

E

**ESPECIALISTAS
DEBATEM ABORDAGENS
DE DIAGNÓSTICO
E TERAPÊUTICA DAS
MUCOPOLISSACARIDOSES**



Por ocasião do 10.º Simpósio Internacional da Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas (SPDM), que decorreu nos dias 20 e 21 de março, no hotel Quinta da Marinha, em Cascais, a Biomarin apoiou a realização de um simpósio especificamente

dedicado à avaliação da função respiratória e anestesia em doentes com mucopolissacaridoses (MPS). Este evento, que decorreu no dia 22 de março, contou com a participação de um painel de especialistas nacionais e internacionais nesta área.



PROF.ª DOUTORA MARTA DRUMMOND

Pneumologista do Centro Hospitalar de São João, Porto

Foi com sala cheia e com uma plateia atenta que a Prof.ª Doutora Isabel Tavares Almeida, presidente da Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas (SPDM), e o Dr. Paul Hartz, pediatra no Oakland *Children's Hospital & Research Center*, na Califórnia, deram início a uma reunião subordinada ao tema “Função respiratória e anestesia em doentes com MPS (mucopolissacaridoses)”. O evento, que decorreu ao longo do dia 22 de março, contou com a participação de vários peritos nacionais e internacionais, que partilharam as suas experiências.

Na primeira parte do programa, e após a apresentação em que a Dr.ª Ana Saianda abordou em detalhe a fisiologia das vias aéreas superiores, coube à Prof.ª Doutora Marta Drummond especificar os aspetos relacionados com a função respiratória e a fisiopatologia das MPS. A pneumologista no Centro Hospitalar de São João, no Porto, começou por referir, nesta sessão moderada pela Dr.ª Paula Garcia e Dr. Pedro Modéjar, que “a MPS corresponde a um conjunto de patologias metabólicas de armazenamento lisossomal, que resultam de défices enzimáticos específicos”.

“O depósito de glicosaminoglicanos (GAG) acaba por ter repercussões respiratórias na via aérea superior e inferior”, embora estas manifestações sejam variáveis consoante o tipo de MPS. Porém, e conforme adiantaram os vários oradores nesta sessão “existem alterações predominantes a nível ventilatório em praticamente todas as MPS”.

O envolvimento do aparelho musculoesquelético (cifoescoliose, achatamento dos discos e dos corpos vertebrais, alterações da conformação das costelas) também “concorre para a presen-



DR.ª ANA SAIANDA

Unidade de Pneumologia Pediátrica, Cuidados Respiratórios Domiciliários e de Transição, Centro Hospitalar de Lisboa Norte (Hospital de Santa Maria)

ça de quadros restritivos e para uma menor expansibilidade pulmonar”. Os especialistas presentes, incluindo a pneumologista, transmitiram a mensagem de que a sobreposição de quadros obstrutivos e de sintomas restritivos conduz a episódios de hipoventilação, com início durante a noite.

“Se não houver uma abordagem terapêutica, estes episódios podem estender-se ao longo de 24 horas e, como consequência, o doente poderá desenvolver hipertensão pulmonar com *cor pulmonale*, entrando, posteriormente, em insuficiência respiratória”, alertou a Prof.ª Doutora Marta Drummond, acrescentando que “as provas de função respiratória neste grupo de doentes devem ser repetidas, pelo menos, com uma periodicidade anual”.

CUIDADOS ESPECIAIS COM OS DOENTES MPS

Embora não existam estudos de prevalência sobre síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) nas MPS, os estudos de casuística revelam uma prevalência superior à da população geral, na qual foi reportada uma prevalência de SAOS (assintomática e sintomática) que ronda



DR.ª NÚRIA MADUREIRA

Pediatra no Laboratório do Sono e Ventilação do Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

os 9% nas mulheres e 24% nos homens. Um artigo publicado em 2010 (Lin HY) mostrava que a maioria dos 40 doentes com MPS, incluídos no estudo, tinha SAOS no estudo polissonográfico, independentemente de existir ou não uma história clínica compatível.

Os autores discutiam a utilidade da polissonografia ou estudo do sono – por exemplo, nível III (cardiorrespiratória) – a todas as crianças com MPS com ou sem clínica sugestiva. Neste estudo, também se concluiu que a SAOS era mais grave nas crianças após entrada na adolescência.

