



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

FRANCISCO ROBSON QUEIROZ REGO

**AVALIAÇÃO TRIDIMENSIONAL DA MARCHA: CINÉTICA, CINEMÁTICA E
ELETROMIOGRÁFICA EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE TIPOS
IV E VI**

Recife - PE

2023

FRANCISCO ROBSON QUEIROZ REGO

**AVALIAÇÃO TRIDIMENSIONAL DA MARCHA: CINÉTICA, CINEMÁTICA E
ELETROMIOGRÁFICA EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE TIPOS
IV E VI**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em cirurgia.

Área de Concentração: Cirurgia Clínica e Experimental

Orientador: Prof. Dr. Eptácio Leite Rolim Filho

Recife - PE

2023

Catálogo na fonte:
Bibliotecário: Aécio Oberdam, CRB4: 1895

R343a Rego, Francisco Robson Queiroz.
Avaliação tridimensional da marcha: cinética, cinemática e eletromiográfica em pacientes com mucopolissacaridose tipos iv e vi / Francisco Robson Queiroz Rego – 2023.
72 p.

Orientador: Epitácio Leite Rolim Filho
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia. Recife, 2023.
Inclui referências e anexos.

1. Mucopolissacaridoses. 2. Avaliação tridimensional da marcha. 3. Eletromiografia. 4. Cinemática. 5. Cinética. Rolim Filho, Epitácio Leite (orientador). II. Título.

617 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2023 - 230)

FRANCISCO ROBSON QUEIROZ REGO

**AVALIAÇÃO TRIDIMENSIONAL DA MARCHA: CINÉTICA, CINEMÁTICA E
ELETROMIOGRÁFICA EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE TIPOS
IV E VI**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em cirurgia.

Aprovado em: 28 / 02 / 2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Epitácio Leite Rolim Filho (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof. Dr. Esdras Marques Lins (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof. Dr. Mucio Brandão Vaz de Almeida (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Dedico a Deus, meu alicerce e fonte de toda minha força. À minha família, minha mãe Terezinha, meu pai Antônio (in memoriam) e aos meus irmãos, que me apoiaram em cada instante desta caminhada, sem os quais eu nada seria. A minha filha, Lívia, maior bênção da minha vida, que me faz querer ser melhor a cada dia. A minha esposa, Claudenyce, por toda paciência, carinho e cumplicidade. Aos meus amigos, que tornaram cada dia mais leve. Aos voluntários deste trabalho, que me fazem acreditar a cada dia que podemos mudar o mundo. Ao meu Mestre e amigo Dr. Epitácio, por todos os ensinamentos, pela imensa oportunidade e por acreditar no meu potencial.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.” (Arthur Schopenhauer)

RESUMO

Introdução: As mucopolissacaridoses (MPS) constituem o maior grupo das doenças de armazenamento lisossômico. São síndromes genéticas raras, com acometimento grave, que exigem uma estrutura complexa para seus cuidados. A avaliação tridimensional da marcha tem contribuído de forma positiva em várias doenças, propiciando análises precisas para intervir de forma conservadora ou cirúrgica. No entanto, ainda são escassos os estudos sobre a qualidade e perfil da marcha, bem como sobre os mecanismos adaptativos associados na evolução da MPS. **Objetivo:** Avaliar e determinar, através de análise tridimensional instrumentada da marcha, o perfil cinético, cinemático e eletromiográfico de pacientes com MPS IV e VI. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal, realizado com pacientes portadores de MPS IV e VI atendidos no serviço de referência em doenças raras de Recife-PE. Os pacientes foram avaliados no laboratório de marcha - IMERF, sendo coletados dados clínicos, do exame físico, dados cinéticos, cinemáticos e eletromiográficos através de sistema tridimensional de movimento com uso do Hardware BTS GAITLAB. **Resultados:** Foram coletados dados de 11 pacientes, 5 (45,5%) femininos e 6 (54,5%) masculinos. Nove (81,8%) possuem MPS VI e 2 (18,2%) MPS IV. A idade média foi de 14,6 ($\pm 11,7$). A velocidade média (m/s) foi de 0,68 ($\pm 0,21$) e o comprimento da passada de 0,66 ($\pm 0,15$) ambos abaixo do valor de referência, associado a um aumento da cadência ($121,85 \pm 18,02$). Os ângulos estáticos mais alterados foram a ab-adição dos quadris, flexo-extensão dos joelhos e o ângulo de progressão do pé, com os pacientes apresentando, na maioria dos casos, um padrão de flexão e adução dos quadris e flexão dos joelhos. O Gait Profile Score foi de 14,58 ($\pm 6,72$) no membro inferior direito e de 11,71 ($\pm 3,39$) no esquerdo. O Gait deviation Index foi de 73,23 ($\pm 14,50$) no membro inferior direito e de 80,45 ($\pm 17,05$) no esquerdo. A eletromiografia demonstrou intervalos de atividade muscular que seguiam aproximadamente o modelo corrente. **Conclusão:** Este estudo demonstrou alterações em vários parâmetros da marcha nos pacientes com MPS IV e VI, o que pode fornecer maiores informações sobre a história natural da doença e ajudar na escolha de tratamentos e reabilitação, contribuindo para uma melhor qualidade de vida desta população.

Palavra-Chave: mucopolissacaridoses; avaliação tridimensional da marcha; eletromiografia; cinemática; cinética.

ABSTRACT

Introduction: Mucopolysaccharidoses (MPS) constitute the largest group of lysosomal storage diseases. They are rare genetic syndromes, with severe involvement, which require a complex structure for their care. The three-dimensional gait evaluation has contributed positively in several diseases, providing accurate analyzes to intervene conservatively or surgically. However, there are still few studies on gait quality and profile, as well as on the adaptive mechanisms associated with the evolution of MPS. **Objective:** To evaluate and determine, through instrumented three-dimensional gait analysis, the kinetic, kinematic and electromyographic profile of patients with MPS IV and VI. **Methods:** This is a cross-sectional study, carried out with patients with MPS IV and VI treated at the reference service for rare diseases in Recife-PE. The patients were evaluated in the gait laboratory - IMERF, collecting clinical data, physical examination, kinetic, kinematic and electromyographic data through a three-dimensional movement system using the BTS GAITLAB Hardware. **Results:** Data were collected from 11 patients, 5 (45.5%) female and 6 (54.5%) male. Nine (81.8%) have MPS VI and 2 (18.2%) have MPS IV. The mean age was 14.6 (± 11.7). The mean speed (m/s) was 0.68 (± 0.21) and the stride length was 0.66 (± 0.15), both below the reference value, associated with an increase in cadence (121, 85 ± 18.02). The most altered static angles were the ab-adduction of the hips, flexion-extension of the knees and the angle of foot progression, with patients presenting, in most cases, a pattern of flexion and adduction of the hips and flexion of the knees. The Gait Profile Score was 14.58 (± 6.72) in the right lower limb and 11.71 (± 3.39) in the left. The Gait deviation Index was 73.23 (± 14.50) in the right lower limb and 80.45 (± 17.05) in the left. Electromyography demonstrated intervals of muscle activity that approximately followed the current pattern. **Conclusion:** This study demonstrated changes in several gait parameters in patients with MPS IV and VI, which may provide more information about the natural history of the disease and help in choosing treatments and rehabilitation, contributing to a better quality of life for this population.

Keywords: mucopolysaccharidoses; three-dimensional assessment of gait; electromyography; kinematics; kinetics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Radiografias evidenciando disostose múltipla em pacientes com Mucopolissacaridose; (a) Quadril e pelve de paciente com MPS I; (b) Coluna vertebral de paciente MPS I (c); Mãos e (d) cotovelo/antebraço de paciente com MPS II.....	19
Figura 2–	Pista do laboratório de análise de movimento do Instituto Rolim..	31
Figura 3 –	(a) Medida da distância entre as EIAS; (b) Profundidade pélvica; (c) Comprimento do Membro Inferior; (d) Diâmetro dos joelhos; (e) Diâmetro Intermaleolar.....	32
Figura 4 –	(a) Visão frontal e posterior do Protocolo modified HelenHayes; (b) Marcadores do Protocolo HelenHayes Colocados no modelo; (c) Paciente realizando análise de marcha utilizando protocolo HelenHayes (com presença de sensores para EMG); (d). Visão frontal e posterior do Protocolo Davis; (e) Marcadores do Protocolo Davis Colocados no modelo; (f) Paciente realizando análise de marcha utilizando protocolo Davis (com presença de sensores para EMG).....	33
Figura 5 –	(a) Sensor de eletromiografia colocada na pele através de eletrodos; (b) Locais para colocação dos sensores de eletromiografia.....	34
Figura 6 –	(a) Paciente durante a tomada estática (standing) do exame de marcha; (b) Reconstrução tridimensional.....	35
Figura 7 –	Paciente durante a tomada dinâmica.....	36
Figura 8 –	Processamento de um ensaio de paciente utilizando protocolo DavisHeel.....	36
Figura 9 –	Página do protocolo “Rep_Gait_Consistency”.....	37
Figura 10 –	Página do Report mostrando os parâmetros espaço-temporais médios do paciente.....	38

Figura 11 –	Página do Report apresentados os valores dos índices sintéticos do paciente.....	39
Figura 12 –	Página do Report apresentado os gráficos da análise cinemática do paciente.....	39
Figura 13 –	Página do Report apresentado os gráficos da análise cinética do paciente.....	40
Figura 14 –	Página do Report apresentado os gráficos da análise eletromiográfica do paciente.....	41
Gráfico 1 –	Valores médios observados para cada variável dos parâmetros temporais.....	46
Gráfico 2 –	Valores médios observados para cada variável dos parâmetros espaciais.....	47
Figura 15 –	(a) Paciente durante o exame estático (standing) com protocolo HelenHayesMM no laboratório de marcha; (b) Reconstrução tridimensional no BTS SMART-Clinic. Notar o padrão em flexão dos quadris.....	48
Figura 16 –	(a) Paciente durante o exame estático (standing) com protocolo DavisHeel no laboratório de marcha; (b). Reconstrução tridimensional no BTS SMART-Clinic. Notar o padrão em flexão dos joelhos.....	49
Gráfico 3 –	Valores médios observados para cada variável dos ângulos estáticos.....	50
Figura 17 –	Tabela mostrando os valores do GPS, GVS e GDI de um paciente.....	51
Figura 18 –	Gráficos do BTS motion analysys de diferentes pacientes do estudo. Notar o desvio importante da curva dos membros inferiores em relação ao parâmetro de normalidade em todas as imagens.....	52

Gráfico 4 –	Valores médios observados para cada variável do Gait Variable Scores.....	53
Figura 19 –	a) Gráfico da EMG do reto femoral direito de indivíduo do estudo. Observar o padrão de ativação médio do músculo, que começa sua ativação no início do ciclo, se mantendo até a fase de apoio médio, começando a decair na fase de apoio terminal, até chegar próximo ao padrão neutro, mas mantendo contração isométrica (conforme observado na figura b) na fase pre-balanço, se mantendo na fase de balanço inicial (diferente do padrão normal de ativação); (c) Gráficos médios da EMG do paciente mostrando pouco desvio do gráfico normal conhecido..	55
Figura 20 –	Gráfico de EMG mostrando padrão médio de ativação do tibial anterior.....	56
Figura 21 –	Gráfico de EMG mostrando padrão médio de ativação do reto femoral.....	56
Figura 22 –	Gráfico de EMG mostrando padrão médio de ativação do semitendinoso.....	57
Figura 23 –	Gráfico de EMG mostrando padrão médio de ativação do gastrocnêmio medial.....	57
Figura 24 –	Gráfico de EMG do Semitendinoso e do gastrocnêmio direito e esquerdo de um paciente do estudo mostrando padrão de ativação médio destes músculos. Notar a assimetria na média de ativação dos músculos quando comparado ao contralateral...	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Classificação das mucopolissacaridoses (MPS).....	20
Tabela 2 –	Caracterização da amostra.....	44
Tabela 3 –	Estatísticas descritivas das variáveis clínicas dos pacientes.....	44
Tabela 4 –	Média (desvio-padrão) dos valores observados nas variáveis dos parâmetros temporais.....	45
Tabela 5 –	Média (desvio-padrão) dos valores observados nas variáveis dos parâmetros espaciais.....	47
Tabela 6 –	Média (desvio-padrão) dos valores observados nas variáveis dos ângulos estáticos.....	50
Tabela 7 –	Média (desvio-padrão) do Gait Profile Score (GPS).....	51
Tabela 8 –	Média das variáveis do Gait Variable Score (GVS).....	52
Tabela 9 –	Média (desvio-padrão) do Gait Deviation Index (GDI).....	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABRAMPS	Aliança Brasil de mucopolissacaridose
CIF	Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde
CREMEPE	Conselho Regional de Medicina do Estado de Pernambuco
DP	Desvio Padrão
DS	Dermatan-sulfato
EIAS	Espinha ilíaca ântero-superior
EMG	Eletromiografia
GAG	Glicosaminoglicanas
GALNS	Nacetilgalactosamina-6-sulfato sulfatase
GDI	Gait deviation index (índice de desvio da marcha)
GLB1	β -galactosidase
GPS	Gait Profile Score (pontuação do perfil da marcha)
GVS	Gait Variable Score (Pontuação da variação da marcha)
HS	Heparan-sulfato
MPS	Mucopolissacaridose
MS	Ministério da Saúde
MV	Milivolts
OMS	Organização Mundial de Saúde
PE	Pernambuco
QS	Queratan-Sulfato
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TER	Terapia de reposição enzimática
VR	Valor de Referência

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA	15
1.2	JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	17
1.3	OBJETIVOS	18
1.3.1	Objetivo Geral	18
1.3.2	Objetivos Específicos	18
2	LITERATURA	19
2.1	MUCOPOLISSACARIDOSES (MPS)	19
2.2	MPS TIPO IV	24
2.2	MPS TIPO VI	25
2.3	A MARCHA NA MPS	26
2.5	AVALIAÇÃO COMPUTADORIZADA DA MARCHA	27
2.5.1	GPS e GDI	28
3	MÉTODOS	30
3.1	POPULAÇÃO E LOCAL DO ESTUDO	30
3.2	DESENHO DO ESTUDO	30
3.3	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	30
3.3.1	Critérios de inclusão	30
3.3.2	Critérios de exclusão	30
3.4	SELEÇÃO DA AMOSTRA	31
3.5	PROCEDIMENTOS TÉCNICOS	31
3.5.1	Coleta dos dados Antropométricos	31
3.5.2	Tomada estática (Standing)	34
3.5.3	Tomada dinâmica	35
3.6	TESTES ESTATÍSTICOS	42
3.7	ASPECTOS ÉTICOS	43
4	RESULTADOS	44
5	DISCUSSÃO	59
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	62
7	CONCLUSÃO	63

REFERÊNCIAS	64
ANEXO A – FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS	71
ANEXO B – APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	72

1 INTRODUÇÃO

1.1 APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA

As mucopolissacaridoses (MPS) são síndromes genéticas raras que constituem o maior grupo das doenças de armazenamento lisossômico. A degradação intracelular de micromoléculas por enzimas lisossomais é anormal nesta população, levando ao acúmulo intracelular de compostos semidegradados, as glicosaminoglicanas (GAFFKE L *et al.*, 2019).

Sua incidência geral é estimada em 1 a cada 25.000 nascidos vivos, sendo as mais comuns as síndromes de Morquio e Hurler (HERRING *et al.*, 2013). No Brasil, os subtipos mais comuns encontradas são MPS II e VI (JOSAHKIAN *et al.*, 2020).

Mutações específicas são descritas individualmente para cada tipo de mucopolissacaridose (HERRING *et al.*, 2013; IKENO *et al.*, 1981; PINTO *et al.*, 2006). Isto leva a um acúmulo característico de glicosaminoglicanas (GAG), permitindo a classificação das MPS em sete tipos, descritas como MPS I até MPS IX (excluindo MPS V e VIII, termos que não são mais utilizados).

O quadro clínico das MPS é bastante diversificado, com acometimento de múltiplos órgãos e sistemas, apresentando diferentes fenótipos e graus variados funcionalidade e gravidade, podendo ser fatal em alguns casos (DEL LONGO, *et al.*, 2018; BARONE *et al.*, 2018). A progressão das Alterações motoras, tais como a capacidade de marcha e sentar e a independência funcional para as atividades da vida diária são relacionadas diretamente com a gravidade clínica geral da doença. Deambulação limitada e resistência reduzida, causadas por doença cardiopulmonar, rigidez articular, contraturas, dor e deformidades esqueléticas são problemas significativos e progressivos para muitos pacientes com MPS.

O diagnóstico das MPS pode ser feito através da análise bioquímica da urina ou da cultura de fibroblastos da pele. Nos últimos anos, o diagnóstico também pode ser obtido a partir de testes genéticos. Amostras de vilosidades coriônicas e células do líquido amniótico são utilizados para estabelecer o diagnóstico pré-natal nos fetos (HERRING *et al.*, 2013).

No horizonte terapêutico das MPS, a terapia de reposição enzimática (TRE) e o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) são as opções de tratamento

mais utilizadas. Diversas técnicas cirúrgicas são empregadas para tratamento das alterações musculoesqueléticas encontradas nestes pacientes. Infusões semanais de enzima humana recombinante resultaram em maior capacidade de caminhar nestes pacientes. O tratamento com reposição enzimática mostra-se como um potencial recurso no tratamento das MPS, com bons resultados, mas ainda é necessário seguimento a longo prazo (NEUFELD *et al.*, 2001; WRAITH, 2008; COX-BRINKMAN *et al.*, 2007).

Poucos estudos foram feitos visando obter medidas funcionais apropriadas para monitorar o curso das MPS e para avaliar o impacto das opções terapêuticas atualmente aplicadas. Cardoso-Santos *et al* (2008) avaliaram as alterações na mobilidade das articulações e a redução das forças de garra e de pinça como marcadores de gravidade e evolução da mucopolissacaridose tipo VI e também a relação desses marcadores com outros já utilizados para a doença, que incluíam excreção urinária de GAG, atividade da enzima ASB ou distância percorrida em um teste de caminhada de 6 minutos. O estudo evidencia a grande dificuldade para realização de testes de desempenho tradicionais, como os testes de resistência e de força, nesta população. Isto se deve, entre outros, ao tamanho reduzido dos membros e da estatura, doença articular, força limitada e amplo espectro clínico das MPS.

Estes pacientes podem ser avaliados de uma forma mais eficaz utilizando-se testes que incorporam atividades exigidas na vida diária, como o ato de caminhar (CARDOSO-SANTOS *et al.*, 2008). Uma alternativa nestes casos é a análise computadorizada da marcha (DAVIS *et al.*, 1991).

A importância clínica desse instrumento motivou os pesquisadores a desenvolver índices capazes de sintetizar os dados obtidos na análise de marcha, facilitando seu entendimento (SOUZA *et al.*, 2019). Dois desses dados, a pontuação do perfil da marcha (*Gait Profile Scale – GPS*) e o índice de desvio da marcha (*Gait Deviation Index – GDI*) são medidas globais de variabilidade da marcha, sendo sensíveis para detectar alterações relevantes na deambulação de pacientes com distúrbios ortopédicos e neurológicos (SCHAWRTZ *et al.*, 2007; SOUZA *et al.*, 2019).

São escassos os estudos destinados a avaliar a qualidade e o perfil de marcha em pacientes com mucopolissacaridose, bem como a ocorrência de compensações motoras durante a deambulação destes pacientes.

Frente ao exposto, o presente estudo pretende avaliar e determinar, através de análise tridimensional instrumentada da marcha o perfil cinético, cinemático e eletromiográfico de pacientes com mucopolissacaridose tipos IV e VI atendidos no Rarus, Centro de Referência em Doenças Raras de Pernambuco.

1.2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Segundo dados do CREMEPE, Pernambuco responde por cerca de 8,1% de todos os pacientes diagnosticados com MPS no País. Isso faz do Estado o segundo com maior número de casos da doença, atrás apenas do Estado de São Paulo.

O Rarus é um serviço de referência do Estado de Pernambuco, que se destina ao diagnóstico e acompanhamento de pacientes com MPS e de outras síndromes raras. As mucopolissacaridoses tipo VI e tipo IV são dois dos tipos mais comumente diagnosticados no Brasil, sendo o Tipo VI o subtipo mais comum no Estado de Pernambuco (JOSAHKIAN *et al.*, 2020).

