

SANDRA MARQUES E SILVA

AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS DOPPLERECOCARDIOGRÁFICOS EM
PACIENTE PORTADORES DE DOENÇA DE ANDERSON-FABRY

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre.

Área de concentração: Medicina

Orientação: Prof. Dr. Daniel França
Vasconcelos

Brasília-DF
2013

SANDRA MARQUES E SILVA

**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS DOPPLERECARDIOGRÁFICOS EM
PACIENTE PORTADORES DE DOENÇA DE ANDERSON-FABRY**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, área de concentração em Medicina, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre, no dia 10 de maio de 2013.

COMISSÃO EXAMINADORA

Orientador:

Prof. Dr. Daniel França Vasconcelos

Examinadores:

Prof^a. Dr^a. Adenalva Lima de Souza Beck

Prof^a. Dr^a. Maria de Nazaré Klatau Guimarães Grisolia

Suplente:

Prof. Dr. Marcelo Palmeira Rodrigues

DEDICATÓRIA

À Deus, meu criador e pastor nesta vida.

À Nossa Senhora, mãe do céu e intercessora fiel.

Aos meus pais Sivani e Idalice que, pelo amor, me fizeram ser humano; com paciência e dedicação me tornaram cidadã; e, com demonstrações de coragem e dedicação, me ensinaram o valor do aprendizado.

Às minhas irmãs que me inspiram o viver e sem a qual a vida seria muito solitária e sem brilho.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Daniel França Vasconcelos que me acolheu com carinho, paciência e muita tolerância inicialmente, como estudante de medicina; depois como profissional da saúde e agora como pós-graduanda.

À todas as pessoas com doença de Anderson-Fabry que confiaram a mim um pedaço de suas vidas e que, a cada dia, me estimulam pela busca do conhecimento que os auxiliará no combate ao seu sofrimento.

À todos os médicos envolvidos no tratamento da doença de Anderson-Fabry, em especial o Dr. José Sobral Neto, Dra Estelita Guerra (in memorian), Prof. Dra. Ana Maria Martins e Dra. Mariza Fernanda Garcia Rosa, por me mostrarem os caminhos que levam a estes pacientes e cujos exemplos me inspiram o trabalho nesta área.

Às amigas Léia Carneiro, Ângela Gabaldi, Tatiana Magalhães e Simone Magalhães pelo estímulo ao aprendizado desta doença e por me darem exemplos de trabalho com entusiasmo e profissionalismo.

Aos Prof. Dr. Alúcio Prata (in memorian), Prof. Dr. Dalmo Correia Filho e Prof. Dr. Mário León Silva-Vergara que me ensinaram o valor da pesquisa de campo e de conhecer a realidade em que estão inseridos os nossos pacientes.

Ao Prof. Dr. Alfredo Leboreiro Fernandez que muito me ensinou sobre o método e a pesquisa científica.

Aos Dr. José de Oliveira Ferreira, Dra. Maria Cândida Calzada Borges e Prof. Dr. Carlos José Nogueira de Freitas que muito mais que professores, são amigos e orientadores.

À Dra. Sandra de Barros Cobra Negreiros, amiga do coração, mestra e inspiração dentro da dopplerecografiografia.

Aos meus familiares, em especial, meu padrinho e minhas madrinhas, que sempre vibraram com minhas conquistas.

Aos amigos de uma vida: André Cacaís, Saulo Ceolin, Leandro da Guarda, Liliane Bezerra, Márcio Silva, Fernanda Sodré, Tiago Mendonça, Irene e Luiz Guerreiro Cacaís, Sílvio Garcia, Gisele Santos, Adriana Araújo, Valéria Vilatori, Thais Cristina, Nayana Aveiro, Lívia Romero, Letícia Ono, Priscila Barreto, Kelen Errahoui, Suzana Medeiros, Patrícia Costa, Mariana Cariello, Gilson Brito e tantos outros que ficaram ou passaram pela minha vida e valorizaram minha presença frente a tantas ausências.

“Penso no que faço, com fé. Faço o que devo fazer, com amor. Eu me esforço para ser cada dia melhor, pois bondade também se aprende. Mesmo quando tudo parece desabar, cabe a mim decidir entre rir ou chorar, ir ou ficar, desistir ou lutar; porque descobri, no caminho da vida, que o mais importante é o decidir.”

Cora coralina

RESUMO

Objetivo: Avaliar a capacidade de detecção de cardiopatia pelo índice de performance miocárdica (IPM) dos ventrículos esquerdo (VE) e direito (VD), em associação a dados dopplerecardiográficos gerais, em portadores de doença de Anderson-Fabry (DAF). **Método:** Trinta e sete indivíduos foram divididos em dois grupos formados por não usuários de terapia de reposição enzimática (TRE) (grupo 1), com 15 integrantes; e outro com indivíduos em infusão de TRE (grupo 2), com 22 componentes. Anamnese, exame físico geral e dopplerecardiográfico foram realizados. Além dos dados gerais, foi obtido o IPM pelas técnicas do doppler convencional (DC) e do doppler tecidual (DT) dos anéis mitral e tricúspide referentes, respectivamente, aos VE e VD. Os dados foram analisados no SPSS e avaliados pelo teste t, o de Levine e o χ^2 (qui-quadrado) para verificação de significância estatística, presente se $p < 0,05$. **Resultados:** Houve o predomínio de mulheres (75,7%) e não existiram representantes masculinos no grupo 1. A média da idade foi de 24 ± 15 anos para não tratados e 35 ± 15 anos para os indivíduos em infusão de TRE ($p=0,201$). Altura ($p=0,160$), peso ($p=0,131$), área de superfície corporal (ASC) ($p=0,710$) e pressão arterial sistólica e diastólica dos pacientes ($p > 0,05$) foram semelhantes entre os grupos enquanto a frequência cardíaca apresentou valores médios maiores no grupo 1 ($p=0,016$). Os ecocardiográficos gerais que diferenciaram os dois grupos foram o diâmetro da raiz da artéria aorta torácica em valores absolutos ($p=0,009$); a espessura diastólica do septo interventricular em valores absolutos ($p=0,008$) e indexados para ASC ($p=0,044$); a espessura diastólica da parede posterior do VE ($p=0,012$); a massa do VE em valores absolutos ($p=0,003$) e indexados ($p=0,010$); a fração de ejeção do VD ($p=0,015$) e o tempo de desaceleração da onda E ($p=0,043$), que foram maiores no grupo 2. O mesmo ocorreu para o achado de alteração do relaxamento ($p=0,022$), mais frequente no grupo 2. Foram encontrados seis casos com hipertrofia concêntrica e um com excêntrica no grupo 2 e nenhum no grupo 1 ($p=0,053$). As insuficiências valvares foram todas de grau discreto e pouco significativas ($p > 0,05$). Os valores médios do IPM calculados pelas duas técnicas foram maiores que os considerados normais para população brasileira e superiores no grupo 2. Contudo, apenas os obtidos ao DT do anel medial mitral ($p=0,020$), lateral mitral ($p=0,033$) e lateral tricúspide ($p=0,006$) apresentaram significância estatística. Estes achados associados aos dados gerais dopplerecardiográficos, serviram para discriminar 13 indivíduos com indícios de cardiopatia da DAF. **Conclusão:** O IPM obtido ao DT apresentou melhor capacidade de detecção de cardiopatia da DAF frente ao DC. **DESCRITORES:** doença de Anderson-Fabry, terapia de reposição enzimática, índice de performance miocárdica, doppler pulsado, doppler tecidual.

ABSTRACT

Objective: This study aim to investigate the value of associating general echocardiographic data with myocardial performance index (MPI), in order to assess cardiac damage among patients with Anderson-Fabry disease (AFD). MPI was measured either by pulsed Doppler (PW-D) or by pulsed-wave tissue Doppler (PW-TD) imaging. **Methods:** A group of 37 Brazilian patients with biochemical and genetic diagnosis of AFD was divided in two groups, according to their use (group 1) or not (group 2) of enzyme therapy replacement (ERT). Complete two-dimensional and Doppler echocardiographic studies were analyzed together with clinical examination and MPI measurement either by pulsed-wave Doppler (PW-D) and pulsed-wave tissue Doppler (PW-TD). The resulting data was analyzed using *t*-test, Levene's test and Chi-square test so that *p* values < .05 were considered statistically significant. **Results:** Most patients were female (75.7%), 53.6% of those undergoing ERT. There was no man among patients of group 1. The average age was 24(±15) years old was in group 1, and 35(± 15) years old in group 2. There were no statistically significant differences between groups related to weight (*p*= .131), height (*p*= .160) and blood pressure. Heart rate was higher in group 1 (*p*= .016). Group 2 had higher measurements of thoracic ascending aorta (*p*= .009), of interventricular wall diastolic thickness either adjusted to body surface area (BSA) (*p*= .008) or not (*p*= .044), of the posterior wall thickness not adjusted to BSA (*p*= .012), of LV mass, either the absolute value (*p*= .003) or the indexed to BSA (*p*= .010) values, of the right ventricular ejection fraction (*p*= .015) or of the E wave deceleration time (*p*= .043). Mild diastolic dysfunction (*p*=0,022) was more frequent in group 2. There were 6 cases of concentric cardiac hypertrophy and 1 case of eccentric cardiac hypertrophy, all found in group 2. Valvar regurgitation was less than mild and statistically insignificant. MPI values measured by PW-TD were significantly higher in group 2 in all positions where the sample volume was positioned: in lateral (*p*= .033) or in medial (*p*= .020) mitral annulus and in lateral (*p*= .006) tricuspid annulus. However, PW-D measurements showed no statistical significance between the two groups. General echocardiographic data combined with PW-TD MPI values reveled 13 patients with AFD cardiac involvement. **Conclusion:** General echocardiographic data combined with PW-TD MPI values were better than MPI values measured by PW-D to diagnose cardiac involvement in subjects with AFD. **Key words:** Anderson-Fabry disease, enzyme placement therapy, Myocardial Performance Index, pulsed Doppler methodology, pulsed-wave tissue Doppler methodology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Diagrama para cálculo do índice de performance miocárdica.....	26
Figura 2:	Equipamento de dopplerecardiograma MyLab 30 (Esaote®).....	32
Figura 3:	Medidas do intervalo de tempo entre dois ciclos consecutivos de enchimento ventricular, ao doppler pulsado transvalvar mitral, em ciclos cardíacos separados.....	34
Figura 4:	Medidas do tempo de ejeção ao doppler pulsado transvalvar mitral, em ciclos cardíacos separados.....	34
Figura 5:	Medidas do intervalo de tempo entre dois ciclos consecutivos de enchimento ventricular, ao doppler pulsado transvalvar tricúspide, em ciclos cardíacos separados	35
Figura 6:	Medidas do intervalo do tempo de ejeção ao doppler pulsado transvalvar tricúspide, em ciclos cardíacos separados.....	35
Figura 7:	Medidas do intervalo de tempo entre dois ciclos consecutivos de enchimento ventricular e do tempo de ejeção, ao doppler pulsado transvalvar mitral, no mesmo ciclo cardíaco.....	36
Figura 8:	Medidas do intervalo de tempo entre dois ciclos consecutivos de enchimento ventricular; e do tempo de ejeção ao doppler tecidual do anel mitral medial.....	37
Figura 9:	Medidas do intervalo de tempo entre dois ciclos consecutivos de enchimento ventricular; e do tempo de ejeção ao doppler tecidual do anel mitral lateral.....	37
Figura 10:	Medidas dos intervalos de tempo entre dois ciclos consecutivos de enchimento ventricular; e do tempo de ejeção ao doppler tecidual do anel tricúspide lateral.....	38

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição da população conforme gênero.....	40
Gráfico 2 - Mediana e valores intervalares da distribuição etária por gênero.....	41
Gráfico 3 - Distribuição dos gêneros entre os grupos.....	42
Gráfico 4 - Profissões dos indivíduos pesquisados.....	42
Gráfico 5 - Mediana e valores intervalares da distribuição do tempo de reposição enzimática, em meses, entre os grupos.....	43
Gráfico 6 - Mediana e valores intervalares da idade dos pacientes, em anos, de cada grupo.....	44
Gráfico 7 - Mediana e valores intervalares do peso dos pacientes, em quilogramas, de cada grupo.....	45
Gráfico 8 - Mediana e valores intervalares da altura dos pacientes, em centímetros, de cada grupo.....	46
Gráfico 9 - Mediana e valores intervalares da área de superfície corporal dos pacientes, em metros quadrados, de cada grupo.....	47
Gráfico 10 - Mediana e valores intervalares das pressões arteriais sistêmicas sistólicas, em milímetros de mercúrio, entre os grupos.	48
Gráfico 11 - Mediana e valores intervalares das pressões arteriais sistêmicas diastólicas, em milímetros de mercúrio, entre os grupos.	49
Gráfico 12 - Mediana e valores intervalares da frequência cardíaca dos pacientes, em batimentos por minuto, entre os grupos.....	50
Gráfico 13 - Mediana e valores intervalares dos diâmetros dos átrios esquerdos, em milímetros, entre os grupos.....	51
Gráfico 14 - Mediana e valores intervalares das dimensões dos átrios esquerdos, em milímetros por metro quadrado, entre os grupos.....	52
Gráfico 15 - Mediana e valores intervalares dos diâmetros das raízes das artérias aorta torácica, em milímetros, entre os grupos.....	53
Gráfico 16 - Mediana e valores intervalares dos diâmetros das raízes das artérias aorta torácica, por metro quadrado, entre os grupos.....	53
Gráfico 17 - Mediana e valores intervalares das espessuras diastólicas dos septos interventriculares, em milímetros, entre os grupos.....	54

Gráfico 18 - Mediana e valores intervalares das espessuras diastólicas dos septos interventriculares, em milímetros por metro quadrado, entre os grupos.....	55
Gráfico 19 - Mediana e valores intervalares das espessuras diastólicas das paredes posteriores dos ventrículos esquerdos, em milímetros, entre grupos.....	56
Gráfico 20 - Mediana e valores intervalares das espessuras diastólicas das paredes posteriores dos ventrículos esquerdos, em milímetros por metro quadrado, entre grupos.....	56
Gráfico 21 – Número de indivíduos com diagnóstico de hipertrofia ventricular esquerda entre os grupos.....	57
Gráfico 22 - Mediana e valores intervalares dos diâmetros diastólicos dos ventrículos esquerdos, em milímetros, entre os grupos.....	58
Gráfico 23 - Mediana e valores intervalares dos diâmetros diastólicos dos ventrículos esquerdos, em milímetros por metro quadrado, entre os grupos.....	59
Gráfico 24 - Mediana e valores intervalares dos diâmetros sistólicos dos ventrículos esquerdos, em milímetros, entre os grupos.....	60
Gráfico 25 - Mediana e valores intervalares dos diâmetros sistólicos do ventrículos esquerdos, em milímetros por metro quadrado, entre os grupos.....	60
Gráfico 26 - Mediana e valores intervalares das medidas das massas dos ventrículos esquerdos, em gramas, entre os grupos.....	61
Gráfico 27 - Mediana e valores intervalares das medidas das massas dos ventrículos esquerdos, em gramas por metro quadrado, entre os grupos.....	62
Gráfico 28 - Mediana e valores intervalares das medidas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, em porcentagem, entre os grupos.....	63
Gráfico 29 - Mediana e valores intervalares das medidas da frações de encurtamento dos ventrículos esquerdos, em porcentagem, entre os grupos.....	64
Gráfico 30 - Mediana e valores intervalares das medidas da frações de ejeção dos ventrículos direitos, em porcentagem, entre os grupos.....	65
Gráfico 31 - Número de casos com insuficiência valvar na população estudada.....	65
Gráfico 32 - Mediana e valores intervalares das medidas das velocidades de pico da onda E, em metros por segundo, entre os grupos.....	66
Gráfico 33 - Mediana e valores intervalares das medidas das velocidades de pico da onda A, em metros por segundo, entre os grupos.....	67
Gráfico 34 - Mediana e valores intervalares das medidas da relação E/A transmitral entre os grupos.....	68

Gráfico 35 - Mediana e valores intervalares das medidas do TDE do fluxo transmitral, em milisegundos, entre os grupos.....	69
Gráfico 36 - Mediana e valores intervalares das medidas da relação E/e' do anel mitral medial entre grupos.....	71
Gráfico 37 - Mediana e valores intervalares das medidas da relação E/e' do anel mitral lateral entre os grupos.....	71
Gráfico 38 - Número de indivíduos com alteração do relaxamento entre grupos.....	72
Gráfico 39 - Mediana e valores intervalares das medidas do índice de performance miocárdica ao doppler pulsado, em ciclos separados, entre os grupos.....	73
Gráfico 40 - Mediana e valores intervalares das medidas do índice de performance miocárdica ao doppler pulsado, no mesmo ciclo cardíaco, entre os grupos.....	74
Gráfico 41 - Mediana e valores intervalares das medidas do índice de performance miocárdica ao doppler pulsado do ventrículo direito, em ciclos cardíacos separados, entre os grupos.....	75
Gráfico 42 - Mediana e valores intervalares das medidas do índice de performance miocárdica calculado ao doppler tecidual do anel mitral, em posição medial, entre os grupos.....	76
Gráfico 43 - Mediana e valores intervalares das medidas do índice de performance miocárdica calculado ao doppler tecidual do anel mitral, em posição lateral, entre os grupos.....	77
Gráfico 44 - Mediana e valores intervalares das medidas do índice de performance miocárdica calculado ao doppler tecidual do anel tricúspide, em posição lateral, entre os grupos.....	78

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Avaliação estatística da distribuição etária entre os sexos dos indivíduos com doença de Anderson-Fabry.....	41
Tabela 2 - Avaliação estatística do tempo de infusão de terapia de reposição enzimática, em meses, no grupo 2.....	43
Tabela 3 - Avaliação estatística da idade dos pacientes, em anos, de cada grupo.....	44
Tabela 4 - Avaliação estatística do peso dos pacientes, em quilogramas, de cada grupo.....	45
Tabela 5 - Avaliação estatística da altura dos pacientes, em centímetros, de cada grupo.....	46
Tabela 6 - Avaliação estatística da área de superfície corporal dos pacientes, em metros quadrados, de cada grupo.....	47
Tabela 7 - Avaliação estatística das pressões arteriais sistêmicas sistólicas, em milímetros de mercúrio, entre os grupos.....	48
Tabela 8 - Avaliação estatística das pressões arteriais sistêmicas diastólicas, em milímetros de mercúrio, entre os grupos.....	49
Tabela 9 - Avaliação estatística dos valores da frequência cardíaca dos pacientes, em batimentos por minuto, entre os grupos.....	50
Tabela 10 - Avaliação estatística dos valores dos diâmetros dos átrios esquerdos, em milímetros e milímetros por metro quadrado, entre os grupos.....	51
Tabela 11 - Avaliação estatística dos valores dos diâmetros das raízes das artérias aorta torácica, em milímetros e em milímetros por metro quadrado, entre os grupos.....	52
Tabela 12 - Avaliação estatística das espessuras diastólicas dos septos interventriculares, em milímetros e em milímetros por metro quadrado, entre os grupos.....	54
Tabela 13 - Avaliação estatística das espessuras diastólicas das paredes posteriores dos ventrículos esquerdos, em milímetros e em milímetros por metro quadrado, entre os grupos.....	55
Tabela 14 - Número de indivíduos com diagnóstico de hipertrofia ventricular esquerda entre os grupos.....	57

Tabela 15 - Avaliação estatística dos diâmetros diastólicos dos ventrículos esquerdos, em milímetros e em milímetros por metro quadrado, entre os grupos.....	58
Tabela 16 - Avaliação estatística dos diâmetros sistólicos dos ventrículo esquerdos, em milímetros e em milímetros por metro quadrado, entre os grupos.....	59
Tabela 17 - Avaliação estatística das massas dos ventrículos esquerdos, em gramas e em gramas por metro quadrado, entre os grupos.....	61
Tabela 18 - Avaliação estatística das frações de ejeção dos ventrículos esquerdos, em, porcentagem, entre os grupos.....	62
Tabela 19 - Avaliação estatística das frações de encurtamento dos ventrículos esquerdos, em porcentagem, entre os grupos.....	63
Tabela 20 - Avaliação estatística das frações de ejeção dos ventrículos direitos, em porcentagem, entre os grupos.	64
Tabela 21 - Avaliação estatística dos valores das velocidades de pico de enchimento transmitral precoce, em centímetros por segundo, entre os grupos.	66
Tabela 22 - Avaliação estatística dos valores das velocidades de enchimento transmitral tardio, em centímetros por segundo, entre os grupos.	67
Tabela 23 - Avaliação estatística da relação E/A do fluxo transmitral entre grupos.	68
Tabela 24 - Avaliação estatística do tempo de desaceleração da onda E do fluxo transmitral, em milisegundos, entre os grupos.	69
Tabela 25 - Valores médios, desvio padrão e p valor dos picos das velocidades de enchimento ventricular precoce e tardio ao doppler tecidual, em metros por segundo, entre os grupos.	70
Tabela 26 - Avaliação estatística das relações E/e' do anel mitral medial e lateral entre os grupos.	70
Tabela 27 - Avaliação estatística do índice de performance miocárdica pelo doppler convencional ventricular esquerdo, em ciclos separados, entre os grupos.	73
Tabela 28 - Avaliação estatística do índice de performance miocárdica ao doppler convencional ventricular esquerdo, no mesmo ciclo cardíaco, entre os grupos.	74

Tabela 29 - Avaliação estatística do índice de performance miocárdica ao doppler convencional ventricular direito, em ciclos cardíacos separados, entre os grupos.	75
Tabela 30 – Avaliação estatística do índice de performance miocárdica pelo doppler tecidual medial do anel mitral entre os grupos.	76
Tabela 31 - Avaliação estatística do índice de performance miocárdica pelo doppler tecidual do anel mitral em posição lateral entre os grupos.	77
Tabela 32 – Avaliação estatística do índice de performance miocárdica pelo doppler tecidual do anel tricúspide lateral entre os grupos.	78
Tabela 33 - Visão geral dos achados dopplerecardiográficos de portadores de doença de Anderson-Fabry com alterações mais significativas.	79

LISTA DE ABREVIATURAS

ABNT	-	Associação Brasileira de Normas Técnicas
AC	-	Área de superfície corpórea
AE	-	Átrio esquerdo
Ao	-	Raiz da artéria aorta ascendente
CEP/SES-DF	-	Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal
CMPH	-	Cardiomiopatia hipertrófica
DAF	-	Doença de Anderson-Fabry
DDVE	-	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DP	-	Doppler pulsado
DSVE	-	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
DT	-	Doppler tecidual
ECG	-	Eletrocardiograma
ECO	-	dopplerecociardiograma
EDPP	-	Espessura diastólica da parede posterior
EDSIV	-	Espessura diastólica do septo interventricular
Ez	-	Enzima
FC	-	Frequência cardíaca
FE	-	Fração de ejeção
FEM/F-	-	Feminino
FEnc	-	Fração de encurtamento
g	-	gramas (unidade de massa)
Gb3	-	Globotriaosilceramidas
HAS	-	Hipertensão arterial sistêmica
IPM	-	Índice de performance miocárdica
Kg	-	Quilogramas
Liso Gb3	-	Globotriaosilesfingosina
MASC/M	-	Masculino
mm	-	milímetros
mmHg	-	Milímetros de mercúrio
PAS	-	Pressão arterial sistêmica

PASD	-	Pressão arterial sistêmica diastólica
PASS	-	Pressão arterial sistêmica sistólica
RNM	-	Ressonância nuclear magnética
RTG	-	Realce tardio pelo gadolínio
SPSS	-	Special Package for Social Sciences
TCIV	-	Tempo de contração isovolumétrica
TDE	-	Tempo de desaceleração da onda E
TEj	-	Tempo de ejeção
TRE	-	Terapia de reposição enzimática
TRIV	-	Tempo de relaxamento isovolumétrico
VD	-	Ventrículo direito
VE	-	Ventrículo esquerdo
α Gal A	-	Alfa-galactosidase A

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
1.1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS GERAIS	19
1.2 FORMA CARDÍACA	20
1.3 DIAGNÓSTICO	23
1.3.1 DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO	23
1.3.2 DIAGNÓSTICO DOPPLERECOCARDIOGRÁFICO	24
1.3.3 ÍNDICE DE PERFORMANCE MIOCÁRDICO OU DE TEI	25
1.4 TRATAMENTO	28
2 OBJETIVO	30
2.1 OBJETIVO GERAL	30
2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO	30
3 MATERIAL E MÉTODO	31
3.1 POPULAÇÃO ESTUDADA	31
3.2 EXAME DOPPLERECOCARDIOGRÁFICO	32
3.3 AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA	39
4 RESULTADOS	40
4.1 DADOS GERAIS	40
4.2 ACHADOS DO EXAME FÍSICO	44
4.3 ACHADOS DO EXAME DOPPLERECOCARDIOGRÁFICO	51
4.4 CÁLCULO DO ÍNDICE DE PERFORMANCE MIOCÁRDICA	73
5 DISCUSSÃO	80
6 CONCLUSÃO	87
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	88
8 APÊNDICE	107
APÊNDICE A - CARACTERÍSTICAS DE GÊNERO, ETÁRIAS E ANTROPOMÉTRICAS DOS INTEGRANTES DO GRUPO 1 (SEM TERAPIA DE REPOZIÇÃO ENZIMÁTICA).	107
APÊNDICE B - CARACTERÍSTICAS DE GÊNERO, ETÁRIAS E ANTROPOMÉTRICAS DOS INTEGRANTES DO GRUPO 2 (COM TERAPIA DE REPOZIÇÃO ENZIMÁTICA).	108

APÊNDICE C - DADOS DOPPLERECOCARDIOGRÁFICOS GERAIS DO GRUPO 1 (PARET I).	109
APÊNDICE D - DADOS DOPPLERECOCARDIOGRÁFICOS GERAIS DO GRUPO 2 (PARTE I).	110
APÊNDICE E - DADOS DOPPLERECOCARDIOGRÁFICOS GERAIS DO GRUPO 1 (PARTE II).	111
APÊNDICE F - DADOS DOPPLERECOCARDIOGRÁFICOS GERAIS DO GRUPO 2 (PARTE II).	112
APÊNDICE G - DADOS DOPPLERECOCARDIOGRÁFICOS DE FUNÇÃO DIASTÓLICA DO GRUPO 1.	113
APÊNDICE H - DADOS DOPPLERECOCARDIOGRÁFICOS DE FUNÇÃO DIASTÓLICA DO GRUPO 2.	114
APÊNDICE I - VALORES DO IPM AO DOPPLER CONVENCIONAL E TECIDUAL NO GRUPO 1.	115
APÊNDICE J - VALORES DO IPM AO DOPPLER CONVENCIONAL E TECIDUAL NO GRUPO 2.	116
APÊNDICE K - AVALIAÇÃO DA EXISTÊNCIA E DO TIPO DE HIPERTROFIA NO GRUPO 1.	117
APÊNDICE L - AVALIAÇÃO DA EXISTÊNCIA E DO TIPO DE HIPERTROFIA NO GRUPO 2.	118
9 ANEXOS	119
PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PASQUISA SES/DF.	119
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	121
CONFLITO DE INTERESSE.	122

INTRODUÇÃO

A doença de Anderson-Fabry (DAF) foi inicialmente descrita em 1898 por Willian Anderson (Inglaterra) (ANDERSON, 1898) e Johannes-Fabry (Alemanha) (FABRY, 1898) após a observação de lesões cutâneas posteriormente denominadas *angiokeratoma corporis diffusum universale*. Apenas em 1963 foi classificada como um erro inato do metabolismo (SWEETLEY e KLIONSKY, 1963) e em 1967 foi descoberta a enzima responsável pelo distúrbio denominada alfa-galactosidase A (α Gal A) (BRADY et al., 1967).

É de transmissão ligada ao cromossomo X por mutações no gene denominado GALA, locus Xq22 (FROISSART et al., 2010). O defeito genético caracteriza-se pela heterogeneidade alélica e pela expressividade fenotípica variável, já tendo mais de 600 mutações identificadas (CECCHI et al., 2013). Uma peculiaridade é o fato de que, em sua maioria, as famílias apresentam sua mutação específica (BOGGIO et al., 2009). Questiona-se se a doença é recessiva ou dominante em função da existência de mulheres heterozigóticas com manifestações fenotípicas tão graves quanto a de homens homozigóticos (PINTO et al., 2010).

Estima-se que a incidência mundial seja de 1:40000 em homens mas a existência de formas subclínicas, atípicas ou de manifestação tardia poderia aumentá-la para 1 para 4000 (SPADA et al., 2006). Em mulheres, a incidência é cerca de 1:339000 (MACDERMOT et al., 2001a). Recentemente houve um aumento do número de diagnósticos devido à descoberta de formas variantes da DAF com manifestação restrita ao coração (SCHEIDT et al., 1991). Estas se caracterizam pela manifestação clínica tardia e mais branda, determinadas pela presença de níveis residuais de atividade enzimática (CHIMENTI et al., 2004). Apresenta uma distribuição pan-étnica com incidência por gênero semelhante e concentração maior de casos diagnosticados nas regiões da América do norte e Europa (WARNOCK et al., 2009).

A deficiência na atividade da α Gal A faz com que glicosfingolipídios não sejam transformados em lactosilceramidas determinando o acúmulo de globotriaosilceramidas (Gb3) nos lisossomos de células endoteliais vasculares (DAS e NAIM, 2009). Os depósitos desencadeiam alterações nos processos de metabolismo energético, estresse oxidativo e regeneração celular resultando em isquemia e fibrose principalmente nos rins, no coração, na pele e no sistema nervoso (SHEN et al., 2008). O acúmulo de Gb3 já foi evidenciado no tecido placentário e em órgãos fetais (PINTOS-MORELL e BECK, 2009).

1.1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS GERAIS

As dores de extremidades, manifestação clínica mais precoce, são observadas em 60% a 80% das crianças com o diagnóstico de DAF (BURLINA, 2010). São muitas vezes rotuladas como dor de crescimento e podem ter caráter episódico ou crônico. A primeira corresponde às crises de Fabry que são descritas como dores lancinantes, de início nas extremidades e irradiação centrípeta, desencadeada por atividade física, mudanças bruscas de temperatura e estresse. A forma crônica caracteriza-se por mialgia, fadiga e acroparestesias (GERMAIN, 2010b). A afecção do sistema nervoso periférico decorre da associação dos depósitos de GB3 nos neurônios e no endotélio vascular local gerando isquemia e inflamação (MØLLER e JENSEN, 2007). As queixas álgicas são muito incapacitantes, causa de grande sofrimento psicossocial e de perda de qualidade de vida por imporem grandes restrições às atividades comuns à infância (BOUWMAN et al., 2011).

O acometimento do sistema nervoso autônomo faz parte do universo de queixas da infância, e, clinicamente, manifesta-se por alterações do trânsito intestinal, hipo ou anidrose, intolerância aos extremos de temperatura e por perda da variabilidade da frequência cardíaca. Estudos apontam que a existência destas alterações serviria de parâmetro para a identificação de pacientes com alto risco de desenvolvimento de complicações cardiovasculares e renais (ALAMARTINE et al., 2012).

Outros achados clínicos associados à DAF facilmente encontrados em crianças são a córnea verticilata, distúrbios auditivos (tinnitus) e os angioqueratomas. Estas lesões de pele são angiomas cutâneos de cor avermelhada, predomínio entre o umbigo e a raiz dos membros e que também podem ser encontradas em mucosas (PINTOS-MORELL e BECK, 2009). Apresentam significativa piora com o envelhecimento uma vez que aumentam em tamanho e em quantidade. No entanto, os angioqueratomas não são exclusivos à DAF e podem ser encontrados em doenças como fucosidose, sialidose e manosidose (KELLY e KELLY, 2006; GASPARINI et al., 1992).

