1:960.005 para MPS do tipo VI (CASTRO et al., 2007). Todavia, a cidade de Monte Santo, localizada no estado da Bahia, nordeste do Brasil, apresentou uma incidência elevada de MPS VI de, aproximadamente, 1:5000. Essa população apresenta uma elevada frequência de casamentos consanguíneos, e doença recessiva e baixa taxa de migração que podem explicar a origem e a manutenção de ocorrência de doenças genéticas nessa região (MACHADO et al., 2013).

2.3.2 Manifestações clínicas

As manifestações clínicas comuns na maioria das MPS são a presença de face grosseira (alterações mandibulares e boca larga), macroglossia, alterações osteomioarticulares, hepatoesplenomegalia, opacificação de córnea, problemas auditivos e de linguagem, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, complicações neurológicas, cardíacas (NEUFELD; MUENZER, 2001) e respiratórias (NEUFELD; MUENZER, 2001; BERGER et al., 2013).

A maioria das crianças não apresenta manifestações clínicas ao nascer, aparecendo os primeiros sinais e sintomas no decorrer da infância (MUENZER, 2004). Os problemas de linguagem podem estar presentes devido ao atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, problemas auditivos e língua alargada, sendo necessário em alguns momentos o uso de aparelho auditivo. Há envolvimento neurológico em alguns casos, como hidrocefalia, problemas cognitivos e manifestações clínicas causadas por compressão medular. Deformidades esqueléticas e baixa estatura são comuns, com aparecimento de crânio largo, presença de deformidades em coluna vertebral e caixa torácica, pescoço curto, as diáfises de ossos longos são largas e as metáfises irregulares, pelve pobremente formada com cabeça femoral pequena e coxa valga; deformidades em metacarpos e falanges curtas; diminuição de mobilidade articular. O *déficit* cognitivo é mais frequente na MPS do tipo III e, as alterações osteomioarticulares, na MPS tipo IV e VI, com função intelectual preservada (NEUFELD; MUENZER, 2001). As manifestações clínicas presentes dependerão do tipo de MPS, da atividade enzimática deficiente e da gravidade do aparecimento dos sintomas.

As alterações do aparelho cardiocirculatório incluem alterações valvares, espessamento do miocárdio, hipertensão arterial sistêmica e pulmonar, estreitamento da

artéria coronária com surgimento de isquemia, todos estes, contribuindo para falência cardíaca e colapso cardiovascular (NEUFELD; MUENZER, 2001). O sistema respiratório também pode apresentar alteração e será descrito mais detalhadamente nos tópicos a seguir.

2.3.2.1 Comprometimento da função respiratória nas MPS

Os problemas respiratórios são muito comuns em pacientes com MPS e muitas vezes são os primeiros sintomas a se manifestarem, sendo que os principais envolvimentos estão relacionados à obstrução de vias aéreas superiores e inferiores, doença pulmonar, principalmente a restritiva (BERGER et al., 2013), alterações da mobilidade de caixa torácica (MUHLEBACH; WOOTEN; MUENZER, 2011), infecções de repetição, apneia obstrutiva do sono, baixa tolerância ao esforço e desenvolvimento de insuficiência respiratória (BERGER et al., 2013). As complicações respiratórias foram o principal motivo das internações hospitalares em um estudo com 113 pacientes com MPS, 46 (40,1%) foram hospitalizados, pelo menos uma vez, no período compreendido entre o nascimento e o diagnóstico, sendo, o principal motivo das internações, as complicações respiratórias (32/46 pacientes) (VIEIRA; GIUGLIANI; SCHWARTZ, 2007).

2.3.2.1.1 Alterações de vias aéreas superiores e inferiores nas MPS

O acúmulo de GAG nas regiões de nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, laringe e em vias aéreas inferiores, associado à presença de anormalidades em crânio e coluna, como presença de pescoço curto, alterações mandibulares e dentárias favorecem ao surgimento de obstrução de via aérea superior. A presença de hiperplasia gengival, macroglossia, diminuição da abertura da boca, espessamento da epiglote e das cordas vocais e presença de secreção ao longo da via respiratória superior e inferior são manifestações comuns, além de anormalidades e estreitamento de vias aéreas inferiores, incluindo traqueia e brônquios (JOHN; DALCIN; FAGONDES, 2008; MUHLEBACH; WOOTEN; MUENZER, 2011; BERGER et al., 2013).

Diante de todas as manifestações clínicas citadas, há uma maior susceptibilidade de desenvolver infecções respiratórias e AOS nessa população (SIMMONS et al., 2005; JOHN; DALCIN; FAGONDES, 2008).

O depósito de GAG também pode estar presente nas vias aéreas inferiores e no parênquima pulmonar, podendo levar a uma doença intersticial crônica que resultará em

algum grau de comprometimento ventilatório restritivo (DINWIDDIE, 2000; NEUFELD; MUENZER, 2001). Portanto, obstrução de vias aéreas e anormalidades no parênquima pulmonar podem prejudicar a ventilação e, conseqüentemente, a eliminação de gás carbônico (CO₂) e absorção de oxigênio (O₂) (BERGER et al., 2013).

Em todos os tipos de MPS, o acúmulo de GAG resultará em distorção da anatomia e função da via aérea, e as complicações respiratórias poderão modificar-se de acordo com o tipo e severidade da MPS (YEUNG et al., 2009).

2.3.2.1.2 Alterações da mecânica respiratória nas MPS

É descrita na literatura a presença de redução de volumes e capacidades pulmonares nas MPS (MUENZER et al., 2006; CLARKE et al., 2009; HARMATZ et al., 2010; GLAMUZINA et al., 2011), com redução da Capacidade Vital Forçada (CVF) como um achado frequente (WRAITH et al., 2004; GLAMUZINA et al., 2011), sendo que diversas condições podem contribuir para esses achados, como as anormalidades esqueléticas do tórax, caracterizadas por uma caixa torácica pequena e estreita associada à presença de cifoescoliose, *pectus carinatum* e *excavatum*. As clavículas são curtas; as costelas em forma de remo, sendo estreitas na extremidade vertebral e planas e largas na sua extremidade esternal (NEUFELD; MUENZER, 2001). Esses fatores podem influenciar na dinâmica do movimento costovertebral, alterando a ação muscular, caracterizando um padrão de doença restritiva (MOGAYZEL; MARCUS, 2001) com redução de volumes pulmonares (BRANCO et al., 2012) e alterações da ventilação/perfusão, comprometendo a eficiência cardiorrespiratória, com diminuição da capacidade aeróbia e o surgimento de descondicionamento físico (BRANCO et al., 2012).

A presença de hepatoesplenomegalia pode prejudicar a mobilidade diafragmática, contribuindo para a piora da função respiratória (ALLEN, 2004; JOHN; DALCIN; FAGONDES, 2008; MUENZER; WRAITH; CLARKE, 2009), sendo que a fraqueza diafragmática pode também ser decorrente da compressão da medula espinhal na região do nervo frênico (C₃-C₅), porém, ainda não há evidências que confirmem essa hipótese (BERGER et al., 2013). A lesão na medula cervical pode acarretar em diminuição de força de musculatura expiratória da respiração, que é responsável pelo mecanismo de proteção de vias aéreas, a tosse e, conseqüentemente, por reduzir a depuração de secreção favorecendo o surgimento de infecções respiratórias recorrentes (BERGER et al., 2013).

2.3.2.2 Alteração da função pulmonar

A função pulmonar pode mostrar-se reduzida com o aumento da idade em indivíduos saudáveis e isso se torna mais evidente a partir dos 55 anos, devido à ocorrência de mudanças nas propriedades elásticas do pulmão (ANON, 1996). Nas MPS, o comprometimento da função pulmonar com o aumento da idade foi demonstrado em indivíduos mais jovens, o que pode estar relacionado ao prejuízo causado pelas alterações fisiopatológicas da doença (LIN et al., 2014) que cursa com caráter crônico e progressivo.

A presença da redução de volumes e capacidades pulmonares com consequente declínio da função pulmonar geralmente é encontrada nos indivíduos com MPS (HARMATZ et al., 2010), sendo a redução da CVF um achado frequente com predomínio de distúrbio ventilatório restritivo (WRAITH et al., 2004; MUENZER et al., 2007; CLARKE et al., 2009). A presença de alterações musculoesqueléticas da caixa torácica e redução da mobilidade diafragmática podem levar a prejuízos da mecânica respiratória e justificar a presença desse distúrbio (MUHLEBACH; WOOTEN; MUENZER, 2011). Todavia, distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) também foi encontrado nas MPS, porém com uma menor frequência, e pode estar relacionado às modificações estruturais e anatômicas das vias aéreas, depósito de GAG no sistema respiratório e inflamações recorrentes (WOOTEN et al., 2013).

2.3.2.3 Capacidade funcional nas MPS

As manifestações clínicas encontradas nesses pacientes com MPS causam diversas limitações nas atividades cotidianas (GUARANY, 2011; GUARANY et al., 2012) e, por se tratar de uma doença crônica com prejuízos nas suas funções orgânicas e biológicas, estas podem levar ao surgimento de incapacidade funcional (GUARANY, 2011). Raluy-Callado e colaboradores (2013) citaram em seu estudo, que a função física e a capacidade em realizar atividades de vida diária foram as áreas mais comprometidas em pacientes com MPS do tipo II (RALUY-CALLADO et al., 2013). A dificuldade na marcha pode estar presente levando à necessidade da utilização de um dispositivo auxiliar acarretando em impacto na independência funcional, principalmente no domínio referente ao autocuidado. Um estudo realizado em pacientes com MPS do tipo IVA mostrou que 30% dos adultos e 25% das crianças necessitavam de algum dispositivo auxiliar para a marcha (andador, muleta, órteses ou talas), sendo que o uso da cadeira de rodas foi maior na idade mais avançada com 85% dos

adultos necessitando, em algum momento, desse dispositivo (HENDRIKSZ et al., 2014). Os pacientes com MPS apresentam limitação de mobilidade articular que dificulta a performance nas atividades com membros superiores e inferiores (DUMAS et al., 2004), além de baixo desempenho ocupacional, independentemente da faixa etária, do tipo de MPS, tempo de doença e do tratamento com TRE (GUARANY et al., 2012).

A presença de *déficits* motores na MPS I foi documentada (BALDO et al., 2012) e, esses achados podem estar relacionados com a presença de alterações osteomioarticulares, característica presente nessa patologia (BALDO et al., 2012; SACCONI et al., 2014), que podem afetar a autonomia na realização de atividades cotidianas.

A MPS II pode se apresentar na forma atenuada e grave da doença; na primeira, geralmente os pacientes são independentes no autocuidado, na mobilidade e no caminhar, porém na segunda forma, devido ao comprometimento cognitivo associado, eles podem necessitar de assistência parcial ou completa nas atividades do dia a dia (MARUCHA et al., 2012).

O TC6M é uma medida de avaliação funcional que vem sendo utilizada em alguns estudos com pacientes de MPS para avaliar a eficácia de tratamentos com terapia de reposição enzimática (TRE), bem como informar sobre a capacidade funcional desses pacientes (WRAITH et al., 2004; CLARKE et al., 2009; GLAMUZINA et al., 2011). Valores reduzidos da distância percorrida do TC6M (DTC6M) foram encontrados, refletindo doença subjacente e baixa estatura (CLARKE et al., 2009). Estudos em animais revelaram uma redução da resistência muscular em ratos com MPS VI (SACCONI et al., 2014). A fadiga e a baixa resistência foram relatadas com uma frequência de 63% em adultos e 69% em crianças com MPS do tipo IVA (HENDRIKSZ et al., 2014). Os pacientes com MPS apresentam redução da velocidade do movimento (DUMAS et al., 2004), caminham pouco no TC6M e, conseqüentemente apresentam uma baixa tolerância ao esforço (WRAITH et al., 2004; DUMAS et al., 2004).

2.3.3 Diagnóstico

A dosagem de GAG na urina pode ser realizada a partir de uma suspeita clínica de MPS, em que os GAG se encontram elevados em praticamente todos os tipos de MPS e podem informar sobre o tipo de MPS mais provável. Os exames de cromatografia ou eletroforese podem identificar qual o GAG encontra-se em excesso (dermatan-sulfato,

heparan-sulfato, queratan-sulfato), sendo o diagnóstico confirmado através de ensaio enzimático que caracteriza a atividade enzimática deficiente para cada tipo de MPS (JOHN; DALCIN; FAGONDES, 2008; GIUGLIANI, 2012).

A identificação do genótipo pode ser útil para a predição do fenótipo e para identificar portadores da doença, possibilitando assim o aconselhamento genético na família e auxiliando no diagnóstico pré-natal. O diagnóstico antes do nascimento pode ser obtido por meio da identificação de aumento do GAG no líquido amniótico podendo ser realizado em famílias que já tiveram um caso de MPS anterior (GIUGLIANI et al., 2010; GIUGLIANI, 2012).

2.3.4 Tratamento

A primeira forma de tratamento para pacientes com MPS foi a partir da substituição de medula óssea de um paciente por células doadoras com maior atividade enzimática, principalmente na MPS I, VI e VII, não sendo considerado benéfico na MPS II e IV e não se tem muitas informações do benefício na MPS II. Portanto, a principal recomendação do transplante de medula óssea é na forma grave da MPS I, quando diagnosticada antes dos dois anos de idade (GIUGLIANI, 2012).

Um grande avanço do tratamento na MPS foi com o surgimento da terapia de reposição enzimática (TRE), inicialmente para a MPS I, em 2003 (WRAITH et al., 2004), MPS VI, em 2005 (HARMATZ et al., 2006), e seguida da MPS II, em 2006 (MUENZER et al., 2006) e, atualmente, nos ensaios clínicos em andamento para MPS IV A. Essa terapia não promove cura, porém a administração intravenosa semanal da enzima deficiente oferece diversos benefícios no controle da doença (GIUGLIANI, 2012).

A TRE favorece na diminuição de GAG urinária, redução de visceromegalias, melhora a mobilidade articular e a função pulmonar, diminui o armazenamento de GAG no músculo cardíaco, aumenta a taxa de crescimento e melhora a resistência física. Porém, o uso do tratamento não tem impacto na opacidade de córnea nem nas alterações ósseas e válvulas cardíacas (GIUGLIANI, 2012).

A terapia genética vem sendo desenvolvida como uma forma de obter uma informação genética correta para a confecção de uma enzima normal e espera-se, em um futuro próximo a realização de ensaios pré-clínicos com essa abordagem (GIUGLIANI, 2012).

Por se tratar de uma doença crônica de curso progressivo, uma abordagem multidisciplinar torna-se benéfica (MUENZER, 2004) visto que há um envolvimento

multissistêmico que pode levar à incapacidade funcional e prejuízos na qualidade de vida (BRANDS et al., 2013). Portanto, a atuação dessa equipe de profissionais pode influenciar em uma melhor expectativa de vida para esses pacientes (MUENZER, 2004). Com a evolução da doença podem aparecer contraturas, rigidez muscular (MUENZER, 2004), diminuição a tolerância ao esforço (RALUY-CALLADO et al., 2013) e complicações respiratórias (BERGER et al., 2013), tendo, a fisioterapia, uma atuação importante, a fim de minimizar essas manifestações clínicas e atuar otimizando a independência funcional desses pacientes. Segundo Guarany e colaboradores (2012), há um número pequeno de pacientes com MPS que realizam algum tipo de reabilitação, e isso pode ocorrer pelo fato da dificuldade de acesso desses pacientes a esses serviços especializados no Brasil.