As MPS são doenças genéticas graves. Os glicoaminoglicanos acumulados dentro do organismo afetam diretamente o funcionamento de todos os órgãos. Estes pacientes necessitam de uma rede complexa de atendimento, com cuidados multidisciplinares e diferentes formas de tratamento, além de métodos eficazes para avaliação das alterações encontradas, da resposta ao tratamento e para auxiliar na definição de condutas médicas.

Devido à grande dificuldade no emprego de testes funcionais habituais nesta população, a análise de marcha torna-se uma alternativa valiosa para avaliação funcional destes pacientes. A obtenção de dados cinéticos, cinemáticos e eletromiográficos em pacientes com MPS IV e VI, coletados em laboratório de marcha, fornece um rico arsenal, que possibilita melhor entendimento do padrão de marcha, sendo importante parâmetro na evolução da doença.

Determinar de forma precisa e controlada o padrão da marcha instrumentada destes pacientes também contribui para o tratamento cirúrgico, diminuindo os riscos de condutas excessivas, insuficientes ou mesmo prejudiciais, bem como auxilia a definir o momento ideal para sua realização. Ainda são escassos os estudos sobre a análise de marcha em pacientes com mucopolissacaridose.

Assim, os resultados obtidos nesta pesquisa fornecem informações novas e importantes sobre o impacto das alterações musculoesqueléticas sobre os movimentos e a locomoção dos pacientes com mucopolissacaridose IV e VI. Estas informações ampliam os conhecimentos acerca das funções motoras destes pacientes, contribuindo para as decisões clínicas e para a elaboração de novos estudos.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo Geral

Avaliar e determinar, através da análise tridimensional instrumentada da marcha, o perfil cinético, cinemático e eletromiográfico de pacientes com mucopolissacaridose tipos IV e VI.

1.3.2 Objetivos Específicos

1. Quantificar o GDI e GPS em pacientes com MPS tipo IV e VI;
2. Avaliar a presença de alterações ortopédicas estáticas e dinâmicas que possam interferir na marcha funcional de pacientes com MPS IV e VI;
3. Avaliar e descrever a presença de padrões de marcha em pacientes com MPS tipo IV e VI

2 LITERATURA

2.1 MUCOPOLISSACARIDOSES (MPS)

Descritas pela primeira vez por Charles Hunter (1917), as mucopolissacaridoses são um grupo de doenças raras de depósito lisossomal. Defeitos genéticos levam à falta ou deficiência de enzimas envolvidas na degradação de glicosaminoglicanos (GAFFKE *et al.*, 2019), polissacarídeos longos que atuam nos processos de adesão e sinalização celular (QUITTOT *et al.*, 2017). O armazenamento destas macromoléculas nas células leva a defeitos nas mesmas, como disfunções nas mitocôndrias, autofagia e apoptose, resultando na disfunção dos tecidos afetados e causando sintomas multiorgânicos e graves, dentre eles déficit cognitivo, fâcies grosseiras, hepato e esplenomegalia, hérnias, deformidades musculares e esqueléticas, as quais são coletivamente referidas como disostose múltipla (figura 1), opacificação da córnea, cifoesciose (DEL LONGO, *et al.*, 2018; BARONE *et al.*, 2018; TAYBI *et al.*, 1996).

Figura 1 – Radiografias evidenciando disostose múltipla em pacientes com Mucopolissacaridose; (a) Quadril e pelve de paciente com MPS I; (b) Coluna vertebral de paciente MPS I (c); Mãos e (d) cotovelo/antebraço de paciente com MPS II.



Fonte: O autor (2023), adaptado de Muenzer, J (2011).

Foram identificados sete tipos distintos de mucopolissacaridose, além de vários subtipos, definidas bioquimicamente por sua deficiência enzimática (tabela 1). Embora cada mucopolissacaridose seja diferente clinicamente (dependendo da deficiência enzimática específica) a maioria dos indivíduos apresenta um período de desenvolvimento normal seguido de declínio das funções física e/ou mental.

Tabela 1. Classificação das mucopolissacaridoses (MPS).

Unid	Subtipos	enzima deficiente	Mutação de gene	Locus	GAGs	Características clínicas
MPS I	Síndrome de Hurler	α -L-iduronidase	<i>IDUA</i>	4p16,3	SS, DS	Forte. Deformação esquelética, características faciais grosseiras, hepatoesplenomegalia, doenças cardíacas, doenças respiratórias, retardo cognitivo, distúrbios oculares
	Síndrome de Hurler/Scheie	α -L-iduronidase	<i>IDUA</i>	4p16,3	SS, DS	Intermediário.
	Síndrome de Scheie	α -L-iduronidase	<i>IDUA</i>	4p16,3	SS, DS	Leve.
MPS II		iduronato-2-sulfatase	<i>IDS</i>	Xq28	SS, DS	Deformação esquelética, características faciais grosseiras, hepatoesplenomegalia, doenças cardíacas, doenças respiratórias, retardo cognitivo, distúrbios oculares
MPS III	A	heparan-N-sulfatase	<i>SGSH</i>	17q25,3	HS	Retardo cognitivo,
	B	α -N-acetilglucosaminidase	<i>NAGLU</i>	17q21.2	HS	problemas comportamentais
	C	α -glucosaminidase acetiltransferase	<i>HGSNAT</i>	8p11.21-p11.1	HS	
	D	N-acetilglucosamina-6-sulfatase	<i>GNS</i>	12q14,3	HS	
MPS VI		α -sulfato sulfatase				Deformação esquelética, cornea
	B	β -galactosidase	<i>GLB1</i>	3p22,3	KS	turvação,
MPS VI		N-acetilgalactosamina-4-sulfatase	<i>ARSB</i>	5q13-14	DS, C4S	Deformação esquelética, características faciais grosseiras, pode ter inteligência normal
MPS VII		β -glucuronidase	<i>GUSB</i>	7q11,21	DS, HS, C4S, C6S	Hidropisia fetal
MPS IX		Hialuronidase I	<i>HYAL1</i>	3p21,3	HA	Massas periarticulares, baixa estatura leve

GAGs: glicosaminoglicanos, HS: heparan sulfato, DS: dermatan sulfato, KS: queratan sulfato, C4S: condroitina-4-sulfato, C6S: condroitina-6-sulfato, HA: ácido hialurônico

Fonte: Zhou J. et al et al, 2020.

As mucopolissacaridoses ocorrem no mundo todo, embora sua incidência seja relativamente baixa, representando menos de 0,1% de todas as doenças genéticas. A prevalência das mucopolissacaridoses varia em cada país e origem étnica (CELIK, *et al.*, 2021).

Um trabalho publicado por Josahkian J. *et al* (2020), sobre a Incidência e a frequência relativa das mucopolissacaridoses nas regiões brasileiras, identificou 1.652 pacientes com MPS entre 1982 a 2019, mostrando que a incidência de MPS nesse período foi de 1,57 por 100.000 nascidos vivos. O tipo mais comum de MPS encontrado no Brasil foi a MPS II (29,84%), seguida da MPS VI (21,25%). Este estudo também calculou a prevalência de nascimento de MPS por região brasileira. A proporção mais significativa de pacientes era da região Sudeste (476), seguida da região Nordeste (379). Foram determinadas as taxas de incidência de MPS para cada região, sendo elas Nordeste (1,78), Sul (1,66), Sudeste (1,62), Centro-Oeste (1,26) e Norte (0,88).

Com exceção do Tipo II, os distúrbios da MPS são herdados em um padrão autossômico recessivo e afetam homens e mulheres igualmente. Cada tipo de MPS tem uma ampla gama de manifestações clínicas (LIN, *et al.*, 2018; FEDERHEN *et al.*, 2019).

A MPS tipo I possui 3 variantes: síndrome de Hurler (forma mais grave), síndrome de Scheie (forma mais branda) e a síndrome de Hurler-Scheie (forma intermediária). Os diferentes fenótipos são causados por mutações no gene da alfa-L-iduronidase (IDUA). Estas mutações resultam na completa deficiência da função enzimática na síndrome de Hurler ou parcial, na síndrome de Scheie, levando ao acúmulo de dermatan-sulfato (DS) e heparan sulfato (HS) nas células.

Na síndrome de Hurler, as alterações esqueléticas e o atraso no desenvolvimento motor e cognitivo são os principais sintomas. A apresentação ocorre cerca de 6 meses após o nascimento. As manifestações clínicas incluem baixa estatura, doença cardíaca, opacificação da córnea, dismorfismo facial, organomegalias e hirsutismo. O exame radiológico do esqueleto revela o padrão característico de disostose múltipla. Já os pacientes com síndrome de Scheie possuem estatura quase normal e geralmente não apresentam atraso mental. Os sintomas típicos são rigidez articular, síndrome do túnel carpal e opacidades das córneas. Todavia, a compressão da medula espinhal cervical, causada por infiltração

de glicosaminoglicanos, pode levar a paresia espástica. Os indivíduos com síndrome de Hurler-Scheie têm inteligência normal ou quase normal, apresentando graus diferentes de deficiência física. A expectativa de vida é normal ou ligeiramente afetada na síndrome de Scheie, mas é reduzida na síndrome de Hurler, com a morte ocorrendo antes da adolescência, devido as complicações respiratórias e cardiovasculares graves.

A mucopolissacaridose tipo II (síndrome de Hunter), é mais prevalente no Japão, Coréia do Sul, Taiwan e China (LIN, *et al.*, 2018; KHAN *et al.*, 2018), sendo também o tipo de MPS mais comum encontrado no Brasil (FEDERHEN *et al.*, 2019). É causada por uma mutação no gene IDS, localizado no cromossomo Xq28, levando a um déficit na hidrolase lisossômica iduronato 2-sulfatase, uma enzima fundamental para degradação do dermatan e heparan-sulfato. Isso contribui para um fenótipo clínico grave envolvendo a maioria dos órgãos e sistemas, incluindo o cérebro, em pelo menos dois terços dos casos (D'AVANZO F. *et al.*, 2020). Os achados clínicos incluem características faciais grosseiras, deformidades esqueléticas e rigidez articular, retardo de crescimento com baixa estatura, comprometimento respiratório e cardíaco, incluindo valvulopatia difusa (FESSLOVÁ; CORTI; SERSALE, 2009), hérnias inguinais e umbilicais (STAPLETON *et al.*, 2017), organomegalias, em especial hepatoesplenomegalia e envolvimento neurológico em pelo menos dois terços dos casos (JONES *et al.*, 2013; WRAITH *et al.*, 2008, TOMANIN *et al.*, 2014).

A MPS tipo III, também chamada de síndrome de Sanfilippo, é um distúrbio causado pelo acúmulo de heparan-sulfato. Afeta principalmente o sistema nervoso central. É subdividida em IIIA, IIIB, IIIC e IIID, que se distinguem pelo defeito genético específico. Os diferentes tipos de MPS III têm sinais e sintomas semelhantes, embora as características da MPS IIIA geralmente apareçam mais cedo e com uma progressão mais rápida. Além da deterioração neurológica, outros sistemas do corpo também podem estar envolvidos, embora as características físicas sejam geralmente leves nos estágios iniciais.

A síndrome de Morquio (MPS tipo IV) é classificada em dois subtipos que resultam da ausência ou deficiência das enzimas N-acetilgalactosamina 6-sulfatase (Tipo A) ou beta-galactosidase (Tipo B) necessárias para quebrar a cadeia de queratan-sulfato (PALMUCCI *et al.*, 2013; HUNG; HERNÁNDEZ; BRICEÑO; SILVESTRE; BARRIOS, 2016). O quadro clínico é de expressividade variável, seu

fenótipo é caracterizado por displasias esqueléticas, com baixa estatura, pescoço e tronco curtos, tórax em quilha, cifoescoliose, geno valgo, coxa valga, pé plano, distúrbios da marcha, instabilidade da coluna cervical e vértebras em cunha. O acometimento cognitivo é mínimo.

A MPS VI (síndrome de Maroteaux-Lamy) é causada por uma mutação no gene ARSB localizado no cromossomo 5q11–q13, que gera uma deficiência da enzima N-acetilgalactosamina 4-sulfatase. A MPS VI apresenta uma gama variável de sintomas graves. Embora as crianças geralmente tenham desenvolvimento intelectual médio, elas compartilham muitos dos sintomas físicos encontrados na MPS I grave. Além de muitas das complicações neurológicas observadas em outros distúrbios da MPS.

A síndrome de Sly (MPS VII) é uma das formas menos comuns das mucopolissacaridoses. É causada por uma mutação no gene GUSB, que se localiza no cromossomo 7q21.11, gerando uma deficiência da enzima beta-glucuronidase. A maioria das crianças com MPS VII são menos severamente afetadas. No entanto, em sua forma mais rara, as crianças nascem com hidropisia fetal, na qual quantidades extremas de líquido são retidas no corpo. A sobrevivência nesses casos é geralmente de alguns meses ou menos.

A MPS IX é resultado de uma mutação no gene HYAL1 localizado no cromossomo 3p21.3–p21.2, gerando uma deficiência de enzima hialuronidase, sendo extremamente rara. O movimento articular e a inteligência não são afetados. As alterações faciais são leves. Os sintomas incluem massas nodulares de tecidos moles ao redor das articulações, com episódios de dor e edema, que se encerram espontaneamente em cerca de três dias.

Em geral, a maioria dos pacientes com MPS apresenta sinais e sintomas graves e progressivos com o tempo (LEHMAN *et al.*, 2011; STAPLETON *et al.*, 2018; VAIRO *et al.*, 2015). Se não forem tratados, esses pacientes geralmente morrem dentro de algumas décadas (SAWAMOTO *et al.*, 2018). O diagnóstico precoce da MPS é crucial, pois o tratamento tardio pode não reverter ou mesmo não atenuar o progresso da doença.

A determinação do nível de glicosaminoglicanas, bem como a atividade enzimática e genotipagem, é fundamental para o diagnóstico das MPS (KUBASKI *et al.*, 2020). Cada GAG desempenha seu papel fisiológico e é expresso em tecidos específicos (TAYLOR; GALLO, 2006). A avaliação dos níveis de GAG fornece um

biomarcador não só diagnóstico, mas também prognóstico para prever o curso da doença.

O reconhecimento precoce da MPS continua sendo um desafio não superado, uma vez que o fenótipo clínico parece normal ao nascimento. Assim, o diagnóstico da MPS permanece despercebido na maioria dos pacientes até que a doença tenha progredido e seja proeminente (FEDERHEN *et al.*, 2019). O diagnóstico precoce da doença oferece mais opções terapêuticas e manejo adequado para os pacientes^{48, 49} o que proporciona melhor qualidade de vida e retarda ou previne danos irreversíveis.

Duas formas de tratamento têm sido utilizadas atualmente para os vários tipos de MPS: a terapia de reposição enzimática (TRE) e o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Estudos indicaram que ambos são bem tolerados em pacientes com MPS, sem efeitos adversos graves e não podem retardar o progresso da doença (SAWAMOTO *et al.*, 2019; CHEEMA *et al.*, 2017). Tratamentos de suporte também são utilizados, incluindo controle algico, anti-inflamatórios, terapia psicomotora e intervenções cirúrgicas.

2.2 MPS TIPO IV

A síndrome de Morquio (MPS IV) é uma doença de herança autossômica recessiva que afeta igualmente homens e mulheres, sendo um dos subtipos mais diagnosticados de MPS no mundo. No Brasil, sua incidência é de cerca de 12,41 % de todos os casos de MPS (JOSAHKIAN *et al.*, 2020). É classificada em dois subtipos - IVA e IVB - de acordo com o envolvimento enzimático que apresenta. A MPS tipo IVA ocorre devido a uma deficiência da enzima N-acetil-galactosamina-6-sulfatase, que hidrolisa galactose-6-sulfato de queratan-Sulfato (QS) e condroitina-6-sulfato (C6S). Na ausência dessa enzima, a degradação de QS e C6S é bloqueada, resultando no acúmulo intracelular dos respectivos GAGs nas células de vários tecidos (SUÁREZ; ZARANTE, 2007).

Em ambos os subtipos, os pacientes parecem normais ao nascer e, durante o desenvolvimento, apresentam intelecto normal. O início clínico da doença ocorre durante a primeira infância. A apresentação mais comum são as deformidades esqueléticas e o retardo do crescimento na segunda ou terceira década de vida (MCINTOSH; HELMS; SMYTH, 2003; TIDY, 2013). A frouxidão ligamentar e

hipermobilidade articular é marcante nestes pacientes, assim como a hipoplasia do odontoide. A displasia esquelética dos pacientes com MPS IV difere da disostose múltipla observada nas MPS I, II e VII. A hipermobilidade articular associada à MPS IV também é única entre os distúrbios da MPS, uma vez que os outros tipos que cursam com envolvimento articular apresentam rigidez e diminuição da mobilidade. O envolvimento neurológico, como instabilidade da coluna cervical e hidrocefalia comunicante, é comum na MPS IV e pode ser fatal.

Pacientes com MPS IV grave podem viver até a segunda ou terceira década, e aqueles com doença atenuada podem viver muito mais tempo (NORTHOVER; COWIE; WRAITH, 1996).

O tratamento através da infusão de elosulfase alfa foi aprovado pela FDA em 2014. Atualmente, esse medicamento é usado nos Estados Unidos, países europeus e outros países desenvolvidos. Resultados de ensaios clínicos em um curto período mostraram que a elosulfase alfa foi bem tolerada e proporcionou melhora da função pulmonar e cardíaca (HENDRIKSZ *et al.*, 2014; DO CAO., *et al.*, 2016; HARMATZ *et al.*, 2017).

2.3 MPS TIPO VI

A mucopolissacaridose VI (Síndrome de Maroteaux lamy), descrita como um dos tipos mais raros de MPS no mundo (MEIKLE *et al.*, 1999), é a segunda com maior incidência no Brasil, com cerca de 21,25% de todos os casos, em especial no Nordeste, onde é mais prevalente devido a variante *splicing* (JOSAHKIAN *et al.*, 2020). O defeito genético leva a deficiência na hidrolase N-acetilgalactosamina 4-sulfatase, levando a acúmulo de dermatan-sulfato.

Assim como a MPS IV, a MPS VI se manifesta como uma doença puramente somática sem envolvimento cognitivo primário. No entanto, as manifestações somáticas são semelhantes às observadas nas MPS I, II, com os pacientes apresentando um espectro clínico grave. Nos casos mais severos, os pacientes apresentam início antes dos 2 ou 3 anos de idade e a mobilidade prejudicada aos 10 anos. Esses pacientes geralmente vivem até a segunda ou terceira década (VALAYANNOPOULOS; NICELY; HARMATZ, 2010). Pacientes com doença atenuada ou de progressão lenta normalmente apresentam sintomas de início tardio

que muitas vezes não são reconhecidos até a adolescência ou início da fase adulta, quando podem desenvolver complicações osteoarticulares e uma diminuição do estado funcional global. Mesmo os pacientes com a forma mais branda da MPS tipo VI, em sua maioria, desenvolverão manifestações graves da doença em algum momento, como doença valvular cardíaca, degeneração articular, apneia do sono, diminuição da função pulmonar e resistência reduzida.

A terapia de reposição enzimática tem mostrado bons resultados nos pacientes com MPS tipo IV, com redução dos sintomas graves, o que melhora a qualidade de vida (HARMATZ, 2008). O prognóstico depende da idade de início dos primeiros sintomas, taxa de progressão da doença e idade de início do tratamento.

2.4 A MARCHA NA MPS

As deformidades esqueléticas dos membros inferiores são características fenotípicas marcantes presentes nos diferentes tipos de mucopolissacaridose. Defeitos angulares, como valgo dos joelhos e tornozelos, displasia progressiva dos quadris, frouxidão/ hiper mobilidade articular são exemplos de alterações que levam a disfunções na marcha destes pacientes (DHAWALE *et al.*, 2013), dificultando a deambulação e o equilíbrio e causando maior dependência funcional nas atividades de vida cotidianas (AKYOL, *et al.*, 2019).

Um estudo realizado por Matos *et al.* (2013) com 19 pacientes com mucopolissacaridose mostrou que as disfunções da marcha são as principais queixas relatadas por estes pacientes, sendo consideradas uma das maiores causas de incapacidade funcional nesta população. O mesmo estudo ainda avaliou o gasto energético da caminhada nestes pacientes em comparação com indivíduos assintomáticos, verificando que os indivíduos com MPS apresentaram um gasto duas vezes maior em relação aos indivíduos assintomáticos, além de maior tempo para realizar a caminhada, achados que refletem a limitação motora dessa população.

