

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE - UFCG
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UACM
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

ANNA KARENINA SILVA GUEDES
GABRIELLA CARVALHO NAPY CHARARA

**AVALIAÇÃO DO PERFIL OSTEOMETABÓLICO EM PACIENTES COM
MUCOPOLISSACARIDOSE IVA (SÍNDROME DE MÓRQUIO)**

CAMPINA GRANDE

2015

ANNA KARENINA SILVA GUEDES
GABRIELLA CARVALHO NAPY CHARARA

**AVALIAÇÃO DO PERFIL OSTEOMETABÓLICO EM PACIENTES COM
MUCOPOLISSACARIDOSE IVA (SÍNDROME DE MÓRQUIO)**

Trabalho de conclusão do curso de
Medicina da Universidade Federal de
Campina Grande

Orientadora:

Ms. Cátia Sueli de Souza Eufrazino

Co-orientadores:

Dr^a Paula F. Vasconcelos de Medeiros

Dr. Francisco Bandeira

CAMPINA GRANDE

2015

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

G924a

Guedes, Anna Karenina Silva.

Avaliação do perfil osteometabólico em pacientes com Mucopolissacaridose IVA (Síndrome de Mórquio)/Anna Karenina Silva Guedes, Gabriella Carvalho Napy Charara. – Campina Grande, 2015.

60 f.; tab.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, Curso de Medicina, Campina Grande, 2015.

Orientadora: Profa. Cátia Sueli de Souza Eufrazino, MSc.

Co-Orientadores: Profa. Paula F. Vasconcelos de Medeiros, Dra.

Prof. Francisco Bandeira

1.Mucopolissacaridoses. 2.Síndrome de Morquio. 3.Metabolismo ósseo. I. Charara, Gabriella Carvalho Napy. II.Título.

BSHUAC/CCBS/UFCG

CDU 616.71-007.234

ANNA KARENINA SILVA GUEDES
GABRIELLA CARVALHO NAPY CHARARA

**AVALIAÇÃO DO PERFIL OSTEOMETABÓLICO EM PACIENTES COM
MUCOPOLISSACARIDOSE IVA (SÍNDROME DE MÓRQUIO)**

Trabalho de conclusão do curso de
Medicina da Universidade Federal de
Campina Grande

Orientadora:

Ms. Cátia Sueli de Souza Eufrazino

Co-orientadores:

Dr^a Paula F. Vasconcelos de Medeiros

Dr. Francisco Bandeira

APROVADO EM: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA:

Cátia Sueli de Souza Eufrazino

Débora Rose Galvão Dantas

Evania Claudino Queiroga de Figueiredo

CAMPINA GRANDE

2015

Dedicamos esse trabalho a Deus, pois sem ele nada seria possível.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente à Deus por nos ter dado a oportunidade e força para realizar nosso grande sonho. Aos nossos pais Abdon Napy Charara Neto, Manoel Adalberto Guedes, Cassandra Cariry Carvalho e Maria Dulce Silva Guedes, por serem nossos primeiros e eternos incentivadores. Aos nossos familiares e amigos por tornarem mais leves nossos dias durante esta jornada. E por fim, aos nossos mestres, em especial Dra. Cátia S. de Souza Eufrazino e Dra. Paula F. Vasconcelos de Medeiros, pelo exemplo de dedicação ao conhecimento e ao paciente.

“Um médico sábio falou: o melhor remédio é amor e carinho.

Alguém perguntou: e se não funcionar?

O sábio sorriu e respondeu: aumente a dose!”