2.3.4.1 A importância da fisioterapia nas MPS

A funcionalidade é um aspecto importante para ser avaliado em doenças crônicas devendo ser observada no intuito de acompanhar a progressão da doença e de estabelecer planos e propostas terapêuticas com o objetivo de manter e otimizar tais funções que possam se encontrar deficientes ou prejudicadas. Existem poucos estudos que abordem sobre a capacidade funcional em pacientes com MPS e, por se tratar de uma doença crônica e progressiva, é importante descrever o impacto funcional que a doença pode vir a apresentar nesses pacientes.

O fisioterapeuta tem uma atuação importante na orientação, prevenção, avaliação, reabilitação e tratamento de distúrbios musculoesqueléticos e respiratórios. Os objetivos da fisioterapia são preservar e melhorar a amplitude de movimento, a força muscular, a tolerância ao esforço, promovendo menor gasto energético durante as atividades, e manter a funcionalidade. A fisioterapia respiratória promove a reeducação da mecânica ventilatória, melhora a ventilação pulmonar e mantém as vias aéreas pervias através da reorganização do sinergismo muscular respiratório que está comprometido na disfunção respiratória. Essa reorganização muscular, tanto no repouso quanto nas atividades funcionais, possibilita a diminuição do esforço respiratório, melhora a ventilação e, conseqüentemente, ajuda na realização de atividades de vida diária (LIMA, 2013).

Assim sendo, os indivíduos com MPS precisam de uma avaliação criteriosa, a fim de identificar precocemente possíveis alterações dos sistemas envolvidos na atividade, para que,

dessa forma, programas terapêuticos sejam implementados, tanto de forma preventiva quanto reabilitadora, de acordo com as características individuais de cada um.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Caracterizar o perfil ventilatório e a capacidade funcional de uma série de pacientes com diagnóstico de mucopolissacaridose.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever características clínico-epidemiológicas dos pacientes com MPS;

Caracterizar o perfil ventilatório através dos parâmetros espirométricos e do tipo dos distúrbios ventilatórios obtidos na espirometria e, da forma da caixa torácica;

Verificar a correlação entre a função pulmonar e a idade;

Caracterizar a capacidade funcional através da distância percorrida no teste de caminhada (DT6M);

Caracterizar a capacidade funcional através da pontuação final e dos valores obtidos nos domínios dos questionários *Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)* e no *Health Assessment Questionnaire (HAQ)*.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

DESENHO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo de série de casos.

LOCAL E POPULAÇÃO ESTUDADA:

O estudo foi realizado em pacientes com diagnóstico de MPS com amostra de conveniência, acompanhados ambulatorialmente no serviço de genética médica no Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos – Universidade Federal da Bahia (UFBA), em Salvador-Bahia. Dos 38 pacientes cadastrados no referido ambulatório, 18 deles não foram incluídos por não apresentarem critérios de inclusão, sendo que 20 pacientes apresentaram critérios de inclusão para o estudo, um deles foi excluído por falta de colaboração, ficando no total 19 pacientes incluídos (Figura 3).

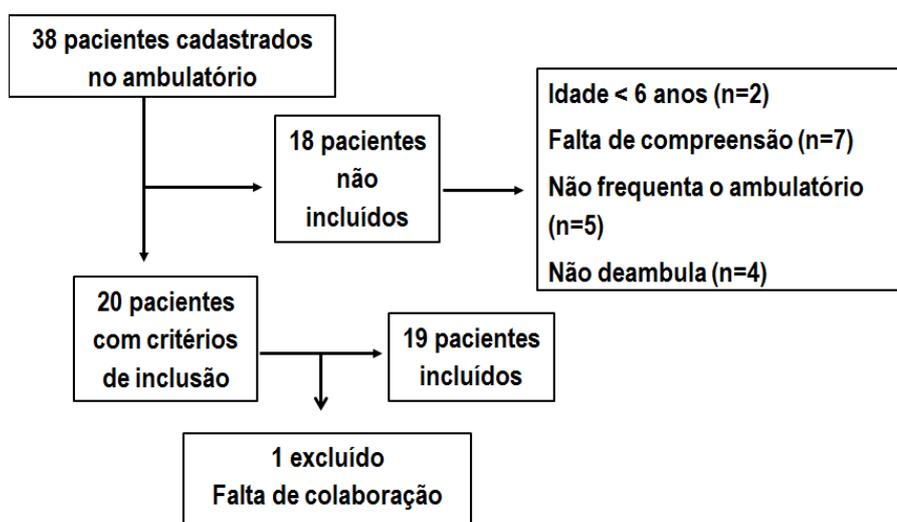


Figura 3. Fluxo de inclusão dos pacientes de MPS no estudo.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

Os critérios de inclusão no estudo foram: diagnóstico confirmado de MPS, com base na detecção da dosagem da atividade da enzima deficiente (em fibroblastos, leucócitos ou plasma) obtido nos prontuários, idade superior a seis anos, capacidade de deambulação e cujos pais e/ou responsáveis tenham assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

Os critérios de exclusão no estudo foram: a falta de colaboração e compreensão do paciente para a realização das avaliações propostas e desistência da continuidade de participação na pesquisa.

COLETA DE DADOS:

Parte dos dados foi obtida diretamente dos prontuários dos pacientes pela pesquisadora. Entre as variáveis clínico-epidemiológicas de interesse, incluiu-se: naturalidade, sexo, idade, peso, altura, tipo de MPS, realização ou não de terapia de reposição enzimática (TRE), tempo de tratamento, idade de início da TRE, idade do diagnóstico, idade de início do primeiro sintoma respiratório, acompanhamento fisioterapêutico (avaliações periódicas semanais, mensais e/ou semestrais), alteração da caixa torácica (cifose torácica, escoliose, pectus carinatum e pectus excavatum). As alterações da caixa torácica foram obtidas de dados de prontuários e confirmados no exame físico, inspeção da caixa torácica, do paciente. A fim de caracterizar o perfil ventilatório foi realizada a espirometria e, entre as variáveis espirométricas, foram coletados os resultados da medida da capacidade vital forçada (CVF) e do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), da relação VEF_1/CVF , do fluxo expiratório forçado entre 25-75% da CVF ($FEF_{25\%-75\%}$) e, o diagnóstico obtido no exame. A distância percorrida foi obtida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6M) (APÊNDICE I) e, finalmente, a pontuação alcançada pelos pacientes nos questionários *Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)* e o *Health Assessment Questionnaire (HAQ)* (ANEXO I).

PERÍODO DE COLETA DE DADOS:

O período da coleta de dados foi de janeiro de 2012 a setembro de 2014, cujas avaliações foram realizadas em momentos diferentes dentro desse intervalo de tempo.

ESPIROMETRIA:

As espirometrias foram realizadas nos pacientes a partir dos seis anos de idade, devido

à possibilidade de colaboração para realizar o exame, e dentro das normas previstas na literatura e de acordo com parâmetros estabelecidos para a faixa etária (ANON, 1996; RODRIGUES et al., 2002), utilizando o aparelho Koko, PDS Instrumentation Inc., Louisville, CO, EUA. As variáveis analisadas foram: CVF, VEF₁ e FEF_{25-75%}, cujos valores foram representados em percentual do previsto para sexo, idade e altura segundo as normas da ATS e a tabela de Knudson para crianças e adolescentes (“Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society”, 1995; KNUDSON et al., 1983). De acordo com a literatura foi aceito o nível percentual de 80%, com relação aos valores previstos para altura e sexo, como limite inferior da normalidade para os parâmetros da CVF, VEF₁ e da relação VEF₁/CVF; para o FEF_{25-75%}, foi aceito o limite inferior de 70% (“Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society”, 1995; ANON, 1996; RODRIGUES et al., 2002).

A classificação da gravidade do distúrbio ventilatório de acordo com os resultados obtidos na espirometria foi estabelecida com critérios da literatura (Quadro 2) (RODRIGUES et al., 2002):

Quadro 2. Classificação da gravidade dos distúrbios ventilatórios baseada na espirometria.

| Classificação da gravidade dos distúrbios ventilatórios | | | |
|---|------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| Classificação | CVF (% previsto) | VEF ₁ (% previsto) | VEF ₁ /CVF (% previsto) |
| Normal | > 80 | > 80 | > 70 |
| Distúrbio leve | 60-79 | 60-79 | 60-69 |
| Distúrbio moderado | 51-59 | 41-59 | 41-59 |
| Distúrbio grave | < 50 | < 40 | < 40 |

CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo. Adaptado de Rodrigues et al, 2002.

TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS (TC6M):

O TC6M foi utilizado para avaliar a capacidade funcional, sendo que o mesmo foi realizado com critérios padronizados pela *American Thoracic Society* (ATS) (ATS COMMITTEE ON PROFICIENCY STANDARDS FOR CLINICAL PULMONARY FUNCTION LABORATORIES, 2002).

Durante o teste, foi realizada a aferição da pressão arterial sistólica e diastólica com o esfigmomanômetro digital (G-TECH®), utilizando as orientações contidas no respectivo manual. A frequência cardíaca (FC) e a saturação periférica de oxigênio (SpO₂), aferida antes e após o término do teste através do oxímetro de pulso (Nonin®). A duração da caminhada foi medida através de um cronômetro digital.

A previsão da distância percorrida no TC6M foi obtida através de duas equações de referência brasileiras que são utilizadas para indivíduos saudáveis, uma referente à faixa etária de 6 a 12 anos, de Priesnitz et al., 2009: $DTC6\ m = 145,343 + (11,78 \times idade_{\text{anos}}) + (292,22 \times estatura_{\text{m}}) + (0,611 \times \text{diferença absoluta na FC}) - (2,684 \times peso_{\text{kg}})$ (PRIESNITZ et al., 2009) e a outra compreendendo a faixa etária de 13 a 84, anos de Iwana et al., 2009: $DTC6\ m = 622,461 - (1,846 \times Idade_{\text{anos}}) + (61,503 \times \text{Gênero}_{\text{homens} = 1; \text{mulheres} = 0})$ (IWAMA et al., 2009; DOURADO, 2011).

HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (HAQ) E CHILDHOOD HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (CHAQ)

Os aspectos físicos da capacidade funcional foram avaliados pela aplicação dos questionários validados e traduzidos para língua portuguesa, o *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ), destinado aos pais, e o *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) podendo ser respondido pelos próprios pacientes, como autorelato, quando estes tiverem idade superior a 14 anos (HARMATZ et al., 2013) e conseguirem responder sozinhos.

O HAQ, na sua versão mais curta, abrange apenas os aspectos funcionais e é composto de 20 perguntas, divididas em oito domínios que avaliam atividades do dia a dia: 1) vestir-se e realizar cuidados pessoais, 2) levantar-se, 3) alimentar-se, 4) andar, 5) realizar a higiene pessoal, 6) alcançar objetos e 7) segurá-los e 8) desenvolver atividades gerais. É uma medida de autoavaliação do estado de saúde do indivíduo e, para cada pergunta, o paciente deve responder, indicando o grau de dificuldade com que consegue realizar essas atividades (0, sem dificuldade; 1, com alguma dificuldade; 2, muita dificuldade; ou 3, incapaz de realizar). Portanto, para cada resposta, destina-se um escore que vai de 0 a 3, sendo que a fórmula para o cálculo é obtida a partir da média aritmética dos maiores valores obtidos em cada um dos oito domínios e, quanto maior a pontuação, maior a gravidade (BRUCE; FRIES, 2003).

$$\frac{\sum_{i=1}^8 \text{Maior pontuação de cada domínio}}{8 \text{ domínios}}$$

O CHAQ é um instrumento específico de medida da capacidade funcional que pode ser aplicado em crianças a partir de um ano de vida (SINGH et al., 1994). O questionário é respondido pelos pais ou cuidadores da criança, apresenta a mesma quantidade de domínios do HAQ e a mesma forma de avaliação da pontuação, porém algumas questões foram modificadas de acordo com o desenvolvimento da criança. Nas atividades em que a criança ainda não consegue realizar devido a sua idade ou desenvolvimento, deve-se marcar como “não aplicável” e estas não recebem pontuação (SINGH et al., 1994; LEN et al., 1994).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Uma vez que o plano amostral foi não probabilístico (amostra de conveniência/propositiva), não foram calculadas estatísticas inferenciais (teste de hipótese ou intervalo de confiança) devido à estimativa inadequada do erro padrão em tal circunstância (VACHA-HAASE, 2001)(LUDWIG, 2005). Entretanto, foram calculadas as estatísticas descritivas (proporções, medidas de tendência central e dispersão) adequadas ao nível de mensuração das variáveis do estudo; para se avaliar a correlação entre a variável CVF da função pulmonar e a idade dos pacientes, foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman. As análises foram realizadas no pacote estatístico R, e os dados analisados no Epidata (R DEVELOPMENT CORE TEAM, 2009).

ÉTICA EM PESQUISA:

Para participar da pesquisa, foi solicitado ao paciente ou seu responsável anuência com o termo de consentimento (APÊNDICE II), conforme determina o Art. IV.2 da Resolução do CNS 196/96. O projeto de pesquisa foi aprovado sob o protocolo número 801.670, pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia (ANEXO II).

5. RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DOS PACIENTES

Dos 19 pacientes do estudo, a maioria é do sexo masculino, 16 (84,2%), jovens com mediana (IIQ) de idade de 13,4 (7,1) anos, pesando 23,9 (20,5) kg e com predomínio de baixa estatura, 1,2 (0,3) metros. De acordo com a classificação dos tipos de MPS encontrados, houve maior predomínio para o tipo VI com 11(57,9%), seguido do tipo II com 6 (31,6%) e do tipo I com 2 pacientes (10,5%). A mediana (IIQ) de idade do diagnóstico foi tardiamente, 4 (3,5) anos, sendo que a idade de aparecimento dos primeiros sintomas respiratórios dos 14/19 pacientes do estudo foi de 3 (2,8) anos, apresentando como sintomas mais referidos nessa população, a dispneia e a presença de ronco. Todos foram acompanhados pela fisioterapia e realizam TRE. O tempo de início do tratamento com a TRE foi em mediana (IIQ) de 3 (3) anos (Tabela 1). Nenhum paciente faz uso de oxigenioterapia domiciliar e uso de dispositivo auxiliar da marcha.

Tabela 1. Características clínico-epidemiológicas dos pacientes com MPS, Salvador, BA, 2014 (N=19).

| Variáveis | n (%) | [Mínimo-Máximo] | Md (IIQ) |
|---------------------------------|-----------|-----------------|-------------|
| Sexo | | | |
| Masculino | 16 (84,2) | - | - |
| Feminino | 3 (15,8) | - | - |
| Idade (anos) | - | [6 - 23,2] | 13,4 (7,1) |
| Peso (Kg) | - | [17 - 55] | 23,9 (20,5) |
| Altura (m) | - | [1,0-1,5] | 1,2 (0,3) |
| Tipos da MPS | | | |
| MPS I | 2 (10,5) | - | - |
| MPS II | 6 (31,6) | - | - |
| MPS VI | 11 (57,9) | - | - |
| Idade do diagnóstico (anos) | - | [0,5-12] | 4 (3,5) |
| TRE | 19 (100) | - | - |
| Tempo de início (anos) | - | [0-9]* | 3 (3) |
| Acompanhamento com Fisioterapia | 19 (100) | - | - |

TRE: terapia de reposição enzimática; DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil (p75-p25);

Acompanhamento com fisioterapia refere-se a avaliações periódicas desses pacientes;

* Um paciente tinha menos de 1 ano de TRE na primeira avaliação e dois valores foram perdidos.