“Está consignado que, nesta população de doentes, também se faça uma história clínica dirigida para o sono”, esclareceu, reforçando ainda “a necessidade de complementar o estudo da função respiratória com a polissonografia”.

Quanto às provas de função respiratória, a especialista lembrou que existem alguns obstáculos difíceis de ultrapassar, particularmente, nesta população de doentes: “Estas dificuldades devem-se ao problema da colaboração, devido a alterações cognitivas e comportamentais, mas também porque não existem tabelas de referência especificamente criadas para o grupo de doentes com MPS.”

FUNÇÃO RESPIRATÓRIA E FISILOGIA DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES

“As alterações anatómicas das vias aéreas superiores são fundamentalmente estudadas por métodos imagiológicos, nomeadamente, os meios radiológicos e a broncoscopia. A avaliação da função respiratória tem um papel fundamental no seguimento do doente e da sua evolução clínica. Por este motivo, é preciso compreender a base anatómica e fisiológica das vias aéreas”, explicou a Dr.ª Ana Saianda.

ESTUDAR O PADRÃO DO SONO

De acordo com a Dr.^a Núria Madureira, pediatra no Laboratório do Sono e Ventilação do Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, "estes doentes têm envolvimento respiratório das vias aéreas superiores, inferiores e/ou uma patologia restritiva". Nestes doentes "há um conjunto de alterações que envolvem estes três aspetos", o que dificulta "a orientação diagnóstica e terapêutica das MPS".

"De acordo com os dados da literatura, os distúrbios respiratórios do sono estão descritos em mais de 80% dos doentes com MPS, um número significativo que nos obriga a ter uma atitude proativa", corroborou. As alterações respiratórias "manifestam-se inicialmente e sobretudo durante a noite, sendo esta a justificação para iniciar um estudo mais aprofundado do sono".

"Nesta população de doentes existem alterações anatómicas que conduzem a maior estreitamento das vias aéreas superiores. Por esta razão, as primeiras manifestações respiratórias ocorrem fundamentalmente no período noturno, quando há perda do tônus muscular. A repetição noturna de microdespertares auxilia a abertura da via aérea, mas conduz, simultaneamente, a

uma fragmentação do sono", ilustrou.

"A SAOS é caracterizada por obstrução respiratória episódica durante o sono. A obstrução pode ser completa ou parcial. Na idade pediátrica, a SAOS é definida perante uma saturação transcutânea de oxigénio abaixo dos 92%, associa-

A SAOS E A HIPOVENTILAÇÃO SÃO "OS DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO MAIS FREQUENTES NA POPULAÇÃO DE DOENTES" COM MPS

da a apneia obstrutiva por hora e elevação da concentração de dióxido de carbono no ar expirado superior a 50 mmHg em mais de 9% do tempo de sono ou um pico isolado superior a 53 mmHg. A SAOS e a hipoventilação são, por isso, "os distúrbios respiratórios do sono mais frequentes nesta população de doentes".

"Devemos estar muito atentos, mesmo na ausência de clínica sugestiva e, particularmente,

em idades muito precoces, atendendo às consequências cardiovasculares, metabólicas e cognitivas decorrentes da SAOS", defendeu a Dr.^a Núria Madureira.

Por esta razão, a pediatra alerta para o papel da polissonografia, enquanto "ferramenta auxiliar do diagnóstico precoce destas alterações, que são objeto de medidas terapêuticas específicas".

O PAPEL DA POLISSONOGRAFIA

Conforme explicou a Dr.^a Núria Madureira, a polissonografia "é um exame que permite o registo, a análise e a interpretação de uma série de variáveis fisiológicas e comportamentais", a partir da colocação de diferentes sensores. "A polissonografia implica um técnico experiente e exige vários recursos", acrescentou.

"Durante a realização deste exame, devemos respeitar os hábitos de sono da criança, de forma a não interferir com os resultados da polissonografia. Este exame, a partir do registo de todas as variáveis, permite avaliar a estrutura do sono e o grau de perturbação respiratória do sono. Para tal são utilizadas as regras definidas pela Academia Americana de Medicina do Sono, revistas em 2012", indicou.

ESPECIFICIDADES DOS EXAMES COMPLEMENTARES

Numa sessão moderada pela Dr.^a Elisa Leão Teles e pelo Dr. Paul Harmatz, a Dr.^a Catarina Ferraz, pediatra da Unidade de Pneumologia do Hospital Pediátrico, integrado no Centro Hospitalar de São João, abordou os vários exames complementares que devem ser incluídos na avaliação e seguimento dos doentes com MPS.