(autor desconhecido)

RESUMO

As Mucopolissacaridoses(MPS) são um grupo de doenças genéticas caracterizadas pela deficiência de enzimas lisossômicas envolvidas na degradação de glicosaminoglicanos(GAGs), levando ao acúmulo de tais substâncias em diversos órgãos, resultando em uma doença multissistêmica. A MPS-IVA (Mucopolissacaridose tipo IV A) é caracterizada pela severidade do comprometimento ósseo, apresentando disostosis múltipla, hipermobilidade articular e baixa estatura severa. Acredita-se que o desenvolvimento e a mineralização ósseas estão anormais, estes, somados à imobilidade, baixa ingestão de nutrientes e deficiência de vitamina D, resultam em baixa de massa óssea precoce, encontrada em alguns estudos. Este estudo teve como objetivo analisar o perfil osteometabólico de pacientes com MPS-IVA, ainda sem tratamento específico, através da densitometria óssea, ingestão de cálcio e marcadores de turnover ósseo. Foram coletados dados de 13 pacientes, sendo 7 do sexo masculino e 8 do sexo feminino, com média de idade de 27,1 ($\pm 7,2$) anos. Encontramos perda óssea cortical em todos os pacientes com 87,5% apresentando osteoporose e 12,5% osteopenia. O marcador de formação óssea usado foi a fosfatase alcalina, que se encontrou dentro dos limites da normalidade em todos os pacientes, já o CTX-sérico, marcador de reabsorção óssea, foi acima do limite superior da normalidade em 5 pacientes, demonstrando. A ingestão de cálcio foi abaixo do recomendado em todos os pacientes. A calciúria 24h foi aumentada em todos os pacientes, no entanto todos apresentaram baixo volume urinário nas 24h, o que prejudicou a avaliação. O fator de risco que melhor se associou a gravidade da baixa massa óssea foi a imobilidade dos pacientes, aqueles que deambulavam apresentaram média de z-escore de rádio 33% de -2,61 em contraponto à média de -3,68 nos pacientes que não deambulavam. A perda de massa óssea foi paradoxalmente menor nos pacientes mais idosos, a preservação da capacidade de deambular pode eventualmente ter contribuído para esse resultado. Foram também investigadas causas secundárias de osteoporose, no entanto nenhum paciente fechou diagnóstico para tais causas. Os achados desse estudo deverão servir de base para a avaliação da resposta osteometabólica dos pacientes, quando sob tratamento de reposição enzimática.

Palavras-chave: Mucopolissacaridoses; Síndrome de Morquio; Metabolismo ósseo.

ABSTRACT

The Mucopolysaccharidoses (MPS) are a group genetic diseases characterized by the deficiency of lysosomal enzymes involved in the degradation of glycosaminoglycans (GAGs), leading to accumulation of these substances in various organs, resulting in a multisystemic disease. The MPS-IVA is characterized by the severity of bone involvement, with dysostosis–multiplex, joint hypermobility and severe low stature. It is believed that the development and bone mineralization are abnormal, in addition to immobility, low intake of nutrients and vitamin D deficiency, result in early bone loss, which is found in some studies. With the approval of specific treatment for MPS-IVA, the elosulfase enzyme, there was an improvement in quality of life, making the patients more mobile, so determining the risk of fracture is critical in the current management of the disease. This study aimed to analyze the bone metabolic profile of patients with MPS-IVA, without specific treatment, by bone density, calcium intake and bone turnover markers. Data were collected from 13 patients, 7 males and 8 females, with a mean age of 27.1 (+7.2) years. Cortical bone loss was found in all patients, 87.5% presenting osteoporosis and 12.5% with osteopenia. The marker of bone formation used was alkaline phosphatase, which was within normal limits in all patients. However, the serum-CTX, marker of bone resorption, was above the upper limit of normality in 5 patients. Calcium intake was lower than recommended for all patients. Secondary causes of osteoporosis have also been investigated, but no diagnosis was closed for such causes. The risk factor that best joined the severity of bone loss was the immobility of patients. Those who roamed had average z-score radio 33% of -2.61, opposed to an average of -3.68 in patients who did not roam. With treatment with the specific enzyme and the improvement of patient mobility, there will probably be an improvement in bone mineral density, thus studies evaluating the influence of treatment on bone metabolic profile become necessary for better planning of the clinical management of bone metabolic changes in patients with MPS-IVA.