Um artigo publicado por Salazar-Torres (2021), sobre o padrão de marcha em pacientes com MPS tipo IV, mostrou que estes pacientes apresentam velocidade de caminhada e comprimento do passo reduzidos, bem como cinemática e cinética alteradas em todos os níveis, principalmente na articulação do joelho, quando comparados ao grupo controle.

É necessária uma boa avaliação para que se tenha um melhor conhecimento das alterações relacionadas aos distúrbios funcionais da MPS, possibilitando assim melhores intervenções terapêuticas nestes pacientes. Apesar de as radiografias serem normalmente utilizadas para a avaliação de deformidades em crianças com MPS como parte do planejamento das cirurgias, elas não fornecem informações sobre a função dinâmica dos pacientes (PALEY; TETSWORTH, 1992). A análise tridimensional instrumentada da marcha pode ser usada além das radiografias para fornecer uma avaliação dinâmica durante o planejamento pré-operatório, já sendo demonstrada através de estudos como ferramenta auxiliar importante na tomada de decisão de outras condições cirúrgicas (PALEY; TETSWORTH, 1992).

A escassez de estudos sobre a biomecânica da marcha nos pacientes com MPS justifica a necessidade de pesquisas mais robustas a fim de fornecer maiores esclarecimentos sobre a relação de deficiências, incapacidades e distúrbios da marcha com variáveis biológicas nesta população específica,

2.5 AVALIAÇÃO COMPUTADORIZADA DA MARCHA

O ato de caminhar é a forma mais comum de locomoção e faz parte de quase todas as atividades da vida diária (WINTER, 1983; SCHUNA; TUDOR-LOCKE, 2012). A habilidade de andar é um indicador de saúde geral, pois indica autonomia (SCHMID *et al.*, 2013).

A marcha é caracterizada por períodos de carga e descarga dos membros, mas a mecânica da caminhada não é tão simples quanto parece (WINTER, 1983). Desde os primeiros estudos da marcha humana elaborados através da análise de séries fotográficas pelos primeiros entusiastas da biomecânica, Edward Muybridge e Étienne-Jules Marey, a análise de marcha como é conhecida hoje evoluiu significativamente (SUTHERLAND, 2001).

O padrão de marcha dos indivíduos tornou-se uma área de amplo interesse. A importância da análise da marcha reside na sua aplicação; ela tornou-se amplamente utilizada como meio para diagnosticar doenças, avaliação de planos terapêuticos e do prognóstico de diversas patologias (GAGE, 1993; PATTERSON *et al.*, 2012). Vários parâmetros são utilizados para descrever quantitativamente a marcha de um indivíduo: os parâmetros espaço-temporais, a cinemática articular, o gasto energético

e as forças de reação do solo são alguns exemplos (DAVIS et al., 1991; WINTER *et al.*, 1990). Desvios do padrão típico da marcha são características frequentemente de patologias neurológicas, musculares e esqueléticas (BAKER *et al.*, 2016).

Durante aquisição do exame da análise de marcha, são utilizados pontos de referência usados para analisar o deslocamento dos segmentos do corpo no espaço, dados por um conjunto de marcadores. Estes marcadores são captados durante o deslocamento (posição, direção e sentido) nos três planos de movimento (frontal, sagital e transversal) e formam uma trajetória do segmento do corpo, permitindo que algumas variáveis espaço-temporais (cadência, tempo, velocidade, comprimento do passo e distância percorrida) e angulares (picos máximo, médio e mínimo dos movimentos articulares) sejam avaliadas (PERRY, 2005).

A análise computadorizada da marcha apresenta-se como uma ferramenta impar na avaliação de diversos tipos de patologia, sendo considerada como um potencial biomarcador, com objetivo de rastrear a progressão de doenças e prever o prognóstico dos pacientes, sendo, assim, um instrumento valioso para o manejo clínico geral. Todavia, são escassos os trabalhos que utilizam esse recurso para avaliação em pacientes com mucopolissacaridose.

2.5.1 GPS e GDI

O *Gait Profile Score* (Pontuação do Perfil de Marcha) e o *Gait Deviation Index* (Índice de Desvio da Marcha) são índices que representam um resumo da qualidade geral da marcha do paciente. Eles facilitam a comparação entre a marcha patológica e a normal.

O GPS foi descrito pela primeira vez por Baker *et al.*, em 2009. É um índice que resume as mudanças cinemáticas dos pacientes na forma de um número inteiro, ou seja, quantifica objetivamente as mudanças angulares de uma articulação em um plano anatômico ao longo do ciclo da marcha. O *Gait Profile Score* é definido como a distância euclidiana entre as características cinemáticas do paciente e as características normativas correspondentes, para todo o ciclo da marcha. É calculado baseado nas pontuações de nove variáveis da marcha (*Gait Variation Score*), que são: inclinação, rotação e obliquidade pélvica, flexão-extensão, adução-abdução e rotação do quadril, flexão-extensão do joelho, flexão dorsal e plantar do tornozelo e

progressão do pé. Valores de GPS superiores a sete indicam padrão de marcha comprometido (BAKER *et al.*, 2009).

Já o *Gait Deviation Index* (Índice de Desvio da Marcha) ou GDI é uma medida da patologia geral da marcha (SUTHERLAND, 2001), desenvolvido a partir dos dados cinemáticos de um grande número de passadas, para derivar um conjunto de padrões de rotação articular mutuamente independentes que descrevem eficientemente a marcha. Esses padrões são chamados de características da marcha. Um valor de GDI ≥ 100 indica um sujeito cujas características da marcha são estatisticamente indistinguíveis das características da marcha de um determinado grupo de controle. Em outras palavras, um valor de GDI ≥ 100 indica uma marcha normal. Cada 10 pontos abaixo de 100 corresponde a um desvio padrão do normal e quanto menor o valor do índice, maior a alteração da marcha (BAKER *et al.*, 2009).

3 MÉTODOS

3.1 POPULAÇÃO E LOCAL DE ESTUDO

A população do estudo foi composta por pacientes com diagnóstico de mucopolissacaridose IV ou VI atendidos no ambulatório de ortopedia do serviço de referência em doenças raras (Rarus) do Hospital Maria Lucinda – Recife-PE, no período compreendido entre junho de 2020 e janeiro de 2021. O estudo foi realizado no Centro de Doenças Raras de Pernambuco (Rarus) e no Laboratório de Análise do Movimento do Instituto Rolim.

3.2 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de corte transversal, descritivo e analítico.

3.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

3.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo todos pacientes com idade a partir de 4 anos, sem distinção de sexo, com diagnóstico de MPS tipo IV ou tipo VI, deambuladores, atendidos no Rarus-Recife/PE do Hospital Maria Lucinda, que aceitaram participar do estudo após convite e terem concordado e assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ou assinado por seu responsável legal.

3.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo todos os pacientes com confirmação de outras possíveis etiologias para o quadro, pacientes portadores de doença cardíaca grave diagnosticada por ecocardiografia, pacientes com déficit cognitivo, visual ou auditivo que comprometessem a aplicação do exame e os pacientes com sintomas gripais no momento da avaliação por suspeita do Sars-Cov 2.

3.4 SELEÇÃO DA AMOSTRA

Foi realizada triagem de prontuário de todos os pacientes com MPS tipos IV e VI acompanhados no serviço envolvido que atendessem os critérios de elegibilidade do estudo. Por tratar-se de uma doença rara, com baixa frequência na população, a amostra foi de conveniência, não probabilística. O tamanho da amostra foi constituído de 11 pacientes de ambos os sexos.

3.5 PROCEDIMENTOS TÉCNICOS

3.5.1 Coleta dos dados Antropométricos

Os onze pacientes com diagnóstico de MPS IV ou VI, provenientes do Rarus-Recife/PE, que atenderam aos critérios de inclusão foram atendidos, em dia e horário previamente combinados com os mesmos, no laboratório de marcha do Instituto do Movimento Epitácio Rolim Filho – IMERF (figura 2). Foram coletados dados clínicos dos pacientes, sendo utilizado um formulário padrão (ANEXO A) para coleta das seguintes informações: gênero, idade, classificação da doença (MPS tipo IV ou tipo VI), histórico cirúrgico, outras patologias e uso de órteses.

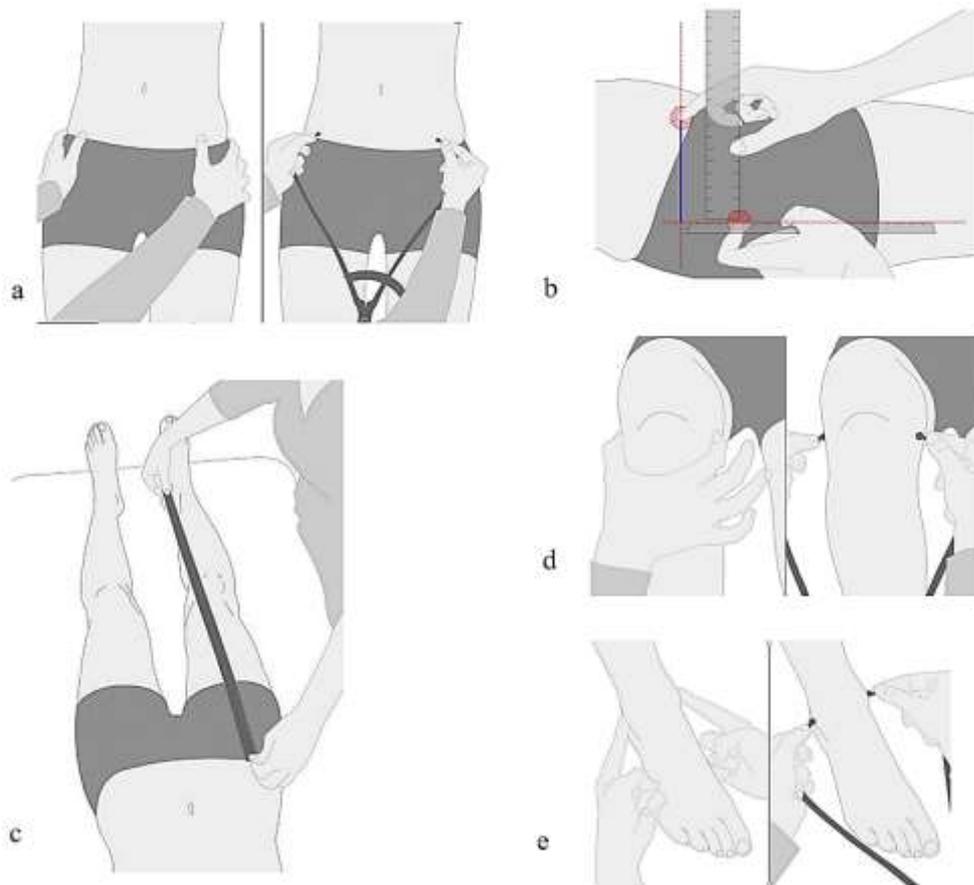
Figura 2 – Pista do laboratório de análise de movimento do Instituto Rolim



Fonte: O autor (2023)

Em seguida, foram coletados os seguintes dados antropométricos: peso, altura, distância entre as espinhas ílicas anterosuperiores (EIAS), profundidade pélvica, comprimento dos membros inferiores, diâmetro dos joelhos e dos tornozelos (diâmetro intermaleolar), conforme mostrado na figura 3.

Figura 3 – (a) Medida da distância entre as EIAS; (b) Profundidade pélvica; (c) Comprimento do Membro Inferior; (d) Diâmetro dos joelhos; (e) Diâmetro Intermaleolar.

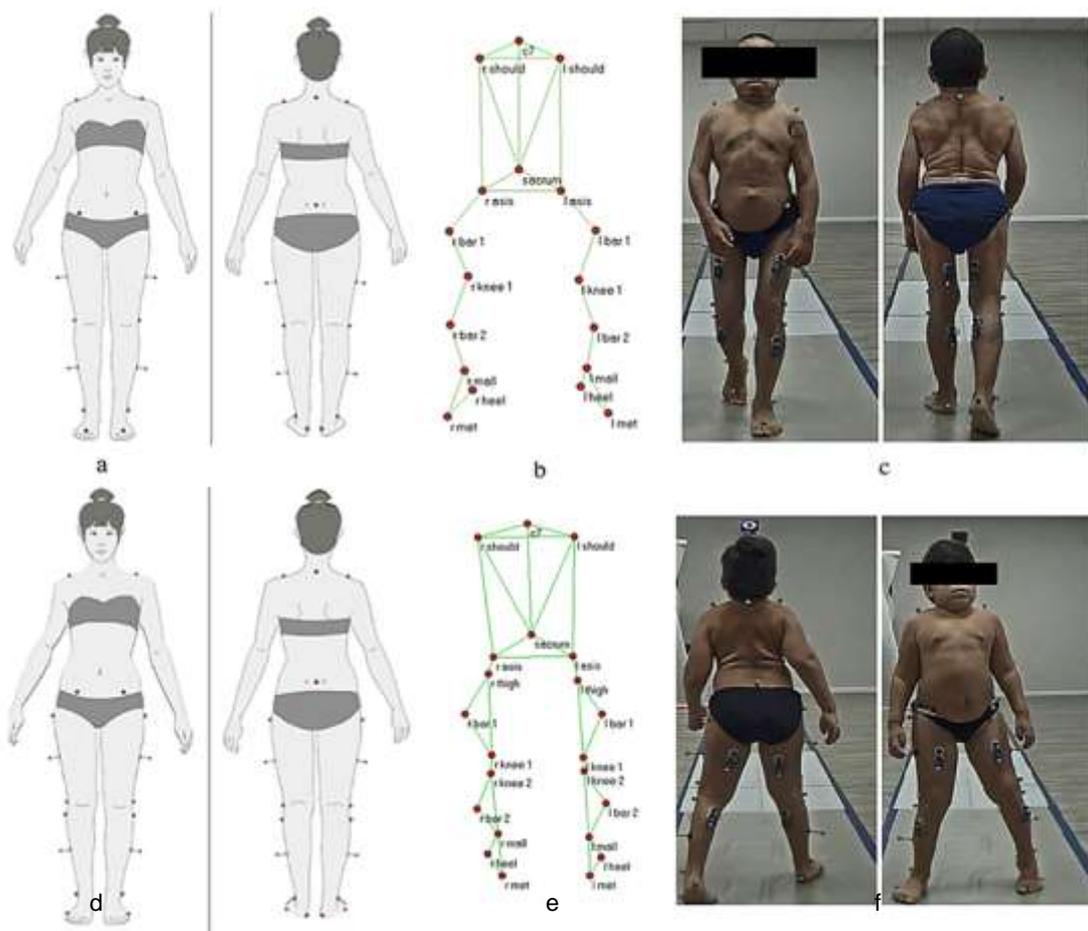


Fonte: BTS SMART-Clinic (2023)

Após coleta dos dados antropométricos, foi definido o protocolo do BTS-Gaitlab que seria utilizado para realização do exame. Por conveniência e adequação aos pacientes, principalmente em relação a desvios em valgo dos joelhos, foi adotado para uns o protocolo Helen Hayes ou Modified Helen Hayes e para outros o protocolo Davis (DavisHeel). O protocolo Helen Hayes utiliza um “conjunto de marcadores Helen Hayes modificado”, ou mais precisamente, uma adaptação do chamado “conjunto de marcadores Helen Hayes”, conforme descrito por Kadaba et al (1989). Já o protocolo Davis usa o chamado “conjunto de marcadores Newington” (DAVIS *et al.*, 1991). A

posição dos marcadores fluorescentes de ambos protocolos é mostrada na figura 4.

Figura 4 – (a) Visão frontal e posterior do Protocolo modified Helen Hayes; (b) Marcadores do Protocolo HelenHayes Colocados no modelo; (c) Paciente realizando análise de marcha utilizando protocolo HelenHayes (com presença de sensores para EMG); (d). Visão frontal e posterior do Protocolo Davis; (e) Marcadores do Protocolo Davis Colocados no modelo; (f) Paciente realizando análise de marcha utilizando protocolo Davis (com presença de sensores para EMG).



Fonte: O autor (2023)

Os marcadores reflexivos para captura do movimento foram colocados em locais anatômicos definidos pelo protocolo escolhido, além de sensores para captação da eletromiografia. Ambos foram colocados na pele do paciente de forma indolor através de adesivos (no caso dos marcadores reflexivos) e de eletrodos (para os sensores de EMG). A captação da eletromiografia teve como referências anatômicas os músculos retos femorais, semitendinosos, gastrocnêmios e tibiais anteriores. O

correto posicionamento dos eletrodos para a análise eletromiográfica seguiu o modelo descrito por Freriks et al. (1999), conforme mostrado na figura 5.

Figura 5 – (a) Sensor de eletromiografia colocada na pele através de eletrodos; (b) Locais para colocação dos sensores de eletromiografia.



Fonte: BTS SMART-Clinic (2023)

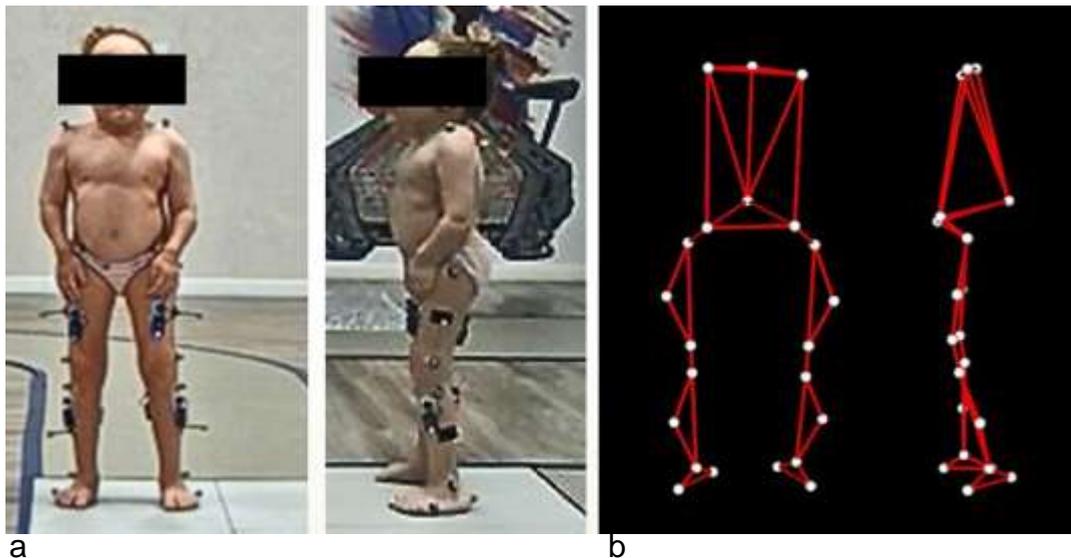
Após colocação dos Marcadores reflexivos e dos sensores, os pacientes foram solicitados a realizar duas tarefas diferentes: tomada estática e tomada dinâmica.

3.5.2 Tomada estática (Standing)

Para coleta de dados da tomada estática os pacientes foram orientados a manter uma posição ortostática por cerca de 5 segundos, com os pés alinhados na parte superior da plataforma de força, como mostrado na figura 6. Este protocolo calcula os ângulos articulares mantidos durante a pose estática do paciente e cria uma reconstrução tridimensional do paciente. Durante o processamento dos dados, é

gerado um relatório que mostra uma tabela contendo os valores angulares ao lado dos dados normativos.

Figura 6 – (a) Paciente durante a tomada estática (standing) do exame de marcha; (b) Reconstrução tridimensional.



Fonte: O autor (2023)

3.5.3 Tomada dinâmica

Para a tomada dinâmica, os pacientes foram orientados a caminhar naturalmente na pista presente do laboratório (figura 7), na qual estão acopladas seis plataformas de força 3D digitais, que captam as forças de reação ao solo dos pacientes. Foram feitas cerca de 18 repetições para cada paciente.

Os marcadores reflexivos são capturados por 10 câmeras infravermelhas de alta resolução e alta frequência, fornecendo informações sobre a posição e o movimento das articulações durante a marcha. Os sensores de eletromiografia captam a atividade dos músculos escolhidos. Os dados são registrados e transmitidos para um computador via bluetooth.

Cada exame completo durou, em média, uma hora. Foi necessária utilização de trajes de banho, no entanto, caso os pacientes optassem, poderiam utilizar outras vestimentas, como shorts e camisetas. Antes de iniciar as sessões, o sistema foi devidamente calibrado.