5.2 CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL VENTILATÓRIO

Os pacientes apresentaram uma baixa capacidade pulmonar na espirometria, sendo que

um paciente não conseguiu realizar o exame por dificuldade de coordenação e compreensão da técnica, ficando, no total, 18 pacientes com resultados espirométricos, com valores medianos (IIQ) em litros e porcentagem do previsto, respectivamente: CVF de 0,7 (0,6) litros e 39,5 (30,5)% e, para o VEF₁, 0,6 (0,5) litros e 42 (22,5)%. A relação VEF₁/CVF obteve mediana (IIQ) de 100 (21,6)%. O tipo de distúrbio ventilatório mais frequente foi o distúrbio ventilatório restritivo (DVR) com 13 (72,2%) pacientes, sendo 4 (22,2%) com distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) e, desses, três com VEF₁/CVF abaixo de 80% do previsto e um com DVO leve, caracterizado por redução do FEF_{25-75%}; um paciente apresentou função pulmonar normal. A maioria dos pacientes apresentou alteração da caixa torácica, 14 (73,7%), com maior frequência descrita a cifose torácica (35,7%) e pectus carinatum (35,7%) (Tabela 2).

Tabela 2. Caracterização dos parâmetros da espirometria, frequência dos distúrbios ventilatórios e da forma da caixa torácica dos pacientes com MPS, Salvador, BA, 2014 (N=18).

| VARIÁVEIS | n (%) | [Mínimo-Máximo] | Md (IIQ) |
|---|----------|-----------------|-------------|
| Medidas espirométricas | | | |
| CVF (litros) | - | [0,2 - 2,6] | 0,7 (0,6) |
| CVF (% do previsto) | - | [10 - 99] | 39,5 (30,5) |
| VEF ₁ (litros) | - | [0,2 - 1,8] | 0,6 (0,5) |
| VEF ₁ (% do previsto) | - | [9 - 90] | 42 (22,5) |
| VEF ₁ /CVF (%) | - | [68 - 109] | 100 (21,6) |
| FEF _{25-75%} (L/s) | - | [0,3 - 1,8] | 1,0 (0,5) |
| FEF _{25-75%} (% do previsto) | - | [10 - 95] | 46 (30,2) |
| Classificação da função pulmonar | 18 (100) | | |
| NORMAL | 1(5,6) | - | - |
| DVR | 13(72,2) | - | - |
| Leve | 2(15,3) | | |
| Grave | 11(84,6) | | |
| DVO | 4(22,2) | - | - |
| Leve | 3(75) | | |
| Grave | 1(25) | | |
| Alteração da caixa torácica | 14(73,7) | | |
| CIFOSE TORÁCICA | 5(35,7) | | |
| ESCOLIOSE | 1(7,7) | | |
| PECTUS ESCAVATUM | 3(21,4) | | |
| PECTUS CARINATUM | 5(35,7) | | |

CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEF_{25-75%}: Fluxo expiratório forçado; PFE: Pico de fluxo expiratório; DVO: distúrbio ventilatório obstrutivo; DVR: distúrbio ventilatório restritivo; Md: mediana; IIQ: intervalo interquartil.

Foi observado que apesar de todos os indivíduos apresentarem CVF mediana abaixo de 1 litro, os indivíduos com alteração de caixa torácica apresentaram valores absolutos medianos da CVF, 0,64 (IIQ=0,8) litros, um pouco mais baixos do que aqueles que não apresentavam alteração de caixa torácica, 0,89 (IIQ=0,3) litros (Figura 3).

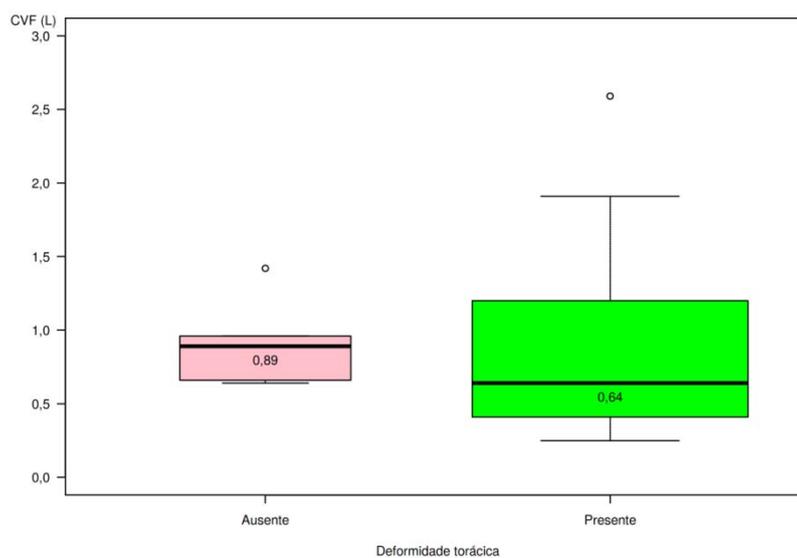


Figura 4. Boxplot dos valores absolutos da CVF (litros) em relação a presença ou ausência de deformidade da caixa torácica de 14 pacientes com MPS.

5.3 CORRELAÇÃO ENTRE A FUNÇÃO PULMONAR (CVF % PREVISTO) COM A IDADE

Houve uma correlação inversa fraca entre a idade e a CFV (% previsto) para todos os tipos de MPS ($r=-0,37$), porém ao serem retirados os pacientes com MPS II da análise, essa correlação negativa aumentou consideravelmente ($r=-0,726$) (Figura 4).

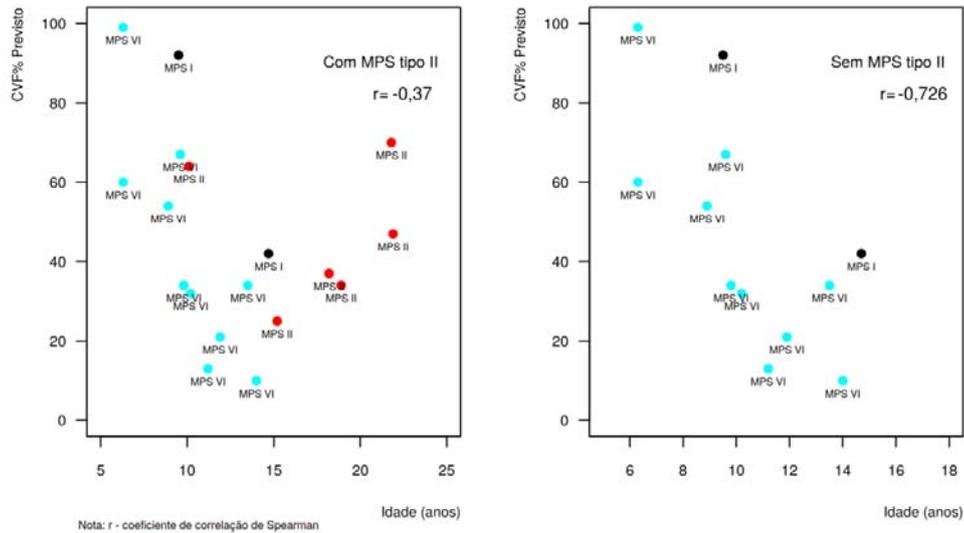


Figura 5. Diagrama de dispersão entre a CVF (% previsto) e a idade (anos) de 18 pacientes com MPS

5.4 CAPACIDADE FUNCIONAL

5.4.1 Teste de caminhada de seis minutos (TC6M)

Todos os pacientes foram avaliados pelo TC6M, e o valor obtido na DTC6M demonstrou um baixo desempenho mediano, 349 (IIQ=106,5) metros, com valor mínimo de 216 e máximo de 504 metros. Já a distância percorrida prevista, obtida pela equação de referência para população saudável, apresentou mediana de 575,2 (IIQ=125,8) metros, sendo a variação percentual mediana entre a distância percorrida dos pacientes e a distância percorrida prevista de 53,7(50,7)% (Figura 5). Nenhum paciente apresentou desaturação durante a realização do teste.

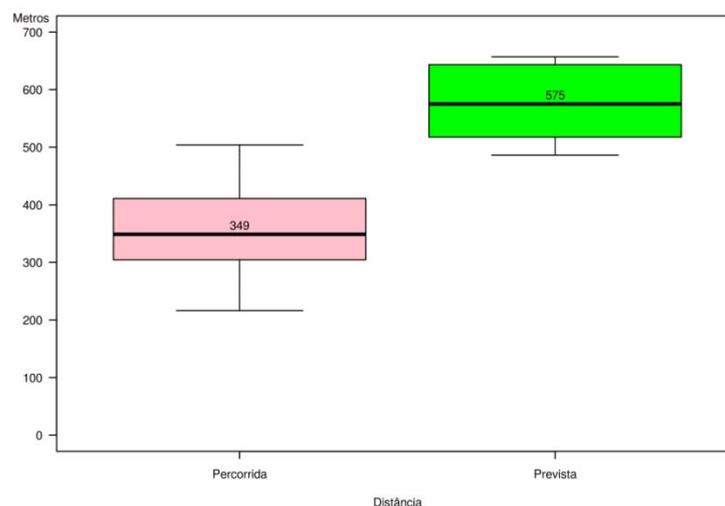


Figura 6. Boxplot da distância percorrida e distância percorrida prevista em metros dos 19 pacientes com MPS.

5.4.2 Questionários

Entre os pacientes do estudo, 13 deles foram avaliados pelo questionário funcional, sendo essa avaliação a mais recente dentro do período de coleta. Os nove pacientes aos quais se aplicou o questionário CHAQ apresentaram um leve comprometimento funcional mediano, 1,1 (IIQ=0,6), na sua pontuação, sendo o domínio mais comprometido aquele que se refere às atividades, vestir-se e cuidar-se, com mediana (IIQ) de 3(0,8). Entretanto, 25 % dos pacientes apresentaram escores 3, nos domínios Comer, Alcançar e Atividades gerais (Figura 6). Os 4 pacientes que responderam ao HAQ também apresentaram leve comprometimento funcional mediano, 0,6(0,1) (Figura 7). A pontuação obtida para cada domínio do instrumento HAQ foi em mediana (IIQ) de: 1(1) para o domínio vestir-se; 0(0) para o domínio levantar-se, andar e higiene pessoal; 1(0) para o domínio alcançar e segurar objetos e escore de 1(1) para atividades gerais.

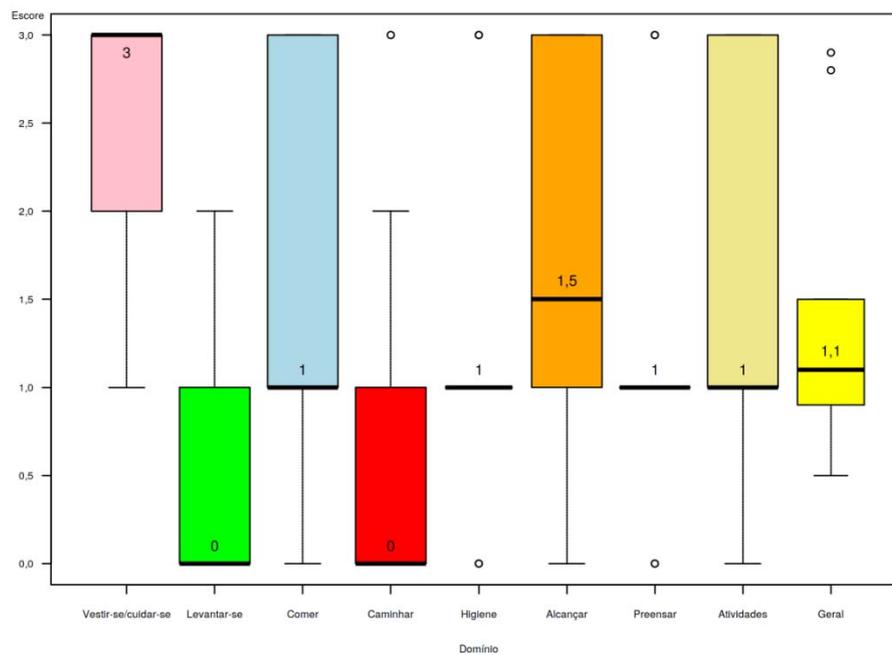


Figura 7. Boxplot dos valores dos domínios obtidos pelo questionário CHAQ de 9 indivíduos com MPS.

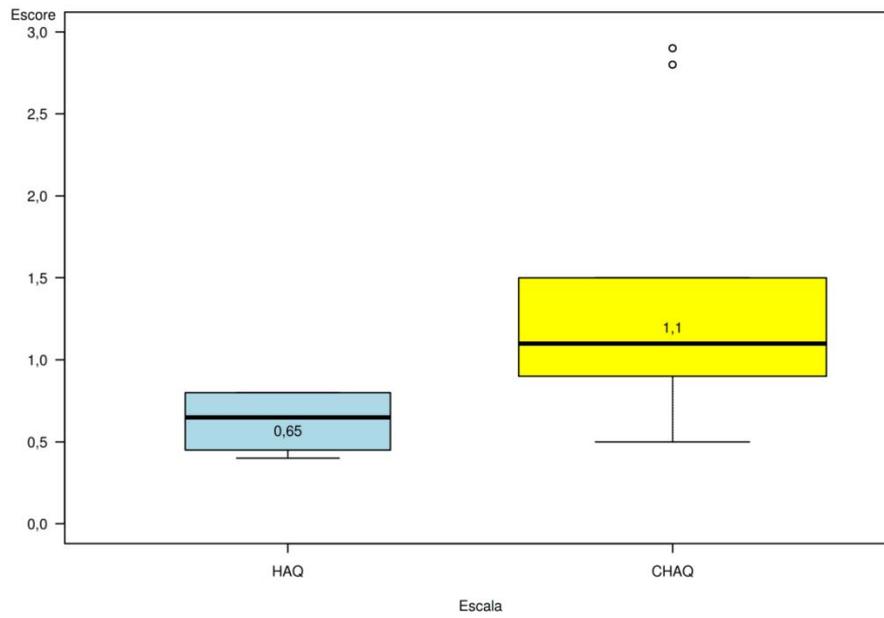


Figura 8. Boxplot dos valores do escore geral obtido pelo questionário HAQ (4 pacientes) e CHAQ (9 pacientes).