Key-words: Mucopolysaccharidosis; Morquio Syndrome; Bone metabolism

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Classificação das Mucopolissacaridoses.....	19
Tabela 2- Recomendações de ingestão diária de cálcio por faixa etária.	31
Tabela 3 – Valores de Referência dos marcadores laboratoriais	32
Tabela 4. Dados demográficos dos pacientes do estudo	34
Tabela 5 – Marcadores de metabolismo ósseo	35
Tabela 6 – Parâmetros densitométricos dos pacientes	37

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. JUSTIFICATIVA	16
3. OBJETIVOS	17
3.1 Objetivo geral:	17
3.2 Objetivos específicos:	17
4. REVISÃO DA LITERATURA	18
4.1 Mucopolissacaridoses:	18
4.1.1 Aspectos gerais:	18
4.1.2 Anormalidades Esqueléticas:	20
4.1.3 Fisiopatologia das anormalidades esqueléticas:	22
4.2 Metabolismo ósseo normal:	23
4.3 Osteoporose e osteopenia:	27
4.3.1 Osteoporose em MPS:	29
5. METODOLOGIA	30
5.1 Tipo de estudo:	30
5.2 População:	30
5.2.1 Critérios de inclusão:	30
5.2.2 Critérios de exclusão:	30
5.3 Procedimentos e técnicas:	30
5.3.1 Aspectos éticos:	30
5.3.2 Procedimentos:	31
5.3.3 Análise estatística:	33
6. RESULTADOS:	34
Densitometria óssea	36
DISCUSSÃO	39

CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS	43
ANEXO I	47
ANEXO III	59
FICHA CLÍNICA	59

1. INTRODUÇÃO

As Mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de sete doenças de origem genética caracterizadas pela deficiência de diferentes enzimas lisossômicas envolvidas na degradação de glicosaminoglicanos (GAG), levando ao acúmulo de tais substâncias em diversos órgãos e tecidos, o que resulta em uma doença multissistêmica (RALPH *et al.*, 2010). A incidência de MPS no mundo varia de 1,9 a 4 para cada 100.000 nascidos vivos, no Brasil a incidência ainda é desconhecida, no entanto, segundo a Rede MPS Brasil, em 2006 havia 249 pacientes diagnosticados e vivos com MPS (VIEIRA *et al.*, 2008).

As manifestações clínicas mais freqüentemente encontradas são: face grosseira, alterações esqueléticas, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, infecções recorrentes de vias aéreas, surdez, e organomegalias. Com exceção da MPS III que compromete principalmente o sistema nervoso central, a maioria dos tipos de MPS apresentam anormalidades esqueléticas, sendo a MPS-IVA o tipo que apresenta maior severidade do comprometimento ósseo (PALMUCCI *et al.*, 2013; CIMAZ & LA TORRE, 2014).

Estudos em modelos animais demonstraram que o desenvolvimento ósseo e a ossificação estão alterados na MPS, evidenciando acúmulo de GAG em osteoblastos, osteoclastos e osteócitos, rompendo a arquitetura normal da placa de crescimento e interferindo na mineralização normal dos septos de cartilagem (POLGREEN *et al.*, 2014). Também evidenciaram acometimento da cartilagem articular, podendo justificar alterações clínicas como dor e limitação articular (SIMONARO *et al.*, 2005)

Como o desenvolvimento e a mineralização óssea estão anormais, podem ocorrer alterações na densidade e resistência do osso, alterações presentes nos modelos animais, porém que não podem ainda ser extrapoladas para osteoporose ou aumento do risco de fraturas em crianças e adultos portadores de MPS (POLGREEN *et al.*, 2014).

A osteoporose é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma doença esquelética sistêmica caracterizada por baixa massa óssea e deterioração da micro-arquitetura do tecido ósseo, com consequente aumento da

fragilidade óssea e suscetibilidade à fratura. Esta patologia está sendo cada vez mais reconhecida na prática pediátrica como consequência de vários fatores, incluindo o aumento da complexidade das doenças crônicas. (SHAW, 2007)

Pacientes com MPS, além das alterações inerentes à doença, possuem outros fatores que podem atuar negativamente no desenvolvimento ósseo, aumentando o risco de fraturas como nutrição deficiente, baixa estatura, anormalidades de marcha, e redução da atividade física causada pela dor, comorbidades ou intolerância ao exercício (SHAW, 2007; ZUSTIN, 2010; FUNG. *et al.*, 2010).