À medida que o tempo passa e a adolescência tem início, os distúrbios renais e cardíacos adquirem maior importância. Em se tratando dos rins, tem-se inicialmente microalbuminúria e proteinúria. A eliminação urinária destes elementos pode atingir níveis nefróticos e, caso não seja diagnosticado e prontamente tratado, frequentemente evolui para nefropatia grave, falência funcional e necessidade de tratamento dialítico ou mesmo de transplante renal (RAMASWAMI et al., 2010). Este estágio terminal acontece, em

geral, nos primeiros anos da idade adulta e de maneira mais acelerada em homens, comparativamente às mulheres com DAF (SCHIFFMANN et al., 2009), a ponto de muitos novos diagnósticos de DAF serem realizados em clínicas de diálise. Em conjunto com a cardiopatia, a nefropatia é uma das principais causa de morbidade e mortalidade em indivíduos jovens com DAF (GERMAIN, 2000).

As lesões em nível de sistema nervoso central são mais comumente encontradas em adultos. Os episódios de isquemia cerebral, principalmente em localização de sistema vertebrobasilar, predominam com relação à forma hemorrágica (BURLINA, 2010) e acometem indivíduos em idades mais precoces comparativamente à população em geral (MØLLER e JENSEN, 2008).

Distúrbios psiquiátricos e de comportamento são frequentes com destaque para quadros depressivos que, em parte, são decorrentes do sofrimento psicossocial associado ao diagnóstico de uma doença crônica (COLE et al., 2007), mas, por outro lado, poderiam ser resultantes dos depósitos de Gb3.

1.2 FORMA CARDÍACA

As manifestações cardíacas já são encontradas na infância e as mais precoces e frequentes são o encurtamento do intervalo PR, arritmias, alterações na variabilidade da frequência cardíaca e discretos refluxos nas valvas mitral e aórtica (MARTINS et al., 2009). Em adultos são frequentes as queixas de dor torácica, palpitações, síncope e dispneia devido à associação de hipertrofia, fibrose e isquemia (HAGÈGE, 2010).

A forma clássica da doença cursa com hipertrofia miocárdica, predominantemente concêntrica, que pode ou não determinar obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo. Gênero, idade e função renal estão relacionados de maneira direta e independente à presença da hipertrofia e são importantes determinantes de gravidade (LINHART et al., 2007). O diagnóstico diferencial é feito principalmente com as cardiomiopatias hipertróficas (CMPH), hipertensivas e a doença valvar aórtica estenótica (BOUVAGNET et al., 2010). Estima-se que 6% de homens portadores de CMPH não obstrutiva, diagnosticados como idiopáticos, apresentem uma forma variante de DAF de manifestação exclusiva no coração (MORRISSEY et al., 2011a) e caracterizada pela existência de baixos níveis residuais de atividade de α Gal A (PERROT et al., 2002). A prevalência de Fabry em mulheres portadoras de CMPH de início tardio é de 12% (CHIMENTI et al., 2004).

Pesquisas demonstraram que os depósitos de GB3 são responsáveis por apenas 1-3% do aumento da massa cardíaca (ELLEDER et al., 1990; SCHEIDT et al., 1991). Os 97% restantes resultariam de mecanismos fisiopatológicos variados relacionados ao metabolismo energético mitocondrial (ASHRAFIAN et al., 2003), à existência de radicais livres (SHEN et al., 2008) e de substâncias tais como a globotriaosilesfingosina (liso-Gb3), um metabólito desacilado da Gb3 (AERTS et al., 2008).

O surgimento de áreas fibróticas parece também depender dos depósitos de Gb3, da atividade inflamatória e da presença de isquemia local (ANASTASAKIS et al., 2011). Caracteriza-se por ser restrito à parede ínfero-lateral basal e média do VE e ter distribuição mesocárdica. Esta localização auxilia no diagnóstico diferencial com outras doenças hipertróficas miocárdicas que apresentam fibrose difusa, conforme demonstrado em estudos que utilizaram a ressonância nuclear magnética (RNM) com técnica de realce tardio pelo gadolínio (RTG) (DE COBELLI et al., 2009). Acreditava-se que esta alteração ocorreria na evolução da doença hipertrófica. Entretanto, Niemann e colaboradores (2011b) demonstraram que, em mulheres, a fibrose poderia preceder o aparecimento da hipertrofia .

A associação de hipertrofia com fibrose determina alterações da função global do coração e pode evoluir para a insuficiência cardíaca ou mesmo óbito em idades precoces. Uma coorte com cerca de 3000 portadores de DAF demonstrou que a idade de ocorrência do primeiro evento cardíaco maior (infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca ou óbito) foi de 45 anos em homens e 54 anos em mulheres (PATEL et al., 2011).

A disfunção sistólica e a dilatação das câmaras cardíacas são mais frequentemente observadas nas fases finais da doença (FUKUZAWA et al., 2009). A presença de doença renal, a associação com fatores de risco cardiovascular tais como hipertensão arterial sistêmica (HAS) descontrolada (KLEINERT et al., 2006); o surgimento de hipertrofia; a doença isquêmica e o envelhecimento contribuem para a instalação e progressão até formas graves de cardiopatia. A ejeção é também prejudicada pela presença de alteração de mobilidade segmentar decorrente do padrão de distribuição da fibrose na DAF (SECHTEM et al., 2007). Dados revelam taxas de 2,6% de deterioração na fração de encurtamento a cada ano sem tratamento específico (SHAH et al., 2005).

A disfunção diastólica é mais frequente que a sistólica e pode ser observada antes do desenvolvimento de hipertrofia. Apesar de ser uma doença de depósito, não é comum a observação do grau restritivo ao dopplerecardiograma (PIERONI et al., 2003). Este padrão de disfunção, no entanto, pode surgir em formas terminais com extensa fibrose, se

houver uma evolução desfavorável da DAF, pela associação de fatores de risco cardiovascular e pela associação com doença renal (KAMPMANN et al., 2008).

Alterações eletrocardiográficas geradas pelos depósitos no sistema de condução elétrica também compõem a afecção. Além do encurtamento do intervalo PR e perda da variabilidade cardíaca encontrado em crianças (MEHTA et al., 2010), as arritmias são muito frequentes e podem expor o indivíduo ao risco de óbito (FRUSTACI e CHIMENTI, 2007). Neste sentido, a fibrilação atrial e demais formas supraventriculares lideram os registros ao holter de 24 horas de portadores de DAF com queixa de palpitações (TAKENAKA et al., 2008). As formas ventriculares são geralmente malignas (FRUSTACI e CHIMENTI, 2007) e já foram descritos casos de implante de cardiodesfibrilador (WEIDEMANN et al., 2010b).

Diferentemente de outras doenças de depósito que apresentam baixas voltagens do complexo QRS ao eletrocardiograma, a DAF determina traçado compatível com as doenças hipertróficas do miocárdio: altas voltagens do complexo QRS e alterações de repolarização (YOUSEF et al., 2012). A disfunção do nó sinusal e os bloqueios atrioventriculares resultam em bradiarritmias muitas vezes com necessidade de implante de marcapasso (WEIDEMANN et al., 2010a).

O comprometimento valvar por depósitos de GB3 e fibrose, apesar de ter incidência a depender do local de investigação, é de aproximadamente 25% (SHEPPARD, 2011). Há um maior acometimento das valvas mitral e aórtica e, geralmente, na forma de regurgitação discreta (WEIDEMANN et al., 2009). Enquanto a disfunção mitral é mais frequentemente encontrada em jovens, a disfunção aórtica predomina em idosos e cursa com espessamento e calcificação. Raramente há necessidade de tratamento cirúrgico (LINHART e ELLIOTT, 2007).

O ventrículo direito (VD) pode apresentar alterações estruturais semelhantes ao do VE e levantamentos apontam uma prevalência em torno de 40% (PALECEK et al., 2008). Estes estudos também identificaram uma correlação entre o envolvimento do VD, o grau de acometimento do VE e a idade do paciente. Diferentemente do observado no lado esquerdo do coração, a prevalência parece ser igual entre homens e mulheres e a evolução para dilatação e disfunção sistólica menos frequente.

A artéria aorta em indivíduos com DAF pode apresentar dilatação ou aneurisma, predominantemente em nível de seios de Valsalva e porção proximal da artéria aorta torácica (KAMPMANN et al., 2002). Estudos demonstraram que estas alterações não são determinadas por fenômenos ateroscleróticos ou por alterações pressóricas e que a

evolução para dissecação é incomum. A prevalência é maior e mais precoce em homens e maior que a observada na população em geral. O acometimento de grandes vasos pela DAF em mulheres é pouco frequente e geralmente observado naquela com mais de sessenta anos (BARBEY et al., 2010).

A vasculopatia acomete também a circulação coronariana fazendo da dor torácica anginosa uma queixa presente em 13 a 20% dos indivíduos (MORRISSEY et al., 2011a). É de ocorrência precoce e parece ser determinada pela proliferação de músculo liso da parede vascular associada aos depósitos de Gb3. Verifica-se ainda um desbalanço entre a produção do óxido nítrico e de produtos da angiotensina II levando à perda de reserva vasomotora, hipoperfusão sanguínea e vasoespasmos (ROMBACH et al., 2010). A hipertrofia ventricular também contribui à fisiopatologia da dor pelo maior consumo frente à oferta de oxigênio ao miocárdio. Registros eletrocardiográficos podem exibir alterações isquêmicas graves, sem que seja encontrada uma alteração contrátil segmentar por outros métodos diagnósticos. Apesar da doença aterosclerótica não ser o determinante primário (CHIMENTI et al., 2008), ela pode piorar significativamente a gravidade da cardiopatia da DAF caso presente. O mesmo é válido para a coexistência de outros fatores de risco aterotrombótico coronariano, os quais devem ser combatidos de forma agressiva.

1.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico realizado precocemente e de forma acurada é mandatório por interferir no prognóstico e na condução terapêutica. Dados obtidos a partir do Fabry Registry demonstraram existir um atraso entre o surgimento dos sintomas e o diagnóstico da doença, em média, de 14 anos para homens e 19 anos para mulheres (ENG et al., 2007). Há a necessidade de coleta cuidadosa de informações sobre a história pregressa do paciente e de seus familiares. Estes, somados aos achados do exame físico, devem determinar a suspeita clínica antes que sejam realizados quaisquer exames radiológicos ou laboratoriais mais específicos (GAL et al., 2011).

1.3.1 DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

O diagnóstico etiológico é feito pela determinação do ponto de mutação no gene GALA ou pela dosagem bioquímica da atividade da α -Gal A (plasma, leucócitos, cultura de fibroblastos, gota de sangue em papel de filtro) (HAGEGE et al., 2011), dos níveis de

Gb3 (preferencialmente na urina) e/ou da liso-Gb3 (preferencialmente no plasma). Esta última tem sido apontada com provável biomarcador de severidade e monitoramento da DAF (TOGAWA et al., 2010).

Existe o consenso de que, em homens, o exame padrão-ouro é a análise da atividade da α Gal A. Se os valores encontrados forem abaixo dos de referência, o posterior sequenciamento genético deve ser realizado, o mesmo valendo para homens suspeitos cuja mutação já seja conhecida no seu grupo familiar. Mulheres heterozigóticas podem apresentar níveis normais ou limítrofes de atividade enzimática e, por isto, preconiza-se, neste grupo, a análise genética direta (HOFFMANN e MAYATEPEK, 2009).

A necessidade de outros exames é dependente dos órgãos acometidos, da idade do paciente e do acesso às diferentes técnicas. Alguns algoritmos e padronizações estão disponíveis na literatura (GARCÍA, 2011; LIDOVE et al., 2007) e envolvem o uso de exames bioquímicos, de imagem e mesmo mais invasivos com biopsias teciduais. O objetivo maior é o correto estadiamento e determinação etiológica da disfunção orgânica a fim de evitar uma evolução desfavorável para doença terminal ou óbito.

Estabelecido o diagnóstico de DAF, o paciente e seus familiares devem receber aconselhamento genético já que todas as filhas de um homem afetado e metade dos filhos e filhas de uma mulher portadora serão acometidos (GERMAIN et al., 2010). O impacto gerado pelas incertezas de um diagnóstico de doença crônica aumentam os riscos de ansiedade, depressão, suicídio, desemprego e problemas de relacionamento interpessoal (BENNETT et al., 2002) que devem ser combatidos para a melhora da qualidade de vida do paciente e para que não ocorram prejuízos ao tratamento da doença.

1.3.2 DIAGNÓSTICO DOPPLERECOCARDIOGRÁFICO

Dentre as muitas técnicas que estão disponíveis para estratificação da doença, a dopplerecardiografia merece destaque pela acessibilidade, pelos baixos custos e pelos diferentes métodos disponibilizados para investigação como o doppler tecidual, o ecocardiograma de estresse, o strain e o strain rate. Todas as alterações cardíacas anteriormente relatadas podem ser demonstradas por esta técnica, o que auxilia o clínico na tomada de decisões terapêuticas e na estratificação de risco.

1.3.3 ÍNDICE DE PERFORMANCE MIOCÁRDICA OU ÍNDICE DE TEI

As cardiomiopatias cursam com alterações das funções sistólica e/ou diastólica ventriculares em intensidades variadas. Esta caracterização tem importância bem estabelecida na determinação terapêutica e quanto ao prognóstico. Parâmetros invasivos e não invasivos, os mais variados, foram estabelecidos com este fim, dentre eles o índice de performance miocárdica (IPM) ou índice de Tei.

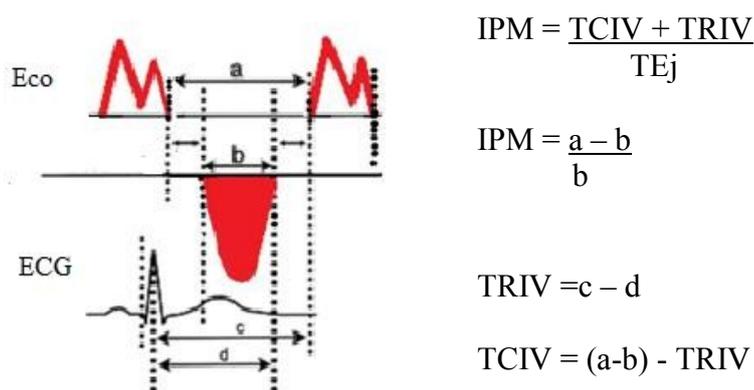
Em 1995, Tei e colaboradores (1995) descreveram este índice, calculado a partir de dados obtidos ao doppler pulsado, e que reflete aspectos das funções sistólica e diastólica ventricular para caracterizar o desempenho ventricular global. O IPM é definido pela soma do tempo de contração isovolumétrica (TCIV) com o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), divididos pelo tempo de ejeção (TEj).

O cálculo é feito, inicialmente, na janela apical de quatro câmaras, pelo posicionamento do cursor do doppler pulsado (DP) na extremidade livre dos folhetos da valva atrioventricular para se obter o registro espectral da velocidades do fluxo de entrada ventricular. Posteriormente, utilizando a janela apical cinco câmaras ou a de eixo longo, o cursor é deslocado para a via de saída ventricular, mais precisamente, em nível do ânulo valvar semilunar, para ser registrado o traçado espectral ejetivo. Calcula-se a média de valores obtidos em 3 a 5 ciclos cardíacos e a uma velocidade de varredura de 100 mm/seg (TEI et al., 1996).

O intervalo de tempo entre o fim de um ciclo de enchimento ventricular e o início do subsequente está representado pela letra *a* e inclui o TCIV, o TEj e o TRIV. A letra *b* representa o intervalo de tempo em que ocorre a ejeção. O IPM corresponde ao resultado da equação $a-b/a$. Estes dados estão representados na figura 1.

O IPM é de fácil obtenção, reproduzível e tem uma variação muito discreta em pessoas saudáveis (PELLETT et al., 2004). Apresenta pouca influência de fatores tais como gênero, etnia (AKINTUNDE, 2012), frequência cardíaca (BRUNELLI et al., 2000), geometria da câmara (KARAYE, 2011) e pressão arterial (MASUGATA et al., 2009). Verifica-se a concordância de seus achados com os de outros métodos invasivos (LACORTE, 2003) e não invasivos (KARNATI et al., 2008) e tem um baixo grau de variação intra e interobservador (THAM e SILVERMAN, 2004). Apresenta variações conforme a idade (SPENCER et al., 2004) e a condição de carga em indivíduos normais, mas parece ser relativamente independente destes em cardiopatas (MØLLER et al., 1999) (BRUCH et al., 2000).

Figura 1- Diagrama para cálculo do índice de performance miocárdica



ECO: dopplerecardiograma; ECG: eletrocardiograma; IPM: índice de performance miocárdica

Pesquisas posteriores estabeleceram outras metodologias de cálculo do IPM e suas variáveis de forma a minimizar erros. Os dados obtidos ao DP, são substituídos por medidas realizadas ao modo M (THAM e SILVERMAN, 2004), ao doppler tecidual (DT) (VOON et al., 2005; TEK TEN et al., 2003) ou por quantificação acústica, ao modo M, da movimentação do miocárdio (SPENCER et al., 2002; SPENCER et al., 2003). Todas apresentaram boa correlação com os achados obtidos pelo método original (GAIBAZZI et al., 2005), pela medicina nuclear (KARNATI et al., 2008) ou por técnicas invasivas (LEONARD et al., 2006; SU et al., 2007).

A possibilidade de detecção acurada de alterações na função ventricular global motivou a investigação da aplicação clínica do IPM. Atualmente ele está validado como marcador prognóstico e preditor independente de mortalidade cardiovascular em portadores de insuficiência cardíaca (PALLOSHI et al., 2004; GAIBAZZI, 2005), hipertensão arterial sistêmica (KESER et al., 2005), miocardiopatia isquêmica crônica (CARLUCCIO et al., 2012) ou aguda (NEARCHOU et al., 2005). O IPM foi mais sensível que a fração de ejeção para detecção de disfunção miocárdica em distúrbios endócrinos tais como o hiperparatireoidismo (BAYKAN et al., 2007), a síndrome de Cushing (BAYKAN et al., 2008), o diabetes mellitus (ANDERSEN, 2003).

Os problemas relacionados à avaliação do ventrículo direito (VD), em parte determinados por aspectos de sua geometria, foram resolvidos pelo surgimento do IPM. Isto, associado à independência com relação a altas frequências cardíacas, ampliou sua aplicação às doenças fetais e cardiopatias congênitas tais como retardo do crescimento intrauterino (ACHARYA et al., 2008; ICHIZUKA et al., 2005), tetralogia de Fallot (ABD

EL RAHMAN et al., 2002) e Ebstein (EIDEM et al., 1998). A identificação precoce da disfunção ventricular direita, importante fator de pior evolução em pacientes portadores de amiloidose (KIM et al., 2004) e de hipertensão pulmonar primária (YEO et al., 1998), incluiu o índice aos parâmetros de diagnóstico e de seguimento clínico.

Pacientes a serem submetidos a procedimentos intervencionistas ou cirúrgicos cardíacos (MURPHY et al., 2007) têm no IPM um instrumento valioso. Valores acima de 0,70 previamente à valvoplastia mitral aumentam em duas vezes a mortalidade pós-operatória (AL-MUKHAINI et al., 2003). Efeitos adversos consequentes do implante de marcapasso (KATO et al., 2005) e de ressincronizadores (BREITHARDT et al., 2002) bem como a otimização do seu funcionamento podem ser monitorados pelo cálculo sistemático do índice. Sinais de rejeição ao transplante cardíaco incluem o aumento do IPM (LEONARD et al., 2006).

Recentemente Ho-Ming Su e colaboradores (SU et al., 2011) adaptaram a fórmula do IPM de maneira a este ser aplicável a pacientes portadores de fibrilação atrial permanente. A impossibilidade de se calcular o TCIV neste grupo foi superada por meio da sua substituição, na fórmula, pelo período de pré-ejeção derivado do DT. Os resultados demonstraram a correlação significativa com outros elementos ecocardiográficos de disfunção sistólica e diastólica, mas ainda carecem de valor prognóstico.

No entanto, existem críticas ao método. No caso do modelo original estabelecido por Tei, a impossibilidade de obtenção dos dados em um mesmo ciclo cardíaco é o principal entrave (TEKTEN et al., 2003). Resultados não fidedignos são encontrados nas situações em que os componentes do índice não refletem aspectos da função global ventricular. Nearchou e colaboradores (2005) demonstraram esta limitação após a investigação de uma série de pacientes com IAM ântero-septal.

A avaliação sistemática de portadores da DAF pela utilização do IPM como método de detecção do envolvimento cardíaco ainda carece de investigação. A facilidade de determinação de parâmetros de disfunção cardíaca global em estágios precoces auxiliaria na tomada de decisões que poderiam mudar a evolução e a sobrevida dos indivíduos acometidos.

1.4 TRATAMENTO

A terapia de reposição enzimática (TRE) é obtida a partir da técnica de DNA recombinante nas formas de agalsidase alfa (Replagal[®], Shire HGT Inc.) e agalsidase beta (Fabrazyme[®], Genzyme Corp.). Idealmente, ambas deveriam ser capazes de acabar com os sinais e sintomas bem como de retardar ou mesmo reverter as manifestações da doença, qualquer fosse a idade do paciente (RAMASWAMI, 2011). As doses recomendadas são, respectivamente 0,2 mg/kg de peso e 1,0 mg/kg de peso em infusões intravenosas quinzenais, conforme recomendação das respectivas bulas.

Vários estudos já demonstraram os efeitos positivos. Verifica-se o retardo e estabilização da perda de função renal bem como a melhora de parâmetros de disfunção cardíaca (MORRISSEY et al., 2011b) com as infusões continuadas (ALFADHEL e SIRRS, 2011) Os escores de qualidade de vida, que muitas vezes eram piores que os observados em doenças crônicas tais como a artrite reumatoide, demonstram a melhora substancial, em especial da avaliação individual quanto à vitalidade, à função social e emocional (STREET et al., 2006).

A substância é segura para o uso na infância e bem tolerada com melhora das queixas álgica e dos depósitos de Gb3 (MEHTA et al., 2010; WRAITH et al., 2008). Ainda não está determinado o momento ideal para o início das infusões (HOFFMANN, 2009) nem se haveria algum retardo na progressão da doença e/ou aparecimento de complicações (SHEPPARD, 2011). No entanto, a comprovação de intensa perda da qualidade de vida por questionários específicos e evidências de importante estresse psicossocial em função dos sintomas da doença, principalmente o doloroso, motivam pesquisas com infusão de TRE em crianças com 6-8 anos de idade (RIES et al., 2005).

No caso de mulheres gestantes, apesar de já estar demonstrado o acometimento placentário por depósitos de GB3 (VEDDER et al., 2006) ainda são poucas as publicações a respeito da passagem da substância pela placenta e da segurança de utilização para o desenvolvimento e viabilidade fetal. Ensaio clínico demonstraram que o uso da agalsidase alfa seria eficaz e sem riscos maiores para o binômio materno-fetal (SCHIFFMANN et al., 2001; ENG et al., 2001; KALKUM et al., 2009). Politei e colaboradores (2010) relataram a experiência de uso da agalsidase beta com sucesso e sugeriram a sua infusão principalmente em pacientes que apresentem progressão e/ou complicações renais e cardíacas durante a gestação.

Os efeitos colaterais mais comumente relatados são alterações da percepção de temperatura, febre, tremores, cefaleias, congestão nasal e atopia. São geralmente bem tolerados e podem ser reduzidos com a diminuição da velocidade de infusão da enzima e pela associação de medicamentos sintomáticos (WILCOX et al., 2004).

Além da terapia substitutiva, a prescrição de medicamentos como inibidores da enzima de conversora de angiotensina, de antagonistas dos receptores de angiotensina, de antiagregantes plaquetários, entre tantas outras substâncias, auxiliam no alívio dos sintomas, controle de fatores de risco cardiovascular, determinam nefroproteção e atuam na profilaxia de fenômenos trombóticos (GERMAIN, 2010b). Muitas pesquisas estão em andamento e alguns avanços já apontam para a produção de novas substâncias que possibilitem um tratamento mais definitivo, menos invasivo e a custos mais baixos (MOTABAR et al., 2010).

Estudos recentes demonstram que quanto mais precocemente é instituída a TRE, melhor a resposta orgânica e menor a frequência de complicações maiores com risco de vida (CECCHI et al., 2013). Engelen e colaboradores (2012) recentemente reforçaram a necessidade de instituição de terapia substitutiva precoce para a obtenção de melhora do ponto de vista das alterações cardiovasculares.

2. OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliação das características clínicas cardiológicas e dopplerecardiográficas de indivíduos com doença de Anderson-Fabry localizadas em três diferentes cidades do Brasil.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Avaliar a capacidade de detecção da cardiopatia da doença de Anderson-Fabry pela associação de parâmetros dopplerecardiográficos gerais com o índice de performance miocárdica. Este último, obtido pelas técnicas convencional de análise espectral do fluxo sanguíneo (doppler pulsado) e pela de obtenção das velocidades em nível do anel mitral e tricúspide (doppler tecidual).

3. MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo foi realizado nas cidades de Curimatá (Piauí), Brasília (Distrito Federal) e Tapejara (Rio Grande do Sul), onde os participantes apresentam seu domicílio, e contou com a colaboração dos respectivos médicos assistentes e do grupo de médicos que colaboram com a coleta de dados para o Fabry Registry no Brasil.

O projeto de pesquisa foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde (CEP/SES-DF) e protocolado com o número CAAE 0115.0.013.012-11 (Anexo 1). Os procedimentos foram realizados conforme as Diretrizes das Indicações da Ecocardiografia (ANDRADE et al., 2009).

Os pacientes foram esclarecidos quanto à natureza do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Esclarecido (Anexo 2).

A redação da dissertação seguiu as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 14724:2011).

3.1 POPULAÇÃO ESTUDADA

Foram incluídos no estudo 37 indivíduos adultos, de ambos os sexos, portadores de DAF e diagnosticados por meio de genotipagem e atividade enzimática da α -Gal A em papel de filtro. Todos são acompanhados periodicamente por um médico assistente local e pelo grupo do Fabry Registry, composto por equipe multidisciplinar que inclui médicos, enfermeiros e assistentes sociais que coletam os dados e alimentam esta base de dados mundial. Os pacientes são submetidos a uma avaliação clínico-laboratorial e radiológica anual para determinação das condições gerais, avaliação da eficácia terapêutica e detecção de complicações ou piora funcional.

Todos os participantes desta pesquisa foram avaliados na sua cidade de domicílio, em ambiente ambulatorial de saúde para evitar grandes deslocamentos. Inicialmente foi realizada uma consulta habitual contendo anamnese e exame físico geral. Dados de peso, altura, frequência cardíaca, pressão arterial em repouso, achados de exame físico foram incluídos ao formulário de achados dopplerecocardiográficos (Anexo 3).

A amostra de indivíduos com DAF, após a coleta e o arquivamento de todos os dados, foi dividida em dois grupos. O grupo 1 foi formado por indivíduos que ainda não apresentam indicação de TRE por não apresentarem evidência de afecção grave com deterioração de funções renal, cardíaca e ou neurológica, entre outros órgãos.

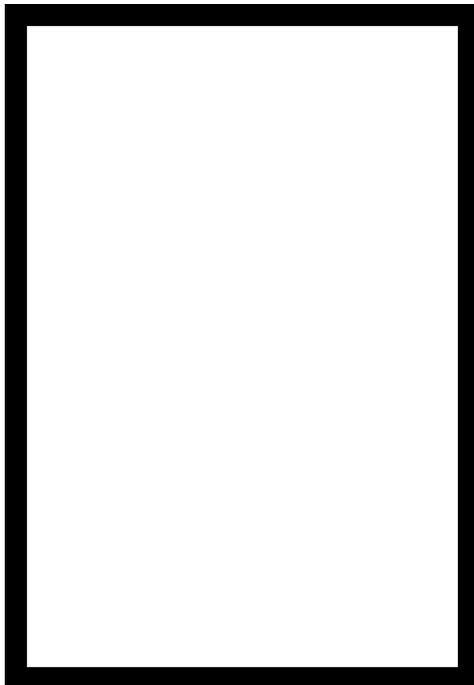
O grupo 2 foi formado por indivíduos com DAF em TRE e já portadores de complicações de qualquer natureza: proteinúria/ nefropatia, significativa, lesão vascular encefálica, neuropatia periférica incapacitante, cardiopatia, entre outros.

3.2 EXAME DOPPLERECOCARDIOGRÁFICO

O exame dopplerecardiográfico foi realizado com o aparelho portátil MyLab 30 (Esaote®) exibido na figura 1. O paciente era posicionado em decúbito lateral esquerdo e permanecia por 5 minutos em repouso, antes do início da aquisição de dados.

Primeiramente, foi realizado um exame habitual com avaliações e aferições dos componentes cardíacos em imagens ao bidimensional e modo M, bem como medidas e análise de fluxos aos DT, DP e doppler contínuo. O traçado eletrocardiográfico foi associado às imagens para uma maior precisão dos cálculos. Apenas o pesquisador principal realizou os procedimentos incluídos neste estudo.

Figura 2- Equipamento de dopplerecardiograma MyLab 30 (Esaote®)



Os dados calculados foram:

- diâmetro do átrio esquerdo (AE), em milímetros;
- diâmetro da artéria aorta torácica em sua raiz (Ao), em milímetros;
- diâmetros sistólico (DSVE) e diastólico (DDVE) finais do ventrículo esquerdo (VE), em milímetros;
- espessura diastólica do septo interventricular (EDSIV) e da parede posterior (EDPP), em milímetros;
- fração de encurtamento do VE (FEnc), em porcentagem;
- fração de ejeção (FE) do VE pelas técnicas de Simpson ou por Teichholz, em porcentagem;
- fração de ejeção do ventrículo direito (FEVD) pela técnica de Simpson, em porcentagem;
- velocidades de pico da representação espectral das ondas de enchimento ventricular precoce (onda E) e tardio (onda A) transvalvar mitral e tricúspide, em metros por segundo;
- relação E/A transvalvar mitral;
- tempo de desaceleração da onda E (TDE), em milissegundos;
- velocidades de pico da representação espectral das ondas de enchimento ventricular precoce (ondas e') e tardio (onda a') ao doppler tecidual do anel lateral e medial valvar mitral e as do anel lateral valvar tricúspide, em metros por segundo.

Foram avaliados os valores numéricos absolutos e os indexados para área de superfície corpórea (ASC) (KLEIBER, 1947).

As medidas dos intervalos que compõem o IPM foram obtidas conforme representado na figura 1. Três ciclos foram utilizados para determinar o valor das variáveis ao DP e ao DT. O resultado final foi obtido pela média destes valores.

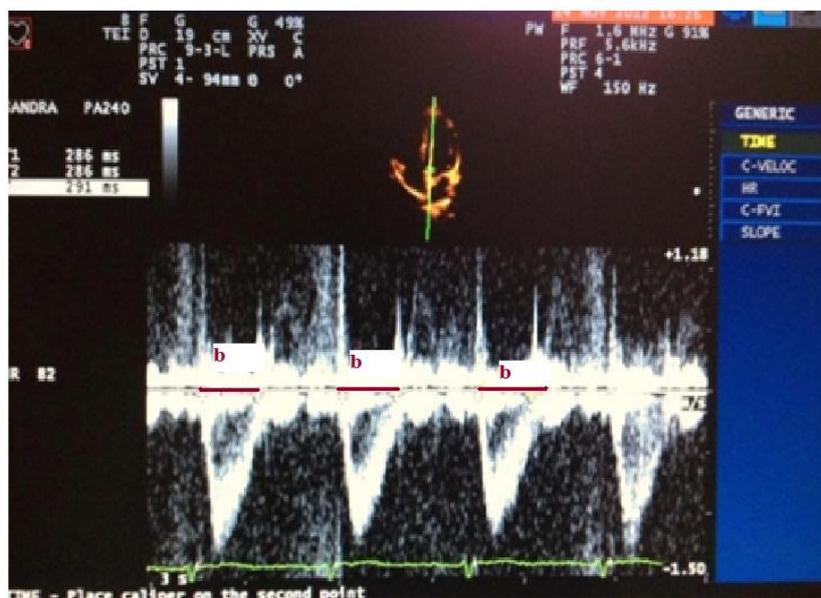
Quando utilizada a técnica do DP convencional, o volume amostral era posicionado entre os bordos dos folhetos mitral (figura 3) e aórtico (figura 4), à esquerda; e tricúspide (figura 5) e pulmonar (figura 6) à direita, para, respectivamente, avaliar a função global esquerda e a direita.