- "Os problemas obstrutivos nas vias aéreas superiores e inferiores, bem como a doença pulmonar restritiva, são comuns nos doentes com mucopolissacaridoses", afirmou a Dr.^a Catarina Ferraz. Na via aérea superior, "a radiografia dos tecidos moles do pescoço permite conhecer o grau de obstrução", contudo, "é um exame que deteta apenas uma obstrução grave";

- "As tomografias axiais computadorizadas (TAC) de alta resolução, quer dos espaços retropalatinos e retrolinguais, quer do tórax, são exames extremamente úteis para avaliação da estrutura e tamanho das vias aéreas, nomeadamente na deteção de obstrução ao longo da via aérea superior e inferior e na avaliação do parênquima pulmonar". Já a TAC dinâmica expiratória "é também útil na deteção de traqueobroncomalácia". Por outro lado, a

broncofibroscopia "é um exame que possibilita a visualização dinâmica do tamanho e da estrutura das vias aéreas superior e inferior";

- "Para avaliação do parênquima pulmonar, a radiografia do tórax é um exame útil na deteção de atelectasia e pneumonia, bem como na demonstração das deformidades esqueléticas torácicas, que conduzem a doença pulmonar restritiva moderada a grave, no futuro". Para avaliação do parênquima pulmonar, nomeadamente na deteção de infiltração dos tecidos e dos espaços alveolares, "a TAC torácica de alta resolução é o exame de eleição. Esta infiltração dos tecidos em conjunto com as deformidades torácicas conduz a doença pulmonar restritiva";

- "Para avaliar o grau de compressão da espinal medula e deformidades vertebrais características nestes doentes, "o melhor exame é a ressonância magnética (RM)".



DR.^a CATARINA FERRAZ

Pediatra da Unidade de Pneumologia do Hospital Pediátrico integrado no Centro Hospitalar de São João, Porto

NOVAS PERSPETIVAS SOBRE RISCO ANESTÉSICO E INTUBAÇÃO EM DOENTES COM MPS



DR. PABLO TRONCOSO

Serviço de Anestesia e Reanimação no Hospital Niño Jesús, em Madrid



DR. RICHARD ROWE

Anestesiologista pediátrico no Oakland Children's Hospital & Research Center, E.U.A.

Durante uma sessão exclusivamente dedicada aos procedimentos anestésicos e manobras de intubação nos doentes com MPS - moderada pelos Drs. Luis González Gutiérrez-Solana pela Fernanda Barros – dois especialistas (Drs. Pablo Troncoso e Richard Rowe) partilharam as suas visões sobre esta matéria.

Neste painel, o Dr. Pablo Troncoso apresentou uma análise da última década (2000-2009), que incluiu doentes com Hunter, os mais difíceis de intubar. Este trabalho revelou uma ausência de mortalidade, após as 65 anestésias gerais (72 procedimentos).

O especialista do Serviço de Anestesia e Reanimação do Hospital Niño Jesús, em Madrid, lembrou que “esta não é a regra”, até porque “estes dados foram obtidos pelo Grupo de Manchester” - um centro de referência com imensa

experiência nas MPS – e, portanto, “não são reprodutíveis a hospitais inexperientes”.

À margem da sua comunicação, integrada na reunião “Função respiratória e anestesia em MPS”, o orador sublinhou que esta população de doentes não está completamente isenta de riscos associados à anestesia. Para o Dr. Pablo Troncoso, o principal risco anestésico está relacionado com “a falta de conhecimento” e com a tendência para subestimar os perigos subjacentes à intubação.

“Não nos podemos esquecer que estes doentes apresentam alterações do trato respiratório superior e inferior e patologias sistémicas progressivas que dificultam a realização de procedimentos anestésicos”. Este especialista adiantou que “a idade também poderá comprometer o sucesso da intervenção”, já que quanto mais velho é o doente, mais complexo é o procedimento.

“Antes do ato operatório, devemos avaliar o espectro de gravidade da MPS, com uma análise detalhada da via aérea, da função respiratória, cardíaca, entre outras. Além do grau da afetação cervical, devemos avaliar a abertura da boca, o tamanho da língua e verificar os registos anestésicos prévios.”