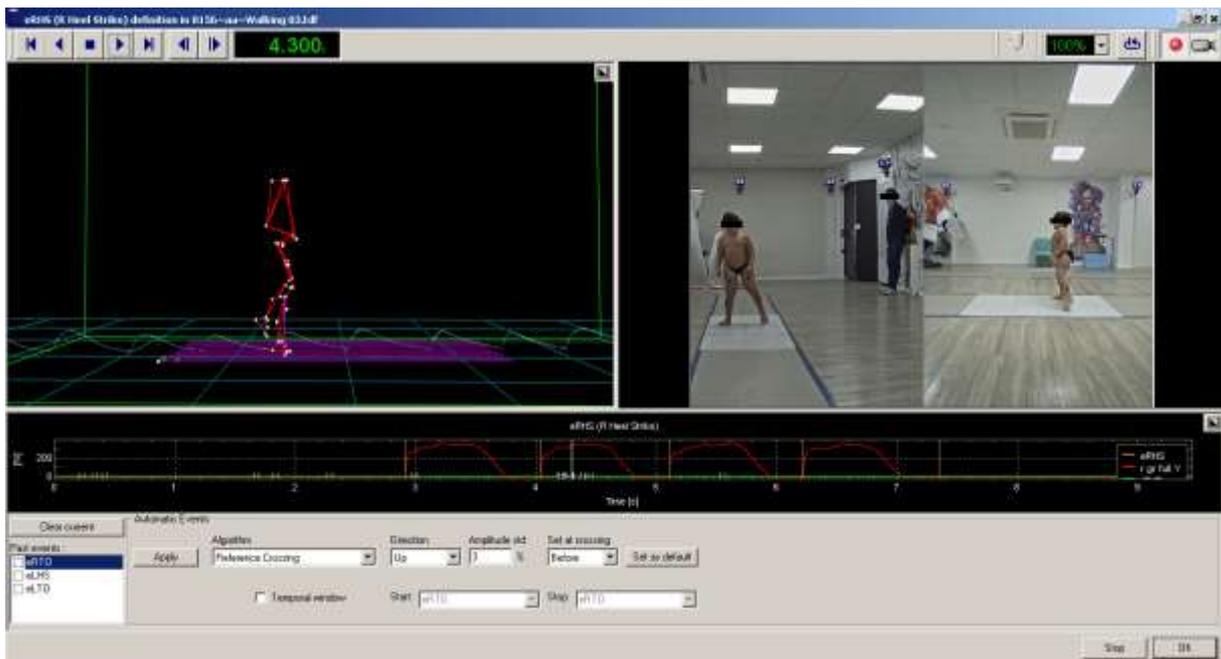
Figura 7 – Paciente durante a tomada dinâmica



Fonte: O autor (2023)

Após coleta dos dados de cinética, cinemática e eletromiografia, os exames foram processados (figura 8) com o uso do protocolo específico (HelenHayes ou DavisHeel) de forma automática e revisados manualmente. O processamento permite avaliar os movimentos das articulações dos pacientes e a distribuição de energia nas plataformas de força durante a caminhada.

Figura 8 – Processamento de um ensaio de paciente utilizando o protocolo DavisHeel.

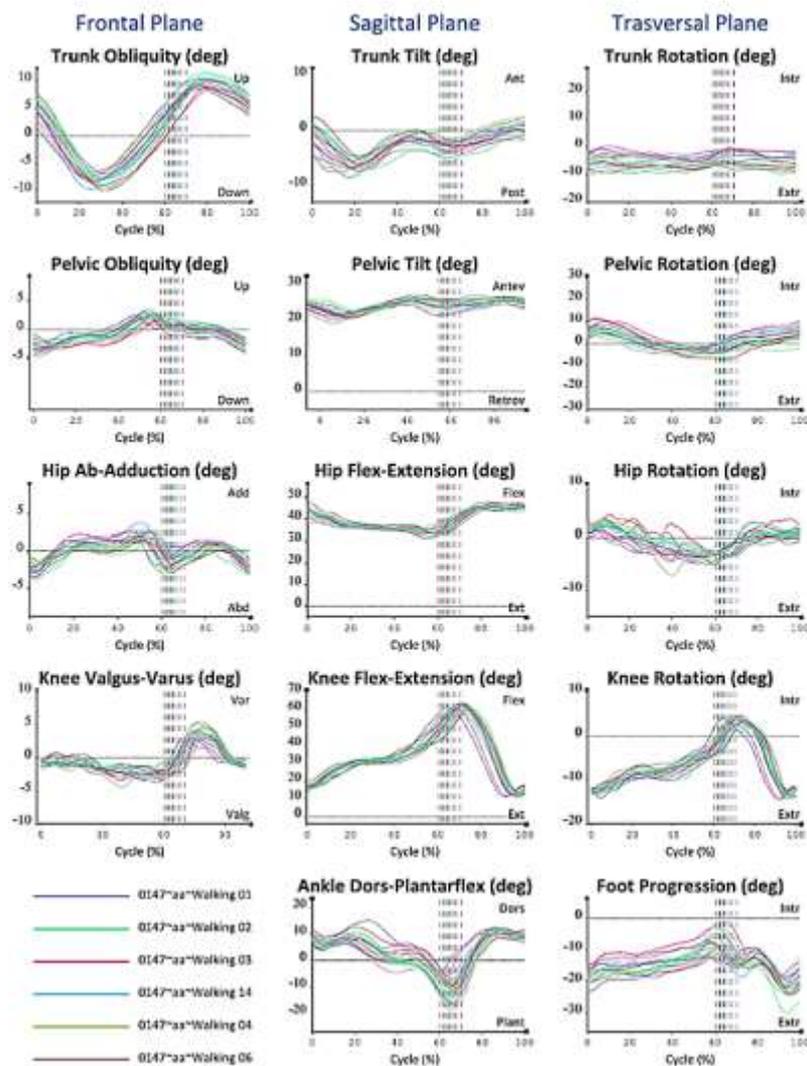


Fonte: O autor (2023)

Após processadas, as sessões foram filtradas automática e manualmente através do protocolo “Rep_Gait_Consistency” (figura 9), sendo excluídos os ensaios mais discrepantes, a fim de se obter um parâmetro médio de marcha mais fidedigno de cada paciente.

O software do BTS-GAITLAB tem diferentes funções que possibilitam visualizar com detalhes os dados obtidos e, assim, aplicar filtros para precisão das análises. Os protocolos fornecem um relatório multimídia incluindo parâmetros espaço-temporais, cinemática e cinética das articulações avaliadas durante as diferentes fases do ciclo da marcha.

Figura 9 – Página do protocolo “Rep_Gait_Consistency”



Fonte: O autor (2023)

Após processamento e seleção de quais ensaios seriam utilizados, foi então criado um relatório final (“Report”) com uso do protocolo específico. Na primeira página, o relatório contém os parâmetros espaço-temporais médios de todos os ensaios selecionados (figura 10). Na segunda página são apresentados os valores do *Gait Profile Score*, *Gait Variable Score* e *Gait Deviation Index* (figura 11), que resumem a qualidade geral da cinemática da marcha do paciente e facilitam a comparação entre a marcha patológica e a normal. A seguir, são apresentados os gráficos da análise cinemática (figura 12) e cinética (figura 13). A unidade de medida utilizada nos gráficos é o grau (eixo y) e a porcentagem do ciclo da marcha (eixo x). As curvas médias para cada membro (verde para o membro inferior direito e vermelho para o esquerdo) são plotadas em relação aos dados normativos (em cinza). Finalmente, uma página é dedicada a exibir a aquisição da média dos sinais de eletromiografia (figura 14).

Figura 10 – Página do Report mostrando os parâmetros espaço-temporais médios do paciente

Parâmetros Temporais	Membro Direito	Membro Esquerdo	Valores Normais
Tempo de Passada (s):	1.11 ± .08	1.1 ± .06	1.1 ± .09
Tempo de Apoio (s):	0.7 ± .06	0.71 ± .05	0.65 ± .07
Tempo de Balanço(s):	0.4 ± .02	0.4 ± .03	0.44 ± .05
Fase de Apoio (%):	63.57 ± 1.67	64.5 ± 2.24	58.98 ± 1.97
Fase de Balanço(%):	36.43 ± 1.67	36 ± 1.86	40.03 ± 3.56
Fase de Apoio Simples(%):	35.93 ± 1.78	36.5 ± 1.63	38.87 ± 2.57
Fase de Duplo Apoio (%):	14.39 ± 1.75	13.52 ± 1.7	10.27 ± 3.09
Velocidade Média (m/s):		0.6 ± .1	1.2 ± .2
Velocidade Média(%altura/s):		43.5 ± 4.48	80 ± 5
Cadencia (steps/min):		109.2 ± 6.617	114 ± 4.2

Parâmetros Espaciais	Membro Direito	Membro Esquerdo	Valores normais
Comprimento da Passada (m):	0.64 ± .03	0.66 ± .04	1.36 ± .11
Comprimento da Passada (%altura):	48.63 ± 2.59	49.65 ± 3.35	80 ± 10
Comprimento do Passo (m):	0.32 ± .02	0.33 ± .03	0.62 ± .05
Largura do Passo (m):	0.08 ± .01		0.08 ± .05

Ângulos Estáticos	Membro Direito	Membro Esquerdo
Obliquidade Pélvica (graus):	-1.4 ± .1	1.4 ± .1
Tilt Pélvico (graus):	24.6 ± .4	24.6 ± .4
Rotação Pélvica (graus):	2.9 ± .2	-2.9 ± .2
Ab-Adução do Quadril (*):	-2.9 ± .1	-.3 ± .1
Flexo-Extensão do Quadril (*):	36.4 ± .2	42.3 ± .2
Rotação do Quadril (*):	-3.4 ± .1	1.4 ± .2
Flexo-Extensão do Joelho (*):	18.6 ± .1	27.7 ± .3
Dorso-Flexão Plantar do Tornozelo(*):	7.2 ± .2	9.3 ± .1
Progressão do pé (*):	-12.9 ± 0	-13.4 ± .1

Evaluated Acquisitions: 0147~aa~Walking 01

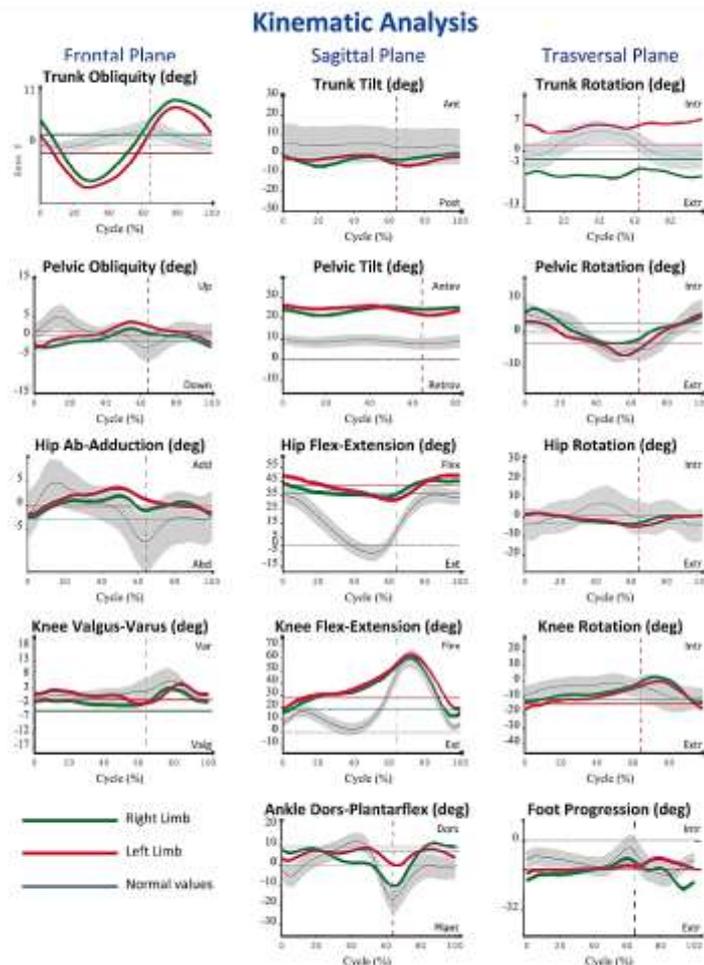
Fonte: O autor (2023)

Figura 11 – Página do Report apresentados os valores dos índices sintéticos do paciente

Gait Profile Score	RIGHT LIMB	LEFT LIMB	NORMAL VALUES
Gait Profile Score (deg):	12 ± 2	12.7 ± 3	< 7
Gait Variable Scores			
	RIGHT LIMB	LEFT LIMB	
Pelvis Obliquity (deg):	3.7 ± 2	3.5 ± 2	
Pelvis Tilt (deg):	15.4 ± 5	15.6 ± 6	
Pelvis Rotation (deg):	2.8 ± 7	2.6 ± 5	
Hip Ab-Adduction (deg):	3.6 ± 3	4.2 ± 2	
Hip Flex-Extension (deg):	24.1 ± 5	25.6 ± 8	
Hip Rotation (deg):	5.3 ± 5	5.3 ± 4	
Knee Flex-Extension (deg):	17.7 ± 8	19.7 ± 1.1	
Ankle Dorsi-Plantarflex (deg):	8.6 ± 3	8.4 ± 8	
Foot Progression (deg):	6.2 ± 9	5.3 ± 1.1	
Gait Deviation Index			
	RIGHT LIMB	LEFT LIMB	NORMAL VALUES
Gait Deviation Index:	79.53 ± 56	77.16 ± 77	> 100

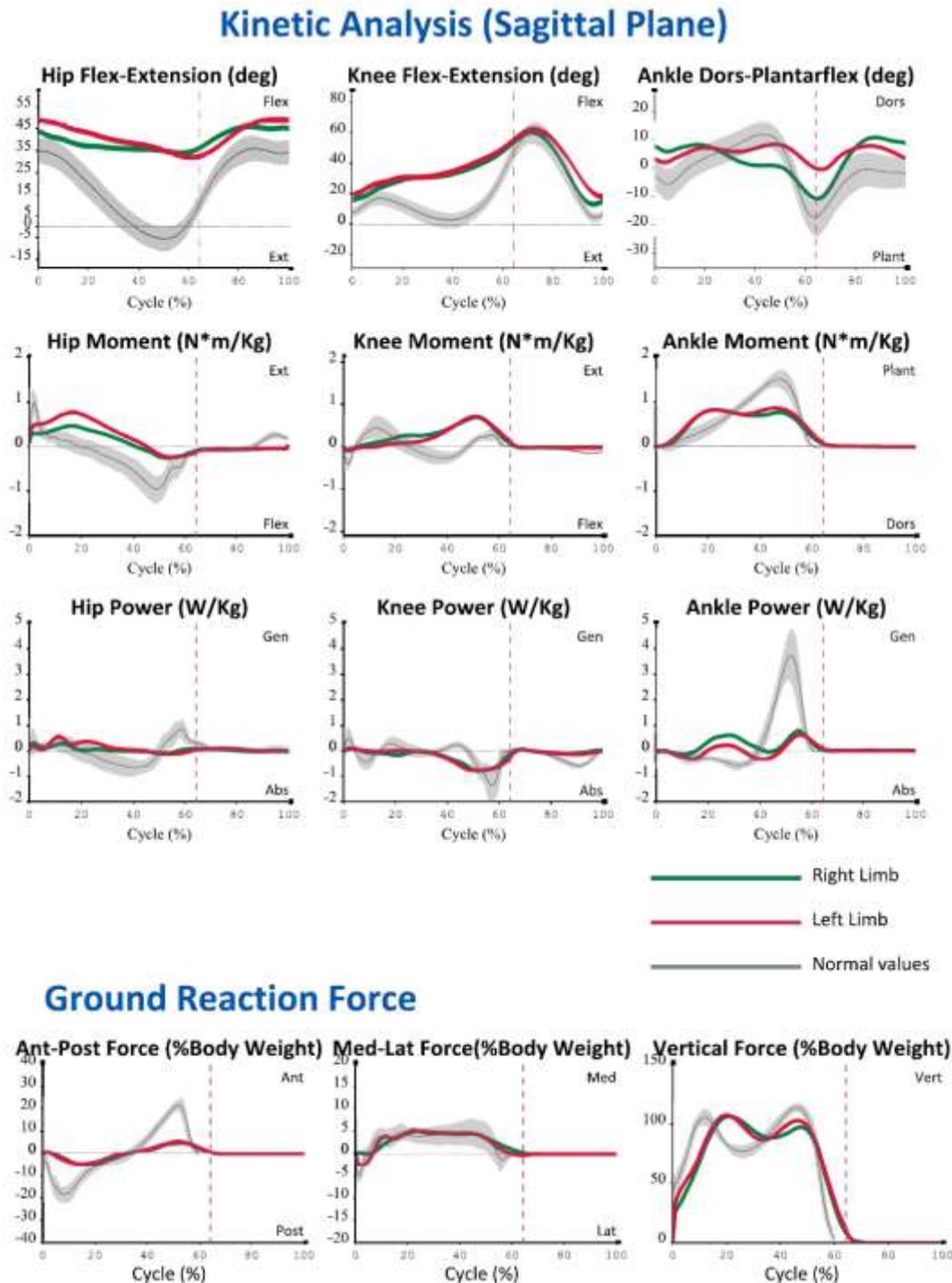
Fonte: O autor (2023)

Figura 12 – Página do Report apresentado os gráficos da análise cinemática do paciente.



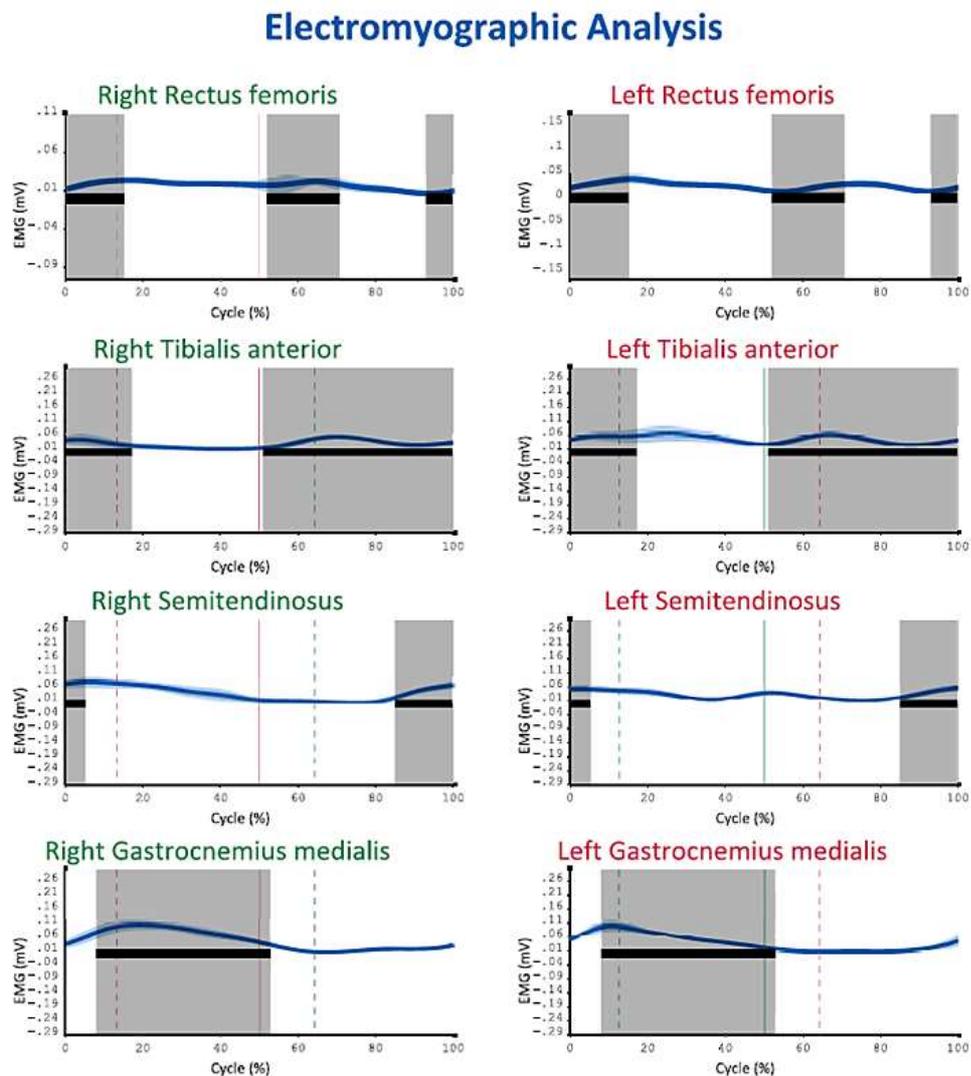
Fonte: O autor (2023)

Figura 13 – Página do Report apresentado os gráficos da análise cinética do paciente.