Até recentemente só havia tratamento para os tipos MPS IHS / IS, MPS II (síndrome de Hunter), e MPS VI (síndrome de Maroteaux-Lamy) com terapia de reposição enzimática (TRE) (POLGREEN *et al.*, 2014). A TRE tem melhorado significativamente a duração e qualidade de vida destes pacientes (HENDRIKSZ *et al.*, 2015). Um recente estudo que acompanhou através de densitometria óssea (DXA) 30 pacientes com MPS I, II, IIIB, IV e VI, sem nenhum tipo de terapia, mostrou alta prevalência de osteopenia (31%) e osteoporose (15%). Após TRE com seguimento de 1,0 a 7,4 anos, todos os oito pacientes com MPS I, II e VI, apresentaram um aumento na densidade mineral óssea absoluta (LIN *et al.*, 2013).

No ano de 2014 foi aprovada nos Estados Unidos da América (EUA) pelo Food and Drug Administration (FDA), e em 2015 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), uma enzima específica para tratamento de MPS-IVA, a elosulfase, que mostrou segurança e melhora nos testes de resistência (teste de caminhada de 6 minutos e teste de subida em escada 3 minutos) e função respiratória em pacientes submetidos à infusão semanal da enzima. (HENDRIKSZ *et al.*, 2015; HENDRIKSZ *et al.*, 2014).

Nos últimos anos, o MPS-IVA tem sido associado a um fenótipo de osteoporose de início precoce, a qual pode afetar o curso clínico desta condição. O acúmulo do queratan sulfato interfere na aquisição de massa óssea e altera a microarquitetura do tecido ósseo normal, afetando a densidade da massa óssea (DMO) (WHITE, 2011). Achados de perda óssea severa podem identificar pacientes

com alto risco para morbidade e mortalidade relacionada a fraturas, e promover intervenções e aconselhamento apropriados (LIN *et al*, 2013).

No entanto, ainda há poucos estudos sobre o perfil osteometabólico com aplicabilidade clínica destes pacientes, já que não havia, até então, uma enzima específica para o tratamento. Desta forma, a determinação de risco para osteoporose e osteopenia tornou-se particularmente importante no manejo clínico. Tratamentos novos e melhorados para a perda óssea reduziram a probabilidade de fraturas, uma vez que com a TRE, os pacientes serão mais saudáveis e mais móveis (CIMAZ & LA TORRE, 2014).

Este trabalho teve como objetivo traçar o perfil osteometabólico nos pacientes com MPS IVA, através de marcadores de formação, reabsorção óssea, e DXA (Densitometria óssea), de corpo inteiro e rádio distal, exames com boa aplicabilidade clínica, podendo diagnosticar osteopenia e osteoporose.

2. JUSTIFICATIVA

Dados sobre risco de fratura e densidade mineral óssea (DMO) em MPS são escassos. Estudos mostraram melhoria da densidade óssea em pacientes com MPS I, II e VI em terapia enzimática.

Existem poucos estudos determinando o grau de perda óssea nos pacientes com MPS-IVA, visto que se trata de uma doença rara e pouco estudada. Diante da alta prevalência na Paraíba, esta análise se torna possível. A avaliação da prevalência de osteopenia e osteoporose em MPS IV A e a observação destas condições são questões importantes para melhoria da qualidade de vida destes pacientes.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral:

Avaliar o metabolismo ósseo em pacientes com MPS IV A.