Já no palco operatório, “é necessário investir num trabalho de equipa, com valências multidisciplinares, até porque alguns procedimentos ditos convencionais (administração de relaxantes musculares, posicionamento na cama de operações ou a intubação), neste grupo de doentes são de extrema complexidade e determinantes do prognóstico”. Como notas finais, o Dr. Pablo Troncoso deixou a mensagem de que os doentes com MPS “apresentam um risco anestésico significativo”, que deve ser previamente avaliado por uma equipa multidisciplinar.

RISCOS DE INTUBAÇÃO

Os doentes com MPS, devido ao envolvimento respiratório, cardíaco e osteoarticular, são submetidos a múltiplas intervenções cirúrgicas ao longo da vida. Embora a abordagem anestésica-cirúrgica tenha sofrido uma evolução positiva nos últimos anos, a morbi-mortalidade perioperatória continua a ser elevada, sobretudo em centros sem experiência.

“O risco de complicações resulta, sobretudo, das dificuldades de ventilação, intubação e extubação”, afirmou o Dr. Richard Rowe, aquando da sua comunicação sobre “intubação em doentes com MPS”. O anestesiologista pediátrico no Children's Hospital Oakland, Califórnia, afirmou que “a intubação continua a ser um assunto delicado”, especialmente no grupo de doentes com MPS, que apresenta um envolvimento respiratório marcado (macroglossia, dificuldades em abrir a boca, obstrução das vias aéreas, secreções abundantes e quadros restritivos).

O especialista acrescentou ainda que “as alterações anatómicas predis põem uma maior dificuldade de intubação”. Nestes casos, será necessário “um equipamento específico e treino”, de modo a que haja “uma colocação segura do tubo endotraqueal e maior segurança durante o procedimento”.

“É necessário investigar, pré-operatoriamente, a função respiratória, cardíaca, neurológica e o grau de deformação musculoesquelética. Antes do procedimento, é recomendável discutir o plano anestésico com a equipa e ter, sempre que possível, um plano B. Temos de ter atenção que qualquer tipo de sedação pode estar associado a hipoxemia, uma consequência extremamente perigosa e irreversível neste grupo de doentes”, reforçou.

Embora haja várias técnicas de intubação de doentes com MPS (inclusive, o protocolo de Manchester), o orador concluiu que “o risco anestésico pode ser substancialmente reduzido se houver uma antecipação dos potenciais problemas perioperatórios”, nomeadamente, as dificuldades ventilatórias ou associadas a intubação.

“A equipa deve estar sempre preparada para uma traqueostomia de emergência, se os problemas com a intubação forem graves e se colocarem em risco a vida dos doentes. Felizmente, com um planeamento adequado, estas dificuldades podem ser ultrapassadas e o tratamento dos doentes com MPS pode ser realizado com segurança.”

TSE SOB INVESTIGAÇÃO

De passagem por Portugal, onde participou como preletor nesta reunião, o Prof. Doutor Kenneth Berger, investigador envolvido em estudos clínicos com terapêuticas de substituição enzimática (TSE), fez uma revisão dos dados obtidos com esta estratégia de tratamento nas MPS.

O orador reconheceu que "existem graus de gravidade e de envolvimento sistémico distintos", não só entre os diferentes tipos de MPS, como, inclusivamente, dentro do mesmo tipo de MPS, o que dificulta a realização de ensaios clínicos com parâmetros de avaliação uniforme.

De acordo com o especialista, "a demonstração de eficácia destas substâncias, usadas nas MPS, baseia-se nas melhorias sistémicas ou, em alternativa, no resultado com significado estatístico, obtidas num único parâmetro clínico, quando comparado com um grupo placebo ou em diferentes doses".

"O teste de marcha de seis minutos é um parâmetro transversal a todos os ensaios que

avaliaram a eficácia das TSE. Este parâmetro reflete o estado funcional de outros órgãos e sistemas e tem impacto na capacidade de exercício. Outro dos parâmetros é a função pulmonar (capacidade vital, definida pela máxima capacidade expiratória, após inspiração profunda), que captura vários domínios da função respiratória afetada."

Já foram realizados ensaios clínicos em humanos com quatro tipos de MPS (I, II, IVA e VI). O teste de marcha de seis minutos foi o *endpoint* primário em todos os ensaios e a capacidade vital (*endpoint* primário nas MPS I e II) foi um critério de avaliação secundária nas MPS IVA e VI.