Figura 3 - Medidas do intervalo de tempo entre dois ciclos consecutivos de enchimento ventricular, ao doppler pulsado transvalvar mitral, em ciclos cardíacos separados



a: intervalo de tempo entre dois ciclos consecutivos de enchimento ventricular, ao doppler pulsado transvalvar mitral

Figura 4 - Medidas do tempo de ejeção ao doppler pulsado transvalvar mitral, em ciclos cardíacos separados



b: intervalo do tempo de ejeção ao doppler pulsado transvalvar mitral

Figura 5 - Medidas do intervalo de tempo entre dois ciclos consecutivos de enchimento ventricular, ao doppler pulsado transvalvar tricúspide, em ciclos cardíacos separados



a: intervalo de tempo entre dois ciclos consecutivos de enchimento ventricular, ao doppler pulsado transvalvar tricúspide

Figura 6 - Medidas do intervalo do tempo de ejeção ao doppler pulsado transvalvar tricúspide, em ciclos cardíacos separados

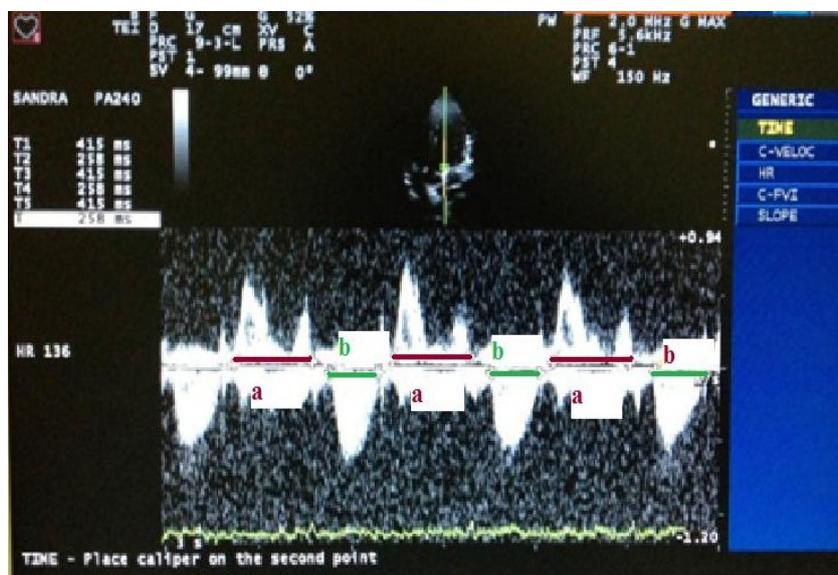


b: intervalo do tempo de ejeção ao doppler pulsado transvalvar mitral

No caso específico do fluxo das câmaras esquerdas, foi possível o cálculo das variáveis por duas formas:

- velocidades de fluxos de entrada e de saída obtidos separadamente (figuras 3 e 4);
- velocidades de fluxos obtidos em um mesmo traçado pelo posicionamento do cursor a meia distância dos folhetos mitral e aórtico (figura7).

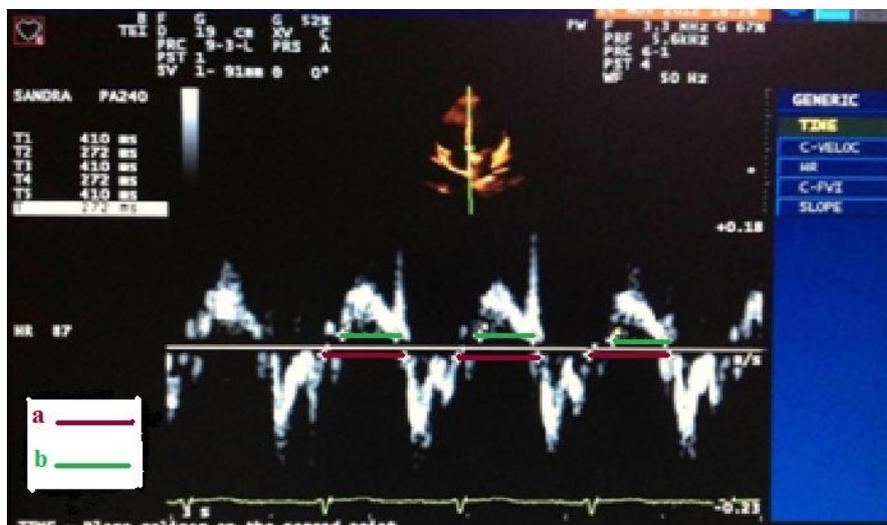
Figura 7 - Medidas do intervalo de tempo entre dois ciclos consecutivos de enchimento ventricular; e do tempo de ejeção, ao doppler pulsado transvalvar mitral, no mesmo ciclo cardíaco



- a:** intervalo de tempo entre dois ciclos consecutivos de enchimento ventricular, ao doppler pulsado transvalvar mitral
- b:** intervalo do tempo de ejeção ao doppler pulsado transvalvar mitral

O cálculo dos intervalos ao DT foi realizado pelo posicionamento do volume amostral em nível dos ânulos medial (figura 8) e lateral (figura 9) da valva mitral e o lateral da valva tricúspide. (figura 10), para, respectivamente, avaliar a função global esquerda e a direita.

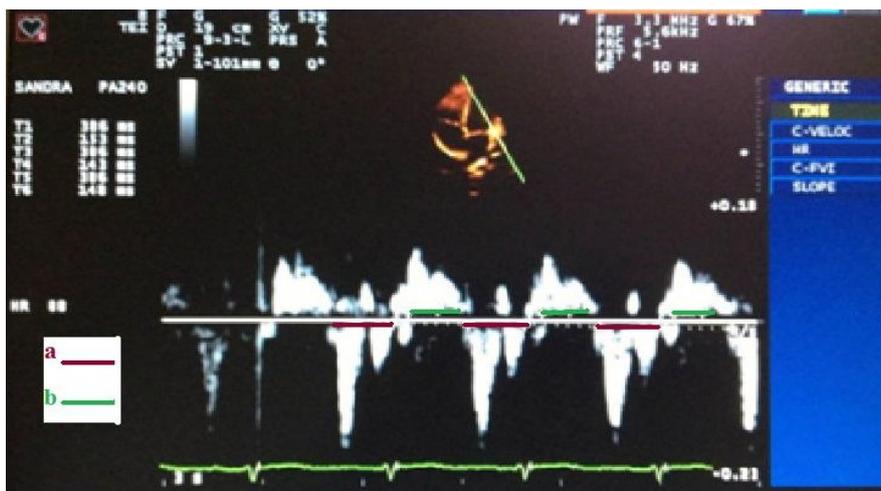
Figura 8.- Medidas do intervalo de tempo entre dois ciclos consecutivos de enchimento ventricular; e do tempo de ejeção ao doppler tecidual do anel mitral medial



a: intervalo de tempo entre dois ciclos consecutivos de enchimento ventricular, ao doppler tecidual do anel mitral medial

b: intervalo do tempo de ejeção ao doppler tecidual do anel mitral medial

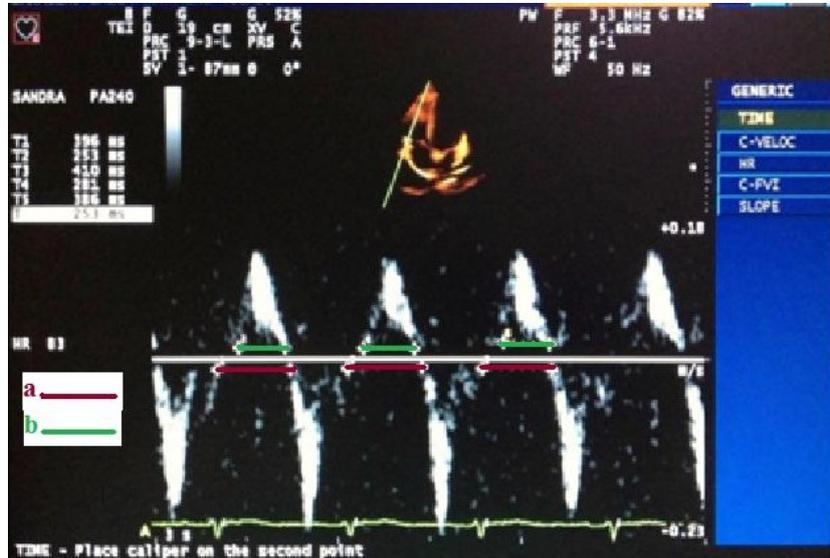
Figura 9 - Medidas do intervalo de tempo entre dois ciclos consecutivos de enchimento ventricular; e do tempo de ejeção ao doppler tecidual do anel mitral lateral



a: intervalo de tempo entre dois ciclos consecutivos de enchimento ventricular, ao doppler tecidual do anel mitral lateral

b: intervalo do tempo de ejeção ao doppler tecidual do anel mitral lateral

Figura 10 - Medidas dos intervalos de tempo entre dois ciclos consecutivos de enchimento ventricular; e do tempo de ejeção ao doppler tecidual do anel tricúspide lateral



- a:** intervalo de tempo entre dois ciclos consecutivos de enchimento ventricular, ao doppler tecidual do anel tricúspide lateral
- b:** intervalo do tempo de ejeção ao doppler tecidual do anel tricúspide lateral

3.3 AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

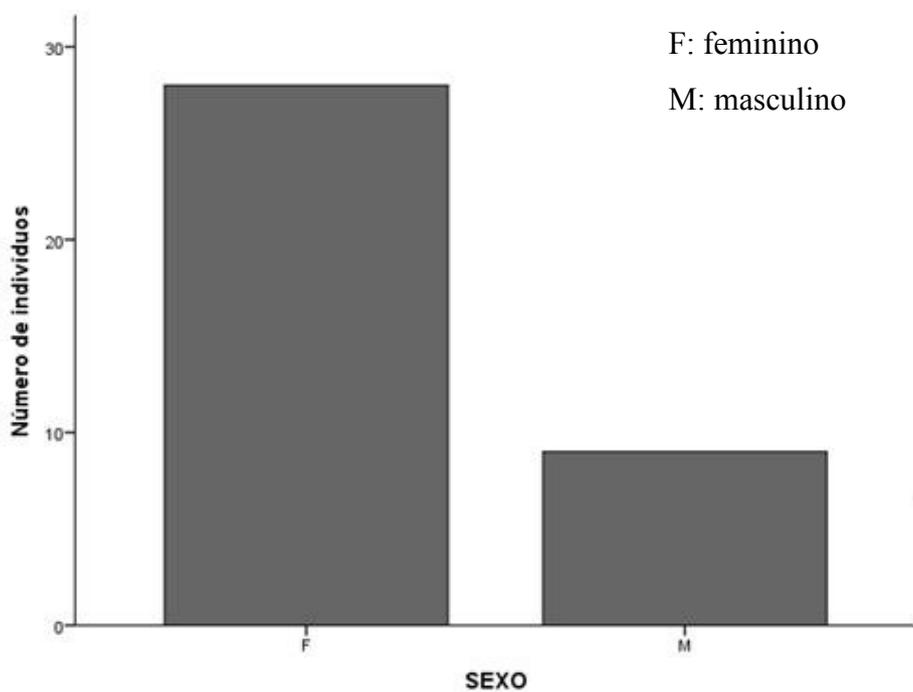
O programa estatístico SPSS (Special Package for Social Sciences) versão 20.0 foi utilizado para os cálculos estatísticos e confecção dos gráficos. As variáveis foram expressas por meio de valores mínimo e máximo, mediana, média e desvio padrão. Estas foram analisadas por meio do teste t e do teste de Levene para comparar variáveis numéricas; e qui-quadrado de Pearson para variáveis descritivas; a fim de saber se apresentavam diferença com significativa estatística entre os grupos 1 e 2. Esta última, definida para o valor de p inferior a 0,05.

4 RESULTADOS

4.1 DADOS GERAIS

A população de portadores de DAF estudada foi de 37 indivíduos, sendo 28 (75,7%) do sexo feminino e 9 (24,3%) do sexo masculino conforme representado no gráfico 1.

Gráfico 1 - Distribuição da população conforme gênero



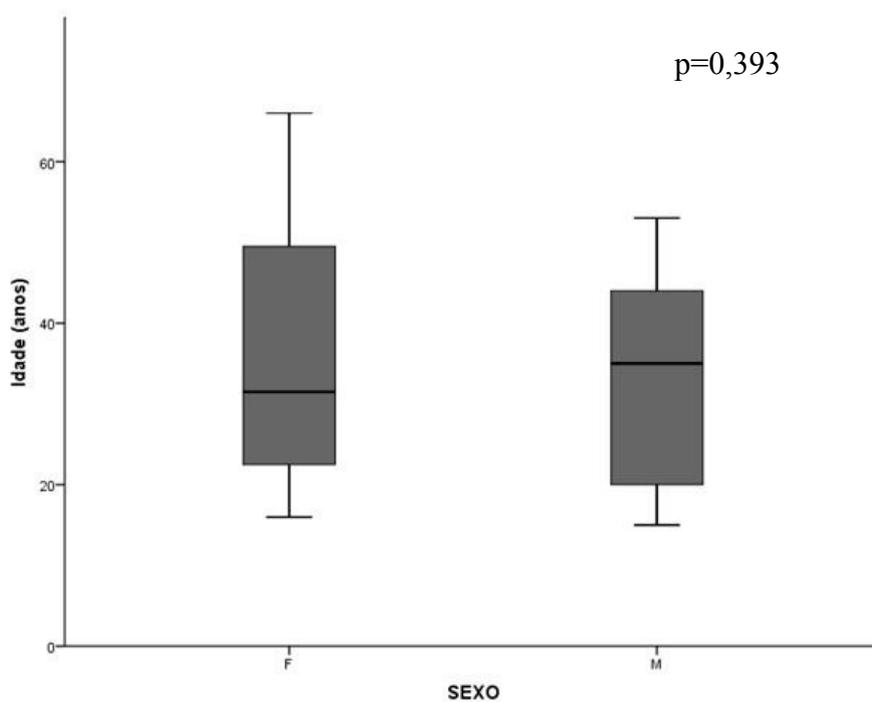
A distribuição etária entre os sexos foi muito semelhante apesar de as mulheres apresentarem idades mais avançadas. Todas as décadas da idade adulta apresentaram representantes conforme exibido na tabela 1 e o gráfico 2.

Tabela 1 – Avaliação estatística da distribuição etária entre os sexos dos indivíduos com doença de Anderson-Fabry

Idade (anos)	Feminino (28)	Masculino (09)
Mínimo	16	15
Mediana	31	35
Máximo	66	53
Média	35	33
Desvio padrão	16	13

p=0,393

Gráfico 2 - Mediana e valores intervalares da distribuição etária por gênero

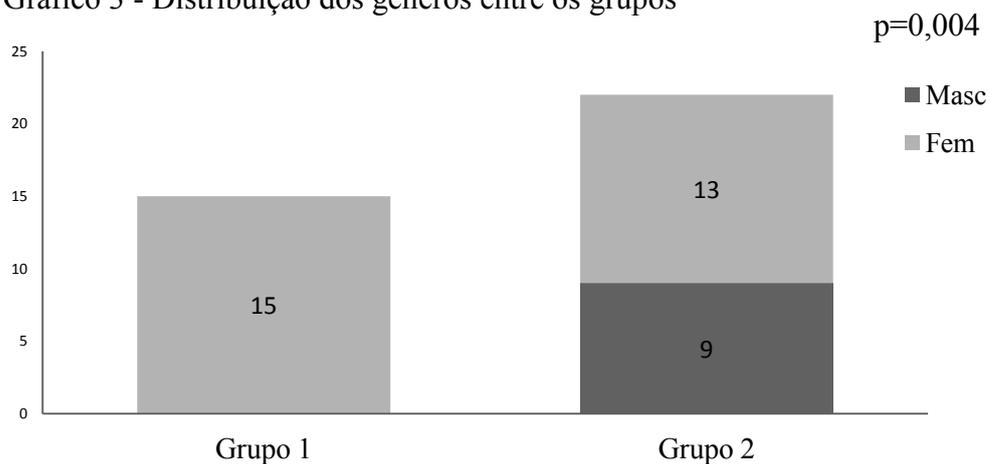


Os pacientes foram divididos em dois grupos:

- grupo 1: sem terapia de reposição enzimática, com 15 indivíduos do sexo feminino;
- grupo 2: usuários de terapia de reposição enzimática, com 22 indivíduos, sendo 9 do sexo masculino e 13 do feminino.

Abaixo, o gráfico 3 apresenta esta distribuição com $p=0,004$.

Gráfico 3 - Distribuição dos gêneros entre os grupos

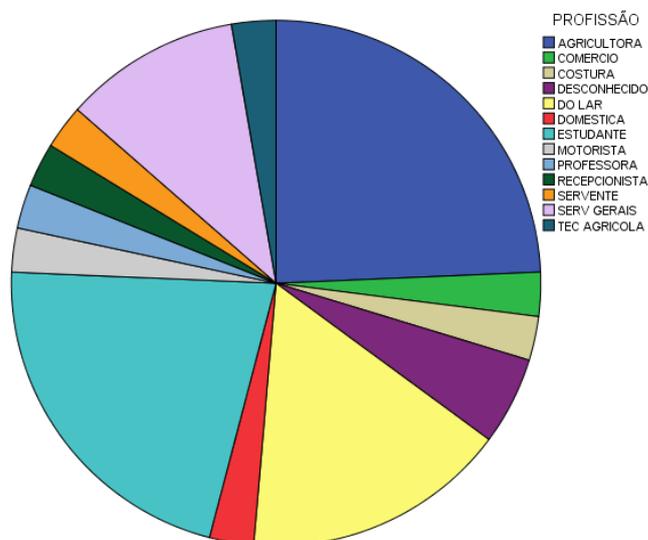


Grupo 1: não usuários de terapia de reposição enzimática

Grupo 2: em terapia de reposição enzimática

Observou-se um predomínio de trabalhadores do setor primário ligados à produção agrícola conforme demonstrado no gráfico 4. Este dado reflete nível sócio-econômico e intelectual dos participantes do estudo.

Gráfico 4 - Profissões dos indivíduos pesquisados



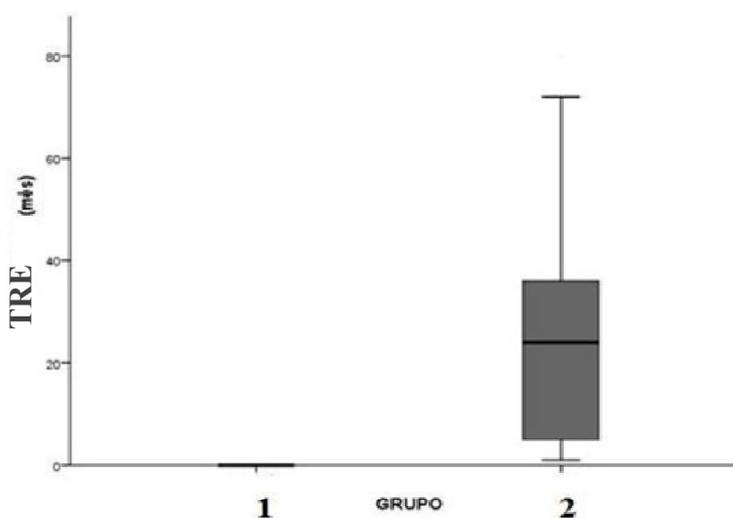
A distribuição do tempo de uso da terapia de reposição enzimática no grupo 2 está apresentada na tabela 2 e gráfico 5 abaixo representados. Os integrantes estavam sob TRE, em média, há 2 anos.

Tabela 2 – Avaliação estatística do tempo de infusão de terapia de reposição enzimática, em meses, no grupo 2

TRE* (meses)	Grupo 2 (22)
Mínimo	1
Mediana	24
Máximo	72
Média	23,82
Desvio padrão	22,21

*TRE: terapia de reposição enzimática

Gráfico 5 - Mediana e valores intervalares do tempo de reposição enzimática, em meses, entre os grupos



*TRE: terapia de reposição enzimática

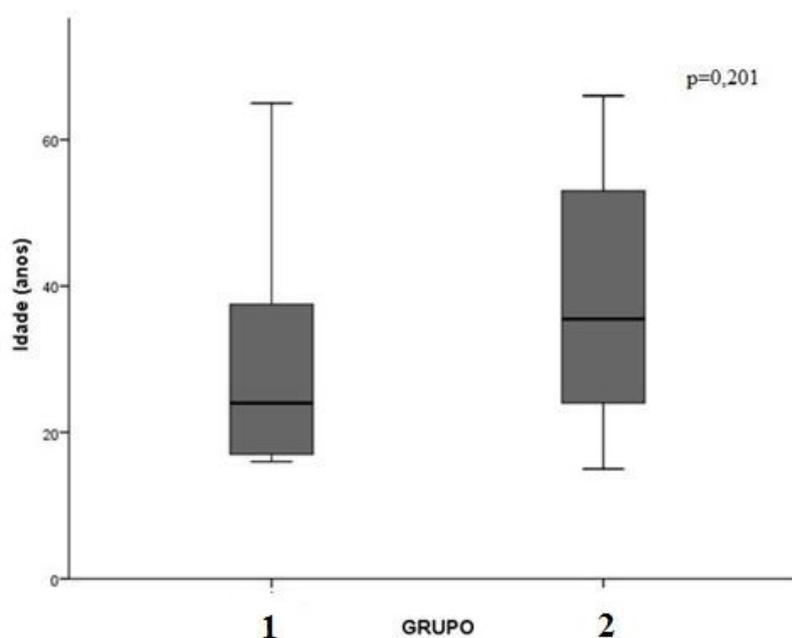
Enquanto os pacientes do grupo 1 não estavam sob tratamento medicamentoso de uso crônico, os do grupo 2 relataram uso de contínuo ou muito frequente de vasodilatadores, neurolépticos, antidepressivos, analgésicos opioides e anti-inflamatórios. Nenhum paciente estava em esquema dialítico ou possuíam dispositivos tais como marcapasso ou cardiodesfibrilador implantável.

A idade apresentou distribuição homogênea entre o grupo 1 e o 2 e não foi verificada diferença com significância estatística ($p=0,201$). A tabela 3 e o gráfico 6 apresentam esta distribuição e demonstram uma diferença de 7 anos entre as médias etárias dos indivíduos com e sem TRE.

Tabela 3 - Avaliação estatística da idade dos indivíduos, em anos, de cada grupo

Idade (anos)	Grupo 1 (15)	Grupo 2 (22)
Mínimo	16	15
Mediana	24	35
Máximo	65	66
Média	30	37
Desvio padrão	15	15
$p=0,201$		

Gráfico 6 - Mediana e valores intervalares da idade dos indivíduos, em anos, de cada grupo



4.2. ACHADOS DO EXAME FÍSICO

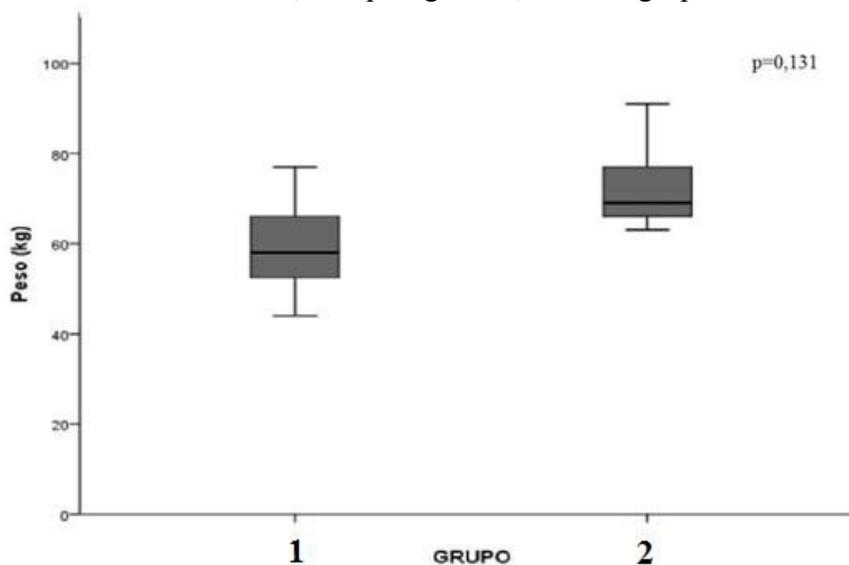
Os valores obtidos após a medida do peso, em quilogramas, entre os participantes dos grupos 1 e 2 estão representados na tabela 4 e no gráfico 7. Eles demonstram que a distribuição ponderal entre os participantes dos dois grupos não apresentou diferença com significância estatística ($p=0,131$).

Tabela 4 - Avaliação estatística do peso dos indivíduos, em quilogramas, de cada grupo

Peso (Kg)	Grupo 1 (15)	Grupo 2 (22)
Mínimo	44	46
Mediana	58	69
Máximo	93	91
Média	61,87	65,92
Desvio padrão	13,92	12,62

$p=0,131$

Gráfico 7 - Mediana e valores intervalares do peso dos indivíduos, em quilogramas, de cada grupo

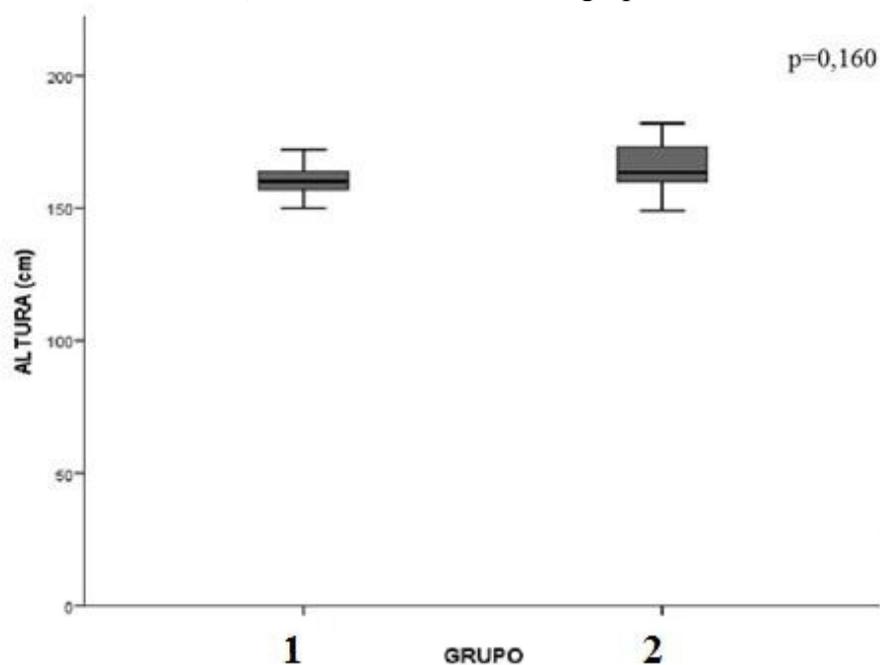


O mesmo padrão pode ser observado na tabela 5 e no gráfico 8 com relação à distribuição da estatura dos participantes que não apresentou diferença com significância estatística entre o grupo 1 e o 2 ($p=0.160$).

Tabela 5 - Avaliação estatística da altura dos indivíduos, em centímetros, de cada grupo

Altura (cm)	Grupo 1 (15)	Grupo 2 (22)
Mínimo	150	149
Mediana	160	163
Máximo	172	172
Média	160,93	164,95
Desvio padrão	5,599	9,786
$p=0.160$		

Gráfico 8 - Mediana e valores intervalares da altura dos indivíduos, em centímetros, de cada grupo



Corroborando com os dados pôndero-estaturais anteriormente demonstrados, a ASC calculada pela fórmula de Du Bois (KLEIBER, 1947) e representada na tabela 6 e no gráfico 9 também não apresentou diferença com significância estatística entre os grupos com $p=0,710$.

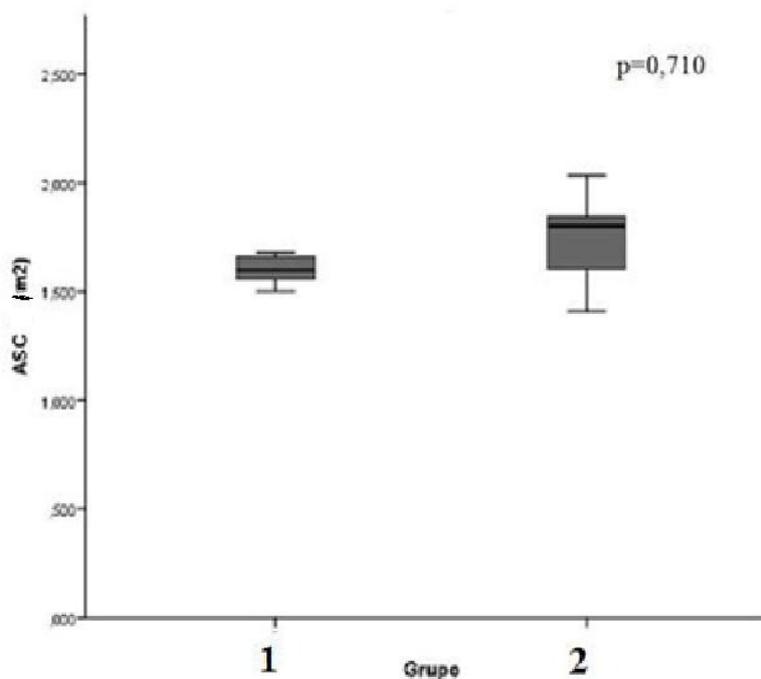
Tabela 6 - Avaliação estatística da área de superfície corporal dos indivíduos, em metros quadrados, de cada grupo

ASC* (m2)	Grupo 1 (15)	Grupo 2 (22)
Mínimo	1,402	1,408
Mediana	1,599	1,800
Máximo	2,059	2,032
Média	1,641	1,749
Desvio padrão	0,1636	0,1800

p=0.710

*ASC (m2): área de superfície corporal em metros quadrados.

Gráfico 9 - Mediana e valores intervalares da área de superfície corporal dos indivíduos, em metros quadrados, de cada grupo



*ASC (m2): área de superfície corporal em metros quadrados

Os níveis de pressão arterial sistólica e diastólica também não apresentaram diferença estatística com significância, com valor de p, respectivamente, 0,637 e 0,479. Os valores aferidos estão representados nas tabelas 7 e 8 e nos gráficos 10 e 11.