3.2 Objetivos específicos:

- a. Analisar turnover ósseo através de marcadores de reabsorção e formação óssea destes pacientes;
- b. Determinar frequência de osteopenia e osteoporose nos pacientes;
- c. Analisar Conteúdo mineral ósseo e Densidade mineral óssea
- d. Avaliar ingesta de cálcio;

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Mucopolissacaridoses:

4.1.1 Aspectos gerais:

As Mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de sete doenças de origem genética caracterizadas pela deficiência de diferentes enzimas lisossômicas envolvidas na degradação de glicosaminoglicanos (GAG), levando ao acúmulo de tais substâncias em diversos órgãos e tecidos, resultando em uma doença multissistêmica (RALPH *et al.*, 2010). As MPS são classificadas de acordo com a enzima que se encontra deficiente ([Tabela 1](#)). Em relação ao mecanismo de herança, as MPS geralmente apresentam herança autossômica recessiva, entretanto, a MPS II tem herança ligada ao X (PALMUCCI *et al.*, 2013; CIMAZ & LA TORRE, 2014).

Para o diagnóstico, inicialmente é feita a triagem com dosagem dos níveis de GAG urinários, sendo positivo ou negativo com forte suspeição clínica, deve-se seguir com as medidas de atividades enzimáticas, com base em cultura de leucócitos, fibroblastos, plasma ou soro a depender do tipo de MPS investigada. Para fins acadêmicos, ainda pode se seguir o sequenciamento genético para identificação da mutação específica do paciente (WHITE, 2011).

A incidência de MPS no mundo varia de acordo 1,9 a 4 para cada 100.000 nascidos vivos, no Brasil a incidência ainda é desconhecida, no entanto, segundo a Rede MPS Brasil em 2006 havia 249 pacientes diagnosticados e vivos com MPS no Brasil, 60 com MPS I, 82 com MPS II, 31 com MPS III (7/31 MPS IIIA, 14/31 MPS IIIB e 10/31 MPS IIIC), 15 com MPS IV (11/15 MPS IVA e 4/15 MPS IVB), 57 com MPS VI, e 4 com MPS VII (VIEIRA *et al.*, 2008). Atualmente são acompanhados no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) 48 pacientes, sendo 5 portadores de MPS I, 1 de MPS II, 6 MPS IIIC, 23 MPS IVA, e 13 MPS VI (REDE MPS BRASIL, 2015).

Tabela 1 Classificação das Mucopolissacaridoses.

Tipo	Epônimo	Deficiência Enzimática	GAG acumulado
MPS I	Hurler Hurler/Scheie Scheie	A-L-iduronidase	ds/hs
MPS II	Hunter	Iduronidatosulfatase	ds/hs
MPS III	Sanfillippo A Sanfillippo B Sanfillippo C Sanfillippo D	Heparano-N-sulfatase α -N-acetil-glucosaminidase Acetil-coa-a-glucosaminidase Acetiltransferase N-acetil-galactosamina-4-sulfatase	Hs
MPS IV	Morquio A Morquio B	N-acetilgalactosamina 6-sulfatase beta-galactosidase	qs/condroitina 6-sulfato Qs
MPS VI	Marateaux-Lamy	N-acetil-galactosamina-4-sulfatase	Ds
MPS VII	Sly	B-glicuronidase	ds/hs/condroitina-4,6-sulfato
MPS IX*	Natowicz	Hialuronidase	Ácido hialurônico

AR = autossômico recessivo; ds= dermatan-sulfato; hs = heparan-sulfato; LXR = Ligado ao X recessivo; MPS = mucopolissacaridose; qs = queratan-sulfato; *Apenas um paciente descrito na literatura. (Fonte: adaptado de PALMUCCI *et al.*, 2013; CIMAZ & LA TORRE, 2014)

Até recentemente só havia tratamento para os tipos MPS IHS / IS, MPS II (síndrome de Hunter), e MPS VI (síndrome de Maroteaux-Lamy) com terapia de reposição enzimática (TRE) (POLGREEN *et al.*, 2014). No ano de 2014 foi aprovada nos EUA pelo FDA, e este ano (2015) ANVISA, uma enzima específica para tratamento de MPS-IVA, a elosulfase, que mostrou segurança e melhora nos testes de resistência (teste de caminhada de 6 minutos e teste de subida em escada 3 minutos) e função respiratória em pacientes submetidos à infusão semanal da enzima (HENDRIKSZ *et al.*, 2015; HENDRIKSZ *et al.*, 2014)