Fonte: O autor (2023)

Figura 14 – Página do Report apresentado os gráficos da análise eletromiográfica do paciente



Fonte: O autor (2023)

Como variáveis espaço-temporais de interesse foram consideradas: cadência (número de passos/min), velocidade (m/s), velocidade média (percentual da altura/s), comprimento do passo (expresso em porcentagem do ciclo da marcha), comprimento da passada (m), comprimento da passada (percentual da altura), largura do passo (m), fase de apoio (expressa em percentual do ciclo) fase de balanço (expressa em porcentagem do ciclo da marcha), duplo apoio (tempo em que ambos os pés estavam em contato com o solo, expresso como porcentagem do ciclo da marcha), apoio simples (expresso como porcentagem do ciclo da marcha), tempo de passada (s), tempo de apoio (s) e tempo de balanço(s). Para a observação dos desvios do quadril

foram considerados os índices de inclinação (tilt pélvico), obliquidade, rotação e os ângulos de flexão-extensão e abdução-adução do quadril calculados pelo software do equipamento. Para os desvios do joelho foi utilizado o ângulo de flexo-extensão do joelho e para avaliação dos desvios do tornozelo e pé foram avaliados o ângulo de dorso-flexão plantar do tornozelo e o ângulo de progressão do pé. Foram utilizados o *Gait deviation index* e o *Gait Profile Score* como índices para análise da patologia geral e qualidade da marcha.

Algumas das variáveis analisadas foram comparadas com dados normativos, a fim de obter uma melhor compreensão das possíveis atividades de compensação do movimento nos diferentes planos anatômicos e identificar possíveis tratamentos para disfunções apresentadas pelos pacientes.

Na avaliação eletromiográfica foi feita a análise da atividade dos músculos reto femoral, tibial anterior, semitendinoso e cabeça medial do gastrocnêmio em ambos os membros inferiores. Em nossa análise, não tomamos como referência a magnitude do sinal, já que diversos fatores podem alterar a amplitude do sinal (impedância da pele, quantidade de gordura, colocação dos eletrodos, presença de pelos). Assim, utilizamos como referência apenas se a musculatura estava ativa ou não (on-off) e em quais fases do ciclo da marcha, conforme proposto por Sutherland (2001).

3.6 TESTES ESTATÍSTICOS

A análise inicial dos dados obtidos dos pacientes foi realizada pelo cálculo de estatísticas descritivas, média, desvio-padrão, frequência absoluta e percentual, assim como os protocolos validados de análise de marcha integrados no BTS GAITLAB. Foram construídos gráficos de *boxplot* e de barras, a fim de observar o comportamento geral dos dados com maior facilidade. Além da análise descritiva, foram usados testes estatísticos para identificar diferenças significativas entre os valores observados nas variáveis estudadas e os parâmetros de normalidade do Sistema BTS Gaitlab. Também foram aplicados testes estatísticos para verificar se havia diferença nas variáveis de marcha dos pacientes com MPS tipo IV e MPS tipo VI. Foram utilizados testes não-paramétricos, Wilcoxon e Mann-Whitney, método exato para amostras pequenas. Neste trabalho foi considerado o valor de significância igual a 5%, usado para indicar os coeficientes de correlação estatisticamente



significativos, e para a análise dos dados foram usados os softwares Excel versão 2301 e o IBM SPSS versão 22.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

Os procedimentos da coleta do presente estudo foram elaborados e desenvolvidos de acordo com as diretrizes da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e conduzidos conforme a declaração de Helsinki (1964). O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética para pesquisa em seres humanos da Universidade de Federal de Pernambuco, Campus Recife, CEP/UFPE, sob CAAE 40847720.5.0000.5208.

Todos os voluntários deste estudo ou seus representantes legais assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Os indivíduos triados e aceitos não tiveram ônus financeiro e o orçamento previsto para o desenvolvimento da pesquisa foi de total responsabilidade dos pesquisadores. Os dados coletados nesta pesquisa (avaliações, entrevistas, fotos e filmagens) foram armazenados em pastas de arquivo e computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador pelo período mínimo de 5 anos.

4 RESULTADOS

Foram coletados dados de 11 pacientes com mucopolissacaridose, dos quais 5 (45,5%) são do gênero feminino e 6 (54,5%) são do gênero masculino. Esses indivíduos apresentavam diferentes padrões funcionais seja por condições ortopédicas ou neurológicas. Nenhum dos pacientes fazia uso de órteses à época da coleta dos dados. Nove (81,8%) são portadores de MPS tipo VI e dois (18,2%) são portadores de MPS tipo IV. As características dos pacientes estão descritas nas tabelas 2 e 3.

Tabela 2 – Caracterização da amostra

VARIÁVEL	N (%)
Gênero	
Feminino	6 (54,5)
Masculino	5 (45,5)
MPS	
IV	2 (18,2)
VI	9 (81,8)
Tipo de protocolo	
HelenHayes	6 (54,5)
DavisHeel	5 (45,5)
VARIÁVEL	Média (Desvio-padrão)
Peso (kg)	31,5 (13,1)
Altura (cm)	113,6 (12,5)
Idade (anos)	14,6 (11,7)

Fonte: O autor (2023)

Tabela 3 – Estatísticas descritivas das variáveis clínicas dos pacientes

	MPS		Valor de p
	Tipo IV	Tipo VI	
	N (%)	N (%)	
Gênero			
Feminino	2 (33,3)	4 (66,7)	0,273
Masculino	0 (0,0)	5 (100,0)	
Tipo de protocolo			
HelenHayes	2 (18,2)	4 (66,7)	0,273
DavisHeel	0 (0,0)	5 (100,0)	
	Média (D.P.)	Média (D.P.)	
Peso	19,35 (0,49)	34,17 (13,02)	0,145
Altura	99,75 (4,60)	116,7 (11,52)	0,073

Fonte: O autor (2023)

A idade dos pacientes variou de 4 a 43 anos, com média de 14,6. A idade média feminina foi de 11,1 anos e a masculina foi de 18,8 anos. Já a idade média dos pacientes com MPS tipo IV foi de 8 anos, enquanto dos pacientes com MPS tipo VI foi de 16,1 anos. Sua massa corporal variou de 17,5 a 61 kg (com média de 31,5 kg e desvio padrão 13,1) e sua altura variou de 96,5 a 132cm (com altura média de 113,6 e desvio padrão de 12,5 cm).

Com relação aos parâmetros temporais, a velocidade média (m/s) foi de 0,68 (DP 0,21), ligeiramente inferior ao valor de referência (VR), que é de 1.2 ± 2 . A velocidade média (percentual da altura/s) foi de 60,05 (DP 19,98), estando abaixo do parâmetro de normalidade (80 ± 5). A cadência (número de passos/minuto) média foi 121,85 com DP de 18,02 (VR $114 \pm 4,2$). Os valores médios dos demais parâmetros temporais avaliados - tempo de passada, tempo de apoio, tempo de balanço, assim como as fases de apoio, fase de balanço, fase de apoio simples e fase de duplo apoio - tiveram pouca alteração ou valores dentro dos padrões da normalidade. Os dados são mostrados na tabela 4 e representados no gráfico 1.

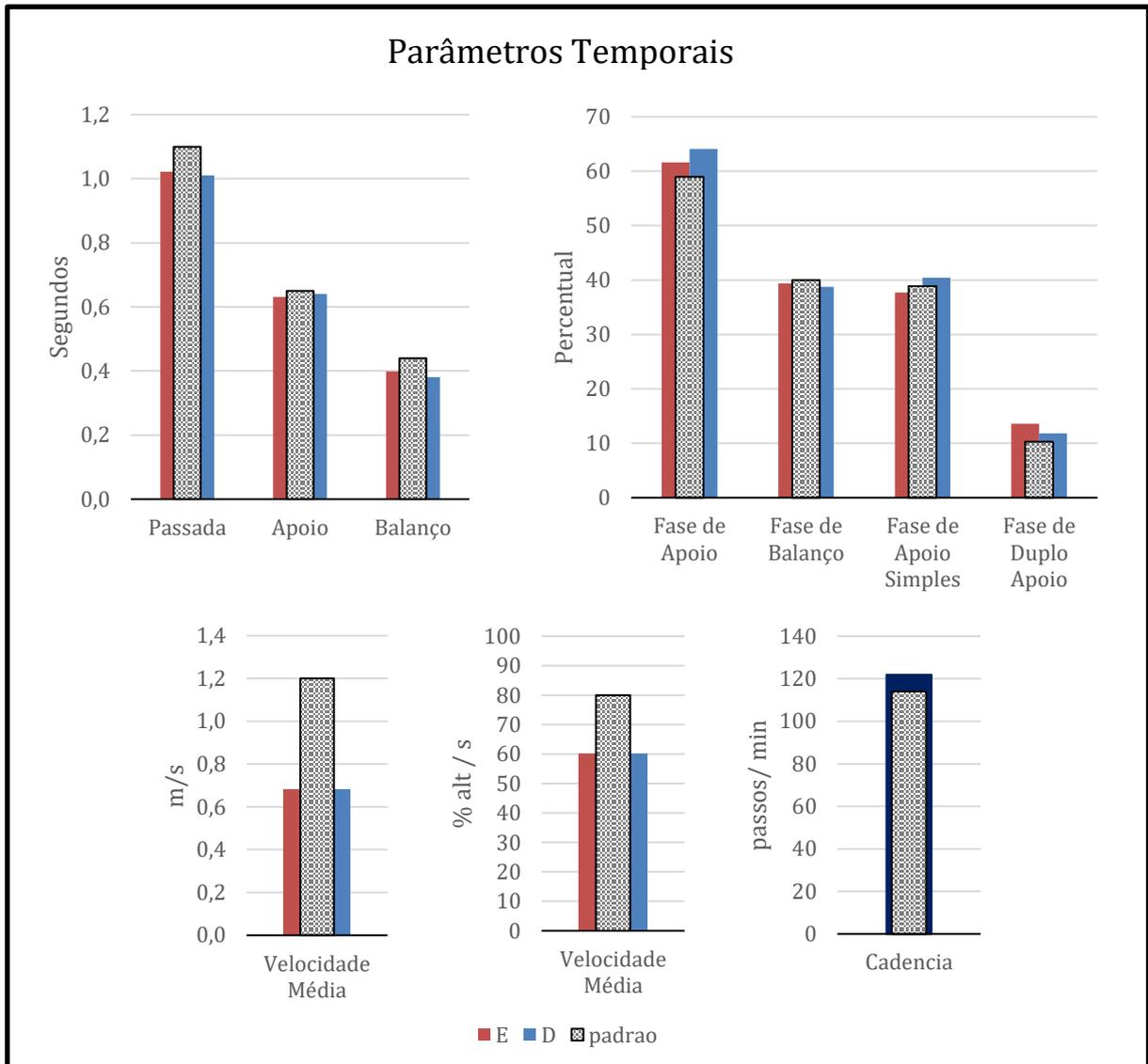
Tabela 4 – Média (desvio-padrão) dos valores observados nas variáveis dos parâmetros temporais

Parâmetros Temporais	VALOR	MEMBRO	MEMBRO
	PADRÃO	DIREITO	ESQUERDO
Tempo de Passada (s):	1,10 (0,09)	1,01 (0,17)	1,02 (0,16)
Tempo de Apoio (s):	0,65 (0,07)	0,64 (0,11)	0,63 (0,13)
Tempo de Balanço(s):	0,44 (0,05)	0,38 (0,06)	0,40 (0,04)
Fase de Apoio (%):	58,98 (1,97)	64,11* (5,48)	61,62* (3,41)
Fase de Balanço (%):	40,03 (3,56)	38,75 (6,49)	39,38 (3,11)
Fase de Apoio Simples (%)	38,87 (2,57)	40,41 (5,72)	37,72 (4,02)
Fase de Duplo Apoio (%):	10,27 (3,09)	11,83 (2,35)	13,60* (4,40)
Velocidade Média (m/s):	1,20 (0,20)	0,68* (0,21)	
Velocidade Média (%altura/s):	80,00 (5,00)	60,05* (19,98)	
Cadencia (steps/min):	114,00 (4,20)	121,85 (18,02)	

* valor de $p < 0,05$ na comparação com o valor padrão

Fonte: O autor (2023)

Gráfico 1 - Valores médios observados para cada variável dos parâmetros temporais



Fonte: O autor (2023)

A avaliação dos parâmetros espaciais demonstrou um comprimento da passada médio de 0,66 (DP 0,15) no MD e 0,67 (DP 0,17) no ME, inferior ao valor de referência (1.36 ± 0.11). O comprimento da passada (% da altura) foi de 58,26 (DP 14,20) e de 59,27 (14,32) respectivamente no membro inferior direito e membro inferior esquerdo dos pacientes (VR 80 ± 10). O comprimento do passo foi de 0,35 (DP 0,09) no MD e de 0,33 (0,09) no ME (VR $0,62 \pm 0.5$). Já a média da largura do passo dos pacientes foi de 0,14 (DP 0,07), dentro dos valores da normalidade ($0,08 \pm 0,05$). Os dados são mostrados na tabela 5 e no gráfico 2.

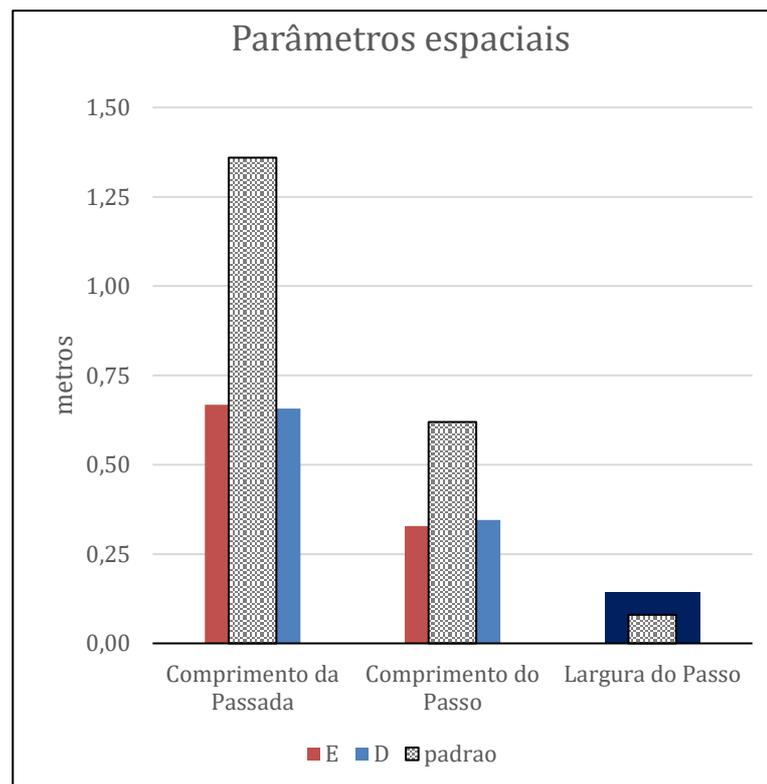
Tabela 5 – Média (desvio-padrão) dos valores observados nas variáveis dos parâmetros espaciais

	VALOR PADRÃO	MEMBRO DIREITO	MEMBRO ESQUERDO
Parâmetros Espaciais			
Comprimento da Passada (m):	1.36 (0.11)	0,66* (0,15)	0,67* (0,17)
Comprimento da Passada (%alt.):	80,00 (10,00)	58,29* (14,20)	59,27* (15,32)
Comprimento do Passo (m):	0.62 (0.05)	0,35* (0,09)	0,33* (0,09)
Largura do Passo (m):	0.08 (0.05)	0,14* (0,07)	

* valor de $p < 0,05$ na comparação com o valor padrão

Fonte: O autor (2023)

Gráfico 2 – Valores médios observados para cada variável dos parâmetros espaciais



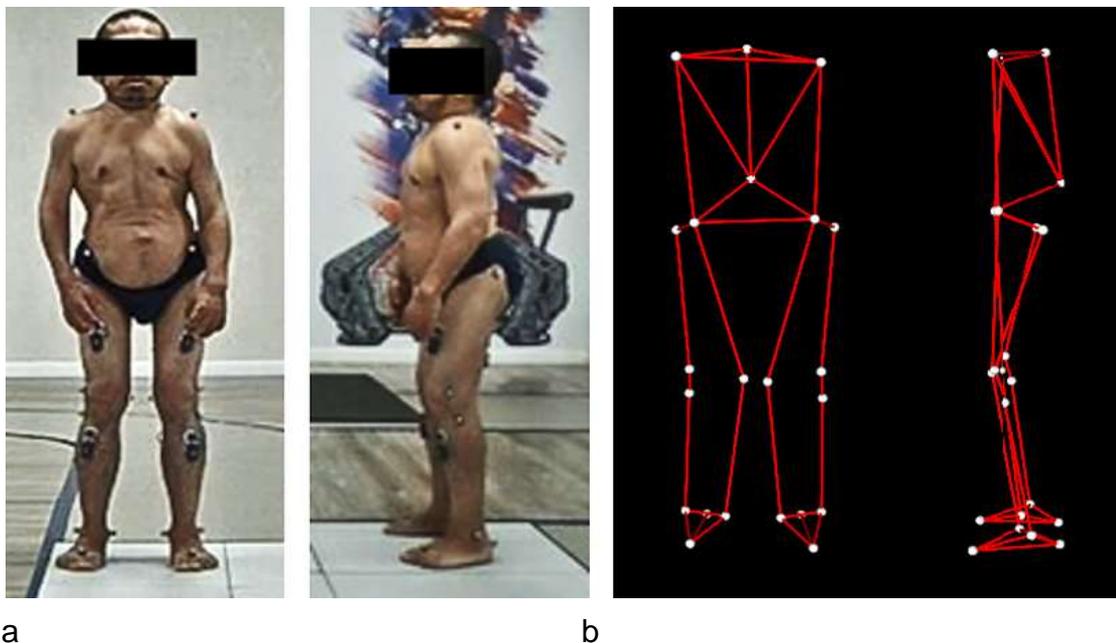
Fonte: O autor (2022)

Ao analisar os ângulos estáticos, em relação aos parâmetros do quadril, embora alguns pacientes tenham apresentado alterações importantes nos valores destes parâmetros isoladamente, a avaliação média demonstrou a maioria dentro ou próximo aos valores de normalidade. O valor médio da obliquidade pélvica à direita foi de 1,37 (DP 3,77), levemente acima do valor da normalidade, e com valor médio

dentro do normal à esquerda (-0,46 com DP 4,00). O tilt pélvico foi normal nos 2 membros, com valores iguais de 13,85 (DP 7,60). A Rotação pélvica foi de 1,23° (DP 5,13) no membro inferior direito e de - 1,23° (DP 5,13) no membro inferior esquerdo (VR 0 ± 5). Em relação a rotação dos quadris os pacientes apresentaram média de 3,45 (DP 12,02) no MD e 3,05 (DP 9,71) no ME (VR 0 ± 5).

A flexo-extensão dos quadris teve média de 17,25 no MD (13,65) e de 20,32 (DP 14,72) no ME, ficando acima do valor de normalidade (10 ± 4). A maioria dos pacientes apresentou padrão de flexão dos quadris, sendo o mais elevado 36,4° de flexão no quadril direito e de 42,6° de flexão no quadril esquerdo durante o exame estático, como mostrado na figura 15. Já em relação a Abdução-adição dos quadris, os pacientes apresentaram média de -6,51 (DP 8,46) no MD e -8,74 (DP 7,64) no ME, variação importante em relação ao valor considerado normal para o parâmetro (0 ± 3).

Figura 15 – (a) Paciente durante o exame estático (standing) com protocolo HelenHayesMM no laboratório de marcha; (b) Reconstrução tridimensional no BTS SMART-Clinic. Notar o padrão em flexão dos quadris.