6. DISCUSSÃO DOS DADOS

A maioria dos pacientes do presente estudo foi do sexo masculino, jovens com baixa estatura e predomínio para o MPS do tipo VI; a idade de diagnóstico foi tardia, todos em TRE e acompanhados pela fisioterapia. O perfil ventilatório evidenciado pela espirometria mostrou valores reduzidos caracterizando a presença de distúrbio ventilatório restritivo grave como o mais frequente e, uma frequência elevada de alteração da caixa torácica. A DT6M foi diminuída nos pacientes do presente estudo, e esses valores foram inferiores ao que seria esperado para os pacientes, de acordo com a distância prevista, calculada na equação de referência para indivíduos saudáveis. Em relação à avaliação da capacidade funcional pelos instrumentos CHAQ e HAQ, os pacientes avaliados obtiveram valores discretamente alterados na pontuação geral, nos quais o domínio do CHAQ que obteve maior comprometimento foi o vestir-se e cuidar-se.

Um predomínio para o sexo masculino foi encontrado no presente estudo, em conformidade com o estudo de Lin e colaboradores (2014), em que 22/35 pacientes do seu estudo eram do sexo masculino e isso foi atribuído ao fato de que 12 pacientes da amostra eram MPS tipo II e a maior incidência descrita para esse tipo pode ser justificada pela herança ligada ao cromossoma X (WRAITH et al., 2008; GIUGLIANI, 2012). Os indivíduos avaliados foram mais jovens, em conformidade com os achados de Lin e colaboradores (2014), cuja média de idade foi 14,6 (5,9) anos, o que pode estar relacionado à baixa expectativa de vida dessa população (HARMATZ et al., 2005)(WRAITH et al., 2008). A baixa estatura é uma manifestação frequente e foi encontrada neste estudo, assim como em estudos publicados na literatura, com média (DP) de 136,3 (14,1) cm no tipo I (CLARKE et al., 2009), com variação de 103,9-122,8 cm no tipo II (GLAMUZINA et al., 2011) e média de 101,9 cm no tipo VI (HARMATZ et al., 2010), provavelmente devido à presença de manifestações musculoesqueléticas e redução do crescimento nesse perfil populacional. Houve uma maior preponderância de MPS tipo VI no estudo atual e isso pode estar relacionado com a frequência elevada na cidade de Monte Santo, interior da Bahia (MACHADO et al., 2013), além de ser, juntamente com o MPS II, os tipos mais diagnosticados no Brasil (VIEIRA et al., 2008).

Segundo Vieira e colaboradores (2008), a idade média do diagnóstico de MPS I foi tardia, 6,3 anos, na MPS II foi de 7,9 anos e na MPS VI de 4,3 anos, que está em conformidade com os achados medianos do presente estudo, 4,5(3) anos, para todos os tipos de MPS. A idade de aparecimento dos sintomas e complicações pode ser variável (WRAITH et al., 2008), pois, ao nascimento, a maioria das crianças são normais (HARMATZ et al., 2005; WRAITH et al., 2008), não apresentando manifestações anatômicas e fisiológicas da

doença, o que pode interferir na realização do seu diagnóstico precoce, além do pouco conhecimento sobre essa patologia devido a sua raridade.

Alterações da caixa torácica foram encontradas no presente estudo, em conformidade com a literatura (STEVEN SIMS; KEMPINERS, 2007; WRAITH et al., 2008), quando mostra que os valores medianos absolutos da CVF no presente estudo foram mais baixos nos indivíduos que apresentam modificações estruturais da parede torácica; e a presença dessas alterações podem levar a prejuízos da mecânica e da função pulmonar, caracterizando o surgimento de doença pulmonar restritiva (MOGAYZEL; MARCUS, 2001; RODRIGUEZ et al., 2010), que pode ser diagnosticada através do teste de função pulmonar, a espirometria (MOGAYZEL; MARCUS, 2001), teste este que vem sendo utilizado também para avaliação da resposta ao tratamento com TRE na MPS (CLARKE et al., 2009) e como forma de acompanhamento da progressão das alterações ventilatórias causadas por fatores intratorácicos e extratorácicos nesses indivíduos (LIN et al., 2014).

O comprometimento da função pulmonar é descrito na literatura como uma manifestação clínica presente nesses pacientes (HARMATZ et al., 2005; CLARKE et al., 2009; ARMATZ et al., 2010; LIN et al., 2014) e seus prejuízos foram descritos neste estudo, caracterizando a presença de baixa capacidade pulmonar. Segundo Lin e colaboradores (2014), 20/35 (57%) dos pacientes com MPS estudados tiveram prejuízo da função pulmonar, já no presente estudo, a maioria, 94,4%, dos pacientes que realizaram a espirometria apresentaram essas alterações. Harmatz e colaboradores (2010) encontraram baixos valores medianos para CVF, 0,56 litros, na MPS VI antes da TRE. Em conformidade com os achados anteriores, os resultados medianos da CVF, 0,7(0,6) litros, também foram abaixo de 1 litro para todos os tipos de MPS, em uso de TRE, no presente estudo. Resultados do percentual previsto da CVF abaixo de 80% foram identificados em pacientes com MPS II (WRAITH et al., 2004; MUENZER et al., 2006; MUENZER et al., 2007; GLAMUZINA et al., 2011), com média (DP) de 74,2 (25,4)% (LIN et al., 2014), e grave redução média, 49,9 (13,9)%, foi identificada em 45 pacientes com MPS I (CLARKE et al., 2009), corroborando com o presente estudo que teve valores medianos ainda mais baixos, 39,5(30,5)%, indicando a presença de doença restritiva grave para a maioria dos pacientes investigados.

A doença pulmonar restritiva é caracterizada por uma respiração rápida e curta associada a uma baixa capacidade pulmonar e a sua presença pode favorecer a exacerbação de outras doenças respiratórias, como infecções, levar ao surgimento de taquipneia, aumentar o trabalho respiratório e o risco de aspirações em crianças, promover o acúmulo de secreção e o aparecimento de infiltrados crônicos e atelectasias, podendo levar a insuficiência respiratória

crônica e diminuição na capacidade de exercícios (MOGAYZEL; MARCUS, 2001). Diante disso, medidas terapêuticas que objetivem otimizar a função respiratória são indicadas, dentre elas a fisioterapia que ajuda a reorganizar a mecânica ventilatória, melhorar a ventilação pulmonar, manter as vias aéreas desobstruídas, diminuir o esforço respiratório favorecendo a realização de atividades com um menor gasto energético (LIMA, 2013).

Portanto, a presença de alterações musculoesqueléticas está relacionada com o predomínio de doença pulmonar restritiva nas MPS, principalmente nos tipos I, II, IV e VI. O envolvimento osteomioarticular grave provoca alterações da caixa torácica, rigidez das articulações costo-vertebrais e elevação do diafragma decorrente da hepatoesplenomegalia o que resulta no prejuízo do funcionamento respiratório normal (MUHLEBACH; WOOTEN; MUENZER, 2011). Segundo os achados do presente estudo, a maioria dos pacientes (72,2%) apresentou esse tipo de distúrbio ventilatório que está de acordo com os achados na literatura (WRAITH et al., 2004; MUENZER et al., 2007; CLARKE et al., 2009; MUHLEBACH; WOOTEN; MUENZER, 2011; LIN et al., 2014).

Em se tratando do distúrbio ventilatório obstrutivo, o VEF_1 e a relação VEF_1/CVF , essas são as variáveis mais utilizadas para a identificação desse distúrbio (ANON, 1996). Indivíduos com MPS II apresentaram valores medianos absolutos baixos da VEF_1 , 0,83 litros (WOOTEN et al., 2013); na MPS VI foi encontrado valor médio absoluto de 0,5 litros (HARMATZ et al., 2010), sendo esses resultados próximos ao valor mediano encontrado no presente estudo, 0,6(0,5) litros, para todos os pacientes investigados. Conforme Lin e colaboradores (2014), o valor médio da VEF_1 de acordo com a porcentagem do previsto foi abaixo do normal, 73,9 (28,9)% para todos os indivíduos avaliados antes da TRE e valores mais baixos, foram encontrados por Wooten e colaboradores (2013), com mediana de 56% na MPS II, que está de acordo com os achados do presente estudo em que o resultado mediano foi ainda mais inferior, 42 (22,5)%. A VEF_1 , apesar de avaliar basicamente eventos obstrutivos, pode se encontrar reduzida secundariamente à redução da CVF, quando ocorrer à presença de distúrbio ventilatório restritivo isolado (ANON, 1996).

Apesar de menos frequente, foi citada na literatura a presença da relação VEF_1/CVF abaixo de 80% do previsto nas MPS, indicando o surgimento de distúrbio ventilatório obstrutivo (YEUNG et al., 2009; WOOTEN et al., 2013). Todavia, valores reduzidos de VEF_1/CVF não foram encontrados por outros autores (MUENZER et al., 2007; CLARKE et al., 2009; LIN et al., 2014) que está em conformidade com os achados obtidos no presente estudo, em relação ao valor mediano encontrado, 100%, porém, três desses pacientes obtiveram valores abaixo de 80% do previsto, caracterizando a presença de distúrbio

obstrutivo nesses três casos investigados. A presença de eventos obstrutivos pode ser justificada pelas alterações anatômicas, deposição de GAG na árvore traqueobrônquica e (MOGAYZEL; MARCUS, 2001; WOOTEN et al., 2013) inflamação crônica ou infecções de repetição presentes, sendo que uma combinação entre esses dois tipos de distúrbios ventilatórios, o restritivo e o obstrutivo, pode estar presente na MPS (WOOTEN et al., 2013). Diante dessas alterações, alguns pacientes podem necessitar da realização de procedimento cirúrgico para correção de hipertrofia de adenoide, traqueostomia e do suporte ventilatório não invasivo (VNI) (MUHLEBACH; WOOTEN; MUENZER, 2011) com a finalidade de melhorar a função respiratória e diminuir a resistência das vias aéreas, sendo a VNI um dos recursos terapêuticos utilizados pelo fisioterapeuta.

Poucas descrições foram encontradas na literatura sobre os valores atribuídos para a alteração das vias aéreas de pequeno calibre identificada pelo percentual previsto do $FEF_{25-75\%}$, sendo observada por Lin e colaboradores (2014) uma redução desses valores em 91% dos pacientes com MPS (LIN et al., 2014), corroborando com os achados do presente estudo que também apresentou valores percentuais do previsto abaixo da normalidade para todos os pacientes avaliados. Um paciente do presente estudo foi diagnosticado como distúrbio ventilatório obstrutivo leve devido à presença da redução isolada do $FEF_{25-75\%}$.

Apenas um paciente do estudo atual apresentou função pulmonar normal, o qual foi diagnosticado aos seis meses de vida e começou o tratamento com TRE na mesma época e, talvez por isso, justifique-se a ausência de alteração da função pulmonar nessa criança, reforçando a importância do diagnóstico precoce e antecipação do tratamento. Em conformidade com os achados anteriores, resultados normais da função pulmonar também foram encontrados em 15/35 (43%) dos pacientes com MPS, antes da TRE (LIN et al., 2014).

A função pulmonar pode mostrar-se reduzida com o aumento da idade em indivíduos saudáveis e isso se torna mais evidente a partir dos 55 anos devido à ocorrência de mudanças nas propriedades elásticas do pulmão (ANON, 1996). Todavia, nas MPS, esse declínio da função pulmonar foi encontrado em indivíduos mais jovens (LIN et al., 2014), bem como reportado no presente estudo, talvez devido às alterações de caráter crônico e progressivo que acometem essa patologia. De acordo com Lin e colaboradores (2014) em seus resultados, a piora da função pulmonar de acordo com o aumento da idade obteve uma correlação negativa, ($r=-0,47$), em relação a CVF (% previsto) para todos os tipos de MPS investigados, similar ao encontrado no presente estudo com correlação inversa fraca, $r=-0,37$. Porém, ao realizar a análise retirando os pacientes com MPS II no presente estudo, esta correlação negativa aumentou consideravelmente ($r=0,726$).

É citado na literatura que a MPS I, II e VI apresentam envolvimento osteomioarticular e do sistema respiratório (NEUFELD; MUENZER, 2001) com consequente aparecimento de doença pulmonar restritiva (MUHLEBACH; WOOTEN; MUENZER, 2011; LIN et al., 2014). A MPS II pode se manifestar na forma grave e atenuada; na primeira ocorre envolvimento do sistema nervoso central e progressão rápida da doença com baixa expectativa de vida, de 10 a 15 anos de idade. Já na segunda manifestação, há preservação da cognição e a progressão da doença é mais lenta com expectativa de vida que pode chegar à fase adulta (NEUFELD; MUENZER, 2001). No presente estudo, talvez pelo de fato dos pacientes com MPS tipo II apresentarem a forma mais atenuada da doença com manifestações mais leves e um menor comprometimento de caixa torácica, estas poderiam ser algumas das justificativas para os achados relacionados ao menor comprometimento da função pulmonar com o aumento da idade desses pacientes em comparação com os demais tipos. Não foram encontrados na literatura estudos que abordassem as mudanças da função pulmonar com a idade em comparação com os diferentes tipos de MPS, portanto, seriam necessários mais dados para que se possa investigar o achado do presente estudo.

A espirometria é um exame importante para avaliação da evolução da doença pulmonar, porém não há uma padronização diagnóstica de acordo com os resultados obtidos no teste de função pulmonar para os indivíduos com MPS. Alguns estudos observam os resultados através de valores absolutos, visto que não existem valores de referência para esta população específica devido às características de baixa estatura e malformação musculoesquelética, além de apresentarem tempo expiratório forçado (<3 segundos) e volumes pulmonares baixos (<1L) interferindo na interpretação dos dados (HARMATZ et al., 2010). Já outros autores utilizam os valores do percentual previsto como critério diagnóstico de acordo com as referências para populações saudáveis (CLARKE et al., 2009; HARMATZ et al., 2010; LIN et al., 2014). A realização desse exame depende da cooperação e compreensão do indivíduo, além de um bom vedamento labial, o que, muitas vezes, é difícil para os pacientes com MPS devido às alterações estruturais de boca, presença de macroglossia e prejuízos cognitivos (GLAMUZINA et al., 2011). Apenas um paciente do estudo não conseguiu concluir o exame.

O diagnóstico precoce favorece a antecipação do tratamento, e isso ajudaria a diminuir o surgimento de complicações respiratórias que são causas importantes de morbidade e mortalidade (CLARKE et al., 2009). Alguns instrumentos funcionais têm sido aplicados como forma de avaliar a severidade da doença, a exemplo do teste de caminhada de seis minutos que vem sendo utilizado na prática clínica do fisioterapeuta e existem relatos na literatura da

sua utilização em pacientes com MPS para avaliação do estado funcional (WRAITH et al., 2008), acompanhamento e avaliação da resposta ao tratamento (WRAITH et al., 2008; CLARKE et al., 2009), visto que ele avalia a resposta ao exercício dos principais sistemas envolvidos na atividade, o cardiopulmonar e o musculoesquelético, sendo, essa resposta, um bom indicador das mudanças da condição funcional de indivíduos (MORALES-BLANHIR et al., 2011). A utilização desse teste tem sido reportado em estudos envolvendo crianças com doenças crônicas (CLARKE et al., 2009; HASSAN et al., 2010).

É descrito na literatura a presença de valores reduzidos na DTC6M de indivíduos com MPS (WRAITH et al., 2004; HARMATZ et al., 2005; MUENZER et al., 2006; CLARKE et al., 2009; GLAMUZINA et al., 2011). Dez pacientes com MPS VI estudados, de 6 e 22 anos, em uso de TRE, apresentaram DTC6M de 268,8 metros (HARMATZ et al., 2005). Valores médios reduzidos na DTC6M, 273,1 (137,03) metros, também foram identificados na literatura dos 117/121 pacientes com MPS (SWIEDLER et al., 2005), corroborando com os achados medianos do presente estudo, 349 metros. Segundo Swiedler e colaboradores (2005), o TC6M é adequado para avaliar a capacidade funcional de indivíduos com MPS VI.