As manifestações clínicas mais freqüentemente encontradas são face grosseira, alterações esqueléticas (*disostosis multiplex*), atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, infecções recorrentes de vias aéreas, surdez, e organomegalias. Com exceção da MPS III que compromete principalmente o sistema nervoso central, a maioria dos tipos de MPS apresenta anormalidades músculo esqueléticas, sendo a MPSIVA o tipo que apresenta maior severidade do comprometimento ósseo (PALMUCCI *et al*, 2013; CIMAZ & LA TORRE, 2014; WHITE, 2011). Acredita-se que, o acúmulo de GAG nas células dos tecidos conectivos e condrócitos, é o responsável pela maioria das manifestações músculo esqueléticas dos diversos tipos de MPS (CIMAZ & LA TORRE, 2014).

4.1.2 Anormalidades Esqueléticas:

Para as anormalidades esqueléticas serem melhor entendidas são divididas pela literatura em: *disostosis* múltipla, rigidez ou hiperflexibilidade articular e baixa estatura (CIMAZ & LA TORRE, 2014; WHITE, 2011). *Disostosis* múltipla é o termo usado para descrever as alterações esqueléticas radiográficas das MPS, a rigidez articular é encontrada em todos os tipos de MPS com exceção da MPS-IVA que apresenta hiperflexibilidade, e a baixa estatura é a característica mais comum a todos os tipos de MPS, sendo inclusive fator para classificar a severidade do fenótipo (RALPH *et al.*, 2010; VIEIRA *et al.*, 2008; PALMUCCI *et a.l*, 2013; CIMAZ & LA TORRE, 2014; POLGREEN *et al.*, 2014).

As anormalidades englobadas pela *disostosis* múltipla incluem: alterações de coluna vertebral, principalmente cifoescoliose e hipoplasia do processo odontóide que leva à instabilidade atlanto-axial, culminando com a compressão de medula espinhal, uma das mais graves complicações da doença; hipoplasia de quadril; genu valgo; *pectus carinatum*; deformidades de punho, dedos entre outras. (CIMAZ & LA TORRE, 2014; WHITE, 2011)

A rigidez articular é resultante do acúmulo de GAG nos ligamentos, tendões e cápsulas articulares, associada às deformidades ósseas próprias da *disostosis*. Tem severidade variável ao longo do dia, sendo mais intensa pela manhã acompanhada de dor, assemelhando-se à artrite reumatoide, no entanto não apresenta outros

sinais flogísticos como calor, eritema e edema (CIMAZ & LA TORRE, 2014; WHITE, 2011). A hiperflexibilidade articular é característica da MPS-IVA, causada pela associação das mal formações ósseas com a destruição do tecido conjuntivo periarticular, é mais evidente nas articulações de mãos, punhos e pés, levando a diminuição da força, o que acarreta ao paciente dificuldade na prática de atividades diárias como vestir-se e alimentar-se (WHITE,2011).



Figura 1- (a) "Mão em garra" deformidade com metacarpo em forma de bala e deformidade de Madelung do rádio distal e ulna em MPS I – Hunter. (b) Gibosidade lombar com hipoplasia de T12 e L1 e corpos vertebrais achatados em MPS I- Hunter. (c) Displasia do quadril em MPS VI (Maroteaux–Lamy) com acetábulo pobremente desenvolvido, subdesenvolvimento da porção medial da epífise proximal femoral, e coxa valga. (d) Hipoplasia odontóide em MPS-IVA (Morquio). (Fonte: CIMAZ *et al.*, 2014)