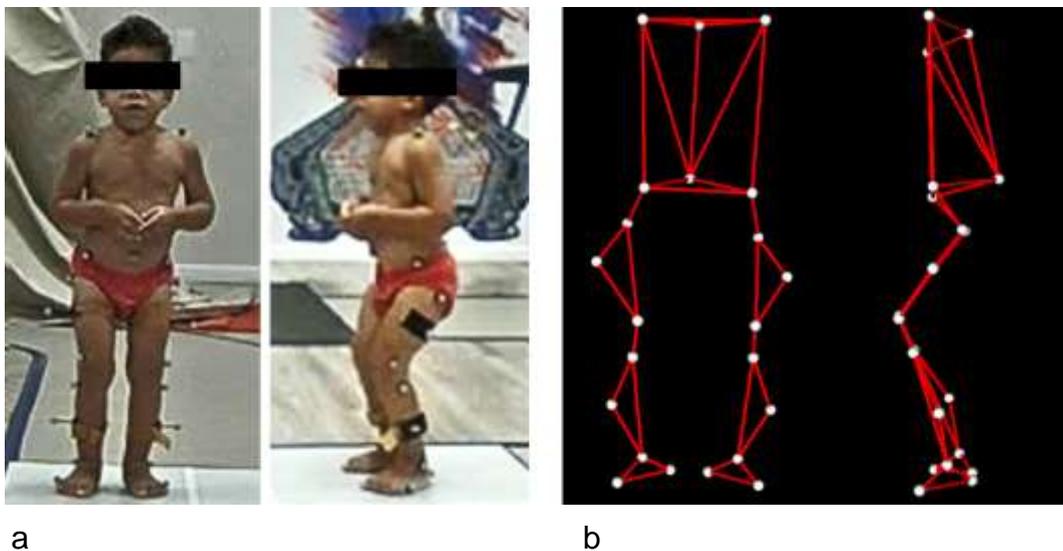


Fonte: O autor (2023)

A Flexo-extensão dos joelhos também demonstrou importantes alterações em relação ao valor considerado normal para este parâmetro, chegando a um valor

individual máximo de 56.8° no joelho direito e de $48,9^\circ$ no esquerdo, como mostrado na figura 16. O valor médio de flexo-extensão dos joelhos foi de 13,25 (DP 17,17) no joelho direito e de 17,28 (DP 14,31) no esquerdo, acima do valor considerado normal (5 ± 5).

Figura 16 – (a) Paciente durante o exame estático (standing) com protocolo DavisHeel no laboratório de marcha; (b) Reconstrução tridimensional no BTS SMART-Clinic. Notar o padrão em flexão dos joelhos.



Fonte: O autor (2023)

Os valores de dorsi-flexão plantar dos tornozelos apresentaram variações importantes isoladas em alguns pacientes da amostra, mas na média do total de pacientes houve pouca alteração em relação ao valor normal. A dorso-flexão plantar foi de $-2,46$ (DP 38,64) no MD e $-6,61$ (DP 41,77) no ME. O Ângulo de progressão do pé mostrou alteração nestes pacientes, particularmente no membro inferior direito, com valor médio de $-26,59$ (DP 15,40); já no ME, a média foi pouco acima do valor considerado normal, ficando em $-16,55$ (DP 13,51). Os valores da média (desvio padrão) para as variáveis estáticas são apresentados na tabela 6 e no gráfico 3.

A maioria dos pacientes (60%) apresentou um padrão de marcha com aumento da flexão e adução dos quadris e flexão dos joelhos.

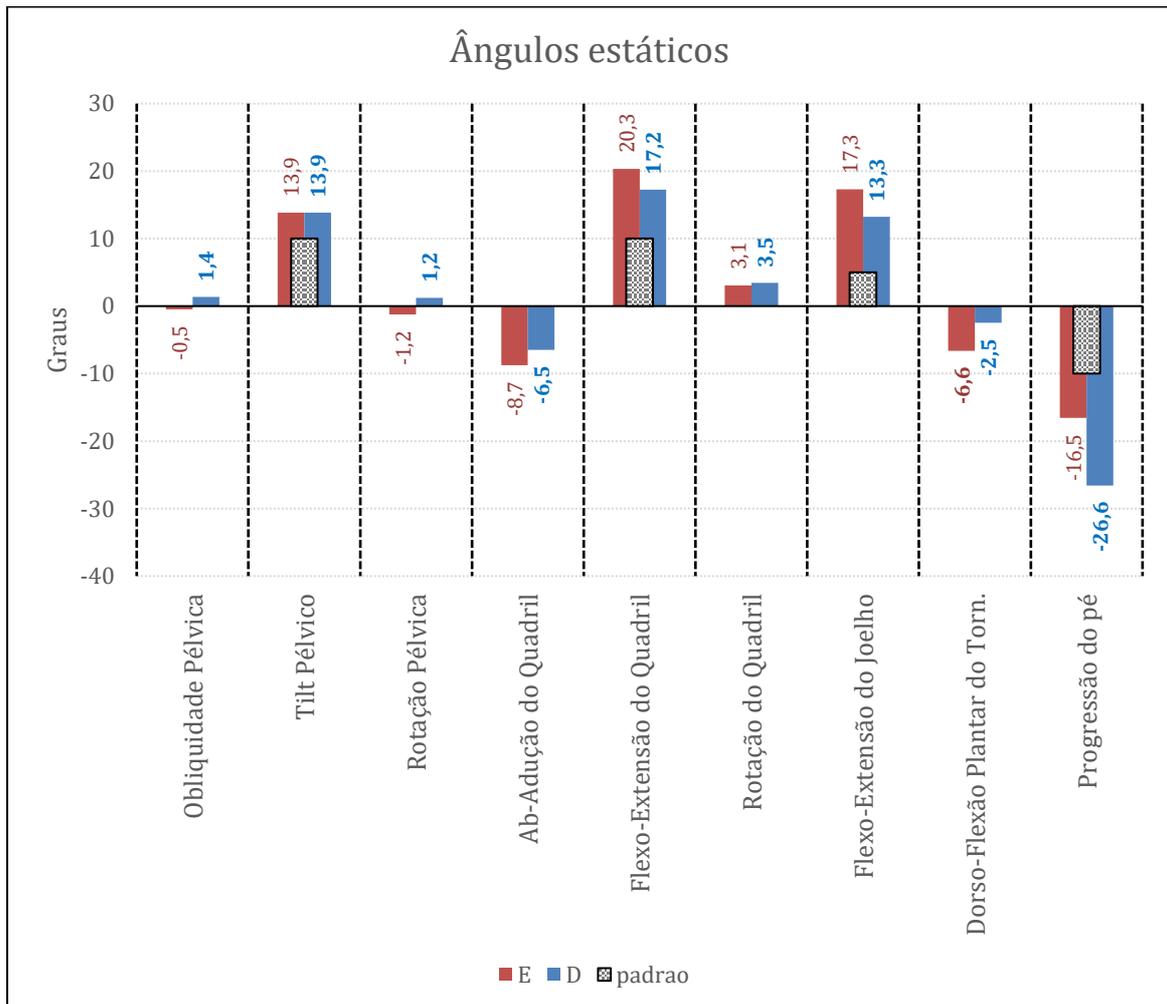
Tabela 6 – Média (desvio-padrão) dos valores observados nas variáveis dos ângulos estáticos

	VALOR PADRÃO	MEMBRO DIREITO	MEMBRO ESQUERDO
Ângulos Estáticos			
Oblliquidade Pélvica (graus):	0,00 (1,00)	1,37 (3,77)	-0,46 (4,00)
Tilt Pélvico (graus):	10,00 (4,00)	13,85 (7,60)	13,85 (7,60)
Rotação Pélvica (graus):	0,00 (5,00)	1,23 (5,13)	-1,23 (5,13)
Ab-Adução do Quadril (°):	0,00 (3,00)	-6,51* (8,46)	-8,74* (7,64)
Flexo-Extensão do Quadril (°):	10,00 (4,00)	17,25* (13,65)	20,32* (14,72)
Rotação do Quadril (°):	0,00 (5,00)	3,45 (12,02)	3,05 (9,71)
Flexo-Extensão do Joelho (°):	5,00 (5,00)	13,25 (17,17)	17,28* (14,31)
Dorso-Flexão Plantar do Torn.(°):	0,00 (5,00)	-2,46 (38,64)	-6,61* (41,77)
Progressão do pé (°):	-10,00	-26,59* (15,40)	-16,55* (13,51)

* valor de $p < 0,05$ na comparação com o valor padrão

Fonte: O autor (2023)

Gráfico 3 –Valores médios observados para cada variável dos ângulos estáticos.



Fonte: O autor (2023)

A média do GPS dos pacientes com mucopolissacaridose obtido em nosso estudo foi de 14,85 (DP 6,72) no MD e de 11,71 (DP 3,39) no ME, conforme visto na tabela 7.

Tabela 7 – Média (desvio-padrão) do Gait Profile Score (GPS)

	VALOR PADRÃO	MEMBRO DIREITO	MEMBRO ESQUERDO
Gait Profile Score			
Gait Profile Score (deg):	< 7	14,85* (6,72)	11,71* (3,39)

* valor de $p < 0,05$ na comparação com o valor padrão

Fonte: O autor (2022)

Com relação aos valores do *Gait Variable Score* (GVS) a flexo-extensão dos quadris (13,18 no MD e 13,65 no ME), a rotação dos quadris (9,75 no MD e 9,90 no ME), a flexo-extensão dos joelhos (15,38 no MD e 12,99 no ME), a dorsi-plantiflexão dos tornozelos (13,19 no MD e 13,33 no ME) e o ângulo de progressão do pé (14,04 no MD e 10,64) foram os valores médios mais elevados nos pacientes avaliados, sendo os maiores contribuintes para elevação do *Gait profile Score* destes pacientes. A figura abaixo mostra os valores do *Gait Variable Score* (GVS) de um dos pacientes deste estudo.

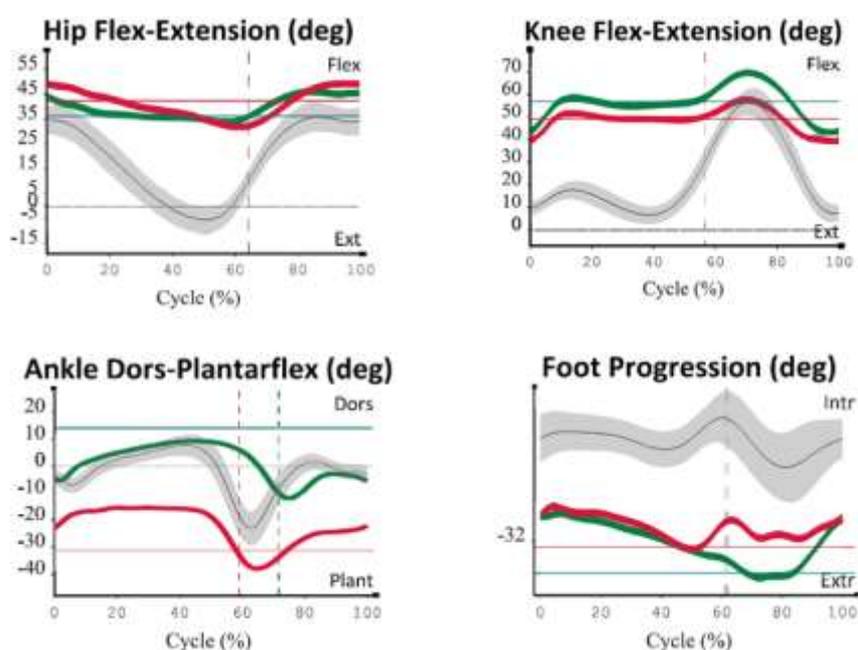
Figura 17 – Tabela mostrando os valores do GPS, GVS e GDI de um paciente.

Gait Profile Score	RIGHT LIMB	LEFT LIMB	NORMAL VALUES
Gait Profile Score (deg):	10.1 ± .9	8.1 ± .4	< 7
Gait Variable Scores			
	RIGHT LIMB	LEFT LIMB	
Pelvis Obliquity (deg):	6.8 ± .6	6.7 ± .6	
Pelvis Tilt (deg):	2.9 ± .3	2.4 ± .5	
Pelvis Rotation (deg):	7.3 ± 1.4	6.5 ± 1.1	
Hip Ab-Adduction (deg):	10.9 ± .8	8.9 ± .2	
Hip Flex-Extension (deg):	10.7 ± 1.6	6.4 ± .4	
Hip Rotation (deg):	12 ± 1.3	11 ± 1.4	
Knee Flex-Extension (deg):	17.1 ± 2.2	11.7 ± 1.4	
Ankle Dorsi-Plantarflex (deg):	10.4 ± 1.1	8.2 ± .7	
Foot Progression (deg):	5.5 ± .7	6.7 ± 2.4	
Gait Deviation Index			
	RIGHT LIMB	LEFT LIMB	NORMAL VALUES
Gait Deviation Index:	83.48 ± 2.42	92.5 ± 1.81	> 100

Fonte: O autor (2023)

A figura 18 mostra gráficos da análise cinemática de alguns pacientes do estudo, onde pode-se notar alterações importantes em diferentes parâmetros que compõem o GVS. Os valores médios de cada variável do *Gait Variable Score* estão representados na tabela 8 e no gráfico 4.

Figura 18 – Gráficos do BTS motion analysys de diferentes pacientes do estudo. Notar o desvio importante da curva dos membros inferiores em relação ao parâmetro de normalidade em todas as imagens.



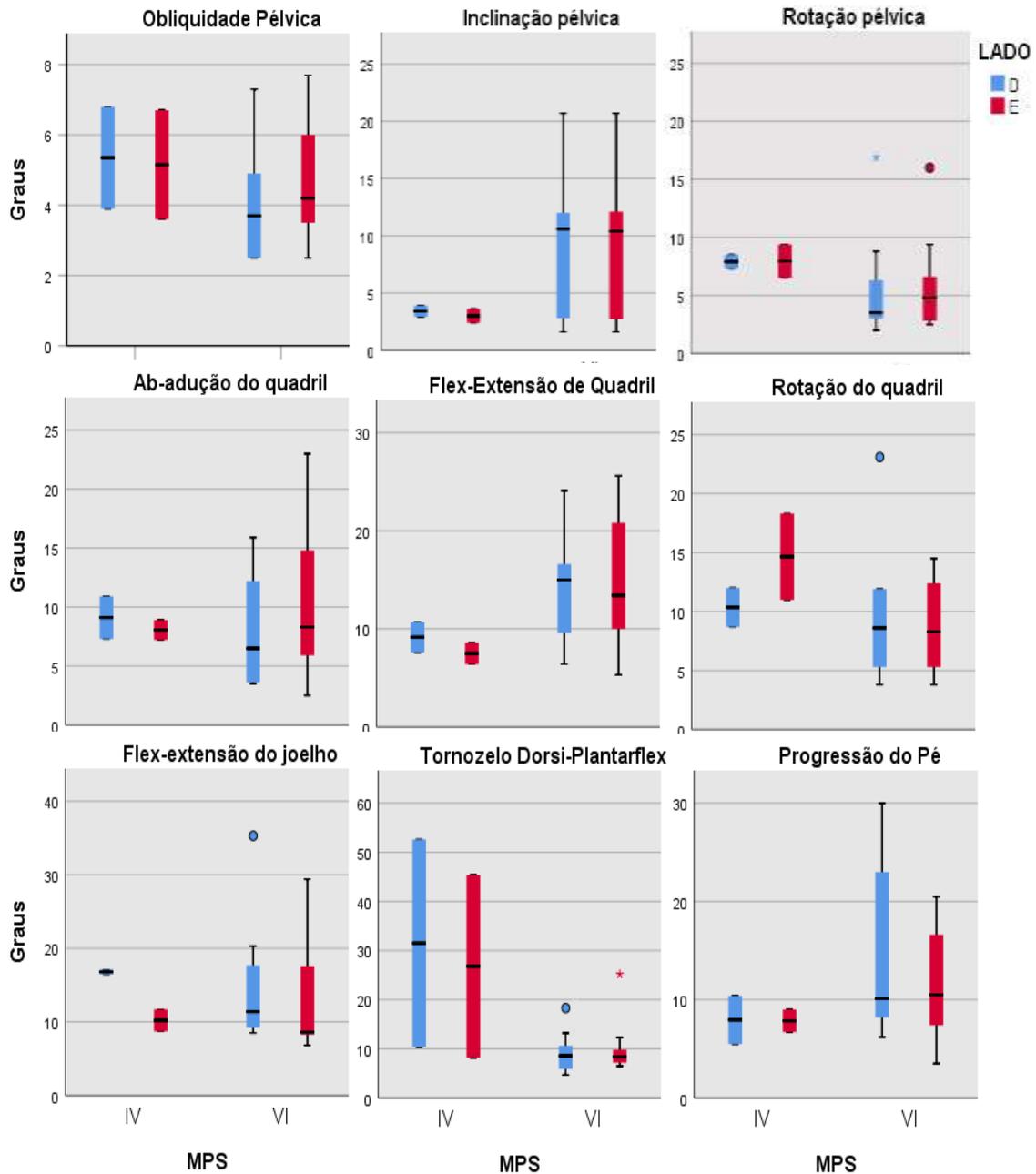
Fonte: O autor (2023)

Tabela 8 – Média das variáveis do Gait Variable Score (GVS)

	MEMBRO DIREITO	MEMBRO ESQUERDO
Gait Variable Scores		
Obliquidade Pélvica(graus):	4,50 (1,87)	4,94 (1,86)
Tilt Pélvico (graus):	7,86 (6,57)	7,85 (6,58)
Rotação Pélvica (graus):	6,06 (4,33)	6,34 (4,03)
Ab-Adução do Quadril (graus):	8,22 (4,41)	9,57 (5,86)
Flex-Extensão do quadril (graus):	13,18 (5,87)	13,65 (6,89)
Rotação do quadril (graus):	9,75 (5,36)	9,90 (4,74)
Flex-Extensão do joelho (graus):	15,38 (7,73)	12,99 (7,02)
Dorsi-Plantarflexão do tornozelo (graus):	13,19 (13,65)	13,33 (11,87)
Progressão do pé (graus):	14,04 (8,80)	10,64 (5,68)

Fonte: O autor (2023)

Gráfico 4 – Valores médios observados para cada variável do Gait Variable Scores



Fonte: O autor (2023)

Todos os pacientes do estudo tiveram *Gait Deviation Index* (GDI) abaixo de 100, com menor valor sendo 59.67. A média do GDI dos pacientes do estudo foi de 73,23 (DP 14,50) no membro inferior direito e 80,45 (DP 17,05) no esquerdo, conforme mostra a tabela 9.