Wraith e colaboradores (2004) utilizaram o TC6M em pacientes com MPS I e identificaram o valor médio da DTC6M na avaliação inicial, 319,1(131,4) metros, para o grupo controle e 366,7(113,7) metros no grupo placebo; 25% dos pacientes foram incapazes de caminhar 320 metros, caracterizando redução da resistência ao exercício nesses indivíduos. Muenzer et al., 2007, no seu estudo com 12 pacientes com MPS II encontraram uma DTC6M que variou de 252 a 554 metros (MUENZER et al., 2007), valores parecidos foram encontrados em um estudo com 96 pacientes com MPS II, em que 65 pacientes apresentaram DTC6M entre 300-500 metros (MUENZER et al., 2006). Ao se comparar os valores obtidos nos pacientes de MPS, com os dados reportados na literatura para a população saudável em crianças e adolescentes na faixa etária de 6 a 12 anos, o valor da DTC6M de 188 indivíduos avaliados foi em média (DP) de 571,3(75,4) metros (PRIESNITZ et al., 2009); e para indivíduos de 13 a 84 anos foi identificada uma média (DP) para o sexo masculino de 622(80) metros e no sexo feminino de 551(71) metros (IWAMA et al., 2009), apontando que os valores encontrados no presente estudo foram inferiores ao encontrado na população saudável.

Com o intuito de obter resultados previstos de acordo com o que se espera para a população saudável, equações de referência brasileiras foram utilizadas, respeitando a faixa etária da população do estudo. As equações de referência são parâmetros utilizados para

avaliar a DTC6M de acordo com o que seria esperado para cada indivíduo, com valores de referência para crianças e adolescentes, adultos e indivíduos saudáveis (DOURADO, 2011). Portanto, segundo as equações utilizadas a mediana da DTC6M prevista foi de 575,7(128,5) metros, com diferença percentual importante, 53,7(50,7)%, em relação ao valor percorrido pelos pacientes do estudo, 349 (106,5) metros, mostrando que indivíduos com MPS caminharam menos do que seria o esperado. Não há dados na literatura da utilização de equações de referência para população saudável em indivíduos com MPS, para comparação com o estudo atual. É necessário ter cuidado com a interpretação desses resultados, visto que não há parâmetros de referência para a população em estudo.

Alguns fatores podem influenciar na DTC6M como mudanças de crescimento na fase infanto-juvenil que modificam o comprimento e velocidade da passada (OKURO; SCHIVINSKI, 2013), a baixa estatura, excesso de peso, desmotivação durante o teste, *déficit* cognitivo, distúrbios musculoesqueléticos, doença pulmonar e cardíaca (MORALES-BLANHIR et al., 2011) e portanto, alguns desses fatores estão presentes nas MPS e poderiam influenciar no desempenho do teste nesses pacientes. A marcha é uma tarefa funcional que requer uma interação complexa e a coordenação de muitas articulações principalmente de membros inferiores, prejuízos na marcha podem afetar a fase de balanço e a fase de apoio do calcanhar, causadas respectivamente, pela diminuição do comprimento do passo e pela presença de encurtamento muscular, levando ao surgimento de padrões compensatórios que, associados a doença pulmonar podem interferir ainda mais na deambulação (WOOD et al., 2009), sendo que esses fatores podem reduzir a DTC6M.

Diante disso, a primeira infância pode ser marcada pela dificuldade em realizar atividades físicas que exijam esforço e, posteriormente, pode acontecer perda da capacidade em andar a curtas distâncias podendo levar à incapacidade funcional e à necessidade de uso de cadeira de rodas. Na MPS II, há uma diminuição da tolerância ao esforço que prejudica o desempenho nas atividades de vida diária (RALUY-CALLADO et al., 2013), porém, pacientes com a forma atenuada da doença podem apresentar independência nas atividades de autocuidado, que exijam mobilidade e na marcha (MARUCHA et al., 2012). Enfatizando os achados anteriores, segundo Kato e colaboradores et al. (2007), nas AVD avaliadas em indivíduos com MPS do tipo II identificou-se que, na forma grave da doença houve prejuízo importante dessas funções na infância. Já na forma atenuada da doença, a independência funcional foi bem semelhante ao grupo-controle de indivíduos saudáveis, especialmente durante a infância, sendo, os principais fatores limitantes para estas aquisições funcionais a presença de diminuição da acuidade auditiva e das contraturas articulares (KATO et al.,

2007).

Instrumentos funcionais são utilizados em diversas doenças crônicas, a exemplo, os questionários funcionais CHAQ/HAQ que têm sido aplicados na osteoartrite, ARJ, lúpus eritematoso sistêmico, espondilite anquilosante, fibromialgia, artrite psoriática (BRUCE; FRIES, 2003) e na MPS (WRAITH et al., 2004; RALUY-CALLADO et al., 2013). A pontuação obtida através do questionário CHAQ em indivíduos com MPS II apresentou comprometimento leve da capacidade funcional, com escores mais deficientes para os domínios higiene, alcançar e vestir-se (RALUY-CALLADO et al., 2013) e como pontuação geral no CHAQ/HAQ apresentou valor de 1 a 2 na MPS II (RALUY-CALLADO et al., 2013) e na MPS I (WRAITH et al., 2004), corroborando com os resultados do presente estudo. Apesar de a pontuação final do CHAQ no presente estudo ter sido levemente alterada, observa-se para os domínios comer, alcançar e atividades gerais que 25% dos pacientes apresentaram essas funções comprometidas com escore de 3. O domínio que apresentou maior deficiência mediana, 3(0,8), para todos os pacientes do presente estudo, foi o vestir-se e o cuidar-se, sendo que uma das justificativas para o prejuízo na realização dessas AVD pode estar relacionada à presença de limitações articulares nos membros superiores (RALUY-CALLADO et al., 2013). Segundo Morini e colaboradores (2007), as articulações proximais e distais dos membros superiores foram as mais prejudicadas principalmente devido à limitação da amplitude de movimento articular em ombro e cotovelo que, provavelmente, prejudicou a realização de atividades funcionais como pentear o cabelo, vestir uma camiseta e amarrar os sapatos. Essas primeiras funções exigem mobilidade de flexão com abdução de ombro e da mobilidade da cintura escapular em conjunto; e, a segunda, da motricidade fina preservada (MORINI; STEINER, 2007), o que geralmente está afetado em indivíduos com MPS, devido ao depósito de GAG no tecido conjuntivo e à presença de deformidades ósseas associadas.

É notável a presença de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor em indivíduos com MPS, além de limitações articulares e baixo desempenho em atividades funcionais, independentemente da idade, do tipo, tempo de diagnóstico e tratamento (GUARANY, 2011). Indivíduos com MPS I apresentam limitações na performance de atividades com os membros superiores (alimentar-se, vestir-se, motricidade fina) e inferiores (sentar-se, levantar-se, agachar-se) e redução da velocidade do movimento, do caminhar e da resistência (DUMAS et al., 2004).

No presente estudo, o domínio caminhar não apresentou comprometimento no HAQ/CHAQ e, ao avaliar a tolerância ao esforço pelo TC6M, ele se mostrou comprometido.

Portanto, apesar dos questionários e do TC6M avaliarem aspectos diferentes da funcionalidade, eles se complementam mostrando a importância da utilização, não só de questionários, mas também de instrumentos que avaliem a atividade e a função motora durante a realização de atividades funcionais para que se possa ter um parâmetro mais fidedigno da condição funcional do paciente.

No presente estudo, os pacientes não referiram precisar de ajuda para caminhar e nem utilizavam dispositivo auxiliar da marcha. Todavia, de acordo com Hendriksz e colaboradores (2014), a dificuldade na marcha pode estar presente levando à necessidade da utilização de um dispositivo auxiliar acarretando impacto na independência. A necessidade da utilização de algum dispositivo auxiliar da marcha (andador, muleta, órteses ou talas) foi observada em pacientes com MPS do tipo IVA com uma frequência de 30% em adultos e 25% em crianças, podendo, na idade mais avançada, necessitar do uso da cadeira de rodas (HENDRIKSZ et al., 2014).

Diante disso, o conhecimento sobre as condições funcionais do indivíduo é fundamental para que se possa estabelecer um diagnóstico funcional e, a partir disso desenvolver um programa de reabilitação de acordo com as necessidades individuais de cada paciente, além de ser um sinalizador das mudanças referentes à progressão da doença sendo, portanto, uma importante medida de acompanhamento para o fisioterapeuta.

7. LIMITAÇÕES

A maioria dos pacientes reside no interior da Bahia e o acompanhamento ambulatorial é realizado por visitas trimestrais ou semestrais, diante disso alguns pacientes não compareceram ao ambulatório nos dias agendados, fato que dificultou a realização de novas avaliações pontuais e acompanhamento, prejudicando a coleta e, também, impossibilitando estabelecer associações entre algumas avaliações realizadas pelo fato de elas se reportarem a momentos diferentes em um período de tempo. Não foi possível obter dados dos pacientes antes da TRE, por falta dessas avaliações nos prontuários, para que se pudesse ter um parâmetro das condições avaliadas antes do uso da TRE. Não foram utilizados instrumentos funcionais específicos para a MPS por eles não se encontrarem disponíveis e validados para a língua portuguesa.

8. CONCLUSÃO

A maioria dos pacientes do presente estudo foi do sexo masculino, jovens, com baixa estatura e predomínio para o tipo VI, idade de diagnóstico tardia, todos em TRE e acompanhados pela fisioterapia; apresentaram comprometimento da função respiratória evidenciado pela espirometria, com presença de distúrbio ventilatório restritivo, predominantemente; foi identificada piora da CVF (% previsto) com o aumento da idade com valores absolutos mais baixos em indivíduos com alterações da caixa torácica e, com uma frequência elevada de modificações estruturais da caixa torácica,. A redução da tolerância ao esforço foi observada pela DTC6M e níveis diferenciados de comprometimento da capacidade funcional foram evidenciados nos questionários funcionais, com prejuízo importante no domínio vestir-se e cuidar-se. Diante disso, sugere-se que uma avaliação minuciosa seja realizada nesses pacientes, tanto do ponto vista respiratório quanto motor, a fim de estabelecer um diagnóstico funcional e instituir programas terapêuticos de acordo com a necessidade individual, enfatizando a importância da atuação do fisioterapeuta na equipe multiprofissional, que tem como finalidade promover a otimização da função pulmonar, manter e preservar a independência e a funcionalidade, podendo estar associado à TRE como conduta complementar ao tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBERTS, B. et al. **Biologia molecular da célula**. [s.l.] Artmed, 2010.
- ALEGRA, T. et al. Efficacy and safety of idursulfase therapy in patients with mucopolysaccharidosis type II with and without comparison to placebo: systematic review and meta-analysis. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, p. s45–s58, jan. 2013.
- ALLEN, J. L. Treatment of respiratory system (not just lung!) abnormalities in Mucopolysaccharidosis I. **The Journal of Pediatrics**, v. 144, n. 5, p. 561–562, may 2004.
- ALMAN, B. A.; BHANDARI, M.; WRIGHT, J. G. Function of dislocated hips in children with lower level spina bifida. **The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume**, v. 78, n. 2, p. 294–298, mar. 1996.
- ALVES, L. C. et al. The effect of chronic diseases on functional status of the elderly living in the city of São Paulo, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 8, p. 1924–1930, aug. 2007.
- ALVES, L. C.; LEITE, I. DA C.; MACHADO, C. J. The concept and measurement of functional disability in the elderly population: a literature review. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, n. 4, p. 1199–1207, ago. 2008.
- ANON. I consenso brasileiro sobre espirometria. **J. Pneumol**, v. 22, n. 3, p. 105–64, jun. 1996.
- ATS COMMITTEE ON PROFICIENCY STANDARDS FOR CLINICAL PULMONARY FUNCTION LABORATORIES. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 166, n. 1, p. 111–117, 1 july. 2002.
- AZEVEDO, A. C.; GIUGLIANI, R. **Estudo clínico e bioquímico de 28 pacientes com mucopolissacaridose tipo VI**. 2004. 104 f. Dissertação (Mestrado em pediatria). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.
- BALDO, G. et al. Evidence of a progressive motor dysfunction in Mucopolysaccharidosis type I mice. **Behavioural Brain Research**, v. 233, n. 1, p. 169–175, 15 july. 2012.
- BARRETO, S. M. B. Volumes Pulmonares. **J. Pneumol**, v. 28, p. 94, 2002.
- BERGER, K. I. et al. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, Lancaster, v. 36, n. 2, p. 201–210, mar. 2013.
- BRANCO, P.S. et al. **Temas Reabilitação_Reab Respiratória**. 2012. Disponível em: <<http://pt.scribd.com/doc/138329109/Temas-Reabilitacao-Reab-Respiratoria>>. Acesso em: 27 maio. 2014.
- BRANDS, M. M. M. G. et al. Up to five years experience with 11 mucopolysaccharidosis type VI patients. **Molecular genetics and metabolism**, Orlando, v. 109, n. 1, p. 70–76, maio 2013.
- BRUCE, B.; FRIES, J. F. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. **The Journal of Rheumatology**, Toronto, v. 30, n. 1, p. 167–178, jan. 2003.
- BUTLAND, R. J. et al. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. **British Medical Journal (Clinical Research ed.)**, London, v. 284, n. 6329, p. 1607–1608, 29 maio 1982.
- CASTRO, N. S. S. DE et al. Estimativa do perfil epidemiológico das mucopolissacaridoses no Estado do Pará. **Pediatr. Mod**, v. 43, n. 1, fev. 2007.