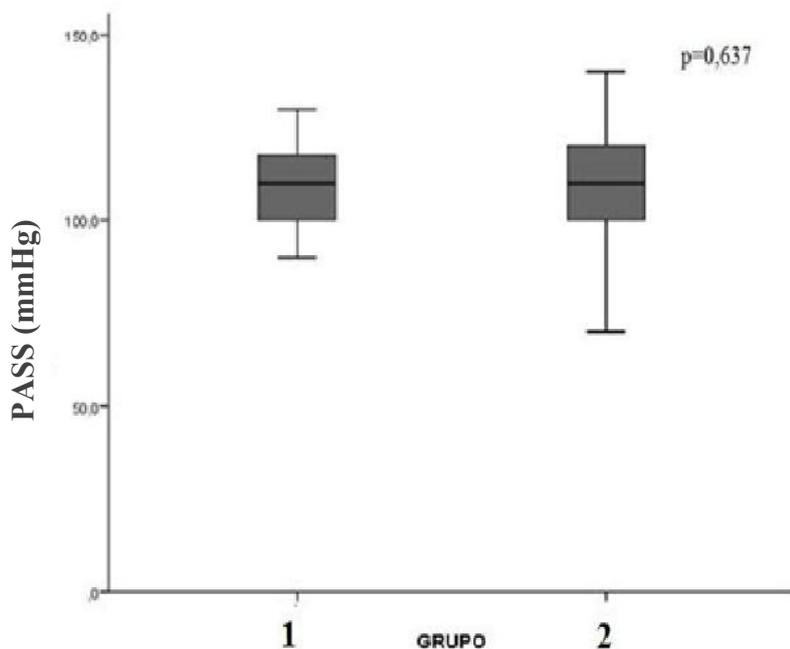
Tabela 7 - Avaliação estatística das pressões arteriais sistêmicas sistólicas, em milímetros de mercúrio, entre os grupos

PASS* (mmHg)	Grupo 1 (15)	Grupo 2 (22)
Mínimo	90	70
Mediana	110	110
Máximo	130	140
Média	109	111
Desvio padrão	12,56	14,31

p=0,637

*PASS (mmHg): pressão arterial sistêmica sistólica em milímetros de mercúrio

Gráfico 10 - Mediana e valores intervalares das pressões arteriais sistêmicas sistólicas, em milímetros de mercúrio, entre os grupos



*PASS (mmHg): pressão arterial sistêmica sistólica em milímetros de mercúrio

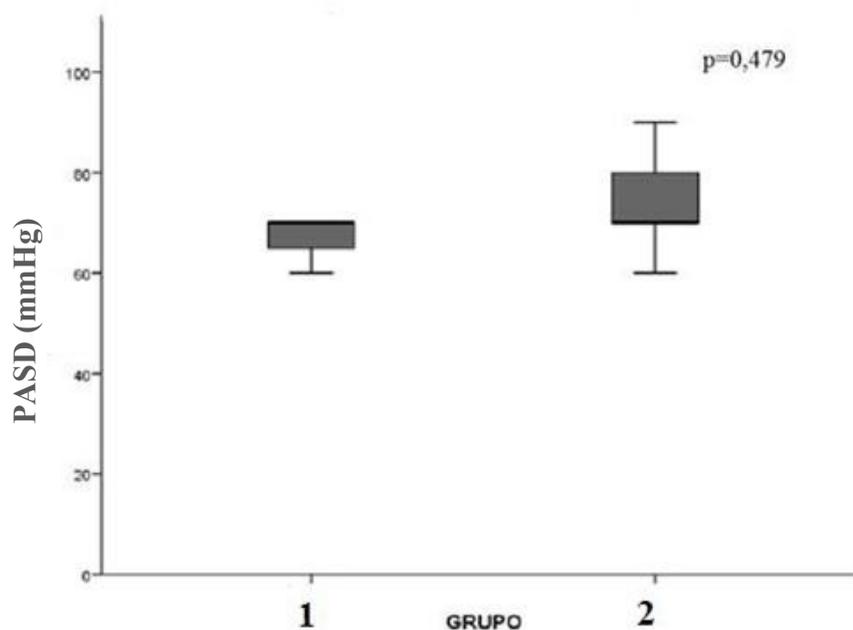
Tabela 8 - Avaliação estatística das pressões arteriais sistêmicas diastólicas, em milímetros de mercúrio, entre os grupos

PASD* (mmHg)	Grupo 1 (15)	Grupo 2 (22)
Mínimo	60	40
Mediana	70	70
Máximo	80	90
Média	69	71
Desvio padrão	7,03	11,10

p=0,479

*PASD (mmHg): pressão arterial sistêmica diastólica em milímetros de mercúrio

Gráfico 11 – Mediana e valores intervalares das pressões arteriais sistêmicas diastólicas, em milímetros de mercúrio, entre os grupos



*PASD (mmHg): pressão arterial sistêmica diastólica em milímetros de mercúrio

A frequência cardíaca (FC) foi o único parâmetro do exame físico que apresentou diferença com significância estatística ($p=0,016$). Conforme demonstra a tabela 9 e o gráfico 12, o grupo 1 apresentou valores médios mais altos que os do grupo 2.

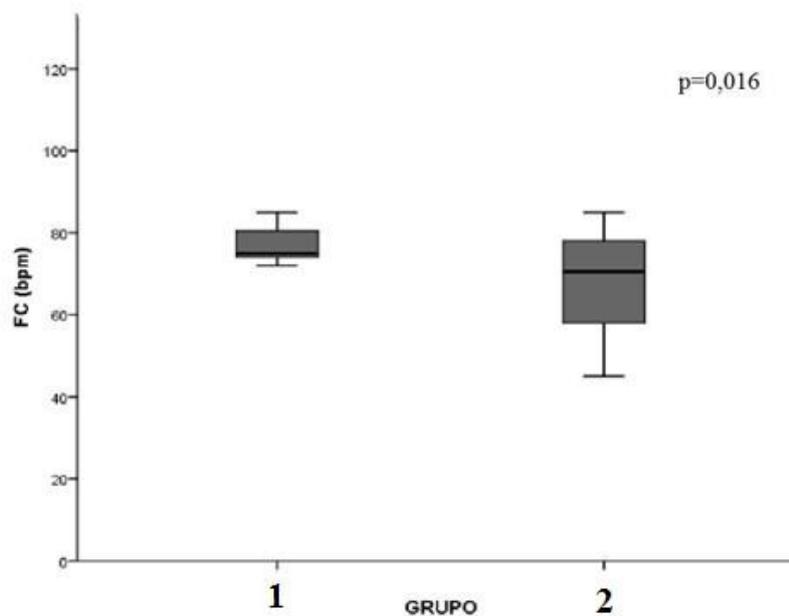
Tabela 9 - Avaliação estatística dos valores da frequência cardíaca dos pacientes, em batimentos por minuto, entre os grupos

FC* (bpm)	Grupo 1 (15)	Grupo 2 (22)
Mínimo	54	45
Mediana	75	85
Máximo	104	85
Média	76,93	67,41
Desvio padrão	11,016	11,350

$p=0,016$

*FC (bpm): frequência cardíaca em batimentos por minuto

Gráfico 12 - Mediana e valores intervalares da frequência cardíaca dos pacientes, em batimentos por minuto, entre os grupos



*FC (bpm): frequência cardíaca em batimentos por minuto.

4.3. ACHADOS DO EXAME DOPPLERECARDIOGRÁFICO GERAL

Com relação aos achados gerais dopplerecardiográficos, observou-se que não houve diferença com significância estatística entre os grupos com relação ao diâmetro do átrio esquerdo em valores absolutos ($p=0,108$) ou se indexado para ASC ($p=0,598$) conforme representados na tabela 10 e nos gráficos 13 e 14.

Tabela 10 - Avaliação estatística dos valores dos diâmetros do átrio esquerdo, em milímetros e milímetros por metro quadrado, entre os grupos

AE*	Grupo 1 (15)		Grupo 2 (22)	
	milímetros ^μ	milímetros/m ² [∞]	milímetros ^μ	milímetros/m ² [∞]
Mínimo	25	15	23	14
Mediana	31	17	33	18
Máximo	35	22	41	22
Média	30,33	17,87	32,5	18,23
Desvio padrão	3,457	2,031	4,206	2,022

μ $p=0,108$

∞ $p=0,598$

*AE: diâmetro do átrio esquerdo; μ p: p valor na comparação de valores absolutos; ∞ p: p valor na comparação de valores indexados para área de superfície corpórea

Gráfico 13 - Mediana e valores intervalares dos diâmetros do átrio esquerdo, em milímetros, entre os grupos

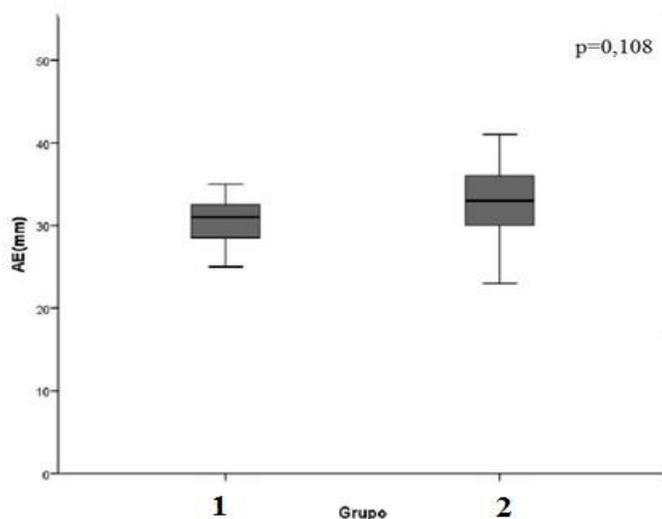
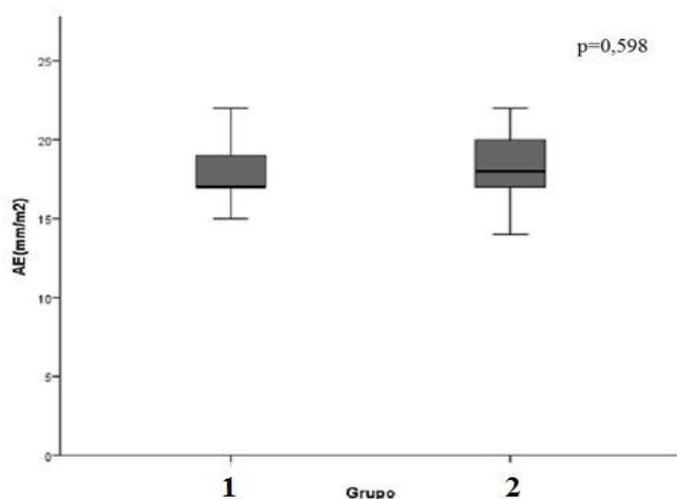


Gráfico 14 - Mediana e valores intervalares dos diâmetros do átrio esquerdo, em milímetros por metro quadrado, entre os grupos



A medida do diâmetro da raiz da artéria aorta torácica apresentou diferença com significância estatística para o valor absoluto ($p=0,09$) o mesmo não ocorrendo para o valor indexado para ASC ($p=0,369$). Estes dados são apresentados na tabela 11 e nos gráficos 15 e 16.

Tabela 11 - Avaliação estatística dos valores dos diâmetros da raiz da aorta torácica, em milímetros e em milímetros por metro quadrado, entre os grupos

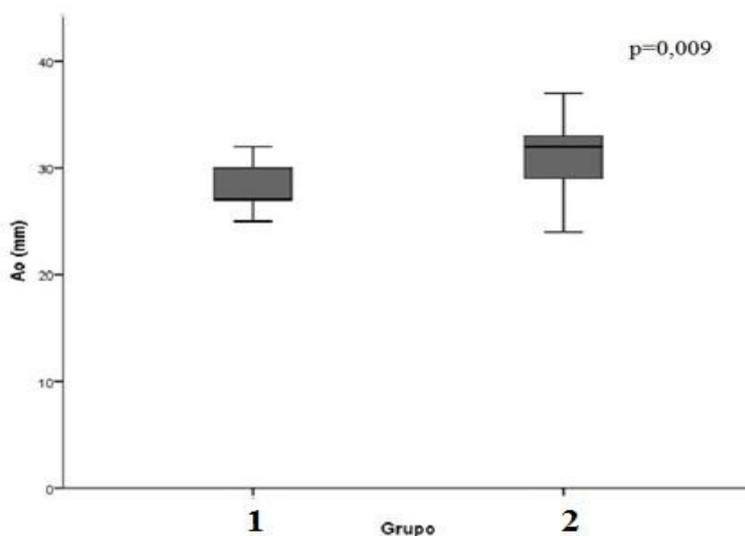
Ao*	Grupo 1 (15)		Grupo 2 (22)	
	milímetros ^μ	milímetros/m ² [∞]	milímetros ^μ	milímetros/m ² [∞]
Mínimo	25	13	24	14
Mediana	27	17	32	17
Máximo	32	20	37	22
Média	28,13	16,73	31,14	17,36
Desvio padrão	2,134	1,907	3,771	2,172

μ $p=0,009$

∞ $p=0,369$

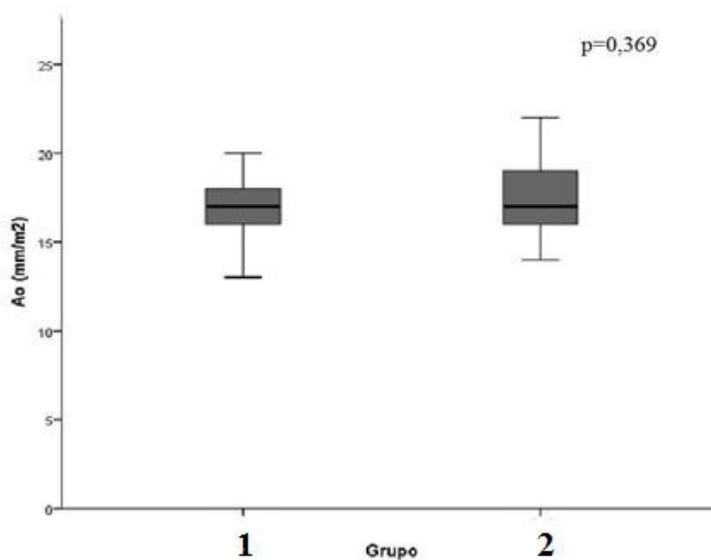
*Ao: diâmetro da raiz da aorta torácica; μ p: p valor na comparação de valores absolutos;
 ∞ p: p valor na comparação de valores indexados para área de superfície corpórea

Gráfico 15 - Mediana e valores intervalares dos diâmetros da raiz da artéria aorta torácica, em milímetros, entre os grupos



*Ao(mm): diâmetro da raiz da aorta torácica, em milímetros

Gráfico 16 - Mediana e valores intervalares dos diâmetros da raiz da artéria aorta torácica, em milímetros por metro quadrado, entre os grupos



*Ao(mm): diâmetro da raiz da aorta torácica, em milímetros por metro quadrado

A espessura diastólica do septo interventricular (EDSIV) apresentou diferença com significância estatística tanto para valores absolutos ($p=0,008$) quanto para os indexados para ASC ($p=0,044$) conforme representado na tabela 12 e nos gráficos 17 e 18.

Tabela 12 - Avaliação estatística das espessura diastólicas do septo interventricular, em milímetros e em milímetros por metro quadrado, entre os grupos

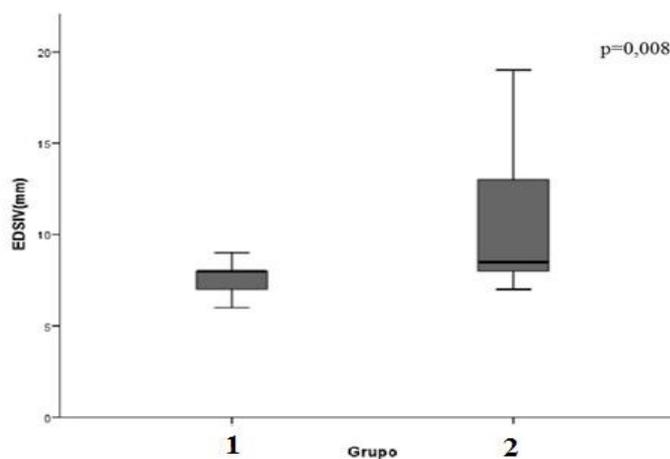
EDSIV*	Controle (15)		Estudo (22)	
	milímetros ^μ	milímetros/m ² [∞]	milímetros ^μ	milímetros/m ² [∞]
Mínimo	6	3	7	3
Mediana	8	4	8	4
Máximo	9	5	19	10
Média	7,67	4,13	10,09	5,18
Desvio padrão	0,900	0,640	3,753	2,196

μ $p=0,008$

∞ $p=0,044$

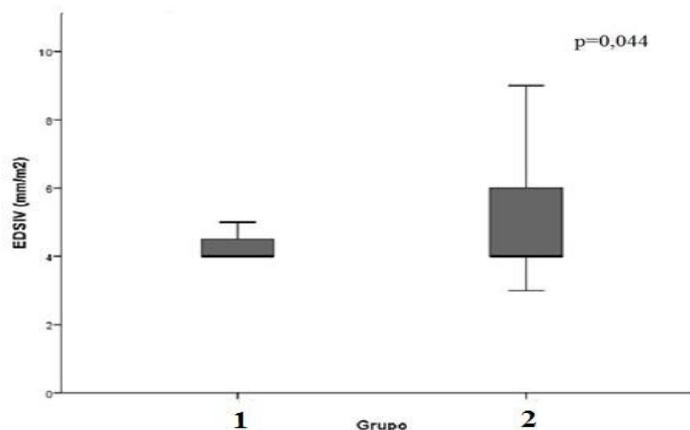
*EDSIV: espessura diastólica do septo interventricular; μ p: p valor na comparação de valores absolutos; ∞ p: p valor na comparação de valores indexados para área de superfície corpórea

Gráfico 17 - Mediana e valores intervalares das espessuras diastólicas do septo interventricular, em milímetros, entre os grupos



*EDSIV: espessura diastólica do septo interventricular, em milímetros

Gráfico 18 - Mediana e valores intervalares da espessura diastólica do septo interventricular, em milímetros por metro quadrado, entre os grupos



*EDSIV: espessura diastólica do septo interventricular, em milímetros por metro quadrado

A espessura diastólica da parede posterior (EDPP) do ventrículo esquerdo apresentou diferença, com significância estatística, entre os grupos apenas se avaliada em função dos seus valores absolutos ($p=0,012$). Se indexado para área de superfície corpórea, o p valor foi 0,100. A tabela 13 e os gráficos 19 e 20 demonstram tal distribuição.

Tabela 13 - Avaliação estatística da espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo, em milímetros e em milímetros por metro quadrado, entre os grupos

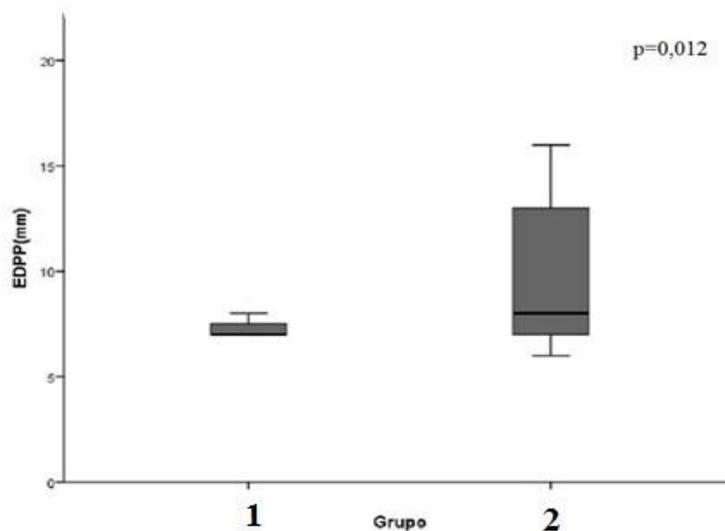
EDPP*	Grupo 1 (15)		Grupo 2 (22)	
	milímetros ^μ	milímetros/m ² [∞]	milímetros ^μ	milímetros/m ² [∞]
Mínimo	6	3	6	3
Mediana	7	4	8	4
Máximo	9	5	16	8
Média	7,20	3,87	9,14	4,59
Desvio padrão	0,775	0,640	3,226	1,843

μ $p=0,012$

∞ $p=0,100$

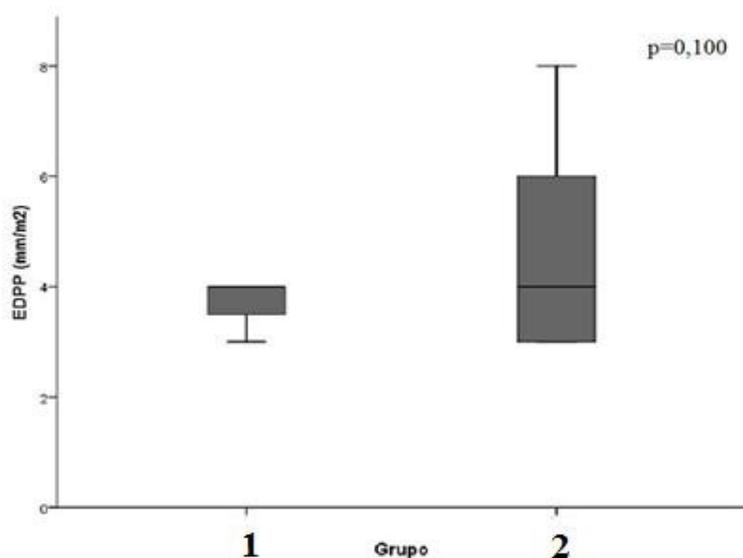
*EDPP: espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo; μ p: p valor na comparação de valores absolutos; ∞ p: p valor na comparação de valores indexados para área de superfície corpórea

Gráfico 19 - Mediana e valores intervalares das espessuras diastólicas da parede posterior do ventrículo esquerdo, em milímetros, entre os grupos



*EDPP (mm): espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo, em milímetros

Gráfico 20 - Mediana e valores intervalares das espessuras diastólicas da parede posterior do ventrículo esquerdo, em milímetros por metro quadrado, entre os grupos



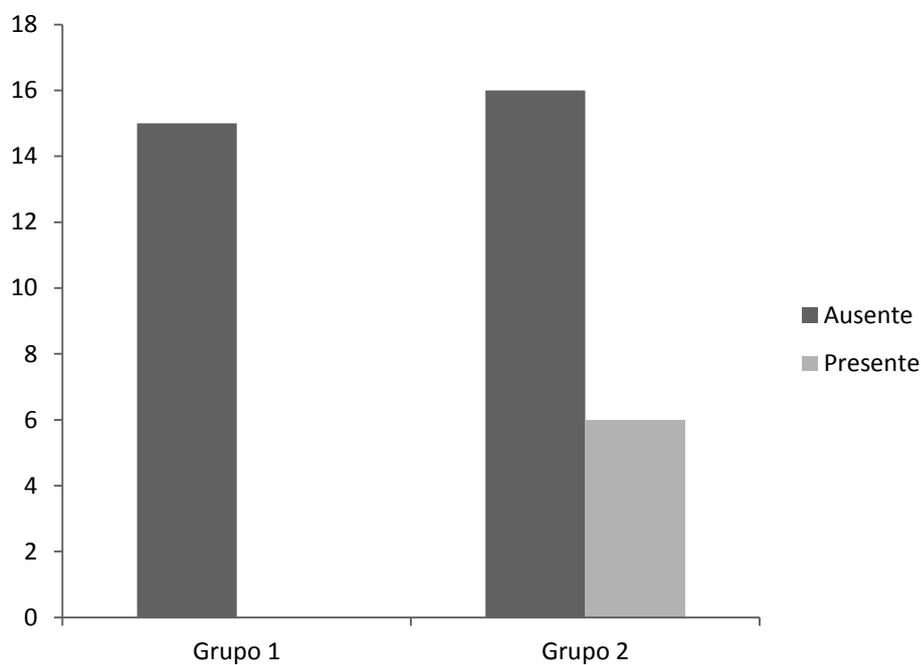
*EDPP (mm): espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo, em milímetros por metro quadrado

Apesar dos valores médios estarem dentro dos limites da normalidade, no grupo de 2 foi observada a ocorrência de hipertrofia concêntrica ventricular esquerda em 7 indivíduos, conforme representados na tabela 14 e gráfico 21. Se classificadas de acordo com a massa e a espessura das paredes, 6 eram concêntricas e 1 excêntrica.

Tabela 14 – Número de indivíduos com diagnóstico de hipertrofia ventricular esquerda entre os grupos

Hipertrofia	Grupo 1 (15)	Grupo 2 (22)
Ausente	15	16
Presente	0	7
Total	31 (83,8%)	7 (31,8%)
P=0,053		

Gráfico 21 – Número de indivíduos com diagnóstico de hipertrofia ventricular esquerda entre os grupos



Os valores dos diâmetros diastólicos do ventrículo esquerdo (DDVE) não apresentaram diferença com significância estatística para valores absolutos ($p=0,189$) nem para os indexados para superfície corpórea ($p=0,843$) conforme demonstrado na tabela 15 e nos gráficos 22 e 23.

Tabela 15 - Avaliação estatística dos diâmetros diastólicos do ventrículo esquerdo, em milímetros e em milímetros por metro quadrado, entre os grupos

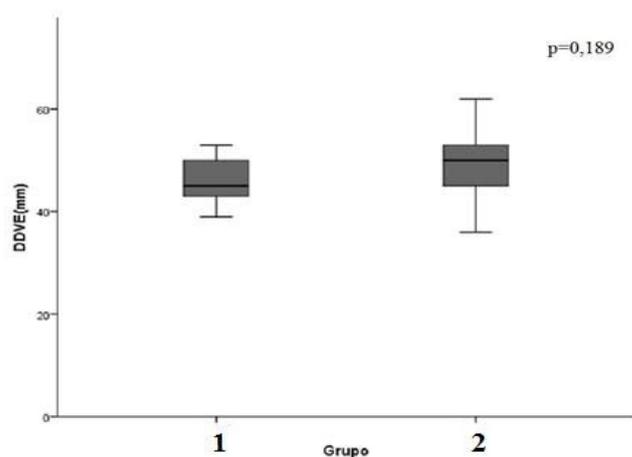
DDVE*	Grupo 1 (15)		Grupo 2 (22)	
	milímetros ^μ	milímetros/m ² [∞]	milímetros ^μ	milímetros/m ² [∞]
Mínimo	39	24	36	19
Mediana	45	28	50	28
Máximo	53	34	62	41
Média	46,33	27,93	48,95	27,68
Desvio padrão	4,435	3,283	6,615	4,379

μ $p=0,189$

∞ $p=0,843$

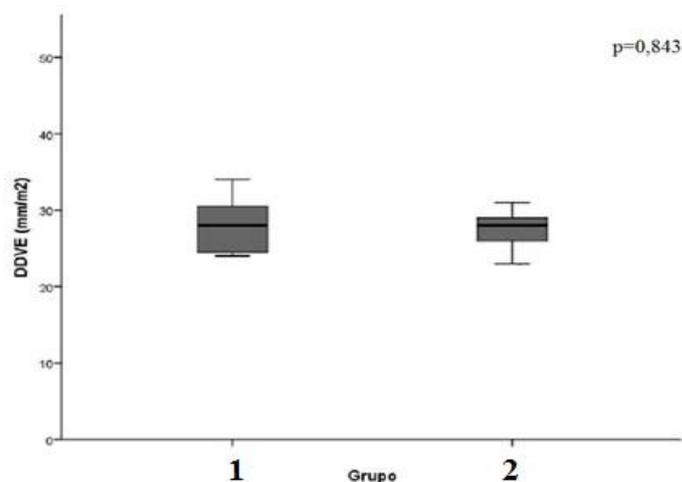
*DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; μ p: p valor na comparação de valores absolutos; ∞ p: p valor na comparação de valores indexados para área de superfície corpórea

Gráfico 22 - Mediana e valores intervalares dos diâmetros diastólicos do ventrículo esquerdo, em milímetros, entre os grupos



*DDVE (mm): diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, em milímetros

Gráfico 23 - Mediana e valores intervalares dos diâmetros diastólicos do ventrículo esquerdo, em milímetros por metro quadrado, entre os grupos



*DDVE (mm/m²): diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, em milímetros por metro quadrado

Os p valores do diâmetro sistólico do VE (DSVE), absoluto e indexado para área de superfície corpórea, foram, respectivamente, 0,182 e 0,832 e não apresentaram diferença com significância estatística entre os grupos 1 e 2. A tabela 16 e os gráficos 24 e 25 apresentam estes dados.

Tabela 16 - Avaliação estatística dos diâmetros sistólicos do ventrículo esquerdo em milímetros e em milímetros por metro quadrado, entre os grupos

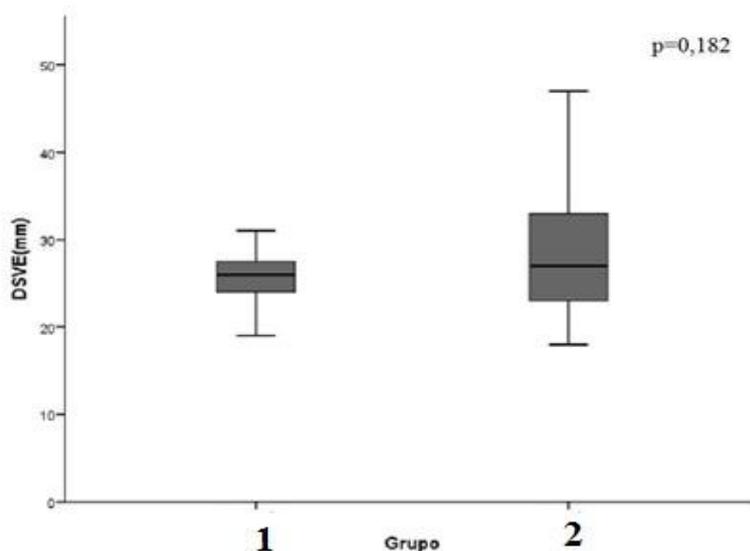
DSVE*	Grupo 1 (15)		Grupo 2 (22)	
	milímetros ^μ	milímetros/m ² [∞]	milímetros ^μ	milímetros/m ² [∞]
Mínimo	19	11	18	9
Mediana	26	16	27	15,5
Máximo	31	19	47	33
Média	25,73	15,40	27,95	15,68
Desvio padrão	3,390	2,354	6,455	4,694

μ p=0,182

∞ p=0,832

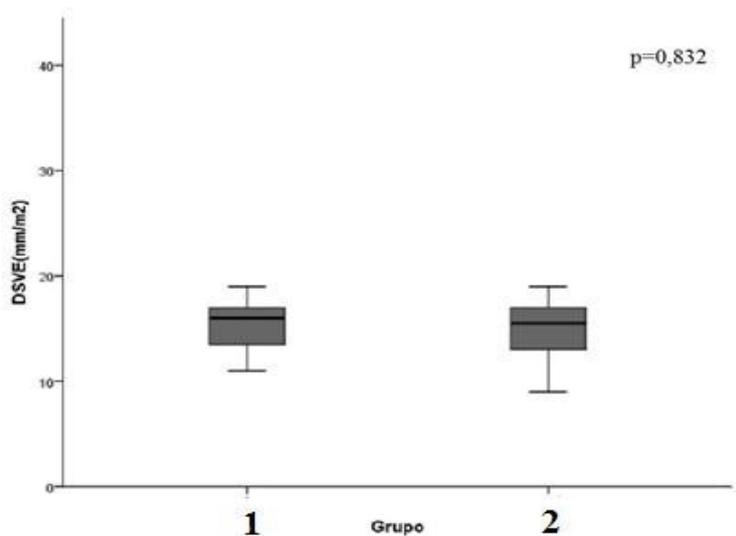
*DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; μ p: p valor na comparação de valores absolutos; ∞ p: p valor na comparação de valores indexados para área de superfície corpórea

Gráfico 24 - Mediana e valores intervalares dos diâmetros sistólicos do ventrículo esquerdo, em milímetros, entre os grupos



*DSVE (mm): diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, em milímetros

Gráfico 25 - Mediana e valores intervalares dos diâmetros sistólicos do ventrículo esquerdo, em milímetros por metro quadrado, entre os grupos



*DSVE (mm/m2): diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, em milímetros por metro quadrado

Os valores absoluto e indexado para a superfície corpórea da massa ventricular esquerda também apresentaram diferença entre os grupos com significância estatística, respectivamente com $p=0,001$ e $p=0,005$. A tabela 17 e os gráficos 26 e 27 apresentam estes dados.