Tabela 9 – Média (desvio-padrão) do Gait Deviation Index (GDI)

	VALOR PADRÃO	MEMBRO DIREITO	MEMBRO ESQUERDO
Gait Deviation Index	> 100	73,23* (14,50)	80,45* (17,05)

* valor de $p < 0,05$ na comparação com o valor padrão

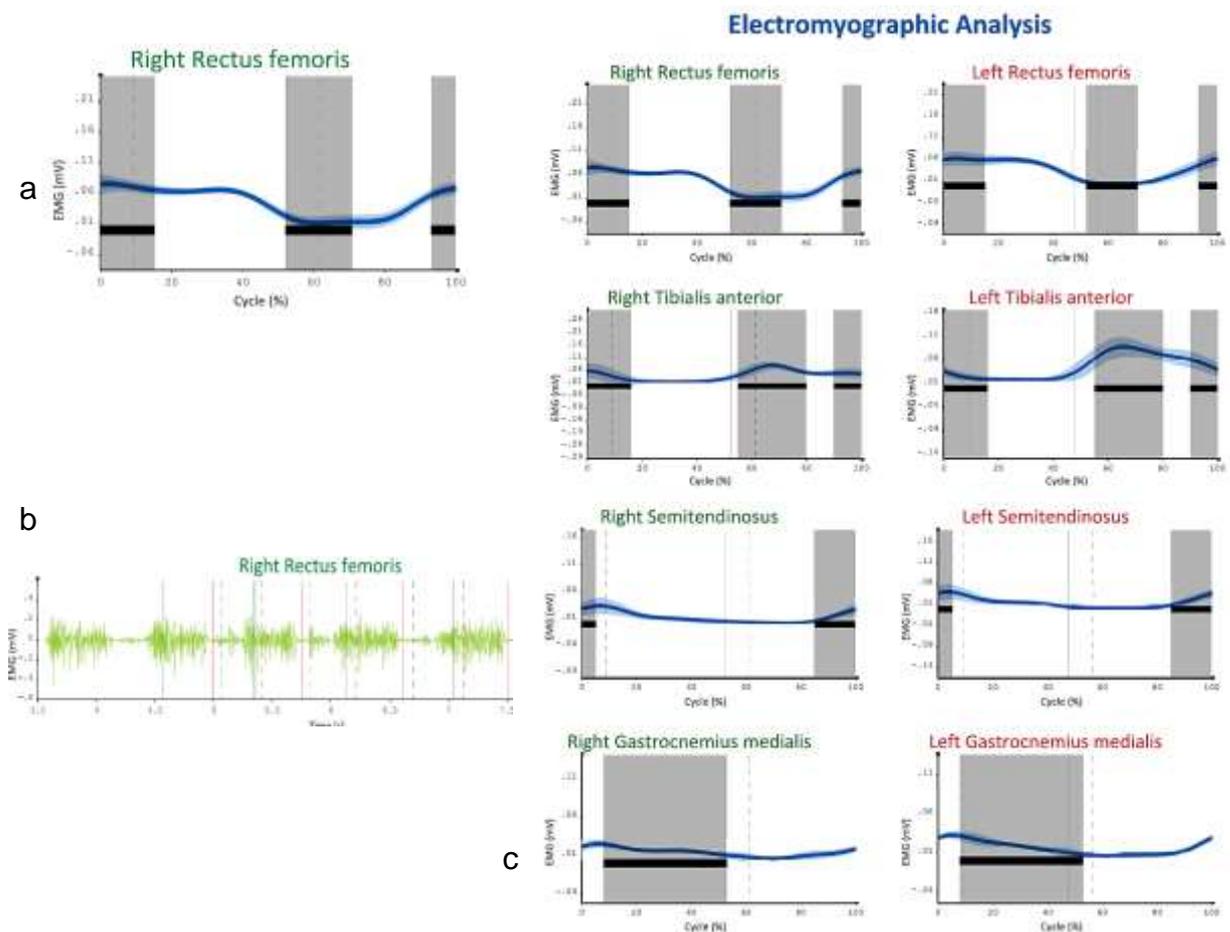
Fonte: O autor (2023)

Sobre os dados de eletromiografia, foram obtidas as atividades dos retos femorais, tíbias anteriores, gastrocnêmios (cabeça medial) e semitendinosos de 10 pacientes do estudo (pois um dos pacientes submetido a coleta do exame de análise tridimensional da marcha não o fez com uso de eletromiografia por livre arbítrio).

Nossos resultados demonstraram intervalos de atividade muscular que seguem aproximadamente o padrão usual descrito. No entanto, os resultados obtidos demonstraram grande variabilidade entre os pacientes. Diferentes modalidades de ativação foram captadas, estando presentes mesmo em passadas consecutivas de um mesmo indivíduo. Houve variações no número de ativações, no tempo de início e deslocamento do sinal.

As principais alterações foram a ativação incorreta do músculo em uma fase do ciclo da marcha onde o mesmo não deveria estar ativado, assim como inativação em uma fase onde o mesmo deveria estar ativo; ativação ou inativação persistentes da musculatura durante um período ou mesmo durante todo ciclo da marcha. A Figura 19 é um exemplo destas alterações, ela mostra um gráfico da EMG (a) do reto femoral direito de um voluntário do estudo. Nela observamos o padrão de atividade médio do músculo, que começa sua ativação no início do ciclo, durando até a fase de apoio médio, e começando a decair na fase de apoio terminal, até chegar próximo ao padrão neutro, mas mantendo contração isométrica (conforme observado na figura b) na fase pré-balanço, se mantendo na fase de balanço inicial, o que difere do seu padrão habitual de ativação. Observe ainda os gráficos médios da EMG dos demais músculos avaliados (c) no mesmo paciente mostrando pouco desvio do parâmetro de normalidade.

Figura 19 – (a) Gráfico da EMG do reto femoral direito de indivíduo do estudo. Observar o padrão de ativação médio do músculo, que começa sua ativação no início do ciclo, se mantendo até a fase de apoio médio, começando a decair na fase de apoio terminal, até chegar próximo ao padrão neutro, mas mantendo contração isométrica (conforme observado na figura b) na fase pre-balanço, se mantendo na fase de balanço inicial (diferente do padrão normal de ativação); (c) Gráficos médios da EMG do paciente mostrando pouco desvio do gráfico normal conhecido.

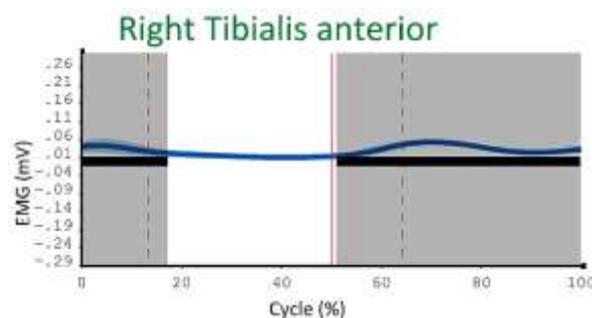


Fonte: O autor (2023)

Os músculos mais ativado durante o ciclo de marcha dos pacientes em nosso estudo foram o tibial anterior (mais ativo em 60% dos pacientes) e cabeça medial do gastrocnêmio. O semitendinoso foi o músculo menos recrutado na maioria dos pacientes. Muitos músculos apresentam déficits de força, representados por baixa atividade elétrica, principalmente na musculatura semitendinosa. O Pico de voltagem média dos pacientes foi de 13 Milivolts.

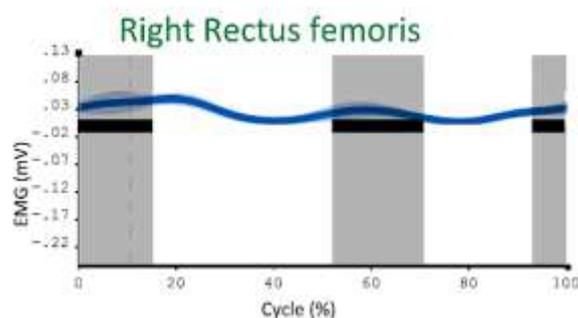
O padrão mais recorrente (80%) de ativação do tibial anterior obtido no nosso estudo consiste em três ativações: uma primeira ativação no início (até 10 a 15%) do ciclo (duplo apoio inicial); uma segunda ativação começando antes da fase de balanço (cerca de 48% do ciclo) até cerca de 70% do ciclo; e uma terceira ativação a partir de aproximadamente 80% do ciclo, indo até o próximo contato inicial, como mostrado na figura abaixo. O padrão de ativação obtido segue o padrão de ativação conhecido.

Figura 20 – Gráfico de EMG mostrando padrão médio de ativação do tibial anterior



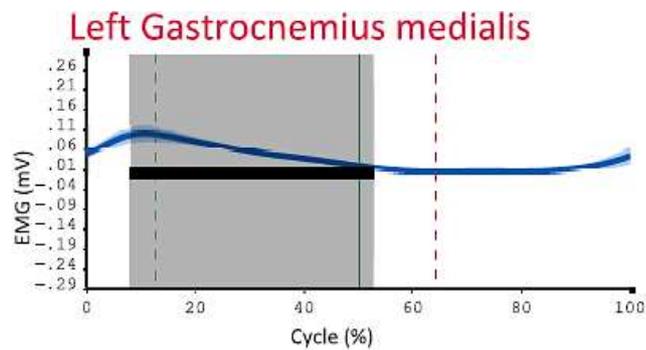
O reto femoral mostra um padrão de 3 ativações em 80% dos pacientes. A primeira no início do ciclo de marcha (até 10 a 15%); a segunda no pré-balanço (cerca de 50%) durando até cerca de metade da fase de balanço (80%), e uma ativação no balanço terminal (cerca de 95%) persistindo até o final do ciclo. O padrão de ativação médio do reto femoral obtido em nosso estudo é mostrado na figura 21.

Figura 21 – Gráfico de EMG mostrando padrão médio de ativação do reto femoral



O semitendinoso mostra um padrão com duas ativações em cerca de 70% dos pacientes, sendo a primeira no início do ciclo (nos primeiros 5 a 8 %) e segunda no balanço terminal (cerca de 85%), persistindo até o fim do ciclo, como mostrado na figura abaixo.

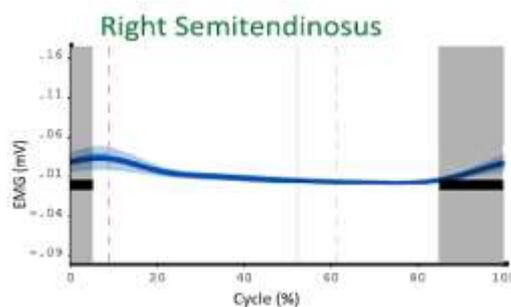
Figura 22 – Gráfico de EMG mostrando padrão médio de ativação do semitendinoso



Fonte: O autor (2023)

O padrão de ativação médio do gastrocnêmio medial se deu, na maioria das vezes (60%) com duas ativações: uma iniciando logo após o apoio do calcanhar (cerca de 7% do ciclo) com sua atividade persistindo durante o médio apoio, cerca de 40% do ciclo, e outra ativação no balanço terminal (90%) até o término do ciclo, como mostrado na figura abaixo.

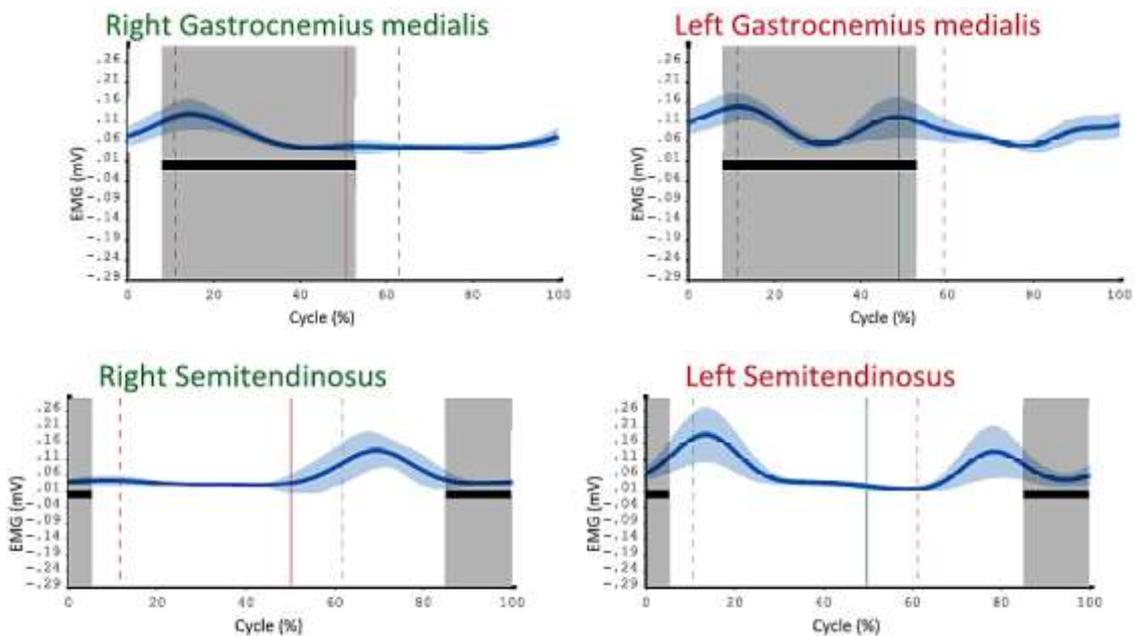
Figura 23 – Gráfico de EMG mostrando padrão médio de ativação do gastrocnêmio medial



Fonte: O autor (2023)

Foi notada assimetria na ativação muscular no comparativo entre os membros num mesmo paciente em 10% dos casos, como mostra a figura 24. No entanto, a maioria (90%) dos pacientes mostrou um padrão simétrico de ativação muscular entre os membros.

Figura 24 – Gráfico de EMG do gastrocnêmio e do Semitendinoso direito e esquerdo de um paciente do estudo mostrando padrão de ativação médio destes músculos. Notar a assimetria na média de ativação dos músculos quando comparado ao contralateral.



Fonte: O autor (2023)

5 DISCUSSÃO

As mucopolissacaridoses são entidades clínicas complexas que necessitam de uma abordagem multidisciplinar, devido ao grau variado de morbidade dos pacientes acometidos. As manifestações osteoarticulares das mucopolissacaridoses são geralmente secundárias ao envolvimento metafisário, onde o depósito de glicosaminoglicanas leva ao espessamento e fibrose da cápsula articular (SCHWARTZ *et al.*, 2001), acarretando limitações progressivas dos movimentos (NYHAN *et al.*, 1998). Essas alterações contribuem para uma deficiência importante de atos simples do cotidiano, como o de caminhar.

A mobilidade humana representa um requisito fundamental para uma adequada qualidade de vida. A Classificação Internacional de Incapacidade Funcional e Saúde (2003), da Organização Mundial da Saúde (OMS), deu destaque à análise de aspectos motores funcionais como níveis de atividade e participação. Como a caminhada é um requisito básico para muitas atividades diárias, a análise da marcha fornece informações importantes sobre a capacidade funcional das pessoas.

Os dados obtidos através da análise tridimensional da marcha podem ser usados para avaliar patologias de várias maneiras. Na população pediátrica com diagnóstico de paralisia cerebral, a utilização de seus índices quantitativos e sua correlação com escalas ou classificações funcionais já estão bem estabelecidos (SCHWARTZ; ROZUMALSKI, 2008; BACKER *et al.*, 2009) e avaliações da cinética e cinemática da marcha vêm sendo utilizadas para auxiliar nas tomadas de decisão e indicações cirúrgicas. Esses parâmetros são especialmente úteis quando são dimensionalizados para levar em conta diferenças de estatura (VAUGHAN; LANGERAK; O'MALLEY, 2003).

Existe uma grande heterogeneidade fenotípica associada a cada tipo de mucopolissacaridose. Além disso, um mesmo subtipo de MPS pode apresentar padrões muito variáveis de anormalidades do sistema osteoarticular e, por conseguinte, apresentar padrões variados de marcha. A avaliação tridimensional da marcha nestes pacientes permite uma melhor compreensão da história natural da doença nos seus fenótipos.

Os resultados obtidos em nosso estudo demonstraram alterações em diversos parâmetros da marcha nos pacientes com MPS IV e VI. A velocidade média e

principalmente o comprimento da passada estão reduzidos, semelhante ao encontrado por Salazar-Torres em seu estudo (2021). Tal achado indica maior custo metabólico durante a marcha, como demonstrado por Kimoto et al (2019).

O valor médio da cadência em nosso estudo está levemente aumentado, o que, conforme demonstrado por outros autores (ZARRUG; TODD; RALSTON, 1974) também expressa um maior consumo energético.

O tempo de apoio mostra correlação importante com a estabilidade e o equilíbrio. Valores elevados do tempo de apoio representam diminuição da capacidade de equilíbrio do paciente (HAHN; CHOU, 2003; LINA *et al.*, 2008). O tempo de apoio médio dos pacientes em nosso estudo foi normal, demonstrando boa estabilidade durante a marcha.

Outro aspecto importante observado em nosso estudo foi a assimetria entre os valores obtidos para cada membro. Os parâmetros que mais apresentaram diferença entre os membros durante a marcha foram a flexo-extensão dos joelhos e o ângulo de progressão do pé. Também foi notada assimetria nos valores temporais e em menor percentual, nos dados eletromiográficos. Pacientes que apresentam assimetria dos membros inferiores durante a marcha tendem a apresentar maior gasto energético (ELLIS; HOWARD; KRAM, 2013).

Nossos pacientes apresentam-se, em sua maioria, com padrão de flexão e adução dos quadris e flexão dos joelhos. As alterações destas articulações são bem descritas tanto na síndrome de Maroteaux-Lamy quanto na síndrome de Morquio. Sabe-se que, especialmente nos quadris e joelhos destes pacientes pode haver comprometimento desde os primeiros anos de vida (NEUFELD *et al.*, 2001; NYHAN *et al.*; 1998).

Em nosso estudo, o valor do GPS foi consideravelmente acima do valor de referência, assim como o GDI, que mostrou importante desvio do padrão da normalidade. Em seu trabalho, Massad A. et al (2014) relataram o GDI como medida confiável para avaliação da marcha, mesmo em uma única sessão.

Finalmente, a análise dos dados eletromiográficos demonstrou intervalos de atividade muscular que seguiam aproximadamente o modelo proposto por Sunderland (2001). No entanto, cabe ressaltar a grande variabilidade de padrões na EMG entre os pacientes. Houve variações no número de ativações, no tempo de início e deslocamento do sinal, semelhante ao apontado por Agostini et al (2010). Um fator

limitante na avaliação dos dados da eletromiografia do presente estudo é que 54,5% dos pacientes avaliados são crianças, das quais 45,5 % correspondem a uma faixa de 4 a 8 anos. Embora os indivíduos nessa faixa etária sejam considerados com uma deambulação madura (SUTHERLAND, 1980; SHIAVI et al., 1987), em seu estudo, Granata et al (2005) demonstraram que a variabilidade da eletromiografia intrasessão em crianças de 6 a 8 anos é duas vezes maior que a dos adultos. Já Agostini et al (2010) afirmou que a atividade eletromiográfica pode variar drasticamente entre as crianças, sendo que menos de 50% apresentam padrão similar. A grande variabilidade em crianças pode indicar, como Granata et al (2005) sugeriram, um controle de estabilização mais responsivo do que nos adultos, isso sugere a hipótese de que o controle neuromotor das crianças pode funcionar em graus adicionais de liberdade.

Um estudo de Fleming et al, feito em 2020, avaliou o nível de funcionalidade em 15 crianças com mucopolissacaridose, utilizando a Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF), relatando comprometimento leve das funções corporais e comprometimento grave para mobilidade das articulações e marcha, em linha com o apontado pelo nosso estudo.

O limite deste estudo é, de fato, o pequeno número de sujeitos. No campo das síndromes genéticas de depósito, que cursam com acometimento de diferentes sistemas, sabe-se que a pesquisa deve lidar com o problema da grande variabilidade entre os pacientes e, geralmente, um grande número de indivíduos deve ser incluído nestes estudos. Cabe salientar que interpretar os dados tridimensionais da marcha em um sentido global não é uma tarefa simples. As dificuldades surgem da complexidade e da natureza interdependente dos dados da marcha. Assim, é necessário o desenvolvimento de mais pesquisas, em uma amostra mais ampla de pacientes.

A análise tridimensional instrumentada da marcha é amplamente utilizada para estudar anormalidades da marcha para definição de protocolos de reabilitação, planejamento cirúrgico e avaliação objetiva de resultados clínicos. A eletromiografia de superfície permite estudar a atividade muscular de forma não invasiva durante o movimento. Os estudos da análise de marcha em pacientes com MPS em geral são escassos, assim, as informações obtidas em nosso estudo são importantes, especialmente para futuras pesquisas com objetivo de avaliar o impacto dos tratamentos específicos para MPS em relação ao sistema osteoarticular.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A marcha dos pacientes com MPS é amplamente definida e mencionada como uma das principais características desta patologia. No entanto, são poucas pesquisas que a descrevem por meio de instrumentos quantitativos. O presente estudo fez um apanhado das alterações cinemáticas, cinéticas e eletromiográficas em pacientes com MPS IV e VI. O'Byrne e Jenkinson (1998) descreveram oito padrões de marcha em pacientes com Paralisia Cerebral, onde foi proposto um protótipo de classificação para estes pacientes tentando converter dados quantitativos em padrões descritivos clinicamente relevantes, tendo como objetivo final ajudar a planejar o tratamento adequado dependendo do padrão de anormalidade presente. Tal proposta também pode ser aplicada aos pacientes com Mucopolissacaridose, em futuras pesquisas, com número maior de pacientes.

Estudos posteriores, utilizando esta mesma amostra, podem, ainda, comparar os parâmetros obtidos neste estudo, com os dados após um ano de tratamento específico de cada paciente, sendo importante marcador quantitativo e qualitativo para o resultado do tratamento.