- CLARKE, L. A. et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. **Pediatrics**, Springfield, v. 123, n. 1, p. 229–240, jan. 2009.
- COOPER, K. H. A means of assessing maximal oxygen intake. Correlation between field and treadmill testing. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 203, n. 3, p. 201–204, 15 jan. 1968.
- COSTA, A. J. L. Metodologias e indicadores para avaliação da capacidade funcional: análise preliminar do Suplemento Saúde da Pesquisa Nacional por Amostra de - Domicílios PNAD, Brasil, 2003. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 11, n. 4, p. 927–940, dez. 2006.
- DINWIDDIE, R. The lung in multi-system disease. **Paediatric Respiratory Reviews**, London, v. 1, n. 1, p. 58–63, mar. 2000.
- DOURADO, V. Z. Equações de referência para o teste de caminhada de seis minutos em indivíduos saudáveis. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 96, n. 6, p. e128–e138, jun. 2011.
- DUMAS, H. M. et al. Physical performance testing in mucopolysaccharidosis I: a pilot study. **Pediatric Rehabilitation**, London, v. 7, n. 2, p. 125–131, june. 2004.
- FELDMAN, B. M. et al. Measuring disability in juvenile dermatomyositis: validity of the childhood health assessment questionnaire. **The Journal of Rheumatology**, Toronto, v. 22, n. 2, p. 326–331, feb. 1995.
- FLATO, B. et al. Outcome and predictive factors in children with chronic idiopathic musculoskeletal pain. **Clinical and Experimental Rheumatology**, Pisa, v. 15, n. 5, p. 569–577, out. 1997.
- GIACOMIN, K. C.; UCHOA, E.; LIMA-COSTA, M. F. F. Projeto Bambuí: a experiência do cuidado domiciliário por esposas de idosos dependentes. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 5, p. 1509–1518, out. 2005.
- GIUGLIANI, R. et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidoses I, II and VI: recommendations from a group of Brazilian F experts. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 56, n. 3, p. 271–277, jan. 2010.
- GIUGLIANI, R. Mucopolysaccharidoses: From understanding to treatment, a century of discoveries. **Genetics and Molecular Biology**, Ribeirão Preto, v. 35, n. 4 Suppl, p. 924–931, dec. 2012.
- GLAMUZINA, E. et al. Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) with idursulfase: the relevance of clinical trial end points. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, Lancaster, v. 34, n. 3, p. 749–754, june. 2011.
- GUARANY, N. R. **Avaliação do efeito da terapia de reposição enzimática na capacidade funcional de pacientes com mucopolissacaridose**. 2011. 120 f. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.
- GUARANY, N. R. et al. Functional capacity evaluation of patients with mucopolysaccharidosis. **Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine**, Amsterdam, v. 5, n. 1, p. 37–46, 2012.
- HARMATZ, P. et al. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant

human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. **Pediatrics**, Springfield, v. 115, n. 6, p. e681–689, june. 2005.

HARMATZ, P. et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. **The Journal of pediatrics**, St. Louis, v. 148, n. 4, p. 533–539, apr. 2006.

HARMATZ, P. et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: evaluation of long-term pulmonary function in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. **Journal of inherited metabolic disease**, Lancaster, v. 33, n. 1, p. 51–60, feb. 2010.

HARMATZ, P. et al. The Morquio A Clinical Assessment Program: baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. **Molecular Genetics and Metabolism**, Orlando, v. 109, n. 1, p. 54–61, may. 2013.

HASSAN, J. et al. Six-minute walk test in children with chronic conditions. **British Journal of Sports Medicine**, England, v. 44, n. 4, p. 270–274, mar. 2010.

HENDRIKSZ, C. J. et al. Burden of disease in patients with Morquio A syndrome: results from an international patient-reported outcomes survey. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, London, v. 9, n. 32, p. 2–8, mar. 2014.

IWAMA, A. M. et al. The six-minute walk test and body weight-walk distance product in healthy Brazilian subjects. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, São Paulo, v. 42, n. 11, p. 1080–1085, nov. 2009.

JOHN, Â. B.; DALCIN, P. DE T. R.; FAGONDES, S. C. **Avaliação do sono em pacientes com mucopolissacaridose tipo VI**. 2008.139 f. Dissertação (Mestrado em Pneumologia): Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

KAPANDJI, A. I. **Fisiologia articular, V.3: tronco e coluna vertebral**. [s.l.] Guanabara, Rio de Janeiro, 2000.

KATO, T. et al. Evaluation of ADL in patients with Hunter disease using FIM score. **Brain & Development**, Tokyo, v. 29, n. 5, p. 298–305, june. 2007.

KING, S. et al. Validity and reliability of the 6 minute walk in persons with fibromyalgia. **The Journal of Rheumatology**, Toronto, v. 26, n. 10, p. 2233–2237, oct. 1999.

KNUDSON, R. J. et al. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. **The American Review of Respiratory Disease**, Baltimore, v. 127, n. 6, p. 725–734, june. 1983.

KOEPPEN, B. **Berne e Levy Fisiologia**. [s.l.] Elsevier Brasil, 2011.

LEFF, A. R.; SCHUMACKER, P. T. **Fisiologia respiratória fundamentos e aplicações**. Rio de Janeiro: Interlivros, 1996.

LEN, C. et al. Crosscultural reliability of the childhood health assessment questionnaire. **The Journal of Rheumatology**, Toronto, v. 21, n. 12, p. 2349–2352, dec. 1994.

LIMA, M. P. **Curso básico reequilíbrio tóracoabdominal**, 2013. Disponível em: <www.rtaonline.com.br> Acesso em 10 de junho de 2013.

- LIN, S.-P. et al. Characterization of pulmonary function impairments in patients with mucopolysaccharidoses--changes with age and treatment. **Pediatric Pulmonology**, Philadelphia, v. 49, n. 3, p. 277–284, mar. 2014.
- LUDWIG, D. A. Use and misuse of p-values in designed and observational studies: guide for researchers and reviewers. **Aviation, Space, and Environmental Medicine**, Washington, v. 76, n. 7, p. 675–680, july. 2005.
- MACHADO, T. M. B. et al. Types of marriages, population structure and genetic disease. **Journal of Biosocial Science**, Cambridge, v. 45, n. 4, p. 461–470, july. 2013.
- MAHER, C. A.; WILLIAMS, M. T.; OLDS, T. S. The six-minute walk test for children with cerebral palsy. **International Journal of Rehabilitation Research. Internationale Zeitschrift Für Rehabilitationsforschung. Revue Internationale De Recherches De Réadaptation**, Rheinstetten, v. 31, n. 2, p. 185–188, june. 2008.
- MARUCHA, J. et al. Restricted joint range of motion in patients with MPS II: correlation with height, age and functional status. **Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)**, v. 101, n. 4, p. e183–188, apr. 2012.
- MCDONALD, A. et al. Clinical utility of endurance measures for evaluation of treatment in patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). **Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine**, Amsterdam, v. 3, n. 2, p. 119–127, 2010.
- MCGAVIN, C. R.; GUPTA, S. P.; MCHARDY, G. J. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. **British Medical Journal**, London, v. 1, n. 6013, p. 822–823, 3 apr. 1976.
- MEIKLE, P. J. et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 281, n. 3, p. 249–254, 20 jan. 1999.
- MEIORIN, S. et al. Validation of the childhood health assessment questionnaire in active juvenile systemic lupus erythematosus. **Arthritis and Rheumatism**, Atlanta, v. 59, n. 8, p. 1112–1119, 15 aug. 2008.
- MOGAYZEL, P. J.; MARCUS, C. L. Skeletal dysplasias and their effect on the respiratory system. **Paediatric Respiratory Reviews**, London, v. 2, n. 4, p. 365–371, dec. 2001.
- MORALES-BLANHIR, J. E. et al. Six-minute walk test: a valuable tool for assessing pulmonary impairment. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 37, n. 1, p. 110–117, feb. 2011.
- MORINI, S. R.; STEINER, C. E. **Caracterização do sistema musculoesquelético em indivíduos com mucopolissacaridose Tipo II**: alguns aspectos cinéticos e consequências funcionais. Dissertação (Mestrado em saúde da criança e do adolescente). Disponível em: <<http://www.bibliotecadigital.unicamp.br/document/?code=vtls000431620>>. Acesso em: 2 ago. 2014.
- MUENZER, J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 144, n. 5 (Suppl), p. S27–34, may 2004.
- MUENZER, J. et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). **Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics**, v. 8, n. 8, p. 465–473, aug. 2006.

- MUENZER, J. et al. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). **Molecular Genetics and Metabolism**, Orlando, v. 90, n. 3, p. 329–337, mar. 2007.
- MUENZER, J. et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. **Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics**, Baltimore, v. 13, n. 2, p. 95–101, feb. 2011.
- MUENZER, J.; WRAITH, J. E.; CLARKE, L. A. Mucopolysaccharidosis I: Management and Treatment Guidelines. **Pediatrics**, Springfield, v. 123, n. 1, p. 19–29, 1 jan. 2009.
- MUHLEBACH, M. S.; WOOTEN, W.; MUENZER, J. Respiratory manifestations in mucopolysaccharidoses. **Paediatric Respiratory Reviews**, London, v. 12, n. 2, p. 133–138, june. 2011.
- NEUFELD, E. F.; MUENZER, J. The mucopolysaccharidoses. In: **The metabolic and molecular bases of inherited disease**. McGraw-Hill, New York, p. 3421–3452, june. 2001.
- NOONAN, V.; DEAN, E. Submaximal exercise testing: clinical application and interpretation. **Physical Therapy**, Albany, v. 80, n. 8, p. 782–807, ago. 2000.
- NUBILA, H. B. V. D. An introduction to the international classification of functioning, disability and health. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, v. 35, n. 121, p. 122–123, june. 2010.
- OKURO, R. T.; SCHIVINSKI, C. I. S. Six-minute walk test in pediatrics: the relationship between performance and anthropometric parameters. **Fisioterapia em Movimento**, v. 26, n. 1, p. 219–228, mar. 2013.
- ORGANIZATION, W. H. International classification of impairments, disabilities, and handicaps : a manual of classification relating to the consequences of disease, published in accordance with resolution WHA29.35 of the Twenty-ninth World Health Assembly, May 1976. 1980.
- O’SULLIVAN, S. B.; SCHMITZ, T. J. **Fisioterapia: avaliação e tratamento**. Manole, 2004, São Paulo.
- POUPETOVÁ, H. et al. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, Lancaster, v. 33, n. 4, p. 387–396, aug. 2010.
- PRESTO, B.; Damázio, L. **Fisioterapia Respiratória**. Elsevier Brasil, 2009, Rio de Janeiro.
- PRIESNITZ, C. V. et al. Reference values for the 6-min walk test in healthy children aged 6–12 years. **Pediatric Pulmonology**, Philadelphia, v. 44, n. 12, p. 1174–1179, dec. 2009.
- RALUY-CALLADO, M. et al. The impact of Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II) on health-related quality of life. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, London, v. 8, n. 1, p. 101, 10 july. 2013.
- R DEVELOPMENT CORE TEAM. **{R: A language and environment for statistical computing}**. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2009.
- RIES, J. D. et al. Test-retest reliability and minimal detectable change scores for the timed “up & go” test, the six-minute walk test, and gait speed in people with Alzheimer disease. **Physical Therapy**, Albany, v. 89, n. 6, p. 569–579, june. 2009.
- RODRIGUES, J. C. et al. Provas de função pulmonar em crianças e adolescentes. **J. Pneumol**, v. 28, n. 3, p. 207–221, 2002.

- RODRIGUEZ, M. E. et al. Skeletal Dysplasias: Evaluation with Impulse Oscillometry and Thoracoabdominal Motion Analysis. **Pediatric Pulmonology**, Philadelphia, v. 45, n. 7, p. 679–686, july. 2010.
- SACCONI, P. et al. Sensory-motor behavioral characterization of an animal model of Maroteaux-Lamy syndrome (or Mucopolysaccharidosis VI). **Scientific Reports**, London, v. 4, 10 jan. 2014.
- SIMMONS, M. A. et al. Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, Amsterdam, v. 69, n. 5, p. 589–595, may 2005.
- SINGH, G. et al. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, Atlanta, v. 37, n. 12, p. 1761–1769, dec. 1994.
- SOUZA-FERNANDES, A. B.; PELOSI, P.; ROCCO, P. R. M. Bench-to-bedside review: the role of glycosaminoglycans in respiratory disease. **Critical Care (London, England)**, v. 10, n. 6, p. 237, 2006.
- Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 152, n. 3, p. 1107–1136, set. 1995.
- STEVEN SIMS, H.; KEMPINERS, J. J. Special airway concerns in patients with mucopolysaccharidoses. **Respiratory Medicine**, London, v. 101, n. 8, p. 1779–1782, aug. 2007.
- SWIEDLER, S. J. et al. Threshold effect of urinary glycosaminoglycans and the walk test as indicators of disease progression in a survey of subjects with Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). **American Journal of Medical Genetics. Part A**, Hoboken, v. 134A, n. 2, p. 144–150, 15 apr. 2005.
- TISIOLOGIA, S. B. DE P. E. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. [s.l.] Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2002.
- VACHA-HAASE, T. Statistical Significance should not be Considered one of Life's Guarantees: Effect Sizes are Needed. **Educational and Psychological Measurement**, v. 61, n. 2, p. 219–224, 4 jan. 2001.
- VIEIRA, T. et al. Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis? **American journal of medical genetics. Part A**, Hoboken, v. 146A, n. 13, p. 1741–1747, 1 july. 2008.
- VIEIRA, T. A.; GIUGLIANI, R.; SCHWARTZ, I. **História natural das mucopolissacaridoses: uma investigação da trajetória dos pacientes desde o nascimento até o diagnóstico**. 2007. 101f. Dissertação (Mestrado Ciências Médicas): Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.
- WEST, J. B. **Fisiologia respiratória moderna**. [s.l.] Manole, 1996.
- WEST, J. B. **Fisiologia respiratória**. [s.l.] Manole, 2002.
- WOOD, M. et al. Changes in gait pattern as assessed by the GAITRite™ walkway system in MPS II patients undergoing enzyme replacement therapy. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, Lancaster, v. 32 Suppl 1, p. S127–135, dec. 2009.
- WOOTEN, W. I. et al. Relationship of sleep to pulmonary function in mucopolysaccharidosis II. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 162, n. 6, p. 1210–1215, june. 2013.

WRAITH, J. E. et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). **The Journal of pediatrics**, St. Louis, v. 144, n. 5, p. 581–588, maio 2004.

WRAITH, J. E. et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. **European Journal of Pediatrics**, Berlin, v. 167, n. 3, p. 267–277, mar. 2008.

YEUNG, A. H. et al. Airway management in children with mucopolysaccharidoses. **Archives of otolaryngology--head & neck surgery**, Chicago, v. 135, n. 1, p. 73–79, jan. 2009.

APÊNDICE I: Ficha de coleta de dados



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
 INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – ICS
 Programa de Pós graduação de Processos Interativos de
 Órgãos e Sistemas

**FICHA DE COLETA DE DADOS**INFORMAÇÕES GERAIS:

Nome: _____ Data avaliação _____

Nome dos responsáveis: _____

Idade _____ Sexo F M Naturalidade: _____ Prontuário: _____

Peso _____ Altura _____ Data nascimento: _____

Tipo de MPS: _____ Idade do diagnóstico: _____ Telefone: _____

Idade do 1º sintoma respiratório: _____ Qual o primeiro sintoma? _____

Terapia de reposição enzimática : SIM NÃO Quanto tempo? _____Deformidade torácica: SIM NÃO Qual? _____Comprometimento osteomioarticular: SIM NÃO Qual? _____

Medicações em uso _____

Internações prévias? Motivos e quantas? _____

Acompanhamento fisioterapêutico: SIM NÃO/ Quanto tempo: _____Equipamentos de uso crônico:- Auxiliares de marcha SIM NÃO / Qual? _____Traqueostomia SIM NÃOOxigenioterapia domiciliar SIM NÃOESPIROMETRIA:

Data: ____/____/____

CVF PREVISTO _____ CVF PRÉ ATUAL _____

CVF % PREDITO _____

VEF1 PREVISTO _____ VEFE1 PRÉ ATUAL _____

VEF1 % PREDITO _____

VEF1/CVF PREVISTO _____ VEF1/CVF PRÉ ATUAL _____ VEF1/CVF

%PREVISTO _____

FEF (25-75%) PREVISTO _____ FEF (25-75%) PRÉ ATUAL _____

FEF (25-75%) %PREVISTO _____

LAUDO: NORMAL DVO DVRTESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS

| | FC | SpO2 (%) | PA | FR | Distância percorrida |
|---------|----|----------|----|----|----------------------|
| Repouso | | | | | ----- |
| 0-1' | | | | | |
| 1-2' | | | | | |
| 2-3' | | | | | |
| 3-4' | | | | | |
| 4-5' | | | | | |
| 5-6' | | | | | |

Data: ___/___/___

Distância percorrida _____ metros

Observações: _____

APÊNDICE II: Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e termo de assentimento livre e esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – ICS
Programa de Pós graduação de Processos Interativos de
Órgãos e Sistemas



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Estudo: Perfil ventilatório e capacidade funcional de pacientes com mucopolissacaridoses (MPS)

Pesquisador Responsável: Juliana Leal de Oliveira

O (A) Senhor (a) e/ou seu filho (a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa. Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que o (a) senhor (a) não consiga entender, converse com o pesquisador responsável pelo estudo ou com um membro da equipe desta pesquisa para esclarecê-los.