Tabela 17 - Avaliação estatística da massa dos ventrículos esquerdos, em gramas e em gramas por metro quadrado, entre os grupos

Massa VE*	Grupo 1 (15)		Grupo 2 (22)	
	gramas ^μ	gramas/m ² [∞]	gramas ^μ	gramas/m ² [∞]
Mínimo	78	48	79	54
Mediana	116	68	175	93
Máximo	189	122	189	214
Média	122,33	74,33	192,73	110,59
Desvio padrão	32,350	19,178	80,240	48,477

μ $p=0,003$

∞ $p=0,010$

*VE: ventrículo esquerdo; μ p: p valor na comparação de valores absolutos; ∞ p: p valor na comparação de valores indexados para área de superfície corpórea

Gráfico 26 - Mediana e valores intervalares das medidas da massa dos ventrículos esquerdos, em gramas, entre os grupos

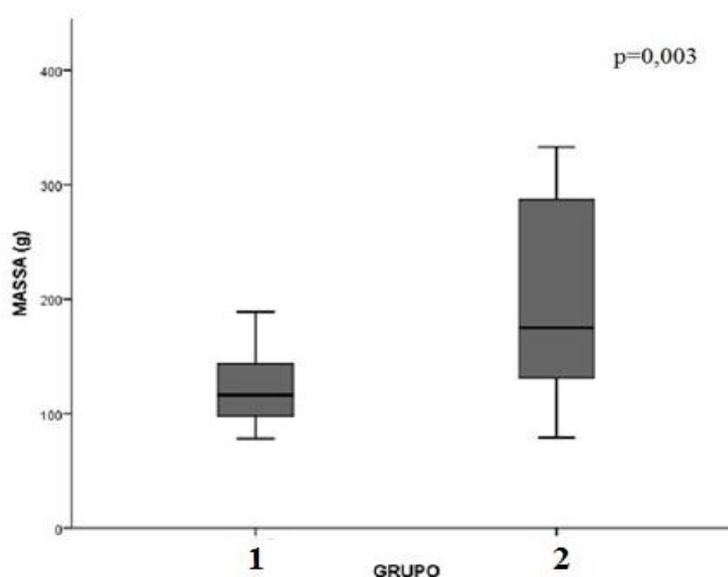
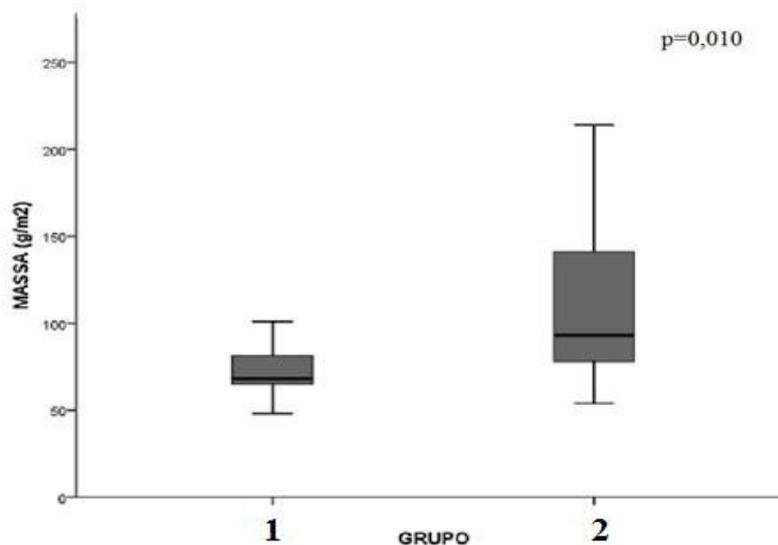


Gráfico 27 - Mediana e valores intervalares das medidas da massa do ventrículo esquerdo, em gramas por metro quadrado, entre os grupos



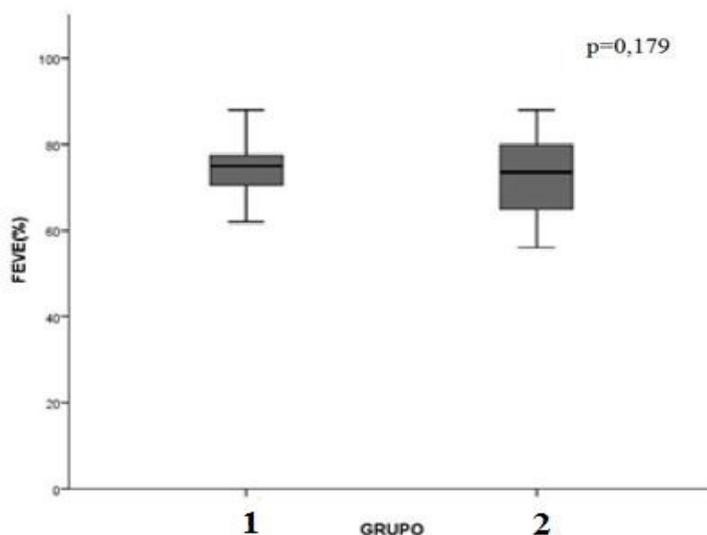
A fração de ejeção (FEVE) e a de encurtamento do ventrículo esquerdo (FEnc VE) não apresentaram valores com significância estatística com $p=0,179$ e $p=0,188$, respectivamente conforme demonstrados nas tabelas 18 e 19 e nos gráficos 28 e 29.

Tabela 18 – Avaliação estatística da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, em porcentagem, entre os grupos

FEVE* (%)	Grupo 1 (15)	Grupo 2 (22)
Mínimo	62	30
Mediana	75	73,50
Máximo	88	88
Média	74,60	69,82
Desvio padrão	6,479	14,302
P=0,179		

*FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Gráfico 28 - Mediana e valores intervalares das medidas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, em porcentagem, entre os grupos



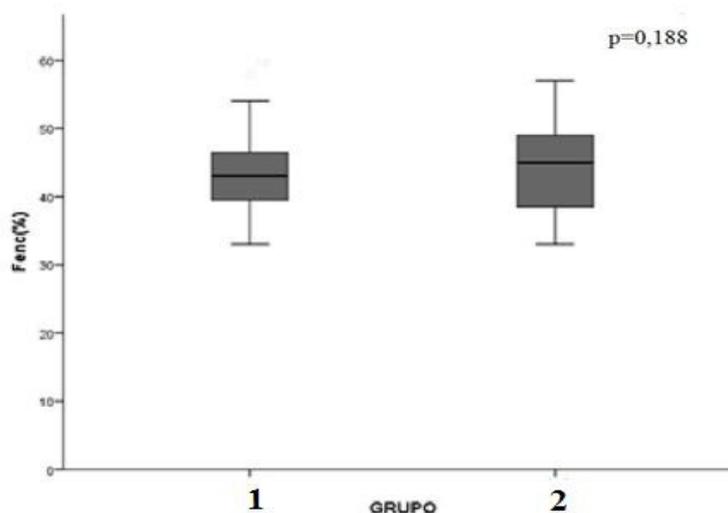
*FEVE (%): fração de ejeção do ventrículo esquerdo, em porcentagem

Tabela 19 - Avaliação estatística da fração de encurtamento do ventrículo esquerdo, em porcentagem, entre os grupos

FEnc VE* (%)	Grupo 1 (15)	Grupo 2 (22)
Mínimo	33	33
Mediana	43	43
Máximo	58	57
Média	43,87	43,68
Desvio padrão	6,278	6,556
p=0,188		

*FEnc VE: fração de encurtamento do ventrículo esquerdo

Gráfico 29 - Mediana e valores intervalares das medidas da fração de encurtamento do ventrículo esquerdo, em porcentagem, entre os grupos



*FEnc VE: fração de encurtamento do ventrículo esquerdo, em porcentagem

A avaliação de função sistólica do ventrículo direito (FEVD) exibiu diferença com significância estatística entre os dois grupos ($p=0,015$), sendo, em média, de 54% no grupo 1 e 47% no grupo 2. Estes valores estão dentro dos limites da normalidade e são apresentados na tabela 20 e no gráfico 30.

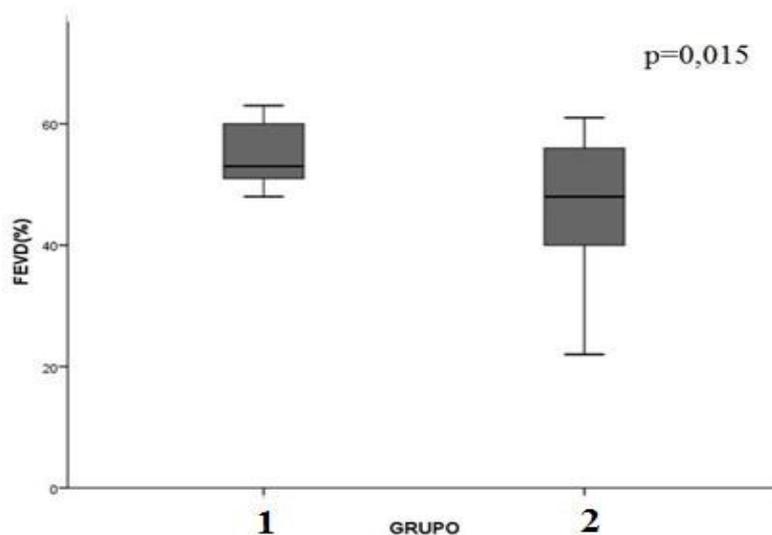
Tabela 20 - Avaliação estatística da fração de ejeção do ventrículo direito, em porcentagem, entre os grupos

FEVD* (%)	Grupo 1 (15)	Grupo 2 (22)
Mínimo	40	22
Mediana	52	48
Máximo	63	61
Média	53,73	47,09
Desvio padrão	6,112	9,601

$p=0,015$

*FEVD: fração de ejeção do ventrículo direito

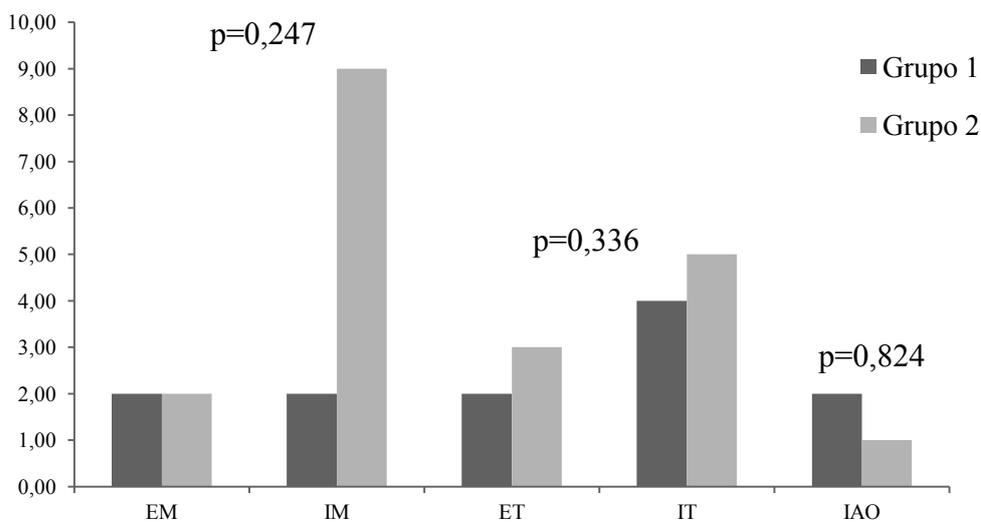
Gráfico 30 - Mediana e valores intervalares das medidas da fração de ejeção do ventrículo direito, em porcentagem, entre os grupos



*FEVD (%): fração de ejeção do ventrículo direito, em porcentagem

Ambos os grupos apresentaram indivíduos com refluxos e/ou escapes valvares discretos. Na avaliação estatística, os refluxos em valva mitral apresentaram $p=0,247$; os tricúspides, $p=0,336$; e o aórtico $p=0,824$. Os dados estão representados no gráfico 31.

Gráfico 31 - Número de casos com insuficiência valvar na população estudada



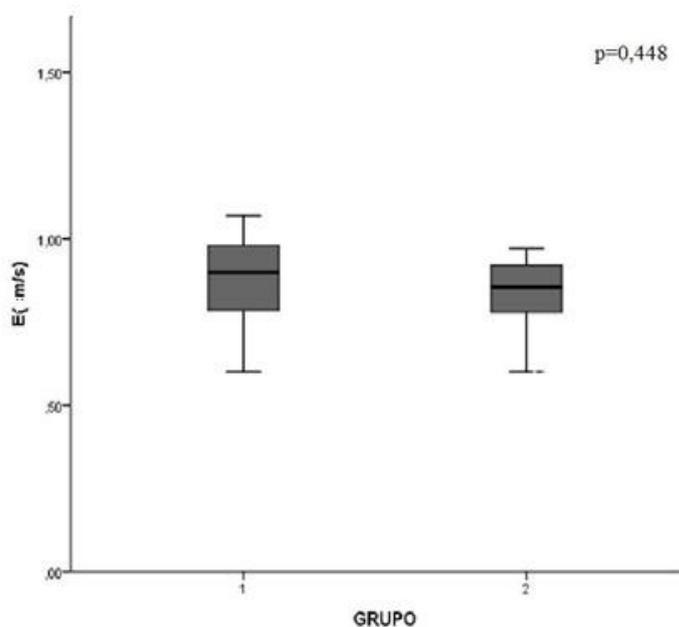
EM: escape mitral; IM: insuficiência mitral; ET: escape tricúspide; IT: insuficiência tricúspide; IAO: insuficiência aórtica

Dentre os múltiplos parâmetros de disfunção diastólica avaliados, as velocidades de enchimento transmitral precoce (onda E) e tardio (onda A) do VE não apresentaram diferença com significância estatística, com p valor respectivamente de 0,448 e 0,552. Estes dados estão representados nas tabelas 21 e 22 e nos gráficos 32 e 33.

Tabela 21 - Avaliação estatística dos valores das velocidades de pico de enchimento transmitral precoce (onda E), em metros por segundo (m/s), entre os grupos

Onda E (m/s)	Grupo 1 (15)	Grupo 2 (22)
Mínimo	0,60	0,57
Mediana	0,90	0,85
Máximo	1,42	1,22
Média	0,90	0,85
Desvio padrão	0,20	0,16
p=0,448		

Gráfico 32 - Mediana e valores intervalares das medidas da velocidade de pico da onda E, em metros por segundo, entre os grupos



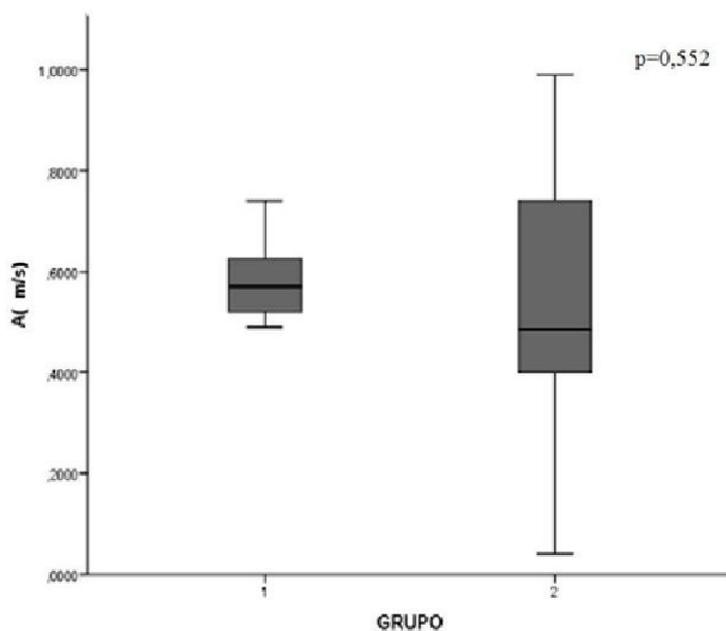
E (m/s): velocidade de pico da onda E, em metros por segundo

Tabela 22 - Avaliação estatística dos valores das velocidades de enchimento transmitral tardio (onda A), em metros por segundo, entre os grupos

Onda A (m/s)	Grupo 1 (15)	Grupo 2 (22)
Mínimo	0,36	0,04
Mediana	0,57	0,48
Máximo	0,82	0,99
Média	0,58	0,54
Desvio padrão	0,11	0,25

p=0,552

Gráfico 33 - Mediana e valores intervalares das medidas das velocidades de pico da onda A, em metros por segundo, entre os grupos



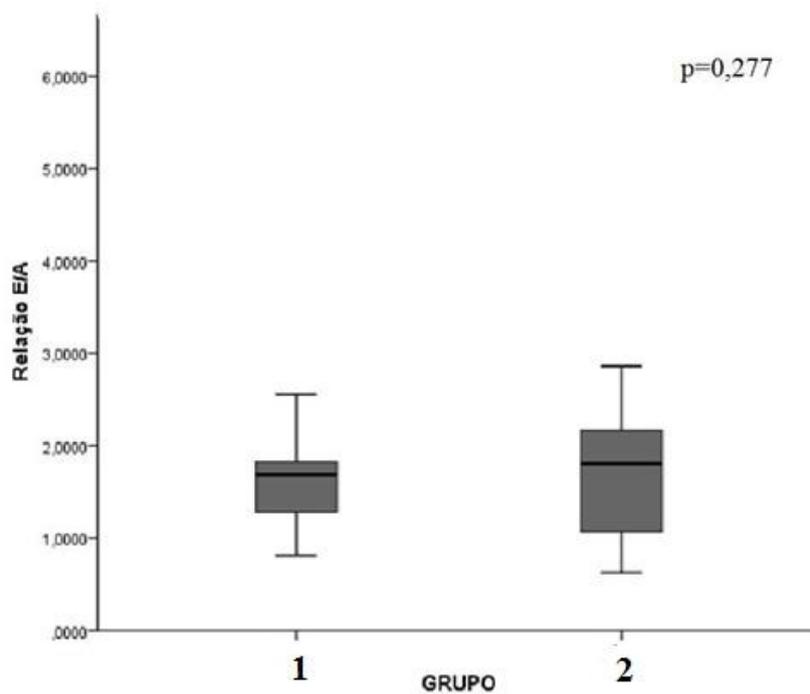
A (m/s): velocidades de pico da onda A, em metros por segundo

A relação E/A não apresentou diferença com significância estatística entre os grupos com $p=0,277$ conforme demonstram a tabela 23 e o gráfico 34.

Tabela 23 - Avaliação estatística da relação E/A do fluxo transmitral entre os grupos

Relação E/A	Grupo 1 (15)	Grupo 2 (22)
Mínimo	0,81	0,62
Mediana	1,68	1,80
Máximo	2,56	5,54
Média	1,59	1,87
Desvio padrão	0,44	1,13
$p=0,277$		

Gráfico 34 - Mediana e valores intervalares das medidas da relação E/A transmitral entre os grupos



O tempo de desaceleração da onda E (TDE) apresentou diferença com significância estatística com $p=0,043$ e está representada na sua distribuição entre os grupos na tabela 24 e no gráfico 35.

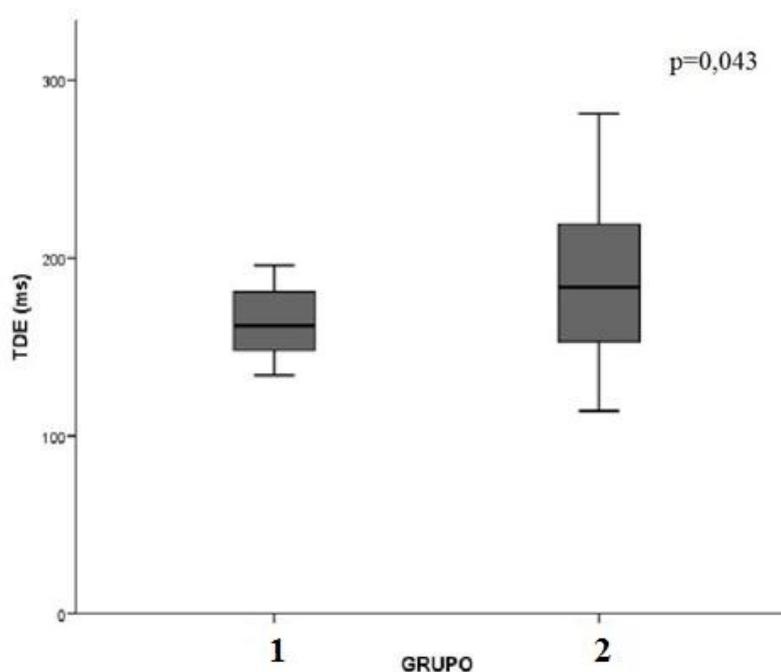
Tabela 24 - Avaliação estatística do tempo de desaceleração da onda E do fluxo transmitral, em milissegundos, entre os grupos

TDE* (ms)	Controle (15)	Estudo (22)
Mínimo	134	114
Mediana	162,00	183,50
Máximo	196	281
Média	165,07	188,05
Desvio padrão	20,299	44,737

$p=0,043$

*TDE: tempo de desaceleração da onda E

Gráfico 35 - Mediana e valores intervalares das medidas do tempo de desaceleração da onda E do fluxo transmitral, em milissegundos, entre grupos



*TDE: tempo de desaceleração da onda E, em milissegundos

Os valores médios das velocidades de pico de onda ao doppler tecidual medial e lateral do VE e o lateral do VD estão representados na tabela 25 e não apresentaram diferença com significância estatística.

Tabela 25 – Média, desvio padrão e p valor dos picos das velocidades de enchimento ventricular precoce (e') e tardio (a') ao doppler tecidual, em metros por segundo, entre os grupos

Vel (cm/s)	Grupo 1 (15)	Grupo 2 (22)	p
e' med VE	0,13 (\pm 0.04)	0,11 (\pm 0.04)	0,349
a' med VE	0,08 (\pm 0.03)	0,07 (\pm 0.02)	0,320
e' lat VE	0,16 (\pm 0.05)	0,13 (\pm 0.05)	0,052
a' lat VE	0,08 (\pm 0.03)	0,07 (\pm 0.03)	0,426
e' lat VD	0,14 (\pm 0.05)	0,12 (\pm 0.04)	0,159
a' lat VD	0,10 (\pm 0.03)	0,10 (\pm 0.03)	0,969

Vel: velocidade; med: medial; lat: lateral; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito

O p valor das relações E/e' medial e E/e' lateral em posição mitral foram respectivamente p=0,411 e p=0,170 e não apresentaram diferença estatística com significância, conforme observado na tabela 26 e nos gráficos 36 e 37.

Tabela 26 – Avaliação estatística das relações E/e' do anel mitral medial e lateral entre os grupos

Relação E/e'	Grupo 1 (15)		Grupo 2 (22)	
	medial ^μ	lateral [∞]	medial ^μ	lateral [∞]
Mínimo	5	4	4	3
Mediana	7	5	8,00	7,00
Máximo	15	7	15	14
Média	7,40	5,27	8,18	6,95
Desvio padrão	2,613	1,163	3,065	2,786

μ p=0,411

∞ p=0,170

μ p: p valor na comparação de valores absolutos; ∞ p: p valor na comparação de valores indexados para área de superfície corpórea

Gráfico 36 - Mediana e valores intervalares das medidas da relação E/e' do anel mitral medial entre os grupos

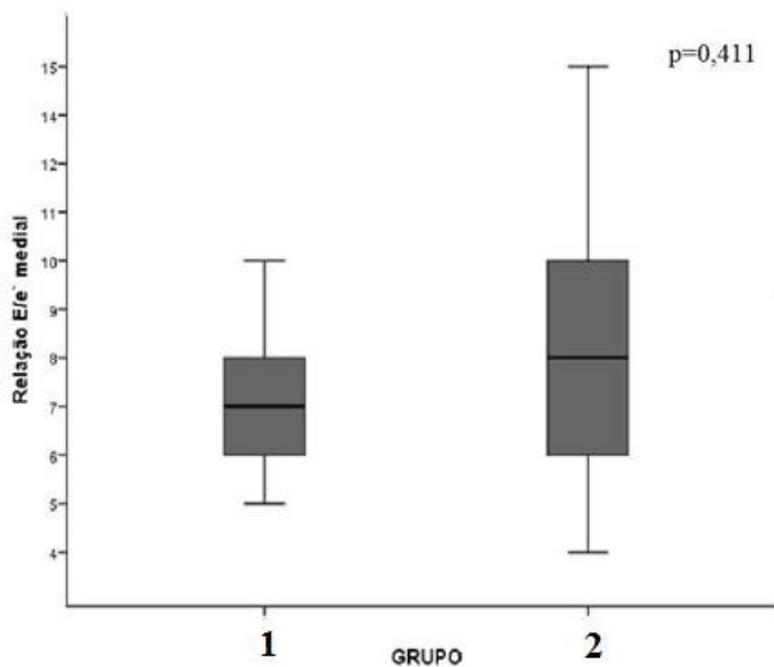
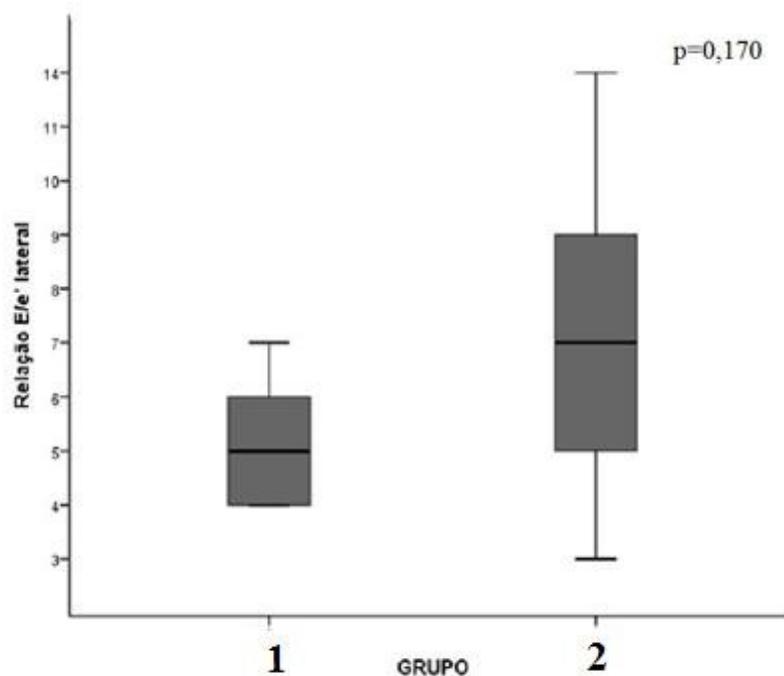
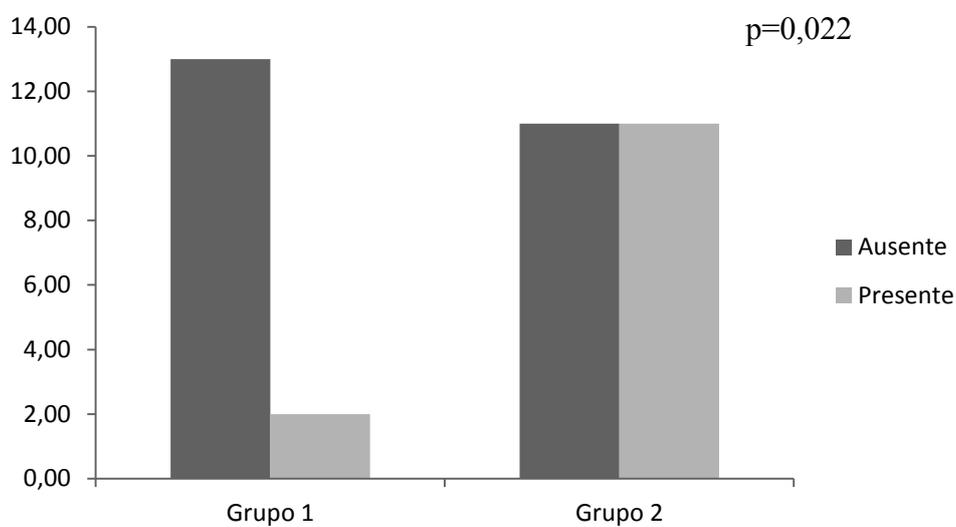


Gráfico 37 - Mediana e valores intervalares das medidas da relação E/e' do anel mitral lateral entre os grupos



Com base nos dados acima, buscou-se o número de casos considerados portadores de alteração do relaxamento em cada grupo. Os dados encontrados estão representados no gráfico 38. Metade (50%) dos indivíduos do grupo 2 tinham este grau inicial de disfunção diastólica frente a 2 (13%) integrantes do grupo 1. A prevalência total foi de 35% e $p=0,022$.

Gráfico 38 - Número de indivíduos com alteração do relaxamento entre grupos



4.4. CÁLCULO DO ÍNDICE DE PERFORMANCE MIOCÁRDICO

Os IPM obtidos pela técnica clássica de Tei, utilizando o DP convencional para avaliação tanto em ciclos separados, quanto no mesmo ciclo cardíaco, não apresentaram diferenças com significância estatística, com, respectivamente, $p=0,747$ e $p=0,468$. Estes dados estão representados nas tabelas 27 e 28 e nos gráficos 39 e 40.