A baixa estatura é característica de todos os tipos de MPS, apresentando maior severidade nos tipos IV e VI. Estudos revelam que até o primeiro ano de vida a taxa de crescimento é normal, no entanto, com o passar dos anos ocorre intenso declínio desta taxa, e piora progressiva com o decorrer dos anos, culminando com

parada de crescimento por volta dos oito anos e baixa estatura grave com altura final abaixo do percentil três (HENDRIKSZ *et al.*, 2014). Também há uma correlação com os níveis de GAG urinários, sendo maior quanto mais grave a baixa estatura (CIMAZ & LA TORRE, 2014; WHITE, 2011; HARMATZ *et al.*, 2013). Para MPS IVA a altura final é o parâmetro clínico mais objetivo para categorizar a gravidade da doença, sendo grave os pacientes que atingirem uma altura final menor que 120 cm, intermediário os quais a altura se encontra entre 120 e 140 cm e leve àqueles que obtiverem altura final superior à 140 cm (HENDRIKSZ *et al.*, 2013).

4.1.3 Fisiopatologia das anormalidades esqueléticas:

A causa dos problemas ortopédicos dos pacientes com MPS parece ser multifatorial, incluindo fatores mecânicos e genéticos (ZUSTIN, 2010). Análise morfológica da placa de crescimento mostrou aglomerados de células aumentadas contendo GAG que rompem a arquitetura colunar da placa de crescimento cartilaginosa, levando a anormalidades do crescimento ósseo. Isso leva a crer que o principal tecido acometido nessas desordens é a cartilagem, e não o osso propriamente dito (SIMONARO *et al.*, 2005).

Estudos em pacientes com MPS-IVA mostraram que embora o tecido ósseo estivesse diminuído em quantidade, à nível histológico, ele é qualitativamente comparável ao tecido ósseo normal, concluindo que a baixa estatura está mais relacionada à diferenciação condrocitária do que à formação óssea anormal (DVORAK-EWELL *et al.*, 2010).

Em modelos animais, a patologia condrocitária da placa de crescimento em MPS-IVA foi caracterizada por distensão vacuolar, diferenciação defeituosa, organização caótica e matriz pobremente calcificada (DVORAK-EWELL *et al.*, 2010). Ocorre aumento da apoptose dos condrócitos, levando a depleção de proteoglicanos e da cartilagem total, e aumento da expressão TGF β (fator de crescimento transformante) β , levando a aumento da proliferação dos condrócitos nestes tecidos, porém as células neoformadas permanecem imaturas e não conseguem mineralizar em osso (SIMONARO *et al.*, 2005).

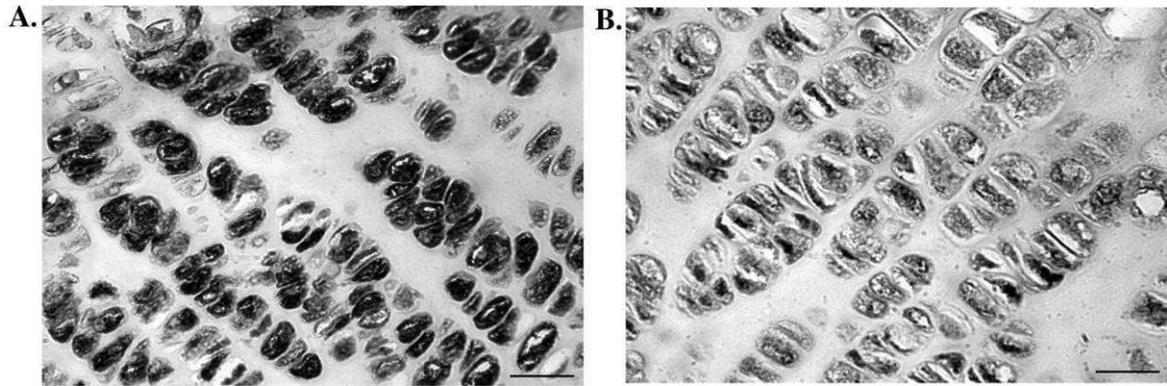


Figura 2- Coloração de osteonectina em condrócitos hipertróficos de ratos. (A) Coloração em uma idade normal de rato de 6 meses. (B) Redução de coloração em rato de mesma idade com MPS VI, indicando condrócitos imaturos. Ampliação 60x (Fonte: Cimaz *et al.*, 2014).