A proposta deste termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) é explicar tudo sobre o estudo e solicitar a sua permissão para participar do mesmo.

OBSERVAÇÃO: Caso o paciente não tenha condições de ler e/ou compreender este TCLE, o mesmo poderá ser assinado e datado por um membro da família ou responsável legal pelo paciente.

Objetivo do Estudo

Os objetivos do estudo são: Caracterizar o perfil ventilatório funcional e a capacidade funcional de pacientes com MPS como objetivo principal e os objetivos específicos são: Descrever as características gerais dos pacientes; caracterizar os parâmetros da função pulmonar e a frequência e tipo dos distúrbios ventilatórios; verificar a correlação entre a função pulmonar e a idade; descrever a distância percorrida no teste de caminhada (DT6M); identificar a pontuação final obtida nos questionários funcionais e os valores obtidos nos domínios deste questionário

Duração do Estudo

A duração total do estudo é de dois anos.

A sua participação no estudo será de aproximadamente dois anos.

Descrição do Estudo

Participação do estudo aproximadamente 25 indivíduos.

Este estudo será realizado no Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES/UFBA)

O (a) Senhor (a) ou seu filho (a) foi escolhido (a) a participar do estudo porque tem idade superior a 6 anos, colaboração, capacidade de deambulação.

Procedimento do Estudo

Após entender e concordar em participar, serão realizados:

Será realizada uma avaliação inicial, na qual serão obtidos informações como: diagnóstico da doença, tempo de diagnóstico, realização de terapia de reposição enzimática (TRE) e tempo de TER;

Teste de caminhada de seis minutos: O senhor (a) (ou seu filho/a) realizará o teste caminhando durante 6 minutos, a distância percorrida será registrada e usada para ajudar a avaliar o seu nível de função (seu filho/a). Antes e logo após a realização desse teste, o seu (seu filho/a) pulso, a quantidade de oxigênio de seu sangue, o a sensação de cansaço serão medidos e registrados. Durante a realização do teste o senhor (a) (ou seu filho/a) pode apresentar cansaço, respirar um pouco mais profundo e rápido, mas isto é normal devido ao esforço, melhorando esses sintomas no final do teste;

Preencher o questionário funcional;

A função pulmonar será obtida através de um exame específico, a espirometria, que avalia a capacidade do seu pulmão (ou do seu filho/a), este exame é realizado por um técnico com experiência e para realizar o exame é necessário respirar profundamente e soltar forte todo o ar através de um bocal com e com nariz ocluído. Este exame já é realizado regularmente como rotina nesses pacientes no serviço de genética médica e não indica riscos à saúde do paciente.

Os resultados das avaliações serão fornecidos de forma impressa posteriormente ao término da pesquisa aos participantes do estudo e serão explicados cada item pelo pesquisador principal. O exame da função pulmonar, espirometria, será entregue aos pacientes logo após a sua realização.

Riscos Potenciais, Efeitos Colaterais e Desconforto

Durante o teste você ou seu filho pode apresentar cansaço, e caso não consiga continuar o teste, este pode ser interrompido imediatamente até que seja possível dar continuidade do mesmo e a todo momento os sinais vitais (frequência respiratória, frequência cardíaca, pressão arterial e quantidade de oxigenação no sangue) serão monitorados e você e/ou seu filho será assistido por um profissional qualificado.

Benefícios para o participante

A avaliação da capacidade funcional e da função respiratória são importantes, visto que devido a MPS ser uma doença rara, há poucos dados sobre essa interação na literatura, além de favorecer o norteamto do plano de tratamento da equipe multiprofissional e ressaltar a importância de um programa de reabilitação para os pacientes com MPS.

Compensação

Você não receberá nenhuma compensação para participar desta pesquisa e também não terá nenhuma despesa adicional.

Participação Voluntária/Desistência do Estudo

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária, ou seja, você somente participa se quiser. A não participação no estudo não implicará em nenhuma alteração no seu acompanhamento médico tão pouco alterará a relação da equipe médica com o mesmo. Após assinar o consentimento, você terá total liberdade de retirá-lo a qualquer momento e deixar de participar do estudo se assim o desejar, sem quaisquer prejuízos à continuidade do tratamento e acompanhamento na instituição.

Novas Informações

Quaisquer novas informações que possam afetar a sua segurança ou influenciar na sua decisão de continuar a participação no estudo serão fornecidas a você por escrito. Se você decidir continuar nesse estudo, terá que assinar um novo (revisado) Termo de Consentimento informado para documentar seu conhecimento sobre novas informações.

Em Caso de Danos Relacionados à Pesquisa

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos

neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Utilização de Registros Médicos e Confidencialidade

Todas as informações colhidas e os resultados dos testes serão analisados em caráter estritamente científico, mantendo-se a confidencialidade (segredo) do paciente a todo o momento, ou seja, em nenhum momento os dados que o identifique serão divulgados, a menos que seja exigido por lei.

Os registros médicos que trazem a sua identificação e esse termo de consentimento assinado poderão ser inspecionados por agências reguladoras e pelo CEP.

Os resultados desta pesquisa poderão ser apresentados em reuniões ou publicações, contudo, sua identidade não será revelada nessas apresentações.

Quem Devo Entrar em Contato em Caso de Dúvida

Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os responsáveis pelo estudo nesta instituição são Juliana Leal de Oliveira e Carlos Maurício Cardeal Mendes que poderão ser encontrados no programa de pós-graduação de processos interativos de órgãos e sistemas da Universidade federal da Bahia, podendo entrar em contato com a pesquisadora principal pelo telefone (71)8844-2554

Declaração de Consentimento

Concordo em participar do estudo intitulado “Perfil ventilatório e capacidade funcional de pacientes com Mucopolissacaridoses (MPS)”

Li e entendi o documento de consentimento e o objetivo do estudo, bem como seus possíveis benefícios e riscos. Tive oportunidade de perguntar sobre o estudo e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Entendo que estou livre para decidir não participar desta pesquisa. Entendo que ao assinar este documento, não estou abdicando de nenhum de meus direitos legais. Eu autorizo a utilização dos meus registros médicos (prontuário médico) pelo pesquisador, autoridades regulatórias e pelo Comitê de ética em Pesquisa (CEP) da instituição.

Nome do Sujeito de Pesquisa Letra de Forma ou à Máquina

Data

| | |
|--|------|
| Assinatura do Sujeito de Pesquisa | |
| Nome do Representante Legal do Sujeito de Pesquisa Letra de Forma ou à Máquina (quando aplicável) | Data |
| Assinatura do Representante Legal do Sujeito de Pesquisa (quando aplicável) | |
| Nome da pessoa obtendo o Consentimento | Data |
| Assinatura da Pessoa Obtendo o Consentimento | |
| Nome do Pesquisador Principal | Data |
| Assinatura e Carimbo do Pesquisador Principal | |



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – ICS
Programa de Pós graduação de Processos Interativos de
Órgãos e Sistemas



TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Estudo: Perfil ventilatório e capacidade funcional de pacientes com mucopolissacaridoses (MPS)

Pesquisador Responsável: Juliana Leal de Oliveira

O assentimento significa que você concorda em fazer parte de um grupo de adolescentes, da sua faixa de idade, para participar de uma pesquisa. Serão respeitados seus direitos e você receberá todas as informações por mais simples que possam parecer.

Pode ser que este documento denominado TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO contenha palavras que você não entenda. Por favor, peça ao responsável pela pesquisa ou à equipe do estudo para explicar qualquer palavra ou informação que você não entenda claramente.

A pesquisa intitulada “Perfil ventilatório e capacidade funcional em pacientes com mucopolissacaridose (MPS)” será realizada no ambulatório de Genética Médica do Hospital Universitário Professor Edgar Santos, Salvador-BA que tem como objetivo principal descrever o perfil ventilatório e a capacidade funcional de pacientes com mucopolissacaridoses (MPS) visto que existem poucos dados sobre esses aspectos na literatura e tem como benefício auxiliar no melhor monitoramento da saúde destes pacientes, na melhoria dos seus tratamentos e possíveis intervenções precoces.

A função pulmonar é obtida através de um exame específico, a espirometria, respectivamente, que já é realizado regularmente como rotina nesses pacientes no serviço de genética médica e não indica riscos à saúde do paciente.

O teste de caminhada de seis minutos é amplamente utilizado em crianças e adolescentes que apresentam problemas nos pulmões, e também já vem sendo utilizado em crianças e adolescentes com MPS. O teste avalia a capacidade submáxima (exercícios de intensidade moderada, como andar apressado), onde medimos através da distância que é percorrida neste tempo de seis minutos. Todos os pacientes do estudo passarão pelos mesmos procedimentos, não havendo diferenciação entre os pacientes. Durante o teste você ou seu filho pode apresentar cansaço, e caso não consiga continuar o teste, este pode ser

interrompido imediatamente até que seja possível dar continuidade do mesmo e a todo momento os sinais vitais (frequência respiratória, frequência cardíaca, pressão arterial e quantidade de oxigenação no sangue) serão monitorados e você e/ou seu filho será assistido por um profissional qualificado.

Será aplicado um questionário para os pais e pacientes sobre questionamentos envolvendo questões físicas (atividades do dia a dia) que deverão ser completamente preenchidos. Antes do preenchimento do questionário, este será devidamente explicado pela pesquisadora principal.

Antes de autorizar a sua participação neste Projeto de Pesquisa é necessário que o você leia atentamente e compreenda as explicações sobre os procedimentos, benefícios, riscos e desconfortos da pesquisa.

Caso aceite participar, irá submeter-se aos seguintes procedimentos:

- 1) Será realizada uma avaliação inicial, na qual serão obtidos dados como: diagnóstico da doença, tempo de diagnóstico, realização de terapia de reposição enzimática (TRE) e tempo de TRE.
- 2) Teste de caminhada de seis minutos: Você realizará o teste caminhando durante 6 minutos, a distância percorrida será registrada e usada para ajudar a avaliar o seu nível de função. Antes e logo após a realização desse teste, o seu pulso, a quantidade de oxigênio de seu sangue, o a sensação de cansaço serão medidos e registrados. Durante a realização do teste você pode apresentar cansaço, respirar um pouco mais profundo e rápido, mas isto é normal devido ao esforço, melhorando esses sintomas no final do teste.
- 3) Preencher o questionário funcional.

Além dessas explicações você tem o direito de perguntar, se tiver qualquer dúvida, à pesquisadora.

O paciente ficará livre para desistir de seu consentimento, mesmo tendo sido autorizado a participar do estudo por seu responsável, pois a pesquisa só será realizada perante a concordância do seu responsável e do paciente, podendo este, deixar de participar das atividades proposta em qualquer momento do estudo, tendo sua dignidade respeitada. Se isso ocorrer, o paciente continua sua rotina normal no ambulatório, não sendo prejudicado por isso.

A pesquisa não revelará a sua identidade, onde as informações obtidas servirão para trabalho científico e terão caráter confidencial.

Você e seu responsável assumem o compromisso de fornecer informações verdadeiras

e atualizadas e também autorizam a realização dos procedimentos necessários para realização da pesquisa citados anteriormente, ficando ciente de que a pesquisa não trará prejuízos ou riscos. Você e seu responsável não gastarão e nem receberão nenhum valor em dinheiro para participar do estudo.

Pelo presente termo de consentimento, declaro ter sido informada de forma clara e detalhada sobre os objetivos e a justificativa dos procedimentos, dos riscos ou eventual desconforto e benefícios do presente projeto de pesquisa, todos citados acima. Assim sendo, autorizo a minha participação neste projeto de pesquisa.

| | | |
|---------------------|------------|------|
| NOME DO ADOLESCENTE | ASSINATURA | DATA |
|---------------------|------------|------|

| | | |
|----------------------|------------|------|
| NOME DO INVESTIGADOR | ASSINATURA | DATA |
|----------------------|------------|------|

(Pesquisador Responsável: Juliana Leal de Oliveira/ tel: 71-8844-2554)

PESQUISADORA: JULIANA LEAL DE OLIVEIRA

ENDEREÇO: Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas; Instituto de Ciências da Saúde Av. Reitor Miguel Calmon s/n - Vale do Canela

SALVADOR (BA) - CEP: 40110100

FONE: (71) 3283-8959/ E-MAIL: JLEALFISIO@YAHOO.COM.BR

ANEXO I: Questionários

CHILDHOOD HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (CHAQ)

Nesta seção estamos interessados em avaliar como a doença do seu filho(a) afeta as suas atividades diárias. Nas questões seguintes, por favor marque a resposta que melhor descreve as atividades habituais do seu filho(a) **DURANTE A SEMANA PASSADA**. ASSINALE SÓ AQUELAS DIFICULDADES OU LIMITAÇÕES QUE SÃO DEVIDAS À DOENÇA.

| VOCÊ É CAPAZ DE: | NÍVEL DE DIFICULDADE | | | | NÃO APLICÁVEL |
|---|--------------------------|------------------------|-----------------------|------------------|---------------|
| | SEM QUALQUER DIFICULDADE | COM ALGUMA DIFICULDADE | COM MUITA DIFICULDADE | INCAPAZ DE FAZER | |
| Vestir-se e cuidados pessoais: | | | | | |
| 1. Amarrar os sapatos/ abotoar roupas? | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| 2. Lavar cabelos? | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| 3. Retirar as meias? | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| 4. Cortar as unhas? | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| Levantar-se: | | | | | |
| 3. Levantar-se ereto de cadeira uma cadeira baixa ou chão? | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| 4. Deitar/ levantar da cama ou berço? | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| Alimentar-se: | | | | | |
| 5. Cortar um pedaço de carne? | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| 6. Levar uma xícara ou copo até a boca? | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| 7. Abrir uma caixa nova de cereais? | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| Andar: | | | | | |
| 8. Caminhar em lugares planos? | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| 9. Subir cinco degraus? | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| Realizar Higiene Pessoal: | | | | | |
| 10. Lavar o corpo e secá-lo após o banho? | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| 11. Tomar banho de banheira (entrar e sair)? | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| 12. Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário ou de um pinico? | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| 13. Escovar os dentes? | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| 14. Pentear/escovar o cabelo? | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| Alcançar Objetos: | | | | | |
| 15. Levantar os braços e pegar um objeto pesado como um jogo grande ou livros posicionados pouco acima da cabeça? | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| 16. Curvar-se para pegar suas roupas | 0 | 1 | 2 | 3 | |

| | | | | | |
|--|---|---|---|---|--|
| ou um pedaço de papel no chão? | | | | | |
| 17. Vestir uma camisa por cima da cabeça? | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| 18. Virar a cabeça e olhar sobre o ombro? | | | | | |
| Preensão: | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| 19. Escrever ou desenhar com uma caneta ou um lápis? | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| 20. Abrir as portas do carro? | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| 21. Abrir tampas de rosca de potes já abertos antes? | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| 22. Abrir e fechar torneiras? | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| 23. Abrir portas quando tem que virar a maçaneta? | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| Atividades gerais: | | | | | |
| 24. Levar recados e fazer compras nas redondezas onde mora? | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| 25. Entrar e sair de um carro, carro de brinquedo ou ônibus escolar? | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| 26. Andar de bicicleta ou triciclo? | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| 27. Ajudar em tarefas caseiras (lavar pratos, retirar lixo, aspirar, limpar quintal, fazer a cama, limpar o quarto)? | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| 28. Correr e brincar? | 0 | 1 | 2 | 3 | |