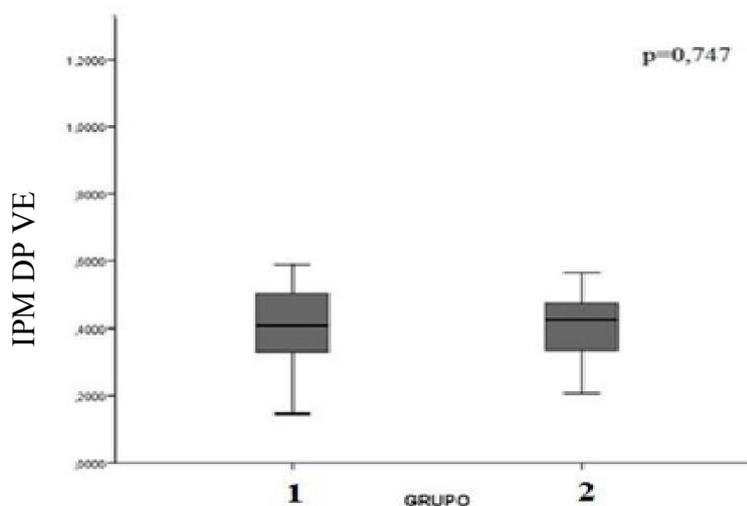
Tabela 27 – Avaliação estatística do índice de performance miocárdica ao doppler pulsado ventricular esquerdo, em ciclos separados, entre os grupos

IPM DP VE*	Grupo 1 (15)	Grupo 2 (22)
Mínimo	0,14	0,21
Mediana	0,40	0,42
Máximo	0,99	1,13
Média	0,42	0,45
Desvio padrão	0,20	0,19

$p=0,747$

*IPM DP VE: índice de performance miocárdica pelo doppler pulsado ventricular esquerdo

Gráfico 39 - Mediana e valores intervalares das medidas do índice de performance miocárdica ao doppler pulsado, em ciclos cardíacos separados



*IPM DP VE: índice de performance miocárdica pelo doppler pulsado ventricular esquerdo

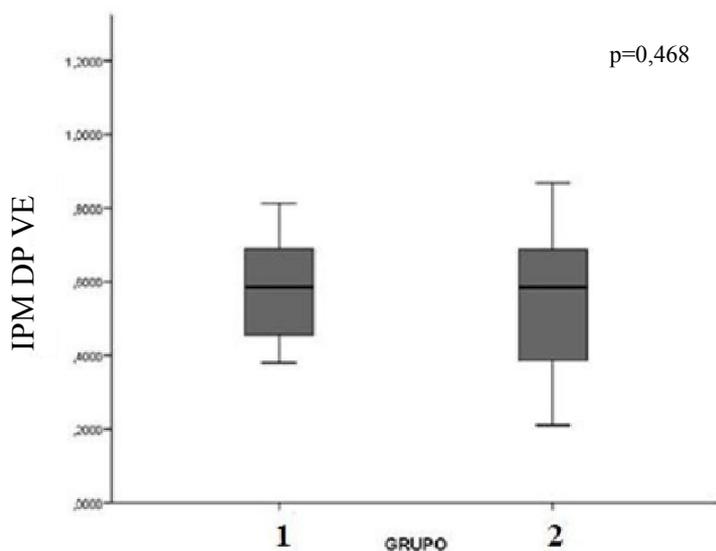
Tabela 28 - Avaliação estatística do índice de performance miocárdica ao doppler pulsado ventricular esquerdo, no mesmo ciclo cardíaco, entre os grupos

IPM DP VE*	Grupo 1 (15)	Grupo 2 (22)
Mínimo	0,38	0,21
Mediana	0,58	0,58
Máximo	1,18	0,87
Média	0,60	0,55
Desvio padrão	0,20	0,18

p=0,468

*IPM DP VE: índice de performance miocárdica pelo doppler pulsado ventricular esquerdo

Gráfico 40 - Mediana e valores intervalares das medidas do índice de performance miocárdica ao doppler pulsado, no mesmo ciclo cardíaco



*IPM DP VE: índice de performance miocárdica pelo doppler pulsado ventricular esquerdo

Na avaliação do IPM calculado a partir da metodologia do DP das velocidades de fluxos do ventrículo direito, não houve diferença com significância estatística entre os grupos com $p=0,315$. Abaixo na tabela 29 e no gráfico 41 os dados estão representados.

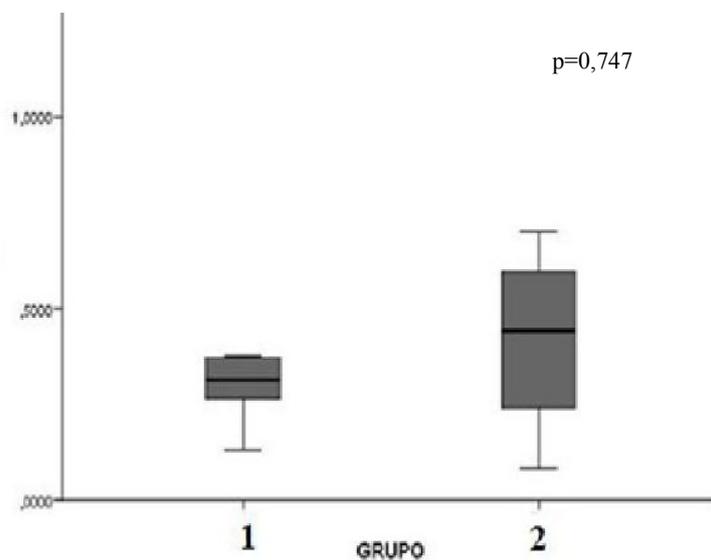
Tabela 29 - Avaliação estatística do índice de performance miocárdica ao doppler pulsado ventricular direito, em ciclos cardíacos separados, entre os grupos

IPM DP VD*	Grupo 1 (15)	Grupo 2 (22)
Mínimo	0,06	0,08
Mediana	0,31	0,48
Máximo	0,75	1,31
Média	0,35	0,49
Desvio padrão	0,19	0,30

$p=0,747$

*IPM DP VD: índice de performance miocárdica pelo doppler pulsado ventricular direito

Gráfico 41 - Mediana e valores intervalares das medidas do índice de performance miocárdica ao doppler pulsado do ventrículo direito, em ciclos cardíacos separados, entre os grupos



*IPM DP VD: índice de performance miocárdica pelo doppler pulsado ventricular direito

Os valores do IPM do VE calculados a partir dos dados obtidos das curvas de velocidade do anel mitral em posições medial (DTM) e lateral (DTL) apresentaram diferença com significância estatística com valores de $p=0,024$ e $p=0,038$, respectivamente. A distribuição dos valores está representada na tabela 30 e no gráfico 42, para a posição medial; e na tabela 31 e no gráfico 43, para a posição lateral.

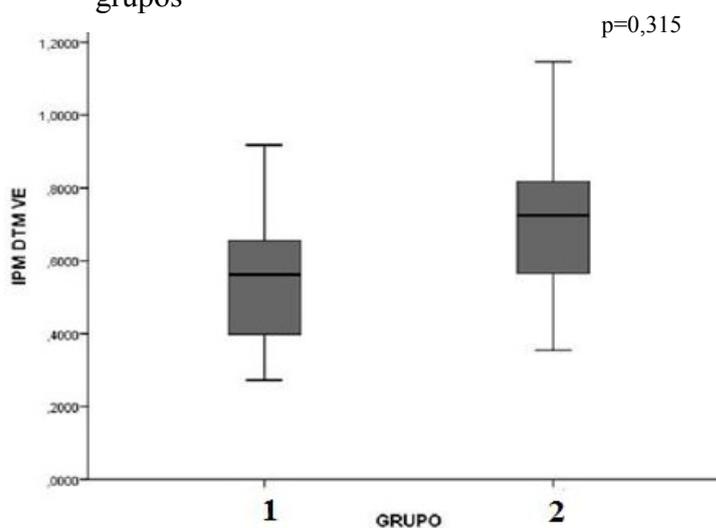
Tabela 30 – Avaliação estatística do índice de performance miocárdica ao doppler tecidual medial do anel mitral entre os grupos

IPM DTM VE*	Grupo 1 (15)	Grupo 2 (22)
Mínimo	0,27	0,35
Mediana	0,56	0,72
Máximo	0,91	1,14
Média	0,55	0,72
Desvio padrão	0,18	0,22

$p=0,315$

*IPM DTM VE: índice de performance miocárdica pelo doppler tecidual medial valvar mitral

Gráfico 42 - Mediana e valores intervalares das medidas do índice de performance miocárdica ao doppler tecidual do anel mitral, em posição medial, entre os grupos



*IPM DTM VE: índice de performance miocárdica pelo doppler tecidual medial valvar mitral

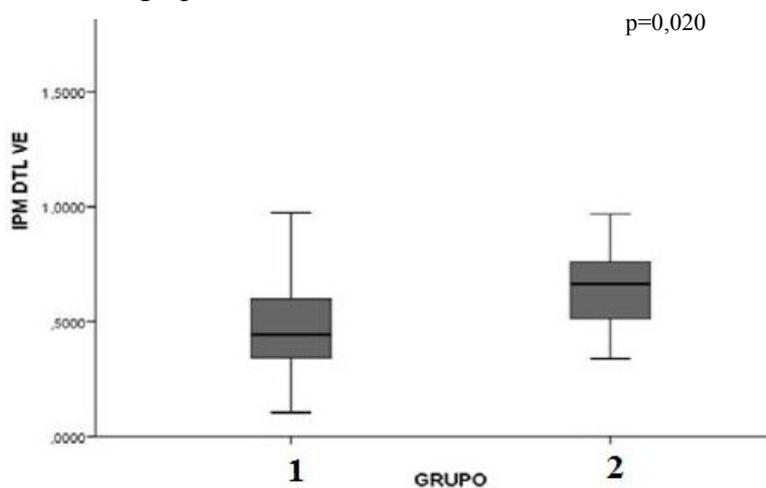
Tabela 31 - Avaliação estatística do índice de performance miocárdica ao doppler tecidual do anel mitral, em posição lateral, entre os grupos

IPM DTL VE*	Grupo 1 (15)	Grupo 2 (22)
Mínimo	0,10	0,34
Mediana	0,44	0,66
Máximo	1,06	1,69
Média	0,51	0,74
Desvio padrão	0,29	0,34

p=0,020

*IPM DTL VE: índice de performance miocárdica pelo doppler tecidual lateral valvar mitral

Gráfico 43 - Mediana e valores intervalares das medidas do índice de performance miocárdica ao doppler tecidual do anel mitral, em posição lateral, entre os grupos



*IPM DTL VE: índice de performance miocárdica pelo doppler tecidual lateral valvar mitral

Os valores do IPM calculados a partir dos dados obtidos das curvas de velocidade do anel tricúspide em posição lateral (DTL VT) e referente ao VD apresentaram diferença com significância estatística ($p=0,006$) e estão representados na tabela 32 e no gráfico 44.

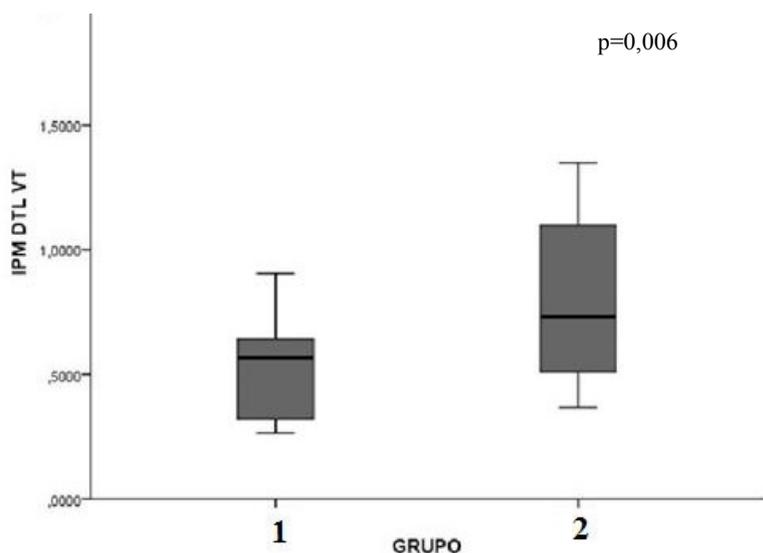
Tabela 32 - Avaliação estatística do índice de performance miocárdica ao doppler tecidual do anel tricúspide lateral entre os grupos

IPM DTL VT*	Grupo 1 (15)	Grupo 2 (22)
Mínimo	0,27	0,37
Mediana	0,56	0,73
Máximo	0,91	2,00
Média	0,53	0,82
Desvio padrão	0,20	0,39

$p=0,006$

*IPM DTL VT: índice de performance miocárdica pelo doppler tecidual lateral valvar tricúspide

Gráfico 44 - Mediana e valores intervalares das medidas do índice de performance miocárdica ao doppler tecidual do anel tricúspide lateral entre os grupos



*IPM DTL VT: índice de performance miocárdica pelo doppler tecidual lateral valvar tricúspide

A tabela 33 revela os dados de alguns dos participantes do estudo que apresentaram alterações mais significativas.

Tabela 33: Visão geral dos achados dopplerecardiográficos de portadores de DAF com alterações mais significativas

IND/GP	GEN	IDADE	TRE	FEVE	MASSA	ALT RELAX	TDE	HVE	IPM DTM VE	IPM DTL VE	IPM DTL VD
13G1	F	45	NÃO	85	67	SIM	157	Não	0,62	0,19	0,28
15G1	F	65	NÃO	79	122	SIM	191	Não	0,69	0,46	0,91
03G2	F	18	SIM	71	65	SIM	138	Não	0,35	1,61	2,00
08G2	M	19	SIM	65	84	SIM	114	Não	0,78	0,70	0,49
14G2	F	44	SIM	80	78	SIM	181	Não	1,15	0,57	1,05
15G2	M	44	SIM	35	141	SIM	153	CONC	0,73	0,97	0,76
16G2	M	47	SIM	56	181	SIM	205	CONC	0,82	0,76	1,26
17G2	M	53	SIM	78	175	SIM	219	CONC	0,98	0,72	0,77
18G2	F	54	SIM	80	78	SIM	196	Não	0,68	0,68	1,10
19G2	F	54	SIM	30	214	SIM	172	EXCE	0,73	0,74	0,37
20G2	F	56	SIM	71	198	SIM	281	CONC	0,87	0,64	0,53
21G2	F	57	SIM	88	181	SIM	215	CONC	0,56	0,72	0,79
22G2	F	66	SIM	83	121	SIM	258	CONC	0,48	0,53	0,49

IND: número de identificação do indivíduo; GP: grupo; GEN: gênero; M; masculino; F: feminino; TRE: terapia de reposição enzimática; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; Alt relax: alteração de relaxamento; TDE: tempo de desaceleração da onda E; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; IPM: índice de performance miocárdica; DTM: doppler tecidual medial; DTL: doppler tecidual lateral; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito.

5 DISCUSSÃO

A DAF pertence à classificação dos erros inatos do metabolismo com depósito lisossomal de GB3 em nível de endotélio vascular. Isto resulta em manifestações isquêmicas multissistêmicas, em especial, coração, rins, sistema nervoso central e periférico. Complicações decorrentes do envolvimento cardíaco figuram como a principal causa de óbito mesmo após o advento da terapia de reposição enzimática. Além disto, a chamada forma variante cardíaca isolada da DAF apresenta a cardiopatia como única manifestação (NETO, 2011).

A necessidade de diagnóstico precoce e de investigação clínica periódica do indivíduo portador é onerosa e pode esbarrar em vários problemas relacionados à exposição à radiação e a drogas tóxicas. Em função disto, a utilização de técnicas acessíveis, com baixa morbidade, de fácil manejo e que forneçam informações relevantes colocam a dopplerecardiografia em posição de destaque.

Borgwardt e colaboradores (2012) reportaram as primeiras alterações valvares em crianças com 6 anos de idade. No entanto, classicamente nesta doença, em cujos achados patológicos são a isquemia, a hipertrofia e a fibrose, os sintomas ganham importância em homens aos 32 anos e em mulheres aos 40 anos (LINHART et al., 2007) e destacam-se queixas tais como dispneia aos esforços, edema, palpitações, angina de peito e infarto do miocárdio.

O diagnóstico precoce das alterações miocárdicas e a infusão da TRE reduzem o risco de eventos clínicos maiores como óbito cardíaco, diminui a hipertrofia e melhora a função ventricular e a tolerância ao esforço. Estes benefícios são maiores se a fibrose ainda estiver em fases iniciais (WEIDEMANN et al., 2010a). O papel da dopplerecardiografia no diagnóstico da DAF é foco de muitos estudos em função do leque metodologias disponíveis. O presente estudo avaliou se o cálculo do IPM associado aos dados dopplerecardiográficos gerais poderiam auxiliar na detecção precoce do dano miocárdico.

A avaliação clínica geral inicial revelou que, em sua maioria, são trabalhadores de atividades primárias como a agricultura e apresentam baixo poder aquisitivo. Alguns poucos são estudantes, mas o nível de escolaridade de terceiro grau ainda não é parte da realidade destes indivíduos.

A população estudada apresentou um predomínio de indivíduos do sexo feminino (N=28) constituindo dois terços do grupo total. Pouco mais da metade destas mulheres não

tinham iniciado a TRE (53,6%). Nenhum homem foi alocado no grupo 1 porque todos já estavam recebendo terapêutica específica. Este quadro é condizente com o fato de que as manifestações clínicas mais graves e incapacitantes acometerem os homens em idades mais precoces (ENG et al., 2007) e, por isto, têm o diagnóstico realizado antes das mulheres (WILCOX et al., 2008).

A distribuição etária entre os grupos foi muito semelhante com representantes em todas as faixas etárias. Dados pondero-estaturais demonstraram que, em grande maioria, os indivíduos apresentaram índice de massa corporal dentro dos limites da normalidade e alguns poucos casos de baixo peso conforme a classificação do World Health Organization (GODOY-MATOS e OLIVEIRA, São Paulo: 2004). MacDermot e colaboradores (2001) reportaram em um estudo que este comportamento antropométrico pode dever-se à afecção gastrintestinal associada à DAF, sendo raros os casos de obesidade. O baixo poder aquisitivo da população estudada no Brasil também poderia ser determinante deste perfil.

Os níveis tensóricos médios normais ou até discretamente diminuídos segundo classificação das diretrizes brasileiras (JUNIOR et al., 2007). Apenas um paciente reportou hipertensão arterial sistêmica (HAS) em uso de medicação vasodilatadora. Apesar de ainda ser desconhecida a prevalência real da HAS associada à DAF, Branton e colaboradores (2002) encontraram valores de 30% entre homens doentes. A existência desta comorbidade aumenta o risco de complicações cardiovasculares tais como insuficiência cardíaca (IC) e infarto agudo do miocárdio (IAM) precoce (PATEL et al., 2011) e deve ser tratada agressivamente. Além disto, a sua associação com a nefropatia de Fabry piora a proteinúria e acelera a instalação de doença renal crônica, piorando o prognóstico (ORTIZ et al., 2008).

Apesar de frequência cardíaca exercer pouca influência sobre o IPM e pelo fato da DAF acometer o sistema de condução cardíaca gerando arritmias, optou-se pela avaliação dos valores basais deste a fim de evitar que grandes desproporções pudessem falsear os dados encontrados. Um dado interessante observado foi uma leve tendência à bradicardia no grupo 2 comparativamente ao grupo 1. Apesar de valores médios dentro dos limites da normalidade e de não terem apresentado diferença estatística com significância, este comportamento pode refletir a provável existência de distúrbios no sistema de condução e de alterações do sistema nervoso autônomo. O'Mahony e colaboradores (2011) realizaram uma coorte retrospectiva observacional longitudinal com 204 indivíduos com DAF e reportaram taxas de 2,5% de indivíduos já em uso de marcapasso definitivo no início do estudo e, após 12 anos, outro 6% necessitaram do dispositivo, em sua maioria, pelo

desenvolvimento de doença do nó sinusal. Além disto, houve um predomínio de homens com idade superior a 60 anos e com evidência de hipertrofia miocárdica significativa.

Com relação aos dados obtidos a partir do exame dopplerecardiográfico geral, apresentaram diferença com significância estatística o diâmetro da artéria aorta torácica porção ascendente não indexado, a espessura diastólica do septo interventricular em valores absoluto e indexado, a espessura não indexada da parede posterior do VE; a fração de ejeção do VD e os valores absolutos e indexados da massa do VE.

A estimativa do diâmetro do átrio esquerdo nos dois grupos variou dentro dos limites da normalidade em todos os pacientes e não houve diferença com significância estatística. Isto demonstra graus iniciais de acometimento cardíaco sem aumento das pressões de enchimento ventricular ou sobrecarga atrial, presentes em estágios finais da doença.

O mesmo comportamento estatístico foi observado com relação aos diâmetros sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo, mas com a particularidade da ocorrência de casos de dilatação no grupo 2. Reavaliando os exames individualmente, dos quatro casos que apresentaram dilatação ventricular esquerda para valores absolutos dos diâmetros, apenas dois (5%) portadores de DAF, um do sexo masculino e outro do feminino, ainda mantiveram este perfil após a indexação para área de superfície corpórea. Ambos estão na faixa dos 53 anos e provavelmente foram diagnosticados tardiamente na evolução da doença. Os estudos em humanos e em modelos animais demonstram que os benefícios da terapia de reposição enzimática na reversão deste quadro não serão tão significativos a ponto de se ter o retorno aos padrões de normalidade. No entanto, o tratamento pode evitar piora clínica, justificando sua utilização (HUGHES et al., 2005; CAT et al., 2012).

O acometimento da artéria aorta ascendente foi alvo de estudo de uma coorte realizada em pacientes da Europa (BARBEY et al., 2010) e verificou-se um aumento da prevalência de dilatação da artéria aorta ascendente e de aneurismas, independente de outros fatores de risco cardiovasculares, em homens com DAF e mais de quarenta anos quando comparados com a população em geral. Quanto ao sexo feminino, os pesquisadores verificaram uma baixa prevalência desta manifestação e, em geral, em faixas etárias muito avançadas. Isto justificaria o fato desta amostra brasileira com DAF, predominantemente formada por mulheres jovens, ter apresentado valores médios do diâmetro da raiz da artéria aorta normais e sem diferença com significância estatística entre os grupos.

Os refluxos valvares discretos foram observados em 83,8% da população estudada com distribuição entre os dois grupos sem significância estatística. Isoladamente, a

insuficiência mitral foi a mais comum enquanto que o acometimento aórtico foi o menos encontrado, são condizentes com o perfil etário da população (LINHART et al., 2000). A justificativa para a existência destes é o espessamento dos folhetos determinados pelos depósitos de Gb3 (GRIMALDI et al., 2013).

O estudo do ventrículo esquerdo, por outro lado, revelou diferenças com significância estatística com relação à espessura do septo interventricular para valores absolutos e indexados entre os usuários e não usuários de TRE. No entanto, com relação às medidas da espessura da parede posterior, somente os valores absolutos foram significativamente diferentes do ponto de vista estatístico entre os grupos. Apesar dos valores médios não terem apresentado grandes diferenças, a existência de hipertróficos foi sinalizada pelos valores máximos e pelo desvio padrão encontrados no grupo 2.

Dados da massa ventricular esquerda contribuíram para melhor avaliação destes dados. Houve diferença com significância estatística para os valores absolutos e indexados da massa, estando estes maiores no grupo 2. A média dos valores da massa indexada de toda a população foi de 164,19 ($\pm 73,42$) g que é compatível com os valores aumentados de portadores de DAF e hipertrofia ventricular esquerda (WU et al., 2010). Não foram observados casos de hipertrofia no grupo 1. Já no grupo 2, pela avaliação com base na fórmula que associa o índice de massa e espessura das paredes do VE, 7 indivíduos apresentaram hipertrofia, sendo 6 do tipo concêntrica e 1 do tipo excêntrica. Esta diferença na ocorrência entre os grupos apresentou significância estatística. Classicamente, a cardiopatia da DAF se apresenta por hipertrofia concêntrica de VE mas variedades assimétricas com espessamento septal e adelgaçamento fibrótico da parede posterior podem ser encontrados (YOUSEF et al., 2012). O acometimento do VD ocorre apenas na evolução da doença e atrelada ao do VE (NIEMANN et al., 2010).

Apesar dos casos acima serem os cardiopatas mais graves da população, apenas um (2%) apresentou disfunção sistólica ventricular. Este dado é concordante com dados da literatura em que a associação hipertrofia e disfunção sistólico-diastólica importante é pouco frequente (KAMPMANN et al., 2002), mas está associada a um risco aumentado de eventos cardíacos e óbito (TAKENAKA et al., 2008). Este paciente também apresentou disfunção sistólica ventricular direita pela estimativa ao método de Simpson, achado reportado em estudos prévios que associam o acometimento do VD ao do VE (KAMPMANN et al., 2007).

A disfunção diastólica do tipo alteração do relaxamento apresentou distribuição com significância estatística entre os grupos, tendo sido observada em 13 indivíduos

(35,1%) sendo 2 (5,4%) do grupo 1 e 11 (29,7%) do grupo de 2. Nem mesmo o paciente portador de disfunção sistólica apresentou grau maior de alteração diastólica. Linhart e colaboradores (2000) avaliaram 30 pacientes portadores da DAF e observaram que, diferentemente de outras cardiomiopatias infiltrativas, a DAF não apresenta formas graves de disfunção diastólica em fases iniciais da doença. No entanto, o único parâmetro desta avaliação que apresentou diferença com significância estatística foi o tempo de desaceleração da onda E, com valores médios maiores no grupo 2.

As velocidades da onda E mitral, da onda A mitral e das ondas e' e a' dos anéis mitral e tricúspide, bem como suas relações, apesar de não terem atingido níveis que diferenciasssem os dois grupos com significância estatística, apresentaram valores médios considerados discretamente abaixo dos limites da normalidade. Dados semelhantes são reportados na literatura que descreve ainda a diminuição do TCIV e o aumento do TRIV, que indicariam alterações na função diastólica (TORO et al., 2009). Uma justificativa para tal comportamento seria o predomínio de fases iniciais de doença cardíaca com baixos graus de acometimento miocárdico por depósitos de GB3 e sua atividade inflamatório-cicatricial associada. Estudos prévios em peças de biopsias miocárdicas já demonstraram que as alterações ecocardiográficas acompanham o grau de alterações histológicas e ultraestruturais referentes à hipertrofia e à fibrose (PIERONI et al., 2003). Além disto, o achado de valores médios normais da relação E/e' demonstram pressões de enchimento atrial preservadas e se correlacionam com os dados de normalidade do diâmetro atrial reportados acima.

Frente aos achados acima, em que apenas alguns fatores relacionados à sístole e outros à diástole terem diferenciado indivíduos em uso ou não de TRE, se justificaria o emprego do IPM na DAF. A associação de parâmetros da contração e do relaxamento ventricular no mesmo índice aumentaria o poder de detecção de afecção cardíaca e auxiliaria no estabelecimento do momento de início da TRE.

A importância do IPM em doenças infiltrativas tais como a amiloidose já foi demonstrada. Kim e colaboradores (2004) reportaram valores aumentados do índice no ventrículo direito nesta patologia que cursa com disfunção principalmente diastólica mesmo em estágios iniciais. Além disto, o IPM demonstrou ser mais sensível que outros índices que também utilizaram intervalos de tempo no ciclo cardíaco, por exemplo, a fração de ejeção. Apesar de questões de etnia não interferirem nos valores do índice, Salgado e colaboradores (2006) investigaram os valores de normalidade na população brasileira e reportaram $0,40 \pm 0,16$ sem diferença etária ou de gênero. Os portadores de

DAF brasileiros ainda não tinham sido investigados quanto à aplicabilidade do IPM à detecção das alterações cardíacas.

No presente estudo, os valores do IPM em portadores de DAF foram aumentados com relação aos referenciados para brasileiros saudáveis nos grupos 1 e 2, estando significativamente maior no segundo. Niemann e colaboradores (2011a) encontraram o mesmo comportamento em uma coorte com 66 pacientes e ainda observou que valores acima de 0,64 estavam associados à cardiopatia confirmada por captação tardia do gadolínio à ressonância nuclear magnética.

Entretanto, enquanto na coorte anteriormente citada o IPM foi calculado pelo método convencional e se mostrou um parâmetro global capaz de detectar reduções funcionais em portadores de DAF, este estudo só encontrou significância estatística para as situações em que os intervalos foram calculados ao doppler tecidual. Várias questões relacionadas ao método e às condições do paciente poderiam justificar tal comportamento.

Apesar do índice não sofrer forte influência da idade e ter o mesmo valor de referência a partir dos 3 anos de idade (LAKOUMENTAS et al., 2005), todos os pacientes com idade inferior a 15 anos foram excluídos do estudo. Indivíduos idosos acima de 60 anos não predominaram na amostra e, sabidamente, o envelhecimento determina alterações na complacência e rigidez das câmaras cardíacas. Além disto, na comparação de dados, houve representantes de todas as faixas etárias distribuídos entre os grupos.

Com o intuito de evitar que a frequência cardíaca elevada pudesse dificultar a aferição dos intervalos, estes eram deixados para o final do exame quando o tempo de decúbito e a ambientação com a técnica favorecessem a estabilização dos batimentos. Especificamente para as medidas em fases diferentes do ciclo cardíaco ao doppler convencional, não foram aceitas medidas que apresentassem mais de 10 batimentos por minuto de diferença. O uso da média de 3 ciclos cardíacos também visou minimizar variações.

Sabidamente o IPM não sofre influência do gênero, de forma que a predominância de mulheres não foi considerada uma limitação. Outro dado que favoreceu o pareamento dos grupos foi a inexistência de indivíduos hipertensos ou com outras comorbidades tais como insuficiência renal dialítica, cujos tratamentos poderiam interferir com dados de pré e pós-carga. Estes influenciariam os valores do TRIV, TCIV e do TE.

Uma limitação apresentada pela técnica clássica de Tei como doppler pulsado e que pode gerar incongruências é o fato das medidas dos intervalos não ocorrerem no mesmo ciclo cardíaco (SU et al., 2006), principalmente para o ventrículo direito (CHOI et al.,

2010). No presente estudo, mesmo com o posicionamento do cursor a meia distância das valvas mitral e aórtica e, com isto, obtendo o traçado espectral dos fluxos de entrada e ejeção ventricular esquerdo num mesmo ciclo, não houve diferença com significância estatística entre os grupos.

Outra desvantagem da medida convencional do IPM está relacionada aos dados intervalares medidos no traçado espectral do influxo valvar. Este pode não apresentar a qualidade necessária à uma medida acurada, dependendo da janela acústica e da angulação do transdutor com relação à direção do fluxo. A técnica do doppler tecidual minimiza isto devido a uma melhor relação sinal-ruído e pelo posicionamento do cursor no anel mitral que é facilmente visualizado mesmo em janelas ruins (TEKTEN et al., 2003). Outro fator que facilitaria a determinação dos pontos de início e final do traçado da velocidade seria a associação com o ECG. Neste estudo, no entanto, ele não foi suficiente para superar prováveis incongruências no valor dos intervalos que podem ter contribuído para a falta de significância estatística com esta técnica.

Apesar de ser relativamente nova, a utilização dos valores do IPM obtidos ao doppler tecidual já foram validados em termos diagnósticos e prognósticos em diversas doenças, inclusive a DAF (DE BACKER et al., 2005). Ela reflete não apenas os efeitos estruturais e fisiológicos das afecções em nível subendocárdico (VOON et al., 2005), mas também o efeito sobre o movimento de torção longitudinal ventricular esquerda conforme evidenciado por estudos com a tecnologia do strain rate (WEIDEMANN et al., 2005).

Comparativamente à fração de ejeção, o IPM foi um melhor preditor de cardiopatia uma vez que a maioria dos participantes de ambos os grupos apresentaram-na preservada. Este achado é concordante com os resultados encontrados na coorte que avaliou o IPM e cardiopatia da DAF (NIEMANN et al., 2011a).

A última tabela apresentada nos resultados sumariza os achados deste estudo e aponta para os portadores DAF com provável cardiopatia. Apesar de não terem sido submetidos à técnica considerada padrão à detecção de fibrose, a ressonância nuclear magnética com gadolínio, os achados dopplerecardiográficos gerais associados ao IPM sugerem a afecção miocárdica pelo achado de hipertrofia e disfunção diastólica em usuários de TRE e de disfunção diastólica sem hipertrofia nos não usuários. Estes poderiam ser usados para selecionar os que deveriam realizar o exame mais rapidamente a fim de que a TRE fosse instituída e lesões cardíacas irreversíveis de alta morbi-mortalidade se instalassem.

6 CONCLUSÃO

A amostra de pacientes com diagnóstico de DAF é predominantemente jovem, do sexo feminino, baixo poder aquisitivo, baixa escolaridade e apresenta graus iniciais de acometimento cardíaco conforme demonstrado pelos achados dopplerecardiográficos realizados nesta pesquisa. Entre tanto, sete pacientes do grupo 2 apresentaram sinais de doença avançada, com hipertrofia e/ou sinais de disfunção sistólica e/ou diastólica. Outros 6 indivíduos, dois do grupo sem TRE e cinco do grupo em infusão apresentaram parâmetros de acometimento inicial do coração pela doença.

Do ponto de vista dopplerecardiográfico, o IPM calculado pela técnica do doppler tecidual, quando associado aos achados de hipertrofia e alterações das funções sistólica e diastólica, é capaz de identificar cardiopatia em portadores da DAF e poderia ser utilizado como indicador da necessidade de início de infusão da TRE.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABD EL RAHMAN, M. Y.; ABDUL-KHALIQ, H.; VOGEL, M.; ALEXI-MESKISCHVILI, V.; GUTBERLET, M.; HETZER, R. e LANGE, P. E. Value of the new Doppler-derived myocardial performance index for the evaluation of right and left ventricular function following repair of tetralogy of fallot. **Pediatr Cardiol** 2002; 23 (5): 502-507.