Em resumo, o especialista adiantou que "a TSE melhorou a capacidade para o exercício, após o início do tratamento". Contudo, "os efeitos da TSE na função pulmonar são variáveis", registando-se uma melhoria rápida, após seis meses, nas MPS I e II, em que há uma menor gravidade do atraso de crescimento. Já nas patologias em que o atraso do crescimento é mais pronunciado - nomeadamente a MPS VI - parece haver "uma resposta mais lenta da fun-



PROF. DOUTOR KENNETH BERGER

Professor associado de Medicina, Fisiologia e Neurociências, Bellevue Hospital, Nova Iorque

ção pulmonar, após o início do tratamento". Quanto à TSE na MPS IVA, o orador lembrou que ainda não estão disponíveis dados de longo prazo, que permitam tirar ilações sobre a influência do tratamento na capacidade vital dos doentes com Morquio A.

SABIA QUE...

– as mucopolissacaridoses (conhecidas pela abreviatura MPS) correspondem a um grupo de patologias hereditárias do metabolismo, de sobrecarga lisossomal, autossómicas recessivas, à exceção da MPS II ou síndrome de Hunter, que está ligada com o cromossoma X.

– as MPS afetam cerca de 1.9-4.5/100.000 nados vivos (Lin HY, 2009). Estão identificados sete tipos de MPS (I, II, III, IV, VI, VII e o tipo IX, a mais rara) relacionados com deficiências de 11 enzimas, responsáveis pela degradação de glicosaminoglicanos (GAG).

– as manifestações clínicas são progressivas e multissistémicas e incluem o atraso no crescimento com baixa estatura, dismorfismo facial, problemas respiratórios e cardíacos, deformidades esqueléticas, compressão medular e outras alterações neurológicas.

– nesta população de doentes, devido a alterações da estrutura e forma das vias aéreas, a anestesia e a intubação são manobras que exigem cuidados especiais.

O ENVOLVIMENTO RESPIRATÓRIO

Os depósitos de GAG nos lisossomas provocam uma série de alterações celulares, tecidulares e funcionais e afetam também o sistema respiratório. A imagem representa apenas o envolvimento das vias aéreas superiores.

1. Hipertrofia das adenoides;
2. Aumento das amígdalas;
3. Aumento do volume da língua (macroglossia), dos lábios e do nariz;
4. Dificuldade em abrir a boca, uma consequência justificada pela infiltração dos tecidos na orofaringe, mas também associada a alterações osteoarticulares na região temporomandibular. Estes doentes têm o pescoço curto e um achatamento dos discos intervertebrais, o que compromete a mobilidade cervical.

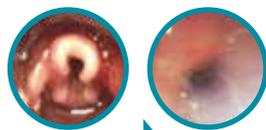
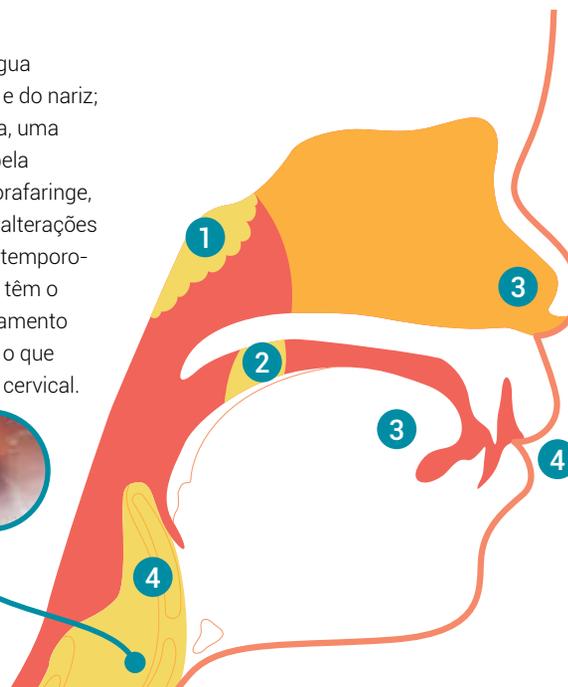


Imagem de laringe normal de criança de dois anos (à esquerda) e a estenose da laringe (à direita) de um doente com MPS de 12 anos



“A MONITORIZAÇÃO PERMITE EVITAR OS DANOS NEUROLÓGICOS DURANTE A CIRURGIA”

Em entrevista, o Prof. Doutor Guirish Solanki, neurocirurgião pediátrico no Birmingham Hospital, Reino Unido, fala da importância da monitorização neurofisiológica, um teste que, hoje em dia, está presente em vários procedimentos cirúrgicos dos doentes com MPS.