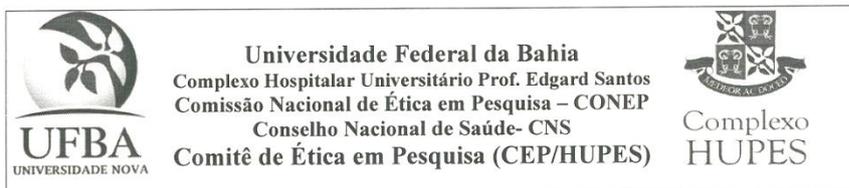
HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (HAQ)

Nesta seção estamos interessados em avaliar como a sua doença afeta as suas atividades diárias. Nas questões seguintes, por favor marque a resposta que melhor descreve as suas atividades **DURANTE A SEMANA PASSADA**. **ASSINALE SÓ AQUELAS DIFICULDADES OU LIMITAÇÕES QUE SÃO DEVIDAS À DOENÇA.**

| VOCÊ É CAPAZ DE: | NÍVEL DE DIFICULDADE | | | INCAPAZ DE FAZER |
|--|--------------------------|------------------------|-----------------------|------------------|
| | SEM QUALQUER DIFICULDADE | COM ALGUMA DIFICULDADE | COM MUITA DIFICULDADE | |
| Vestir-se e cuidados pessoais: | | | | |
| 1. Amarrar os sapatos/ abotoar roupas | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 2. Lavar cabelos | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Levantar-se: | | | | |
| 3. Levantar-se ereto de cadeira reta | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 4. Deitar/ levantar da cama | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Alimentar-se: | | | | |
| 5. Cortar um pedaço de carne | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 6. Levar à boca copo/ xícara cheio | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 7. Abrir um saco de leite comum | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Andar: | | | | |
| 8. Subir 5 degraus | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 9. Caminhar em lugares planos | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Realizar Higiene Pessoal: | | | | |
| 10. Sentar e levantar do vaso sanitário | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 11. Lavar e secar seu corpo após banho | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 12. Tomar banho de chuveiro | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Alcançar Objetos: | | | | |
| 13. Levantar objeto de 2,5 kg acima cabeça | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 14. Curvar-se ao chão | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Preensão: | | | | |
| 15. Segura-se em pé em ônibus ou metrô | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 16. Abrir potes previamente abertos | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 17. Abrir e fechar torneiras | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Atividades gerais: | | | | |
| 18. Fazer compras perto de casa | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 19. Entrar e sair de um ônibus | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 20. Usar vassoura ou rodo | 0 | 1 | 2 | 3 |

ANEXO II: Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER ADENDO CEP/HUPES Nº 115/2011

O Pesquisador Responsável, **Palmireno Pinheiro Ferreira**, encaminhou ao Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo HUPES o adendo do projeto de pesquisa intitulado “**Capacidade funcional em pacientes com mucopolissacaridose (MPS), alterações ventilatórias, do sono e tolerância ao esforço**”, que foi protocolado sob nº 115/2011, avaliado e aprovado em parecer datado de 09 de fevereiro de 2012.

O referido adendo solicita:

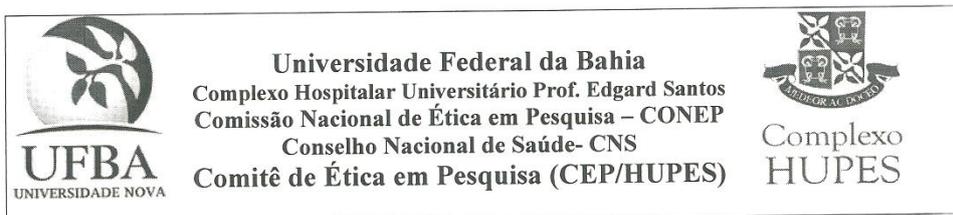
- A substituição do Pesquisador responsável para o Prof. Dr. Carlos Maurício Cardeal Mendes;
- Modificação do objetivo principal para: estudar a associação entre o perfil ventilatório funcional, o perfil polissonográfico e a tolerância ao esforço com a qualidade de vida;
- Inclusão de itens que serão realizados para avaliação dos pacientes: Avaliação pela cirtometria, força muscular respiratória e o questionário de qualidade de vida Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0).

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d);

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito

Comitê de Ética em Pesquisa- CEP/HUPES
Rua Augusto Viana, s/n - Canela – Salvador – Bahia CEP: 40.110-060
Tel.: (71) 3283-8043 FAX: (71) 3283-8141
E-mail: cep.hupes@gmail.com

9

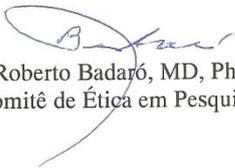


participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata;

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

O CEP/HUPES Avaliou E Aprovou As Solicitações Do Adendo Em:

11 / 01 / 2013


Prof. Dr. Roberto Badaró, MD, PhD
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa/HUPES

Comitê de Ética em Pesquisa- CEP/HUPES
Rua Augusto Viana, s/n - Canela – Salvador – Bahia CEP: 40.110-060
Tel.: (71) 3283-8043 FAX: (71) 3283-8141
E-mail: cep.hupes@gmail.com

comprometimento ventilatorio restritivo.

2

Endereço: Miguel Calmon
Bairro: Vale do Canela
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3283-8951

CEP: 40.110-902

E-mail: cep.ics@outlook.com

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE - UFBA

Continuação do Parecer: 801.670

Há também fatores extrínsecos que podem afetar a função pulmonar, como anormalidades esqueléticas do tórax e hepatoesplenomegalia que prejudica a mobilidade diafragmática. Dentre outras alterações, encontram-se também a presença de secreção nasal viscosa e recorrente que favorece o surgimento de eventos obstrutivos e infecções respiratórias frequentes. As manifestações clínicas encontradas nesses pacientes com MPS causam diversas limitações nas atividades cotidianas, e por se tratar de uma doença crônica com perda contínua de suas funções orgânicas e biológicas, estas podem levar ao surgimento de incapacidade funcional. A capacidade funcional é definida como sendo a possibilidade em realizar as atividades de vida diária de forma independente, e resulta da interação entre saúde física, mental, suporte familiar e econômico. A presença de limitação funcional dificulta na realização de tarefas e determina a necessidade de auxílio, sendo este por um cuidador ou por equipamentos auxiliares. Raluy-Callado et al., 2013, citou em seu estudo que a função física e a capacidade em realizar atividades de vida diária foram as áreas mais comprometidas em pacientes com MPS do tipo II8. A correlação entre o comprometimento da capacidade funcional e a gravidade da doença tem sido abordada principalmente por instrumentos validados com objetivo de avaliar a funcionalidade das tarefas da vida diária bem como a qualidade de vida. A endurance tem sido utilizada para avaliar a capacidade funcional de indivíduos com doenças multissistêmicas, ela mensura o nível de esforço necessário para a performance de uma atividade. As alterações encontradas na resistência são bons indicadores das mudanças da condição dos principais sistemas envolvidos na atividade, o sistema cardiopulmonar e musculoesquelético, e testes de caminhada têm sido utilizados com essa finalidade. Uma maior independência mesmo que com pequenas mudanças nesses testes, representam uma melhora na qualidade de vida, as quais são importantes para o tratamento de pacientes com doenças crônicas. Diante do que foi exposto, a fisiopatologia da doença decorre do acúmulo de GAG no tecido conjuntivo que caracteriza o surgimento de manifestações clínicas diversas, sendo o envolvimento respiratório progressivo, que pode resultar em morbidade e mortalidade na primeira infância. A

Endereço: Miguel Calmon**Bairro:** Vale do Canela**UF:** BA**Município:** SALVADOR**Telefone:** (71)3283-8951**CEP:** 40.110-902**E-mail:** cep.ics@outlook.com

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE - UFBA

Continuação do Parecer: 801.670

avaliação da capacidade funcional e da função respiratória são importantes, visto que devido a MPS ser uma doença rara, há poucos dados sobre essa interação na literatura, além de favorecer o norteamento do plano de tratamento da equipe multiprofissional e ressaltar a importância de um programa de reabilitação para os pacientes com MPS. Trata-se de um estudo de corte seccional que será realizado em pacientes com diagnóstico de MPS, de ambos os sexos, acompanhados ambulatorialmente no serviço de genética médica do Hospital Universitário Professor Edgar Santos - UFBA em Salvador-Bahia, que cujos pais e/ou responsáveis deverão assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). A coleta de dados será realizada através de fonte primária por dados obtidos no período compreendido entre outubro/2014 a dezembro/2014. Dentre as variáveis demográficas e clínicas de interesse, inclui-se: naturalidade, sexo, idade, peso, altura, tipo de MPS, realização ou não de terapia de

As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças hereditárias caracterizadas pelo acúmulo intralissossômico de glicosaminoglicanos (GAG), secundário a deficiência na atividade de uma enzima lisossômica envolvida na degradação dessas moléculas. Portanto, este acúmulo anormal de GAG compromete a função molecular e orgânica celular, levando a um grande número de manifestações clínicas as quais são progressivas e afetam múltiplos órgãos, principalmente a córnea, a pele, o fígado, o baço, o cérebro, as meninges, sistema musculoesquelético, cardíaco e respiratório. Dentre os fatores que estariam relacionados ao comprometimento respiratório, estão a presença de macroglossia e alterações mandibulares o que aumenta o risco de obstruções nas vias aéreas e surgimento da apnéia obstrutiva do sono (AOS). Pode ocorrer depósito de GAG na parede da traquéia, levando ao estreitamento da mesma, prejudicando a função respiratória³. O depósito de GAG também pode estar presente no parênquima pulmonar e levar a uma doença intersticial crônica que resultará em algum grau de comprometimento ventilatório restritivo.

Há também fatores extrínsecos que podem afetar a função pulmonar, como anormalidades esqueléticas do tórax e hepatoesplenomegalia que prejudica a mobilidade diafragmática. Dentre outras alterações, encontram-se também a presença de secreção nasal viscosa e recorrente que favorece o surgimento de eventos obstrutivos e infecções respiratórias frequentes. As manifestações clínicas encontradas nesses pacientes com MPS causam diversas limitações nas atividades cotidianas, e por se tratar de uma doença crônica com perda contínua de suas funções orgânicas e biológicas, estas podem levar ao surgimento de incapacidade funcional. A capacidade funcional é

Endereço: Miguel Calmon
Bairro: Vale do Canela
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-8951

CEP: 40.110-902

E-mail: cep.ics@outlook.com

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE - UFBA**

Continuação do Parecer: 801.670

polissonografia e o Índice de apnéia-hipopnéia (IAH); Distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6M); Pontuação do questionário de avaliação de saúde (Childhood Health Assessment Questionnaire- CHAQ; Health Assessment Questionnaire -HAQ). Os dados obtidos por fonte primária serão coletados de pacientes admitidos no referido ambulatório no período de coleta estabelecido, que incluem a função pulmonar pela espirometria, DTC6M e aplicação do questionário de avaliação de saúde. A polissonografia será obtida diretamente com o paciente através do exame trazido no momento da avaliação.

Critério de Inclusão:

Os critérios de inclusão serão: idade superior a 6 anos, colaboração, capacidade de deambulação. Uma vez que o plano amostral será não probabilístico (amostra de conveniência/propositiva), não serão calculadas estatísticas inferenciais (teste de hipótese ou intervalo de confiança) devido a estimativa inadequada do erro padrão em tal circunstância. Entretanto, serão calculadas apenas as estatísticas descritivas (proporções, medidas de tendência central e dispersão) adequadas ao nível de mensuração das variáveis do estudo. A correlação de spearman será usada para avaliar a correlação entre a CVF e a idade. As análises serão realizadas no pacote estatístico R, e os dados serão analisados no Epidata.

Objetivo da Pesquisa:

Caracterizar o perfil ventilatório funcional e a capacidade funcional de pacientes com MPS. Descrever as características gerais dos pacientes. Caracterizar os parâmetros da função pulmonar e a frequência e tipo dos distúrbios ventilatórios; Verificar a correlação entre a função pulmonar e a idade; Descrever a distância percorrida no teste de caminhada (DT6M); Identificar a pontuação final obtida nos questionários Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) e no Health Assessment Questionnaire (HAQ) e os valores obtidos nos domínios deste questionário

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos para os pacientes, mas, devendo ser enfatizado a manutenção do sigilo e da

Endereço: Miguel Calmon**Bairro:** Vale do Canela**UF:** BA**Município:** SALVADOR**Telefone:** (71)3283-8951**CEP:** 40.110-902**E-mail:** cep.ics@outlook.com

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE - UFBA



Continuação do Parecer: 801.670

possibilidade de que a qualquer momento o sujeito queira se desvincular da pesquisa. Benefícios: A avaliação da capacidade funcional e da função respiratória são importantes, visto que devido a MPS ser uma doença rara, há poucos dados sobre essa interação na literatura, além de favorecer o norteamiento do plano de tratamento da equipe multiprofissional e ressaltar a importância de um programa de reabilitação para os pacientes com MPS.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Importante aspectos buscados e que serão avaliados nos sujeitos com comprometimento na sua qualidade de vida haja vista as necessidades funcionais dos mesmos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos são inteiramente satisfatórios.

Recomendações:

Não as tenho, desejando pleno sucesso a pesquisadora e aos sujeitos da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado sem pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12 em substituição à Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d). O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata. O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido

Endereço: Miguel Calmon
Bairro: Vale do Canela
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-8951

CEP: 40.110-902

E-mail: cep.ics@outlook.com

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE - UFBA



Continuação do Parecer: 801.670

(mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA junto com seu posicionamento. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em 23/03/2015 e ao término do estudo. Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

SALVADOR, 23 de Setembro de 2014

Assinado por:
Roberto Paulo Correia de Araújo
(Coordenador)

Endereço: Miguel Calmon
Bairro: Vale do Canela
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3283-8951

CEP: 40.110-902

E-mail: cep.ics@outlook.com

Instituto de Ciências da Saúde
Programa de Pós Graduação
Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas
Avenida Reitor Miguel Calmon s/n - Vale do Canela, CEP: 40110-100
Salvador, Bahia, Brasil



<http://www.ppgorgsistem.ics.ufba.br>