ACHARYA, G.; PAVLOVIC, M.; EWING, L.; NOLLMANN, D.; LESHKO, J. e HUHTA, J. C. Comparison between pulsed-wave Doppler- and tissue Doppler-derived Tei indices in fetuses with and without congenital heart disease. **Ultrasound Obstet Gynecol** 2008; 31 (4): 406-411.

AERTS, J. M.; GROENER, J. E.; KUIPER, S.; DONKER-KOOPMAN, W. E.; STRIJLAND, A.; OTTENHOFF, R.; VAN ROOMEN, C.; MIRZAIAN, M.; WIJBURG, F. A. e LINTHORST, G. E. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences** 2008; 105 (8): 2812-2817.

AKINTUNDE, A. A. The clinical value of the Tei index among Nigerians with hypertensive heart failure: correlation with other conventional indices. **Cardiovasc J Afr** 2012; 23 (1): 40-43.

AL-MUKHAINI, M.; ARGENTIN, S.; MORIN, J. F.; BENNY, C.; CUSSON, D. e HUYNH, T. Myocardial Performance Index as Predictor of Adverse Outcomes Following Mitral Valve Surgery. **European Heart Journal - Cardiovascular Imaging** 2003; 4 (2): 128-134.

ALAMARTINE, E.; SURY, A.; ROCHE, F.; PICHOT, V. e BARTHELEMY, J. C. Autonomic nervous system activity in patients with Fabry disease. **Open Journal of Internal Medicine** 2012; 2 (2): 116-122.

ALFADHEL, M. e SIRRS, S. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: some answers but more questions. **Ther Clin Risk Manag** 2011; 7 69-82.

ANASTASAKIS, A.; SEVDALIS, E.; PAPTAEODOROU, E. e STEFANADIS, C. Anderson-Fabry disease: a cardiomyopathy that can be cured. **Hellenic J Cardiol** 2011; 52 316-326.

ANDERSEN, N. Impact of Essential Hypertension and Diabetes Mellitus on Left Ventricular Systolic and Diastolic Performance. **Eur J Echocardiogr** 2003; 4 (4): 306-312.

ANDERSON, W. A case of "angeio-keratoma". **British Journal of Dermatology** 1898; 10 (4): 113-117.

ANDRADE, J.; BARBOSA, M.; MARIA DO CARMO, P. N.; CAMPOS FILHO, O.; WEKSLER, C.; CÉSAR, L. A. M.; DAUDT, N.; CAMARAZANO, A.; RABISCHOFFSKY, A. e MACIEL, B. C. Diretrizes das Indicações da Ecocardiografia. **Arq Bras Cardiol** 2009; 93 (6 Supl. 3): e265-e302.

ASHRAFIAN, H.; REDWOOD, C.; BLAIR, E. e WATKINS, H. Hypertrophic cardiomyopathy: a paradigm for myocardial energy depletion. **Trends in genetics: TIG** 2003; 19 (5): 263.

BARBEY, F.; QANADLI, S. D.; JULI, C.; BRAKCH, N.; PALACEK, T.; RIZZO, E.; JEANRENAUD, X.; ECKHARDT, B. e LINHART, A. Aortic remodelling in Fabry disease. **Eur Heart J** 2010; 31 (3): 347-353.

BAYKAN, M.; EREM, C.; ERDOGAN, T.; ERSOZ, H. O.; GEDIKLI, O.; KORKMAZ, L.; KUCUKOSMANOGLU, M.; HACLIHASANOGLU, A.; KAPLAN, S. e CELIK, S. Assessment of left ventricular diastolic function and the Tei index by tissue Doppler imaging in patients with primary hyperparathyroidism. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2007; 66 (4): 483-488.

BAYKAN, M.; EREM, C.; GEDIKLI, O.; HACIHASANOGLU, A.; ERDOGAN, T.; KOCAK, M.; KAPLAN, S.; KIRIS, A.; OREM, C. e CELIK, S. Assessment of left ventricular diastolic function and Tei index by tissue Doppler imaging in patients with Cushing's Syndrome. **Echocardiography** 2008; 25 (2): 182-190.

BENNETT, R. L.; HART, K. A.; O'ROURKE, E.; BARRANGER, J. A.; JOHNSON, J.; MACDERMOT, K. D.; PASTORES, G. M.; STEINER, R. D. e THADHANI, R. Fabry disease in genetic counseling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. **Journal of genetic counseling** 2002; 11 (2): 121-146.

BOGGIO, P.; LUNA, P. C.; ABAD, M. E. e LARRALDE, M. Fabry disease. **An Bras Dermatol** 2009; 84 (4): 367-376.

BORGWARDT, L.; FELDT-RASMUSSEN, U.; RASMUSSEN, A.; BALLEGAARD, M. e MELDGAARD LUND, A. Fabry disease in children: agalsidase-beta enzyme replacement therapy. **Clin Genet** 2012.

BOUVAGNET, P.; MILLAT, G.; ROUSSON, R.; GILBERT, G. e DERUMEAUX, G. Place de la maladie de Fabry au sein des cardiomyopathies hypertrophiques d'origine génétique. **La Revue de Médecine Interne** 2010; 31 S233-S237.

BOUWMAN, M. G.; MAURICE-STAM, H.; LINTHORST, G. E.; HOLLAK, C. E.; WIJBURG, F. A. e GROOTENHUIS, M. A. Impact of growing up with Fabry disease on achievement of psychosocial milestones and quality of life. **Mol Genet Metab** 2011; 104 (3): 308-313.

BRADY, R. O.; GAL, A. E.; BRADLEY, R. M.; MARTENSSON, E.; WARSHAW, A. L. e LASTER, L. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. **The New England Journal Of Medicine** 1967; 276 (21): 1163.

BRANTON, M. H.; SCHIFFMANN, R.; SABNIS, S. G.; MURRAY, G. J.; QUIRK, J. M.; ALTARESCU, G.; GOLDFARB, L.; BRADY, R. O.; BALOW, J. E. e AUSTIN III, H. A. Natural history of Fabry renal disease: influence of [alpha]-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. **Medicine** 2002; 81 (2): 122.

BREITHARDT, O.-A.; STELLBRINK, C.; FRANKE, A.; BALTA, O.; DIEM, B. H.; BAKKER, P.; SACK, S.; AURICCHIO, A.; POCHE, T. e SALO, R. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular Doppler indices in patients with congestive heart failure. **Am Heart J** 2002; 143 (1): 34-44.

BRUCH, C.; SCHMERMUND, A.; MARIN, D.; KATZ, M.; BARTEL, T.; SCHAAR, J. e ERBEL, R. Tei-index in patients with mild-to-moderate congestive heart failure. **Eur Heart J** 2000; 21 (22): 1888-1895.

BRUNELLI, C. P.; POULSEN, S. H. e NIELSEN, J. C. The Influence of Heart Rate on the Doppler-Derived Myocardial Performance Index. **J Am Soc Echocardiogr** 2000; 13 (5): 0379-0384.

BURLINA, A. P. Neurological manifestations and psychological aspects of Fabry disease. **Clin Ther** 2010; 32 S88-S89.

CARLUCCIO, E.; BIAGIOLI, P.; ALUNNI, G.; MURRONE, A.; ZUCHI, C.; BISCOTTINI, E.; LAUCIELLO, R.; PANTANO, P.; GENTILE, F.; NISHIMURA, R. A. e AMBROSIO, G. Improvement of myocardial performance (Tei) index closely reflects intrinsic improvement of cardiac function: assessment in revascularized hibernating myocardium. **Echocardiography** 2012; 29 (3): 298-306.

CAT, A. N. D.; ESCOUBET, B.; AGRAPART, V.; GRIOL-CHARHBILI, V.; SCHOEB, T.; FENG, W.; JAIMES, E.; WARNOCK, D. G. e JAISSER, F. Cardiomyopathy and response to enzyme replacement therapy in a male mouse model for Fabry disease. **PLoS One** 2012; 7 (5): e33743.

CECCHI, F.; TOMBERLI, B. e MORRONE, A. Anderson-Fabry, the histrionic disease: from genetics to clinical management. **Cardiogenetics** 2013; 3 (1s): e3.

CHIMENTI, C.; HAMDANI, N.; BOONTJE, N. M.; DECOBELLI, F.; ESPOSITO, A.; BRONZWAER, J. G.; STIENEN, G. J.; RUSSO, M. A.; PAULUS, W. J.; FRUSTACI, A. e VAN DER VELDEN, J. Myofilament degradation and dysfunction of human cardiomyocytes in Fabry disease. **Am J Pathol** 2008; 172 (6): 1482-1490.

CHIMENTI, C.; PIERONI, M.; MORGANTE, E.; ANTUZZI, D.; RUSSO, A.; RUSSO, M. A.; MASERI, A. e FRUSTACI, A. **Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. Circulation** 2004; 110 (9): 1047-1053.

CHOI, J.-O.; CHOI, J. H.; LEE, H. J.; NOH, H. J.; HUH, J.; KANG, I. S.; LEE, H. J.; LEE, S.-C.; KIM, D. K. e PARK, S. W. Dual pulsed-wave Doppler tracing of right ventricular inflow and outflow: single cardiac cycle right ventricular tei index and evaluation of right ventricular function. **Korean circulation journal** 2010; 40 (8): 391-398.

COLE, A.; LEE, P.; HUGHES, D.; DEEGAN, P.; WALDEK, S. e LACHMANN, R. Depression in adults with Fabry disease: a common and under-diagnosed problem. **J Inherit Metab Dis** 2007; 30 (6): 943-951.

DAS, A. e NAIM, H. Biochemical basis of Fabry disease with emphasis on mitochondrial function and protein trafficking. **Adv Clin Chem** 2009; 49 57-71.

DE BACKER, J.; MATTHYS, D.; GILLEBERT, T. C.; DE PAEPE, A. e DE SUTTER, J. The use of Tissue Doppler Imaging for the assessment of changes in myocardial structure and function in inherited cardiomyopathies. **Eur J Echocardiogr** 2005; 6 (4): 243-250.

DE COBELLI, F.; ESPOSITO, A.; BELLONI, E.; PIERONI, M.; PERSEGHIN, G.; CHIMENTI, C.; FRUSTACI, A. e DEL MASCHIO, A. Delayed-enhanced cardiac MRI for differentiation of Fabry's disease from symmetric hypertrophic cardiomyopathy. **AJR Am J Roentgenol** 2009; 192 (3): W97-102.

EIDEM, B. W.; TEI, C.; O'LEARY, P. W.; CETTA, F. e SEWARD, J. B. Nongeometric quantitative assessment of right and left ventricular function: myocardial performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly. **J Am Soc Echocardiogr** 1998; 11 (9): 849-856.

ELLEDER, M.; BRADOVA, V.; SMID, F.; BUDĚŠÍNSKÝ, M.; HARZER, K.; KUSTERMANN-KUHN, B.; LEDVINOVA, J.; KRÁL, V. e DORAZILOVA, V. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. **Virchows Arch** 1990; 417 (5): 449-455.

ENG, C. M.; FLETCHER, J.; WILCOX, W. R.; WALDEK, S.; SCOTT, C. R.; SILLENCÉ, D. O.; BREUNIG, F.; CHARROW, J.; GERMAIN, D. P.; NICHOLLS, K. e

BANIKAZEMI, M. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. **J Inherit Metab Dis** 2007; 30 (2): 184-192.

ENG, C. M.; GUFFON, N.; WILCOX, W. R.; GERMAIN, D. P.; LEE, P.; WALDEK, S.; CAPLAN, L.; LINTHORST, G. E. e DESNICK, R. J. Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. **N Engl J Med** 2001; 345 (1): 9-16.

ENGELEN, M. A.; BRAND, E.; BAUMEISTER, T. B.; MARQUARDT, T.; DUNING, T.; OSADA, N.; SCHAEFER, R. M. e STYPMANN, J. Effects of enzyme replacement therapy in adult patients with Fabry disease on cardiac structure and function: a retrospective cohort study of the Fabry Münster Study (FaMüS) data. **BMJ open** 2012; 2 (6).

FABRY, J. Ein Beitrag zur Kenntniss der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). **Archives of Dermatological Research** 1898; 43 (1): 187-200.

FROISSART, R.; PIRAUD, M. e MAIRE, I. Apports du génotypage dans la maladie de Fabry. **La Revue de Médecine Interne** 2010; 31 S275-S278.

FRUSTACI, A. e CHIMENTI, C. Cryptogenic ventricular arrhythmias and sudden death by Fabry disease: prominent infiltration of cardiac conduction tissue. **Circulation** 2007; 116 (12): e350-e351.

FUKUZAWA, K.; YOSHIDA, A.; ONISHI, T.; SUZUKI, A.; KANDA, G.; TAKAMI, K.; KUMAGAI, H.; TORII, S.; TAKAMI, M.; FUKUDA, Y.; KAWAI, H. e HIRATA, K. Dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy caused by Fabry disease with atrial flutter and ventricular tachycardia. **J Cardiol** 2009; 54 (1): 139-143.

GAIBAZZI, N. Early detection by the Tei index of carvedilol-induced improved left ventricular function in patients with heart failure. **Am J Cardiol** 2005; 96 (3): 467; author reply 467-468.

GAIBAZZI, N.; PETRUCCI, N. e ZIACCHI, V. Left ventricle myocardial performance index derived either by conventional method or mitral annulus tissue-Doppler: a comparison study in healthy subjects and subjects with heart failure. **J Am Soc Echocardiogr** 2005; 18 (12): 1270-1276.

GAL, A.; HUGHES, D. A. e WINCHESTER, B. Toward a consensus in the laboratory diagnostics of Fabry disease - recommendations of a European expert group. **J Inherit Metab Dis** 2011; 34 (2): 509-514.

GARCÍA, D. L. A. [Consensus for the study and treatment of Fabry disease. GETER Foundation]. **Med Clin (Barc)** 2011; 137 (4): 178.

GASPARINI, G.; SARCHI, G.; CAVICCHINI, S. e BERTAGNOLIO, B. Angiokeratoma corporis diffusum in a patient with normal enzyme activities and Turner's syndrome. **Clin Exp Dermatol** 1992; 17 (1): 56-59.

GERMAIN, D. La maladie de Fabry. Aspects cliniques et génétiques. Perspectives thérapeutiques. **La Revue de médecine interne** 2000; 21 (12): 1086-1103.

GERMAIN, D. P. Fabry disease. **Orphanet J Rare Dis** 2010b; 5 30.

GERMAIN, D. P.; BENISTAN, K. e ANGELOVA, L. X-linked inheritance and its implication in the diagnosis and management of female patients in Fabry disease. **Rev Med Interne** 2010; 31 Suppl 2 S209-213.

GODOY-MATOS, A. F. e OLIVEIRA, J. Sobrepeso e obesidade: diagnóstico. Projeto diretrizes, Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. **Revista da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia** São Paulo: 2004.

GRIMALDI, A.; DE GENNARO, L.; CHIARA VERMI, A.; PAPPALARDO, F.; DANIELE BRUNETTI, N.; DI BIASE, M.; LA CANNA, G. e ALFIERI, O. Cardiac Valve Involvement in Systemic Diseases: A Review. **Clin Cardiol** 2013.

HAGÈGE, A. Manifestations cardiaques de la maladie de Fabry et données d'efficacité de l'enzymothérapie. **La Revue de médecine interne** 2010; 31 S238-S242.

HAGEGE, A. A.; CAUDRON, E.; DAMY, T.; ROUDAUT, R.; MILLAIRE, A.; ETCHECOPAR-CHEVREUIL, C.; TRAN, T. C.; JABBOUR, F.; BOUCLY, C.; PROGNON, P.; CHARRON, P.; GERMAIN, D. P. e INVESTIGATORS, F. S. Screening patients with hypertrophic cardiomyopathy for Fabry disease using a filter-paper test: the FOCUS study. **Heart** 2011; 97 (2): 131-136.

HOFFMANN, B. Fabry disease: recent advances in pathology, diagnosis, treatment and monitoring. **Orphanet J Rare Dis** 2009; 4 21.

HOFFMANN, B. e MAYATEPEK, E. Fabry disease-often seen, rarely diagnosed. **Dtsch Arztebl Int** 2009; 106 (26): 440-447.

HUGHES, D.; RAMASWAMI, U.; ELLIOTT, P.; DEEGAN, P.; LEE, P.; WALDEK, S.; APPERLEY, G.; COX, T. e MEHTA, A. Guidelines for the diagnosis and management of Anderson-Fabry disease. **Retrieved January** 2005; 6 2008.

ICHIZUKA, K.; MATSUOKA, R.; HASEGAWA, J.; SHIRATO, N.; JIMBO, M.; OTSUKI, K.; SEKIZAWA, A.; FARINA, A. e OKAI, T. The Tei index for evaluation of fetal myocardial performance in sick fetuses. **Early Hum Dev** 2005; 81 (3): 273-279.

JUNIOR, D. M.; JUNIOR, O. K.; MACHADO, C. A.; AMODEO, C.; GOMES, M. A. M.; PRAXEDES, J. N.; NOBRE, F.; BRANDÃO, A.; ZANELLA, M. T. e GUSMÃO, J. L. V Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. **Arq Bras Cardiol** 2007; 89 (3): e24-e79.

KALKUM, G.; MACCHIELLA, D.; REINKE, J.; KOLBL, H. e BECK, M. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in pregnant women with Fabry disease. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol** 2009; 144 (1): 92-93.

KAMPMANN, C.; BAEHNER, F.; RIES, M. e BECK, M. Cardiac involvement in Anderson-Fabry disease. **J Am Soc Nephrol** 2002; 13 (suppl 2): S147-S149.

KAMPMANN, C.; BAEHNER, F.; WHYBRA, C.; BAJBOUJ, M.; BARON, K.; KNUF, M.; WIETHOFF, C.; TRÜBEL, H. e BECK, M. The right ventricle in Fabry disease. **Acta Paediatr** 2007; 94 (s447): 15-18.

KAMPMANN, C.; LINHART, A.; BAEHNER, F.; PALECEK, T.; WIETHOFF, C. M.; MIEBACH, E.; WHYBRA, C.; GAL, A.; BULTAS, J. e BECK, M. Onset and progression of the Anderson–Fabry disease related cardiomyopathy. **Int J Cardiol** 2008; 130 (3): 367-373.

KARAYE, K. M. Relationship between Tei Index and left ventricular geometric patterns in a hypertensive population: a cross-sectional study. **Cardiovasc Ultrasound** 2011; 9 21.

KARNATI, P. K.; EL-HAJJAR, M.; TOROSOFF, M. e FEIN, S. A. Myocardial performance index correlates with right ventricular ejection fraction measured by nuclear ventriculography. **Echocardiography** 2008; 25 (4): 381-385.

KATO, M.; DOTE, K.; SASAKI, S.; GOTO, K.; TAKEMOTO, H.; HABARA, S.; HASEGAWA, D. e MATSUDA, O. Determination of the optimal atrioventricular interval in sick sinus syndrome during DDD pacing. **Pacing Clin Electrophysiol** 2005; 28 (9): 892-897.

KELLY, B. e KELLY, E. Angiokeratoma corporis diffusum in a patient with no recognizable enzyme abnormalities. **Arch Dermatol** 2006; 142 (5): 615.

KESER, N.; YILDIZ, S.; KURTOĞ, N. e DINDAR, I. Modified TEI index: a promising parameter in essential hypertension? **Echocardiography** 2005; 22 (4): 296-304.

KIM, W.-H.; OTSUJI, Y.; YUASA, T.; MINAGOE, S.; SEWARD, J. B. e TEI, C. Evaluation of right ventricular dysfunction in patients with cardiac amyloidosis using Tei index. **J Am Soc Echocardiogr** 2004; 17 (1): 45-49.

KLEIBER, M. Body size and metabolic rate. **Physiol. Rev** 1947; 27 (4): 511-541.

KLEINERT, J.; DEHOUT, F.; SCHWARTING, A.; DE LORENZO, A. G. A.; RICCI, R.; KAMPMANN, C.; BECK, M.; RAMASWAMI, U.; LINHART, A. e GAL, A. Prevalence of Uncontrolled Hypertension in Patients With Fabry Disease&ast. **Am J Hypertens** 2006; 19 (8): 782-787.

LACORTE, J. Correlation of the tei index with invasive measurements of ventricular function in a porcine model. **J Am Soc Echocardiogr** 2003; 16 (5): 442-447.

LAKOUMENTAS, J. A.; PANOU, F. K.; KOTSEROGLOU, V. K.; AGGELI, K. I. e HARBIS, P. K. The Tei index of myocardial performance: applications in cardiology. **Hellenic J Cardiol** 2005; 46 (1): 52-58.

LEONARD, G. T., JR.; FRICKER, F. J.; PRUETT, D.; HARKER, K.; WILLIAMS, B. e SCHOWENGERDT, K. O., JR. Increased myocardial performance index correlates with biopsy-proven rejection in pediatric heart transplant recipients. **J Heart Lung Transplant** 2006; 25 (1): 61-66.

LIDOVE, O.; BEKRI, S.; GOIZET, C.; KHAU VAN KIEN, A.; ARACTINGI, S.; KNEBELMANN, B.; CHOUKROUN, G.; TSIMARATOS, M.; REDONNET-VERNHET, I. e LACOMBE, D. Maladie de Fabry: propositions d'un groupe d'experts français concernant le diagnostic, le traitement et le suivi des patients. **La Presse Médicale** 2007; 36 (7): 1084-1097.

LINHART, A. e ELLIOTT, P. M. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. **Heart** 2007; 93 (4): 528-535.

LINHART, A.; KAMPMANN, C.; ZAMORANO, J. L.; SUNDER-PLASSMANN, G.; BECK, M.; MEHTA, A.; ELLIOTT, P. M. e EUROPEAN, F. O. S. I. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. **Eur Heart J** 2007; 28 (10): 1228-1235.

LINHART, A.; PALECEK, T.; BULTAS, J.; FERGUSON, J. J.; HRUDOVA, J.; KARETOVA, D.; ZEMAN, J.; LEDVINOVA, J.; POUPETOVA, H.; ELLEDER, M. e ASCHERMANN, M. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. **Am Heart J** 2000; 139 (6): 1101-1108.

MACDERMOT, K.; HOLMES, A. e MINERS, A. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. **J Med Genet** 2001a; 38 (11): 769-775.

MACDERMOT, K.; HOLMES, A. e MINERS, A. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. **J Med Genet** 2001b; 38 (11): 750-760.

MARTINS, A. M.; D'ALMEIDA, V.; OBIKAWA KYOSEN, S.; TIEMI TAKATA, E.; GONCALVES DELGADO, A.; BARBOSA FERREIRA GONÇALVES, Â. M.; CESAR BENETTI, C.; MARTINI, D.; BIAGINI, G. e PIMENTEL, H. Guidelines to diagnosis and monitoring of Fabry disease and review of treatment experiences. **The Journal of pediatrics** 2009; 155 (4).

MASUGATA, H.; SENDA, S.; GODA, F.; YAMAGAMI, A.; OKUYAMA, H.; KOHNO, T.; HOSOMI, N.; YUKIIRI, K.; NOMA, T. e MURAO, K. Independent determinants of the Tei index in hypertensive patients with preserved left ventricular systolic function. **Int Heart J** 2009; 50 (3): 331-340.

MEHTA, A.; BECK, M.; EYSKENS, F.; FELICIANI, C.; KANTOLA, I.; RAMASWAMI, U.; ROLFS, A.; RIVERA, A.; WALDEK, S. e GERMAIN, D. P. Fabry disease: a review of current management strategies. **QJM** 2010; 103 (9): 641-659.

MØLLER, A. T. e JENSEN, T. S. Neurological manifestations in Fabry's disease. **Nature Clinical Practice Neurology** 2007; 3 (2): 95-106.

MØLLER, A. T. e JENSEN, T. S. Neurology in Fabry Disease. **Clin Ther** 2008; 30 (Supplement B): S47-S49.

MØLLER, J. E.; POULSEN, S. H. e EGSTRUP, K. Effect of preload alternations on a new Doppler echocardiographic index of combined systolic and diastolic performance. **J Am Soc Echocardiogr** 1999; 12 (12): 1065-1072.

MORRISSEY, R.; PHILIP, K. e SCHWARZ, E. Cardiac abnormalities in Anderson-Fabry disease and Fabry's cardiomyopathy. **Cardiovasc J Afr** 2011a; 22 (1): 38.

MORRISSEY, R. P.; PHILIP, K. J. e SCHWARZ, E. R. Cardiac abnormalities in Anderson-Fabry disease and Fabry's cardiomyopathy. **Cardiovasc J Afr** 2011b; 22 (1): 38-44.

MOTABAR, O.; SIDRANSKY, E.; GOLDIN, E. e ZHENG, W. Fabry Disease—Current Treatment and New Drug Development. **Current chemical genomics** 2010; 4 50.

MURPHY, G. S.; MARYMONT, J. H.; SZOKOL, J. W.; AVRAM, M. J. e VENDER, J. S. Correlation of the myocardial performance index with conventional echocardiographic indices of systolic and diastolic function: a study in cardiac surgical patients. **Echocardiography** 2007; 24 (1): 26-33.

NEARCHOU, N. S.; TSAKIRIS, A. K.; TSITSIRIKOS, M. D.; KARATZIS, E. N.; LOLAKA, M. D.; FLESSA, K. D.; BOGIATZIS, D. T. e SKOUFAS, P. D. Tei index as a method of evaluating left ventricular diastolic dysfunction in acute myocardial infarction. **Hellenic J Cardiol** 2005; 46 (1): 35-42.

NETO, J. S. O envolvimento cardíaco na doença de Fabry. **Arquivos centro-oeste de cardiologia** 2011; 3 24-27.

NIEMANN, M.; BREUNIG, F.; BEER, M.; HERRMANN, S.; STROTMANN, J.; HU, K.; EMMERT, A.; VOELKER, W.; ERTL, G. e WANNER, C. The right ventricle in Fabry disease: natural history and impact of enzyme replacement therapy. **Heart** 2010; 96 (23): 1915-1919.

NIEMANN, M.; BREUNIG, F.; BEER, M.; HU, K.; LIU, D.; EMMERT, A.; HERRMANN, S.; ERTL, G.; WANNER, C.; TAKENAKA, T.; TEI, C. e WEIDEMANN, F. Tei index in fabry disease. **J Am Soc Echocardiogr** 2011a; 24 (9): 1026-1032.

NIEMANN, M.; HERRMANN, S.; HU, K.; BREUNIG, F.; STROTMANN, J.; BEER, M.; MACHANN, W.; VOELKER, W.; ERTL, G.; WANNER, C. e WEIDEMANN, F. Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients: consequences for diagnostic assessment. **JACC Cardiovasc Imaging** 2011b; 4 (6): 592-601.

O'MAHONY, C.; COATS, C.; CARDONA, M.; GARCIA, A.; CALCAGNINO, M.; MURPHY, E.; LACHMANN, R.; MEHTA, A.; HUGHES, D. e ELLIOTT, P. M. Incidence and predictors of anti-bradycardia pacing in patients with Anderson-Fabry disease. **Europace** 2011; 13 (12): 1781-1788.

ORTIZ, A.; OLIVEIRA, J. P.; WALDEK, S.; WARNOCK, D. G.; CIANCIARUSO, B. e WANNER, C. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. **Nephrology Dialysis Transplantation** 2008; 23 (5): 1600-1607.

PALECEK, T.; DOSTALOVA, G.; KUCHYNKA, P.; KARETOVA, D.; BULTAS, J.; ELLEDER, M. e LINHART, A. Right ventricular involvement in Fabry disease. **J Am Soc Echocardiogr** 2008; 21 (11): 1265-1268.

PALLOSHI, A.; FRAGASSO, G.; SILIPIGNI, C.; LOCATELLI, M.; CRISTELL, N.; PALA, M. G.; ALFIERI, O. e MARGONATO, A. Early detection by the Tei index of carvedilol-induced improved left ventricular function in patients with heart failure. **Am J Cardiol** 2004; 94 (11): 1456-1459.

PATEL, M. R.; CECCHI, F.; CIZMARIK, M.; KANTOLA, I.; LINHART, A.; NICHOLLS, K.; STROTMANN, J.; TALLAJ, J.; TRAN, T. C. e WEST, M. L. Cardiovascular events in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. **J Am Coll Cardiol** 2011; 57 (9): 1093-1099.

PELLETT, A. A.; TOLAR, W. G.; MERWIN, D. G. e KERUT, E. K. The Tei index: methodology and disease state values. **Echocardiography** 2004; 21 (7): 669-672.

PERROT, A.; OSTERZIEL, K. J.; BECK, M.; DIETZ, R. e KAMPMANN, C. Fabry disease: focus on cardiac manifestations and molecular mechanisms. **Herz** 2002; 27 (7): 699-702.

PIERONI, M.; CHIMENTI, C.; RICCI, R.; SALE, P.; RUSSO, M. A. e FRUSTACI, A. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. **Circulation** 2003; 107 (15): 1978-1984.

PINTO, L. L.; VIEIRA, T. A.; GIUGLIANI, R. e SCHWARTZ, I. V. Expression of the disease on female carriers of X-linked lysosomal disorders: a brief review. **Orphanet J Rare Dis** 2010; 5 (1): 14.

PINTOS-MORELL, G. e BECK, M. Fabry disease in children and the effects of enzyme replacement treatment. **Eur J Pediatr** 2009; 168 (11): 1355-1363.

POLITEI, J. M. Treatment with agalsidase beta during pregnancy in Fabry disease. **J Obstet Gynaecol Res** 2010; 36 (2): 428-429.

RAMASWAMI, U. Update on role of agalsidase alfa in management of Fabry disease. **Drug Des Devel Ther** 2011; 5 155-173.

RAMASWAMI, U.; NAJAFIAN, B.; SCHIEPPATI, A.; MAUER, M. e BICHET, D. G. Assessment of renal pathology and dysfunction in children with Fabry disease. **Clin J Am Soc Nephrol** 2010; 5 (2): 365-370.

RIES, M.; GUPTA, S.; MOORE, D. F.; SACHDEV, V.; QUIRK, J. M.; MURRAY, G. J.; ROSING, D. R.; ROBINSON, C.; SCHAEFER, E. e GAL, A. Pediatric Fabry disease. **Pediatrics** 2005; 115 (3): e344-e355.

ROMBACH, S. M.; TWICKLER, T. B.; AERTS, J. M.; LINTHORST, G. E.; WIJBURG, F. A. e HOLLAK, C. E. Vasculopathy in patients with Fabry disease: current controversies and research directions. **Mol Genet Metab** 2010; 99 (2): 99-108.

SALGADO, A. A.; LIMA, M. H. e JESUS, H. V. D. Valores da Normalidade do Índice de Performance Miocárdico na População Brasileira. **Revista Brasileira de Ecocardiografia** 2006; 2 (XIX): 19.

SCHEIDT, W. V.; ENG, C. M.; FITZMAURICE, T. F.; ERDMANN, E.; HÜBNER, G.; OLSEN, E. G.; CHRISTOMANOU, H.; KANDOLF, R.; BISHOP, D. F. e DESNICK, R. J. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. **N Engl J Med** 1991; 324 (6): 395-399.

SCHIFFMANN; WARNOCK, D. G.; BANIKAZEMI, M.; BULTAS, J.; LINTHORST, G. E.; PACKMAN, S.; SORENSEN, S. A.; WILCOX, W. R. e DESNICK, R. J. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. **Nephrol Dial Transplant** 2009; 24 (7): 2102-2111.