7 CONCLUSÃO

A avaliação tridimensional da marcha em pacientes com MPS tipo IV e VI revelou importantes alterações, dentre elas, diminuição do tempo de passada e da velocidade média e cadência aumentada; o GPS consideravelmente acima dos valores de referência e o GDI mostrou importante desvio do padrão da normalidade. A maioria dos pacientes exibem um padrão de flexão e adução dos quadris e flexão dos joelhos durante a marcha. A análise dos dados eletromiográficos demonstrou intervalos de atividade muscular que seguem aproximadamente o modelo usualmente proposto, ressaltando-se a grande variabilidade de padrões na EMG entre os pacientes.

Os resultados apresentados neste estudo podem fornecer maiores informações sobre a história natural das mucopolissacaridoses e ajudar na escolha de tratamentos e reabilitação, contribuindo para uma melhor qualidade de vida desta população.

REFERÊNCIAS

- AGOSTINI, V. Normative EMG activation patterns of school-age children during gait. **Gait & posture**, 2010.
- AKYOL MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, et al. Recomendações para o manejo da MPS VI: orientação sistemática baseada em evidências e consenso. **Orphanet J Rare Dis. Rev.** 2019.
- AZEVEDO, A. C. Estudo clínico e bioquímico de 28 pacientes com mucopolissacaridose tipo VI. Porto Alegre: **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**; 2004.
- BAKER R., McGinley J.L., Schwartz M.H., Beynon S., Rozumalski A., Graham H.K., Tirosh O., 2009. "The Gait Profile Score and Movement Analysis Profile", **Gait Posture**, Vol. 30, No. 3, pp. 265-269.
- BAKER R., et al. Gait analysis: clinical facts **European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine**, 2016.
- BARONE, R.; Pellico, A.; Pit tala, A.; Gasper ini, S. Fenótipos neurocomportamentais de mucopolissacaridoses neuronopáticas. **Ital J Pediatr** 2018.
- CANTO, R. S.; et al. Osteocondrodistrofia deformante (Doença de Morquio): estudo de uma família. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v.21, n.1, p.16-22, 1986.
- CARDOSO-SANTOS, A.; et al. Mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome): assessment of joint mobility and grip and pinch strength. **J Pediatr**, v.84, n.2, p.130-135, 2008.
- CARRIÇA, TAL; Gorton, GE, III; Ounpuu, S.; Tucker, CA Eficácia da análise clínica da marcha: uma revisão sistemática. **Gait & Posture** 2011.
- CELIK, B.; et al. Epidemiology of Mucopolysaccharidoses Update, **Diagnostic**, 2021.
- CHEEMA HA, Malik HS, Hashmi MA, Fayyaz Z., Mushtaq I., Shahzadi N. Mucopolysaccharidoses—Clinical Spectrum and Frequency of Different Types. **J. Col. Médicos Cir.** 2017.
- COELHO, J. C.; et al. Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. Eur. **J Pediatr.** v.156, n.1, p.650-654, 1997.
- COX-BRINKMAN, J.; et al. Restricted upper extremity range of motion in mucopolysaccharidosis type I: no response to one year of enzyme replacement therapy. **J Inherit Metab Dis**, v.30, n.1, p.47-50, 2007.

D'AVANZO F. et al, Mucopolysaccharidosis Type II: One Hundred Years of Research, Diagnosis, and Treatment, **Int. J. Mol. Sci.** 2020.

DAVIS R.B., Ounpuu S., Tyburski D., Gage J.R., "A gait analysis data collection and reduction technique". **Human Movement Science**, 1991, Vol. 10, pp. 575-587.

DEL LONGO, A.; Piozzi, E., Schweizer F. Características oculares na mucopolissacaridose: diagnóstico e tratamento. **Ital J Pediatr**, 2018.

DHAWALE, AA; et al. F. Padrão de marcha e alinhamento dos membros inferiores em crianças com síndrome de Morquio. **J. Pediatr. Ortop. B** 2013.

DHAWALE, AA; Thacker, MM; Belthur, MV; Rogers, K.; Bober, MB; Mackenzie, WG A Extremidade Inferior na Síndrome de Morquio. **J. Pediatr. Ortop.** 2012.

DO CAO J., et al. 30 months follow-up of an early enzyme replacement therapy in a severe Morquio A patient: About one case. **Mol. Genet. Metab. Rep.** 2016.

ELLIS, Howard, Kram. The metabolic and mechanical costs of step time asymmetry in walking. **Proc. R. Soc. B**, 2013.

FAIRBAIRN, L. J.; et al. Long-term in vitro correction of alpha-L-iduronidase deficiency (Hurler syndrome) in human bone marrow. **Proc Natl Acad Sci**, v.93, n.1, p.2025-2027, 1996.

FEDERHEN, A.; Pasqualim, G.; de Freitas, TF.; Gonzalez, EA.; Trapp, F.; Matte, U.; Giugliani R. Prevalência estimada de nascimento de mucopolissacaridoses no Brasil. **Sou. J. Med. Genet.** Parte A. 2019.

FESSLOVÁ, V.; Corti, P.; Sersale, G.; Rovelli, A.; Russo, P.; Mannarino, S.; Butera, G.; Parini, R. O curso natural e o impacto das terapias do envolvimento cardíaco nas mucopolissacaridoses. **Cardiol. Young.** 2009.

FLEMING, AM. Ribeiro,CT; Horovitz, DG. Description of Functioning in Children and Adolescents with Mucopolysaccharidosis-Case series. **Journal of Inborn**, 2020.

FRERIKS B., Hermens H.J., Merletti R., 1999. "SENIAM: European Recommendations for Surface Electromyography", **Roessingh Research and Development Publisher**, Vol. 8.

GAFFKE L.; et al. G. Changes in cellular processes occurring in mucopolysaccharidoses as underestimated pathomechanisms of these diseases. **Cell Biol Int.** 2019.

GAGE JR. Gait analysis. An essential tool in the treatment of cerebral palsy. **Clin Orthop Relat Res.** 1993; 126-34.

GRANATA KP, Padua DA, Abel MF. Repeatability of surface EMG during gait in children. **Gait Posture** 2005;22(4):346–50.

HAHN ME, Chou LS. Can motion of individual body segments identify dynamic instability in the elderly? - **Clinical Biomechanics**, 2003.

HARMATZ, P.; et al. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. **Pediatrics**, v.115, n.1, p.e681-9, 2005.

HARMATZ P.R., Mengel E., Geberhiwot T., Muschol N., Hendriksz C.J., Burton B.K., Jameson E., Berger K.I., Jester A., Treadwell M., et al. Impact of elosulfase alfa in patients with morquio A syndrome who have limited ambulation: An open_label, phase 2 study. **Am. J. Med. Genet. A**. 2017.

HARMATZ P. Reversão da Traqueostomia em um Paciente com MPS VI devido à Função Pulmonar Melhorada Durante a Terapia de Reposição Enzimática (TRE) **15ª Reunião Anual do ACMG**, Arizona. 2008.

HENDRIKSZ C.J., et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): A phase 3 randomised placebo-controlled study. **J. Inherit. Metab. Dis**. 2014

HERRING, J. A.; Tachdjian, M. O. **Texas Scottish Rite Hospital for Children**. 5th Edition Philadelphia: Saunders. 2013, P.455.

HUNTER C. A. Rare Disease in Two Brothers. **Proc R Soc Med**. 1917.

HUNG S, Hernández G, Briceño Y, Silvestre R, Barrios MC. Síndrome de Morquio como causa rara de baixa estatura desproporcional. abordagem fisiopatológica, diagnóstica e terapêutica. **Rev venez Endocrinol Metab**. 2016.

IKENO, T.; et al. Prenatal diagnosis of Hurler's syndrome: biochemical studies on the affected fetus. **Hum Genet**, v.59, n1, p.353, 1981.

JONES, SA; Parini, R.; Harmatz, P.; Giugliani, R.; Fang, J.; Mendelsohn, NJ O efeito da idursulfase no crescimento em pacientes com síndrome de Hunter: dados do Hunter Outcome Survey (HOS). **Mol. Genet. Metab**. 2013.

JOSAHKIAN, JÁ.; Trapp, FB.; Burin, MG.; Michelin-Tirelli, K.; Magalhães, APPS.; Medeiros, FS.; Bender, F.; De Mari JF.; Facchin, B.; Leistner-Segal, S.; et al. Incidência atualizada e frequência relativa de mucopolissacaridoses nas regiões brasileiras. **Genet. Mol. Biol**. 2020.

KRIVIT, W. Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of lysosomal and peroxisomal metabolic diseases. **Springer Semin Immunopathol**, v.26, n.1-2, p.119-132, 2004.

KAKKIS, E. D.; et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. **N Engl J Med**, v.344, n.1, p.182-189, 2001.

- KADABA et al 1989. "Repeatability of kinematic, kinetic and electromyographic data in normal adult gait". **Journal of Orthopaedic Research**, Vol. 7, No. 6, pp. 849-860.
- KHAN SA, et al. Epidemiologia da Mucopolissacaridoses. **Mol. Genet. Metab.** 2018.
- KIMOTO M. Relationship between walking efficiency and muscular strength of the lower limbs in children with cerebral palsy, **Gait Posture, J. Phys. Ther. Sci.** 29: 822–827, 2019.
- KUBASKI F., De Oliveira Poswar F., Michelin-Tirelli K., Burin MG, Rojas-Málaga D., Brusius-Facchin AC, Leistner-Segal S., Giugliani R. Diagnóstico de mucopolissacaridoses. **Diagnósticos.** 2020.
- LANGE, M. C.; et al. Bone marrow transplantation in patients with storage diseases: a developing country experience. **Arq Neuropsiquiatr**, v.64, n.1, p.1-4, 2006.
- LEHMAN TJA, Miller N., Norquist B., Underhill L., Keutzer J. Diagnóstico das Mucopolissacaridoses. **Reumatologia.** 2011.
- LIN, HY.; et al. As relações entre os níveis de glicosaminoglicanos urinários e fenótipos de mucopolissacaridoses. **Mol. Genet. Genom. Med.** 2018;
- MASSAAD A, Assi A, Skalli W, Ghanem I. Repeatability and validation of Gait Deviation Index in children: typically developing and cerebral palsy. **Gait Posture** 2014;39:354–8.
- MATOS MA, Prado A, Schenkel G, Barreto R, Acosta AX. Gasto energético na marcha em pacientes com mucopolissacaridose. **Acta Ortop Bras.** 2013.
- MCINTOSH N, Helms P, Smyth R. **Forfar and Arneil's Textbook of Pediatrics.** 6th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2003.
- MEIKLE, P. J.; et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. **JAMA**, v.281, n.1, p.249-254, 1999
- MENA, M.; Obando, R. Síndrome de Morquio. **Revista Chilena de Pediatría**, v.47, n.3, p.247-253, 1976.
- NEUFELD, E.F.; Muenzer, J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver, C. R.; et al. **The metabolic and molecular bases of inherited disease.** 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001.
- NORTHOVER H, Cowie RA, Wraith JE. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio syndrome): a clinical review. **J Inherit Metab Dis.** 1996.
- NYHAN, W.; Ozand, P. Maratoux-Lamy disease Mucopolysaccharidoses VI (MPS VI) / N-Acetylgalactosamine-4-sulfatase deficiency. In: NYHAN, W.; OZAND, P. editors. **Atlas of metabolic diseases.** London: Chapman & Hall; 1998.

O'BYRNE, JM.; A quantitative analysis and classification of gait patterns in cerebral palsy using a three-dimensional motion analyzer, **journal of child Neurology**, 1998.

Organização Mundial da Saúde. **Classificação internacional de funcionalidade, incapacidade e saúde**. São Paulo: Edusp; 2003.

PALEY, D; Tetsworth, K. Desvio do Eixo Mecânico dos Membros Inferiores. Planejamento Pré-operatório de Deformidades Angulares Uniapical da Tíbia ou Fêmur. **Clin. Ortop. Relat. Res.** 1992.

PALMUCCI S, et al. Achados de imagem das mucopolissacaridoses: uma revisão pictórica. **Insights Imag.** 2013.

PATTERSON KK, Nadkarni NK, Black SE and McIlroy WE. Gait symmetry and velocity differ in their relationship to age. **Gait Posture.** 2012.

PERRY J. **Análise de marcha: sistemas de análise de marcha**. São Paulo: Manole; 2005.

PINTO, L. L.; et al. Prospective study of 11 Brazilian patients with mucopolysaccharidosis II. **J Pediatr**, v.82, n.1, p.273-278, 2006.

POORTHUIS, B. J.; et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. **Hum Genet**, v.105, p.151-156, 1999.

QUITTOT N.; Sebastiao M; Bourgault S. Modulation of amyloid assembly by glycosaminoglycans: From mechanism to biological significance. **Biochem Cell Biol.** 2017.

REDONDO, M.; R.; Barri, T. S.; Belmonte, D. S. Datos diagnósticos en la enfermedad de Morquio. **An Esp de Pediatr**, v.26, n.6, p.471-472, 1987.

SALAZAR-TORRES J. Evaluation of Gait Pattern and Lower Extremity Kinematics of Children with Morquio Syndrome (MPS IV), **diagnostics**, 2021.

SAWAMOTO K., Chen HH, Alméciga-Díaz CJ, Mason RW, Tomatsu S. Gene Therapy for Mucopolysaccharidoses. **Mol. Genet. Metab.** 2018.

SCHMID S, Schweizer K, Romkes J, Lorenzetti S and Brunner R. Secondary gait deviations in patients with and without neurological involvement: a systematic review. **Gait Posture.** 2013.

SCHUNA JM Jr and Tudor-Locke C. Step by step: accumulated knowledge and future directions of step-defined ambulatory activity. **Res Exerc Epidemiol.** 2012.

SCHWARTZ, I. V.; et al. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. **Acta Paediatr**, v.96, p.63-70, 2007.

SCHWARTZ I, Matte U, Leistner S, Giugliani R. Mucopolissacaridoses. In: Carakushanski G, editor. **Doenças genéticas em pediatria**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 180-4.

SCHUWARTZ.M.H.,& Rozumalski. A. (2008). The gait deviation index: A new comprehensive index of gait pathology. **Gait and posture**, 28 (3), 351-357.

SHIAMI R, Green N, McFadyen B, Frazer M, Chen J. Normative childhood EMG gait patterns. **J Orthop Res** 1987;5:283–95.

SINGH R., Chopra S., Graham C., Langer M., Ng R., Ullal AJ, Pamula VK. Abordagens emergentes para triagem neonatal baseada em fluorescência de mucopolissacaridoses. **Diagnósticos**. 2020

SOUZA, A. M. et al. The use of the gait profile score and gait variable score in individuals with Duchenne Muscular Dystrophy, **Journal of Biomechanics**, p. 3735-3, 2019.

STAPLETON, M.; Kubaski, F.; Mason, RW; Yabe, H.; Suzuki, Y.; Orii, KE; Orii, T.; Tomatsu, S. Apresentação e tratamentos para Mucopolissacaridose Tipo II (MPS II; Síndrome de Hunter). Opinião do Especialista. **Orphan Drugs**. 2017.

STAPLETON M., Arunkumar N., Kubaski F. Mason RW, Tadao O., Tomatsu S. Apresentação clínica e diagnóstico de mucopolissacaridoses. **Mol. Genet. Metab.** 2018.

SUÁREZ F, Zarante I. Aspectos clínicos y manejo integral del síndrome de Morquio. **Universitas Médica**. 2007.

SUTHERLAND DH. The evolution of clinical gait analysis part I: kinesiological EMG, **Gait posture**, 2001.

SUTHERLAND DH. The development of mature gait. **J Bone Joint Surg Am** 1980;

TAYBI, H.; Lachman, RS. Radiology of Syndromes, Metabolic Disorders, and Skeletal Dysplasias, **Mosby** 1996, 4th ed.

TAYLOR KR, Gallo RL Glicosaminoglicanos e Seus Proteoglicanos: Padrões Moleculares Associados ao Hospedeiro para Iniciação e Modulação da Inflamação. **FASEB J**. 2006.

TIDY C. Morquio Syndrome. [Internet]. [Cited 2013 Apr14]. [Available at: <http://www.patient.co.uk/doctor/Morquio's-Syndrome.htm>].

TOMANIN, R, et al. Eficácia clínica da terapia de reposição enzimática em pacientes pediátricos Hunter, um estudo independente de 3,5 anos. **Orphanet J. Rare Dis**. 2014.

VAIRO F., Federhen A., Baldo G., Riegel M., Burin M., Leistner-Segal S., Giugliani R. Diagnóstico e Estratégias de Tratamento em Mucopolissacaridose VI. **Appl. Clin. Genet.** 2015.

VALAYANNOPOULOS V, Nicely H , Harmatz P , et al. Mucopolysaccharidosis VI, Orphanet **J Rare Dis.** 2010.

VAUGHAN CL, Langerak NG, O'Malley MJ. Neuromaturation of human locomotion revealed by non-dimensional scaling. **Experimental Brain Research** 2003;153:123–7.

WINTER DA. Energy generation and absorption at the ankle and knee during fast, natural, and slow cadences. **Clin Orthop Relat Res.** 1983.

WINTER, DA.; Patla AE, Frank JS and Walt SE. Biomechanical walking pattern changes in the fit and healthy elderly. **Phys Ther.** 1990.

WRAITH, J. E.; CLARKE, L. A. et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). **J Pediatr**, v.144, n.1, p.581-587, 2004.

WRAITH, J. E.; et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. **Eur J Pediatr**, v.167, n.3, p.267-277, 2008.

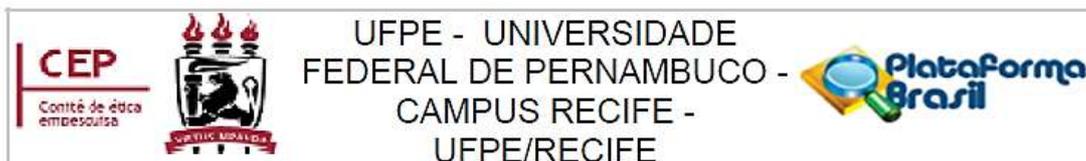
ZARRUGH, M.Y., Todd, F.N. & Ralston, H.J. Optimization of energy expenditure during level walking. **Europ. J. Appl. Physiol.** 33, 293–306 (1974).



ANEXO A – FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS

Formulário de Pesquisa	
Prontuário:	Nº Registro na pesquisa:
Nome:	Nascimento: ___/___/___
Responsável:	Nascimento: ___/___/___
Gênero do voluntário:	
Endereço:	Contato: () -
Tipo de MPS:	Idade do diagnóstico:
Idade de Início dos sintomas:	
Cirurgias prévias:	
Outras Patologias:	
Faz uso de órteses? Sim () Quais? Não ()	
Tratamentos realizados:	
Local e data _____, _____ de _____ de 20____	
_____ Assinatura	

ANEXO B - APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA



Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1666482.pdf	24/12/2021 18:10:46		Aceito
Outros	TALE.docx	24/12/2021 18:07:19	FRANCISCO ROBSON QUEIROZ REGO	Aceito
Outros	TCLEPARAPAISRESPONSAVEIS.docx	24/12/2021 18:05:40	FRANCISCO ROBSON QUEIROZ REGO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	24/12/2021 18:03:24	FRANCISCO ROBSON QUEIROZ REGO	Aceito
Outros	CARTARESPOSTA.docx	24/12/2021 18:02:38	FRANCISCO ROBSON QUEIROZ REGO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	24/12/2021 18:00:28	FRANCISCO ROBSON QUEIROZ REGO	Aceito
Outros	ATESTADODEMATRICULA.pdf	24/12/2021 15:36:10	FRANCISCO ROBSON QUEIROZ REGO	Aceito
Outros	Compromisso_Confidencialidade.pdf	09/12/2020 09:42:50	EPITACIO LEITE ROLIM FILHO	Aceito
Outros	ANUENCIA.pdf	09/12/2020 09:41:36	EPITACIO LEITE ROLIM FILHO	Aceito
Outros	FranciscoRobsonQueirozRego.pdf	09/12/2020 09:41:03	EPITACIO LEITE ROLIM FILHO	Aceito
Outros	EpitacioLeiteRolimFilho.pdf	09/12/2020 09:40:26	EPITACIO LEITE ROLIM FILHO	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	09/12/2020 09:38:42	EPITACIO LEITE ROLIM FILHO	Aceito

Endereço: Av. das Engenhasria, s/n, 1º andar, sala 4 - Prédio do Centro de Ciências da Saúde

Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600

UF: PE Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cephumanos.ufpe@ufpe.br