Para que serve a monitorização neurofisiológica?

Este procedimento é fundamental na avaliação do risco cirúrgico, em particular, no grupo de doentes com MPS, que tem um compromisso respiratório. Especificamente na cirurgia de descompressão medular – uma intervenção necessária nos doentes com MPS, que, em regra, apresentam instabilidade nas primeiras vértebras cervicais – a monitorização neurofisiológica permite detetar precocemente as alterações, evitando a instalação de danos neurológicos que ocorram durante a intubação, durante o posicionamento do doente e ao longo da cirurgia. Sem este tipo de monitorização, não é possível identificar as anomalias perioperatórias.

É um procedimento reservado apenas na cirurgia de descompressão medular?

A avaliação neurofisiológica com a determinação, em tempo real, dos potenciais medulares

somatossensoriais e motores, foi introduzida, há alguns anos, na cirurgia de correção da escoliose. Atualmente, este procedimento é extensível a casos de cirurgia espinhal ou crânio-cervical ou toracolombar. Já existe consenso de que a monitorização deverá fazer parte do protocolo de cirurgias periféricas do nervo, como é o caso da síndrome do túnel cárpico e, inclusivamente, de intervenções de correção ortopédica *minor* que possam implicar algum risco de lesão medular.

Qual é o risco real de lesão neurológica?

Nas cirurgias de correção de deformidades angulares da coluna, em indivíduos sem outra patologia associada, estima-se que os problemas de foro neurológico – temporários ou permanentes – possam ocorrer em 5% dos casos. Nas cirurgias crânio-cervical ou toracolombar, este risco não está quantificado, mas existe. Nestas cirurgias de maior risco, a monitorização tem um papel fundamental. Não nos podemos esquecer que a medula espinhal sofre um estiramento e qualquer movimento ou rotação pode causar lesões neurológicas graves e permanentes.

A quem compete a realização desta monitorização?

Este procedimento é feito por neurofisiologistas com treino específico nesta área, pelo menos é assim que funciona na Europa. Estes profissionais com experiência e conhecimento dão-nos uma ajuda imediatamente antes e durante a intervenção cirúrgica. Antes da cirurgia, há uma reunião multidisciplinar com os anestesistas e os cirurgiões sobre a escolha do anestésico, optando-se pelo fármaco com menor interferência nos potenciais evocados motores.

OUTRAS INTERVENÇÕES NESTA REUNIÃO

DR. ADRIANO MOREIRA

Departamento de Anestesiologia do Centro Hospitalar de São João, Porto

“CASUÍSTICA DAS MPS NO CENTRO HOSPITALAR DE SÃO JOÃO”

Entre janeiro de 2007 a dezembro de 2013, foram identificados 11 doentes com MPS submetidos a anestesia ou a atos diagnósticos que implicaram a intervenção de um anestesiológico. Nesta casuística, não se verificaram complicações relacionadas com os agentes anestésicos ou relaxantes musculares nos 39 procedimentos.

DR.ª ALEXANDRA BORGES

Anestesiologista no Hospital Pediátrico de Coimbra

“ANESTESIA PARA CORREÇÃO DA ESCOLIOSE – DOENTE COM MPS I”

Uma doente de 13 anos com MPS I, descrita como fenótipo ligeiro, proposta para cirurgia de correção da escoliose. Estas situações correm bem porque os doentes são previamente otimizados e a tarefa do anestesista, tirando a intubação, acaba por ser relativamente fácil.

DR. PEDRO MONDEJÁR

Pneumologista pediátrico no Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Espanha

“AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR – CASO CLÍNICO DE MPS II”

Doente do sexo masculino com 15 anos, diagnosticado com MPS II (fenótipo grave). Neste tipo de doentes, é expectável haver obstrução das vias aéreas e doença pulmonar restritiva. Recomenda-se a avaliação respiratória regular.

DR. ENRIC MONCLÚS

Anestesiologista do Hospital San Joan de Déu, Barcelona

“PROJETO DARWIN – EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL SAN JOAN DE DÉU”

Surgido há três anos, o Centro de simulação Darwin – implementado neste hospital – procura melhorar o treino dos profissionais de saúde, permitindo planificar um grande número de intervenções diagnósticas e terapêuticas, sem envolver os doentes.