SCHIFFMANN, R.; KOPP, J. B.; AUSTIN III, H. A.; SABNIS, S.; MOORE, D. F.; WEIBEL, T.; BALOW, J. E. e BRADY, R. O. Enzyme replacement therapy in Fabry disease. **JAMA: the journal of the American Medical Association** 2001; 285 (21): 2743-2749.

SECHTEM, U.; MAHRHOLDT, H. e VOGELSBERG, H. Cardiac magnetic resonance in myocardial disease. **Heart** 2007; 93 (12): 1520-1527.

SHAH, J.; LEE, P.; HUGHES, D.; THAMAN, R.; SACHDEV, B.; PELLERIN, D.; MEHTA, A. e ELLIOTT, P. The natural history of left ventricular systolic function in Anderson-Fabry disease. **Heart** 2005; 91 (4): 533-534.

SHEN, J. S.; MENG, X. L.; MOORE, D. F.; QUIRK, J. M.; SHAYMAN, J. A.; SCHIFFMANN, R. e KANESKI, C. R. Globotriaosylceramide induces oxidative stress and up-regulates cell adhesion molecule expression in Fabry disease endothelial cells. **Mol Genet Metab** 2008; 95 (3): 163-168.

SHEPPARD, M. N. The heart in Fabry's disease. **Cardiovasc Pathol** 2011; 20 (1): 8-14.

SPADA, M.; PAGLIARDINI, S.; YASUDA, M.; TUKEL, T.; THIAGARAJAN, G.; SAKURABA, H.; PONZONE, A. e DESNICK, R. J. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. **Am J Hum Genet** 2006; 79 (1): 31-40.

SPENCER, K. T.; KIRKPATRICK, J. N.; MOR-AVI, V.; DECARA, J. M. e LANG, R. M. Age dependency of the Tei index of myocardial performance. **J Am Soc Echocardiogr** 2004; 17 (4): 350-352.

SPENCER, K. T.; MOR-AVI, V.; KIRKPATRICK, J.; GORCSAN, J.; KIMBALL, T. R.; MONAGHAN, M. J.; PEREZ, J. E.; WEINERT, L.; BEDNARZ, J. e EDELMAN, K. Normal values of left ventricular systolic and diastolic function derived from signal-averaged acoustic quantification waveforms: a multicenter study. **J Am Soc Echocardiogr** 2003; 16 (12): 1244-1251.

SPENCER, K. T.; WEINERT, L.; AVI, V. M.; DECARA, J. e LANG, R. M. Automated calculation of the Tei index from signal averaged left ventricular acoustic quantification wave forms. **J Am Soc Echocardiogr** 2002; 15 (12): 1485-1489.

STREET, N. J.; MICHAEL, S. Y.; BAILEY, L. A. e HOPKIN, R. J. Comparison of health-related quality of life between heterozygous women with Fabry disease, a healthy control population, and patients with other chronic disease. **Genet Med** 2006; 8 (6): 346-353.

SU, H. M.; LIN, T. H.; HSU, P. C.; CHU, C. Y.; LEE, W. H.; LEE, C. S.; LAI, W. T.; SHEU, S. H. e VOON, W. C. Myocardial performance index derived from preejection period: a novel and feasible parameter in evaluation of cardiac performance in patients with permanent atrial fibrillation. **Echocardiography** 2011; 28 (10): 1081-1087.

SU, H. M.; LIN, T. H.; VOON, W. C.; LEE, K. T.; CHU, C. S.; LAI, W. T. e SHEU, S. H. Differentiation of left ventricular diastolic dysfunction, identification of pseudonormal/restrictive mitral inflow pattern and determination of left ventricular filling pressure by Tei index obtained from tissue Doppler echocardiography. **Echocardiography** 2006; 23 (4): 287-294.

SU, H. M.; LIN, T. H.; VOON, W. C.; LEE, K. T.; CHU, C. S.; YEN, H. W.; LAI, W. T. e SHEU, S. H. Correlation of Tei index obtained from tissue Doppler echocardiography with invasive measurements of left ventricular performance. **Echocardiography** 2007; 24 (3): 252-257.

SWEELEY, C. C. e KLIONSKY, B. Fabry's disease: classification as a sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid. **J Biol Chem** 1963; 238 (9): PC3148-PC3150.

TAKENAKA, T.; TERAGUCHI, H.; YOSHIDA, A.; TAGUCHI, S.; NINOMIYA, K.; UMEKITA, Y.; YOSHIDA, H.; HORINOUCHE, M.; TABATA, K. e YONEZAWA, S. Terminal stage cardiac findings in patients with cardiac Fabry disease: an electrocardiographic, echocardiographic, and autopsy study. **J Cardiol** 2008; 51 (1): 50-59.

TEI, C.; DUJARDIN, K. S.; HODGE, D. O.; BAILEY, K. R.; MCGOON, M. D.; TAJIK, A. J. e SEWARD, J. B. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. **J Am Soc Echocardiogr** 1996; 9 (6): 838-847.

TEI, C.; LING, L. H.; HODGE, D. O.; BAILEY, K. R.; OH, J. K.; RODEHEFFER, R. J.; TAJIK, A. J. e SEWARD, J. B. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. **J Cardiol** 1995; 26 (6): 357.

TEKTEN, T.; ONBASILI, A. O.; CEYHAN, C.; ÜNAL, S. e DISCIGIL, B. Novel Approach to Measure Myocardial Performance Index: Pulsed-Wave Tissue Doppler Echocardiography. **Echocardiography** 2003; 20 (6): 503-510.

THAM, E. B. e SILVERMAN, N. H. Measurement of the Tei index: a comparison of M-mode and pulse Doppler methods. **J Am Soc Echocardiogr** 2004; 17 (12): 1259-1265.

TOGAWA, T.; KODAMA, T.; SUZUKI, T.; SUGAWARA, K.; TSUKIMURA, T.; OHASHI, T.; ISHIGE, N.; SUZUKI, K.; KITAGAWA, T. e SAKURABA, H. Plasma globotriaosylsphingosine as a biomarker of Fabry disease. **Mol Genet Metab** 2010; 100 (3): 257-261.

TORO, R.; PEREZ-ISLA, L.; DOXASTAQUIS, G.; BARBA, M. A.; RIVERA GALLEGO, A.; PINTOS, G.; BARBADOS, F.-J.; MANGAS, A. e ZAMORANO, J. L. Clinical usefulness of tissue Doppler imaging in predicting preclinical Fabry cardiomyopathy. **Int J Cardiol** 2009; 132 (1): 38-44.

VEDDER, A. C.; STRIJLAND, A.; VD BERGH WEERMAN, M. A.; FLORQUIN, S.; AERTS, J. M. e HOLLAK, C. E. Manifestations of Fabry disease in placental tissue. **J Inherit Metab Dis** 2006; 29 (1): 106-111.

VOON, W. C.; SU, H. M.; YEN, H. W.; LIN, T. H.; LAI, W. T. e SHEU, S. H. Left ventricular Tei index: comparison between flow and tissue Doppler analyses. **Echocardiography** 2005; 22 (9): 730-735.

WARNOCK, D. G.; WANNER, C. e POLITEI, J. M.; Fabry Registry annual report 2010. 2009. Disponível em: <www.fabry.org/fsig.nsf/PDFs/PDFsR/.../2010_Annual_Report.pdf>. Acesso em: 05 dez. 2011.

WEIDEMANN, F.; BREUNIG, F.; BEER, M.; SANDSTEDTE, J.; STÖRK, S.; VOELKER, W.; ERTL, G.; KNOLL, A.; WANNER, C. e STROTMANN, J. M. The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. **Eur Heart J** 2005; 26 (12): 1221-1227.

WEIDEMANN, F.; LINHART, A.; MONSERRAT, L. e STROTMANN, J. Cardiac challenges in patients with Fabry disease. **Int J Cardiol** 2010a; 141 (1): 3-10.

WEIDEMANN, F.; SOMMER, C.; DUNING, T.; LANZL, I.; MÖHRENSCHLAGER, M.; NALESCHINSKI, D.; ARNING, K.; BARON, R.; NIEMANN, M. e BREUNIG, F. Department-related tasks and organ-targeted therapy in Fabry disease: an interdisciplinary challenge. **The American journal of medicine** 2010b; 123 (7): 658. e651-658. e610.

WEIDEMANN, F.; STROTMANN, J. M.; NIEMANN, M.; HERRMANN, S.; WILKE, M.; BEER, M.; VOELKER, W.; ERTL, G.; EMMERT, A.; WANNER, C. e BREUNIG, F. Heart valve involvement in Fabry cardiomyopathy. **Ultrasound Med Biol** 2009; 35 (5): 730-735.

WILCOX, W. R.; BANIKAZEMI, M.; GUFFON, N.; WALDEK, S.; LEE, P.; LINTHORST, G. E.; DESNICK, R. J.; GERMAIN, D. P. e INTERNATIONAL FABRY DISEASE STUDY, G. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. **Am J Hum Genet** 2004; 75 (1): 65-74.

WILCOX, W. R.; OLIVEIRA, J. P.; HOPKIN, R. J.; ORTIZ, A.; BANIKAZEMI, M.; FELDT-RASMUSSEN, U.; SIMS, K.; WALDEK, S.; PASTORES, G. M. e LEE, P. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. **Mol Genet Metab** 2008; 93 (2): 112.

WRAITH, J. E.; TYLKI-SZYMANSKA, A.; GUFFON, N.; LIEN, Y. H.; TSIMARATOS, M.; VELLODI, A. e GERMAIN, D. P. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy

with agalsidase beta: an international, open-label study in pediatric patients with Fabry disease. **J Pediatr** 2008; 152 (4): 563-570, 570 e561.

WU, J. C.; HO, C. Y.; SKALI, H.; ABICHANDANI, R.; WILCOX, W. R.; BANIKAZEMI, M.; PACKMAN, S.; SIMS, K. e SOLOMON, S. D. Cardiovascular manifestations of Fabry disease: relationships between left ventricular hypertrophy, disease severity, and α -galactosidase A activity. **Eur Heart J** 2010; 31 (9): 1088-1097.

YEO, T. C.; DUJARDIN, K. S.; TEI, C.; MAHONEY, D. W.; MCGOON, M. D. e SEWARD, J. B. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. **Am J Cardiol** 1998; 81 (9): 1157-1161.

YOUSEF, Z.; ELLIOTT, P. M.; CECCHI, F.; ESCOUBET, B.; LINHART, A.; MONSERRAT, L.; NAMDAR, M. e WEIDEMANN, F. Left ventricular hypertrophy in Fabry disease: a practical approach to diagnosis. **Eur Heart J** 2012.

APÊNDICE

APÊNDICE A - CARACTERÍSTICAS DE GÊNERO, ETÁRIAS E ANTROPOMÉTRICAS DOS INTEGRANTES DO GRUPO 1 (SEM TRE)

Número indivíduo	Grupo	Gênero	Idade	Peso (kg)	Altura (cm)	ASC (kg/m ²)
01	1	F	16	52	167	1,574
02	1	F	16	44	157	1,402
03	1	F	16	53	168	1,594
04	1	F	16	52	160	1,526
05	1	F	18	93	172	2,059
06	1	F	23	50	160	1,501
07	1	F	24	60	157	1,599
08	1	F	24	58	163	1,620
09	1	F	30	60	162	1,636
10	1	F	35	87	157	1,873
11	1	F	37	77	162	1,819
12	1	F	38	54	165	1,586
13	1	F	45	66	159	1,681
14	1	F	57	66	150	1,611
15	1	F	65	56	155	1,539

APÊNDICE B - CARACTERÍSTICAS DE GÊNERO, ETÁRIAS E ANTROPOMÉTRICAS DOS INTEGRANTES DO GRUPO 2 (COM TRE)

Número indivíduo	Grupo	Gênero	Idade	Peso (kg)	Altura (cm)	ASC (kg/m ²)
01	2	M	15	46	163	1,468
02	2	M	18	76	174	1,905
03	2	F	18	48	168	1,528
04	2	M	20	79	182	2,001
05	2	F	22	47	161	1,468
06	2	F	24	68	163	1,733
07	2	F	28	86	150	1,803
08	2	M	29	85	178	2,032
09	2	F	29	74	163	1,797
10	2	F	33	78	163	1,837
11	2	M	35	71	177	1,874
12	2	F	36	68	173	1,810
13	2	M	39	69	176	1,844
14	2	F	44	66	160	1,689
15	2	M	44	91	171	2,031
16	2	M	47	69	164	1,752
17	2	M	53	68	173	1,810
18	2	F	54	66	149	1,604
19	2	F	54	47	152	1,408
20	2	F	56	69	155	1,682
21	2	F	57	63	150	1,580
22	2	F	66	77	164	1,836

APÊNDICE C - DADOS DOPPLERECOCARDIOGRÁFICOS GERAIS DO GRUPO 1
(PARET I)

Número indivíduo	AE mm	AE mm/m ²	Ao mm	Ao mm/m ²	DDSV mm	DDSV mm/m ²	DDPP mm	DDPP mm/m ²	DDVE mm	DDVE mm/m ²	DSVE mm	DSVE mm/m ²
01	31	17	25	15	6	3	6	3	49	31	27	17
02	25	15	26	18	8	5	7	4	43	30	23	16
03	25	22	27	16	7	4	7	4	45	28	25	15
04	35	16	27	17	8	5	8	5	50	32	30	19
05	34	19	27	13	7	3	7	3	52	25	27	13
06	30	20	31	20	7	4	7	4	45	29	26	17
07	32	15	27	16	7	4	7	4	50	31	29	18
08	25	17	26	16	8	4	7	4	39	24	23	14
09	29	17	28	17	7	4	6	3	40	24	27	16
10	33	17	32	17	9	4	9	4	51	27	31	16
11	32	18	27	14	8	4	7	3	45	24	25	13
12	29	19	31	19	9	5	7	4	43	27	26	16
13	32	21	28	16	8	4	8	4	42	24	19	11
14	35	18	30	18	7	4	7	4	48	29	20	12
15	28	17	30	19	9	5	8	5	53	34	28	18

APÊNDICE D - DADOS DOPPLERECOCARDIOGRÁFICOS GERAIS DO GRUPO 2
(PARTE I)

Número indivíduo	AE mm	AE mm/m ²	Ao mm	Ao mm/m ²	DDSIV mm	DDSIV mm/m ²	DDPP mm	DDPP mm/m ²	DDVE mm	DDVE mm/m ²	DSVE mm	DSVE mm/m ²
01	25	17	24	16	7	4	6	4	44	29	24	16
02	33	19	28	14	9	4	7	3	53	27	26	13
03	30	15	32	20	8	5	6	3	44	28	26	17
04	31	15	32	15	9	4	8	3	53	26	29	14
05	23	17	24	16	7	4	7	4	38	25	23	15
06	30	18	26	15	8	4	8	4	54	31	30	17
07	33	17	29	16	8	4	8	4	52	28	33	18
08	36	17	37	18	7	3	10	4	52	25	33	16
09	31	19	30	16	7	3	6	3	49	27	30	16
10	36	19	32	17	7	3	7	3	55	29	35	19
11	36	14	36	19	9	4	7	3	53	28	27	14
12	27	18	27	14	8	4	7	3	49	27	27	14
13	34	18	33	17	9	4	7	3	53	28	34	18
14	32	18	29	17	8	4	8	4	45	26	23	13
15	38	18	34	16	13	6	13	6	47	23	21	10
16	33	22	36	20	19	10	15	8	37	21	22	12
17	41	21	37	20	17	9	16	8	62	34	33	18
18	35	21	32	19	8	4	7	4	46	28	24	14
19	30	18	32	22	9	6	8	5	58	41	47	33
20	31	20	31	18	13	7	13	7	51	30	30	17
21	33	20	32	20	15	9	13	8	46	29	20	12
22	37	20	32	17	17	9	14	7	36	19	18	9

APÊNDICE E - DADOS DOPPLERECOCARDIOGRÁFICOS GERAIS DO GRUPO 1
(PARTE II)

Número indivíduo	FEVE (%)	Fenc (%)	FEVD (%)	MASSA (g)	MASSA (g/m ²)	E (m/s)	A (m/s)	E/A
01	75	44	52	96	61	1,42	0,82	1,73
02	77	46	54	96	68	1,07	0,54	1,98
03	75	43	40	100	63	1,07	0,60	1,78
04	69	39	51	155	101	0,92	0,36	2,56
05	78	47	55	149	72	0,96	0,57	1,68
06	73	42	52	106	67	0,95	0,63	1,51
07	71	41	60	138	86	0,90	0,49	1,84
08	71	40	63	84	52	1,00	0,50	2,00
09	62	33	51	78	48	0,89	0,49	1,82
10	70	39	62	172	92	0,80	0,60	1,33
11	76	45	48	121	67	0,77	0,54	1,43
12	70	39	52	122	77	0,84	0,70	1,20
13	85	54	54	113	67	0,69	0,56	1,23
14	88	58	50	116	72	0,65	0,62	1,05
15	79	48	62	189	122	0,60	0,74	0,81

APÊNDICE F - DADOS DOPPLERECOCARDIOGRÁFICOS GERAIS DO GRUPO 2
(PARTE II)

Número indivíduo	FEVE (%)	Fenc (%)	FEVD (%)	MASSA (g)	MASSA (g/m ²)	E (m/s)	A (m/s)	E/A
01	77	45	49	93	63	1,22	0,22	5,55
02	82	51	61	189	99	0,95	0,40	2,37
03	71	40	60	100	65	0,78	0,36	2,17
04	76	45	56	182	91	1,15	0,46	2,50
05	70	39	47	79	54	0,97	0,48	2,02
06	76	45	56	164	95	0,90	0,50	1,80
07	65	36	42	180	100	0,69	0,66	1,07
08	65	33	45	170	84	0,84	0,43	1,95
09	68	38	37	112	62	0,86	0,47	1,83
10	64	35	54	143	80	0,78	0,43	1,81
11	80	49	40	169	90	0,83	0,29	2,86
12	76	45	40	147	81	0,92	0,60	1,53
13	65	36	43	186	102	0,90	0,49	1,84
14	80	49	55	131	78	0,92	0,74	1,24
15	35	0	22	287	141	0,83	0,21	3,95
16	56	0	50	316	181	0,75	0,74	1,01
17	78	47	56	316	175	0,63	0,80	0,79
18	80	49	49	125	78	0,97	0,78	1,24
19	30	99	33	302	214	0,57	0,91	0,63
20	71	40	40	333	198	0,85	0,99	0,86
21	88	57	56	294	181	0,60	0,93	0,65
22	83	51	45	222	121	0,67	0,40	1,68

APÊNDICE G - DADOS DOPPLERECOCARDIOGRÁFICOS DE FUNÇÃO
DIASTÓLICA DO GRUPO 1

Número indivíduo	TDE (ms)	e' medial (m/s)	a' medial (m/s)	E/e' medial	e' lateral (m/s)	a' lateral (m/s)	E/e' lateral	e' VD (m/s)	a' VD (m/s)
01	157	0,15	0,08	9	0,19	0,17	7	0,23	0,08
02	191	0,16	0,07	6	0,18	0,12	5	0,16	0,07
03	176	0,21	0,10	5	0,25	0,07	4	0,17	0,06
04	181	0,16	0,06	5	0,14	0,05	6	0,18	0,06
05	143	0,14	0,05	6	0,22	0,07	4	0,17	0,10
06	134	0,18	0,08	5	0,14	0,06	6	0,18	0,08
07	196	0,11	0,07	8	0,19	0,08	4	0,11	0,07
08	153	0,17	0,07	5	0,21	0,09	4	0,16	0,12
09	162	0,12	0,06	7	0,17	0,05	5	0,13	0,07
10	143	0,08	0,13	10	0,15	0,08	5	0,06	0,13
11	143	0,09	0,12	8	0,14	0,10	5	0,15	0,11
12	153	0,12	0,07	7	0,20	0,08	4	0,19	0,15
13	172	0,09	0,14	7	0,11	0,09	6	0,11	0,18
14	181	0,08	0,07	8	0,09	0,07	7	0,07	0,09
15	191	0,04	0,09	15	0,08	0,09	7	0,08	0,15

APÊNDICE H - DADOS DOPPLERECOCARDIOGRÁFICOS DE FUNÇÃO
DIASTÓLICA DO GRUPO 2

Número indivíduo	TDE (ms)	e' medial (m/s)	a' medial (m/s)	E/e' medial	e' lateral (m/s)	a' lateral (m/s)	E/e' lateral	e' VD (m/s)	a' VD (m/s)
01	220	0,15	0,07	8	0,21	0,05	5	0,15	0,09
02	196	0,17	0,04	5	0,21	0,04	4	0,14	0,06
03	138	0,15	0,05	5	0,19	0,04	4	0,13	0,06
04	176	0,17	0,06	6	0,22	0,05	5	0,12	0,07
05	148	0,15	0,09	6	0,18	0,11	5	0,16	0,06
06	248	0,14	0,06	6	0,17	0,03	5	0,17	0,11
07	134	0,15	0,08	5	0,10	0,09	7	0,10	0,09
08	114	0,11	0,07	7	0,14	0,05	5	0,23	0,15
09	124	0,19	0,08	4	0,18	0,05	4	0,14	0,08
10	167	0,11	0,09	7	0,20	0,06	3	0,16	0,11
11	167	0,15	0,05	5	0,15	0,03	5	0,11	0,07
12	239	0,11	0,08	8	0,12	0,06	7	0,17	0,14
13	186	0,11	0,07	8	0,12	0,06	7	0,14	0,06
14	181	0,09	0,11	10	0,10	0,13	9	0,07	0,10
15	153	0,09	0,04	9	0,11	0,04	7	0,11	0,04
16	205	0,05	0,08	15	0,07	0,09	10	0,06	0,10
17	219	0,05	0,13	12	0,06	0,12	10	0,08	0,17
18	196	0,08	0,06	12	0,10	0,13	9	0,10	0,13
19	172	0,05	0,07	11	0,06	0,10	9	0,08	0,15
20	281	0,06	0,08	14	0,06	0,09	14	0,09	0,15
21	215	0,07	0,10	8	0,07	0,06	8	0,07	0,12
22	258	0,07	0,10	9	0,06	0,11	11	0,08	0,13

APÊNDICE I - VALORES DO IPM AO DOPPLER CONVENCIONAL E TECIDUAL
NO GRUPO 1

Número indivíduo	IPM VE convenc simult	IPM VE convenc separ	IPM VE Tc Med	IPM VE Tc lat	IPM VD convenc	IPM Tc lat VD
01	0,45	0,49	0,27	0,10	0,75	0,46
02	0,38	0,29	0,41	0,39	0,06	0,30
03	0,42	0,27	0,45	0,25	0,31	0,27
04	0,58	0,37	0,55	0,59	0,26	0,70
05	0,48	0,41	0,39	0,36	0,28	0,34
06	0,40	0,41	0,32	0,61	0,37	0,49
07	0,58	0,40	0,56	0,36	0,38	0,57
08	0,46	0,59	0,38	0,55	0,59	0,59
09	0,77	0,15	0,58	0,44	0,27	0,69
10	0,81	0,99	0,73	0,97	0,27	0,60
11	0,60	0,52	0,92	1,06	0,69	0,59
12	0,63	0,40	0,59	0,32	0,33	0,85
13	0,75	0,15	0,62	0,19	0,20	0,28
14	0,60	0,52	0,83	0,97	0,13	0,30
15	1,18	0,48	0,69	0,46	0,36	0,91

APÊNDICE J - VALORES DO IPM AO DOPPLER CONVENCIONAL E TECIDUAL
NO GRUPO 2

Número indivíduo	IPM VE convenc simult	IPM VE convenc separ	IPM VE Tc Med	IPM VE Tc lat	IPM VD convenc	IPM Tc lat VD
01	0,31	0,33	0,49	0,44	0,08	1,35
02	0,46	0,34	0,49	0,50	0,53	0,51
03	0,62	0,45	0,35	1,61	0,24	2,00
04	0,39	0,44	0,61	0,47	0,30	1,10
05	0,35	0,26	0,72	0,63	0,20	1,27
06	0,79	0,57	0,79	1,69	0,39	0,55
07	0,63	0,47	0,77	0,34	0,41	0,44
08	0,58	0,47	0,78	0,70	0,41	0,49
09	0,21	0,46	0,64	0,65	0,66	0,47
10	0,76	0,54	1,05	1,18	1,15	0,79
11	0,69	0,40	0,37	0,51	0,49	0,71
12	0,48	0,21	0,61	0,44	0,29	0,60
13	0,87	0,80	1,13	0,89	0,57	0,70
14	0,47	0,35	1,15	0,57	0,70	1,05
15	0,59	1,13	0,73	0,97	0,53	0,76
16	0,58	0,56	0,82	0,76	0,53	1,25
17	0,72	0,41	0,98	0,72	1,31	0,77
18	0,60	0,32	0,68	0,68	0,60	1,10
19	0,33	0,30	0,73	0,74	0,47	0,37
20	0,67	0,25	0,87	0,64	0,22	0,53
21	0,86	0,46	0,56	0,72	0,60	0,79
22	0,33	0,40	0,48	0,53	0,17	0,49

APÊNDICE K - AVALIAÇÃO DA EXISTÊNCIA E DO TIPO DE HIPERTROFIA NO GRUPO 1

Número indivíduo	Espessura da Parede	MASSA/m ²	Gênero	TIPO HVE
01	0,24	61	F	Inexistente
02	0,32	68	F	Inexistente
03	0,31	63	F	Inexistente
04	0,32	101	F	Inexistente
05	0,26	72	F	Inexistente
06	0,31	67	F	Inexistente
07	0,28	86	F	Inexistente
08	0,35	52	F	Inexistente
09	0,30	48	F	Inexistente
10	0,35	92	F	Inexistente
11	0,31	67	F	Inexistente
12	0,32	77	F	Inexistente
13	0,38	67	F	Inexistente
14	0,29	72	F	Inexistente
15	0,30	122	F	Inexistente

APÊNDICE L - AVALIAÇÃO DA EXISTÊNCIA E DO TIPO DE HIPERTROFIA NO GRUPO 2

Número indivíduo	Espessura da Parede	MASSA/m ²	Gênero	TIPO HVE
01	0,27	63	M	Inexistente
02	0,26	99	M	Inexistente
03	0,27	65	F	Inexistente
04	0,30	91	M	Inexistente
05	0,36	54	F	Inexistente
06	0,29	95	F	Inexistente
07	0,30	100	F	Inexistente
08	0,38	84	M	Inexistente
09	0,24	62	F	Inexistente
10	0,25	80	F	Inexistente
11	0,26	90	M	Inexistente
12	0,28	81	F	Inexistente
13	0,26	102	M	Inexistente
14	0,35	78	F	Inexistente
15	0,55	141	M	CONCENTRICA
16	0,81	181	M	CONCENTRICA
17	0,51	175	M	CONCENTRICA
18	0,30	78	F	Inexistente
19	0,27	214	F	EXCENTRICA
20	0,50	198	F	CONCENTRICA
21	0,56	181	F	CONCENTRICA
22	0,77	121	F	CONCENTRICA

ANEXOS

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PASQUISA SES/DF

	<p>GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde</p> 	
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/SES-DF		
PARECER Nº 0314/2011		
<p>PROTOKOLO Nº DO PROJETO: 133/2011 – AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS DOPLERECARDIOGRÁFICOS EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA DE FABRY.</p>		
<p>Instituição Pesquisada: Secretaria de Saúde do Distrito Federal/SES-DF.</p>		
<p>Área Temática Especial: Grupo III (não pertencente à área temática especial), Ciências da Saúde.</p>		
<p>Validade do Parecer: 01/08/2013</p>		
<p>Tendo como base a Resolução 196/96 CNS/MS, que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras em pesquisa envolvendo seres humanos, assim como as suas resoluções complementares, o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, após apreciação ética, manifesta-se pela APROVAÇÃO DO PROJETO.</p>		
<p>Esclarecemos que o pesquisador deverá observar as responsabilidades que lhe são atribuídas na Resolução 196/96 CNS/MS, inciso IX.1 e IX.2, em relação ao desenvolvimento do projeto. Ressaltamos a necessidade de encaminhar o relatório parcial e final, além de notificações de eventos adversos quando pertinentes.</p>		
<p>Brasília, 02 de agosto de 2011.</p>		
<p>Atenciosamente,</p>		
<p>Maria Rita Carvalho Garbi Novaes Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF Coordenadora</p>		
<p>AL/CEP/SES-DF</p>		
<hr/> <p>Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde - SES Comitê de Ética em Pesquisa Fone/Fax: 3325-4955 - e-mail: cepesedf@saude.df.gov.br SMHN - Q. 501 - Bloco "A" - Brasília - DF - CEP: 70.710-907 BRASÍLIA - PATRIMÔNIO CULTURAL DA HUMANIDADE</p>		

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PASQUISA SES/DF



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/SES-DF

Carta Nº 0314/2011 - CEP/SES/DF.

Brasília, 02 de agosto de 2011.

Ilmº (a) Senhor(a)

DIRETOR do(a): HOSPITAL DE BASE DO DISTRITO FEDERAL (com vistas à Chefia da Unidade de Cardiologia) – SES/DF

Assunto: aprovação do projeto de pesquisa – 133/11 - CEP/SES/DF

Senhor(a) Diretor(a),

Participamos a V. Sa. que o projeto “AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS DOPLERECARDIOGRÁFICOS EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA DE FABRY” encontra-se em conformidade com a Resolução 196/96 Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde - CNS/MS e suas complementares.

Data da aprovação: 01/08/2011

Validade do parecer: 01/08/2013

Pesquisador responsável e telefone: SANDRA MARQUES E SILVA – (61) 9296-1551

Os dados serão coletados na SES-DF o pesquisador deverá observar as responsabilidades que lhe são atribuídas na Resolução 196/96 CNS/MS, incisos IX.1 e IX.2, em relação ao desenvolvimento do projeto.

Ressaltamos que a conduta do pesquisador, assim como o seu acesso à Unidade de Saúde deve seguir as normas e os procedimentos preconizados pela Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. O pesquisador deve se apresentar ao Diretor da Unidade de Saúde para os procedimentos administrativos necessários.

Atenciosamente,

Maria Rita Carvalho Garbi Novaes
Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF
Coordenadora

AL-CEP/SES/DF

Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde - SES
Comitê de Ética em Pesquisa
Fone/Fax: 3325-4955 – e-mail: cepesedf@saude.df.gov.br
SMHN – Q. 501 – Bloco “A” – Brasília – DF – CEP: 70.710-907
BRASÍLIA - PATRIMONIO CULTURAL DA HUMANIDADE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

O (a) Senhor(a) está sendo convidada a participar do projeto: AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS DOPLERECOCARDIOGRÁFICOS EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA DE FABRY. O nosso objetivo é determinar os parâmetros morfofuncionais do coração por meio da dopplerecardiografia, além da medida do IDM (índice de Tei) em pacientes com diagnóstico de doença de Fabry.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a).

A sua participação será através da realização de um ecocardiograma comum na data combinada com um tempo estimado de 30 (trinta) minutos. Informamos que a Senhor(a) pode desistir de participar da pesquisa a qualquer momento sem onus nem qualquer tipo de ou prejuízo para a senhor(a).

Os resultados da pesquisa serão divulgados aqui nos Setores de Cardiologia do Hospital de Base do DF e da UnB, podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sobre a guarda do pesquisador.

Se o Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Dr(a). Sandra Marques e Silva, nos telefones: (61) 9296-1551 ou (61) 3244-4271.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do sujeito da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3325-4955.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o sujeito da pesquisa.

Brasília, ____ de _____ de _____

Nome / assinatura:

Pesquisador Responsável
Nome e assinatura:

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Os autores afirmam que não houve conflito de interesses (financeiros ou de outra natureza) na realização da pesquisa ou da redação desta dissertação. O estudo não recebeu nenhuma espécie de apoio financeiro.