Combinadas essas anormalidades condrocitárias, que impedem a mineralização adequada dos septos de cartilagem (requisitadas pelos osteoblastos e osteoclastos para a neoformação óssea) levando a mineralização e desenvolvimento deficientes, podem alterar a densidade e resistência ósseas, o que levaria, além das más formações já citadas anteriormente, à osteopenia e posteriormente à osteoporose. No entanto, essas alterações foram comprovadas apenas em modelos animais, não podendo ainda ser extrapoladas para seres humanos (POLGREEN *et al.*, 2014).

4.2 Metabolismo ósseo normal:

O osso normal é formado por uma matriz orgânica resistente, formada por fibras colágenas e substância fundamental, fortalecida por sais de cálcio e fosfato. O estágio inicial da produção óssea consiste na secreção de moléculas de colágeno e substância fundamental pelos osteoblastos, sendo o tecido resultante chamado osteóide. À medida que este tecido é formado ocorre encarceramento dos osteoblastos, que neste estágio passam a receber o nome de osteócitos. Em seguida começa ocorrer deposição dos sais de cálcio e fosfato, que se convertem em hidroxiapatita em semanas ou meses (GUYTON & HALL, 2006).

O osso também sofre uma contínua absorção na presença de osteoclastos ativados, que são células fagocitárias multinucleadas derivadas de monócitos. Exceto nos ossos em crescimento, deposição e reabsorção estão em equilíbrio e

apresentam diversos aspectos funcionais fisiologicamente importantes como: ajuste da resistência e do formato à intensidade do estresse ósseo, e substituição de osso velho e frágil por osso novo e resistente (GUYTON & HALL, 2006).

O crescimento normal do osso se dá de maneira longitudinal e radial. O crescimento radial ocorre durante e após a puberdade e se dá pela aposição periosteal de elementos ósseos. Já o crescimento longitudinal, ocorre pela proliferação cartilaginosa nas regiões epifisais e metafisais dos ossos longos, ocorrendo até o final do estirão da puberdade (IÑIGUEZ-ARIZA & CLARKE, 2015).

O pico de massa óssea representa o valor mais alto de massa óssea ou a quantidade óssea máxima que um indivíduo atinge quando seu esqueleto está totalmente mineralizado ou consolidado. Atualmente, a idade em que o pico de massa óssea biológico ocorre não é estabelecida com precisão, mas há indicações de que o pico ocorre no final da adolescência, estabilizando na vida adulta (BONJOUR *et al.*, 1994). Essa deposição sofre influência de fatores como sexo, estatura, peso, índice de massa corpórea (IMC), atividade física, etnia, genética, aporte calórico, perfil socioeconômico (KRAH CENBUHL *et al.*, 2014), além de uma ingestão de cálcio diária que varia de 1300mg/dia dos 14 aos 18 anos, e de 1000mg/dia acima desta faixa etária (MEDICINE, 1998).

Tais processos contínuos de formação e reabsorção óssea são essenciais não só para manter a integridade e densidade óssea como também são responsáveis pela homeostase de micronutrientes como cálcio e fósforo, uma vez que o tecido ósseo representa nosso principal reservatório para tais nutrientes. Sendo assim, um desequilíbrio nesses processos pode levar tanto à alterações na microarquitetura óssea como a distúrbios osteometabólicos (DRAKE, CLARKE & LEWIECKI, 2015).

4.2.1. Marcadores de Turnover Ósseo

Formação e reabsorção podem ser avaliadas pelas bioquímicas urinárias e séricas através dos marcadores de *turnover* ósseo (MTO). Esses incluem marcadores de formação óssea, como a fosfatase alcalina óssea (BIVER *et al.*,

2012), osteocalcina e Pro-peptídeo Aminoterminal tipo I (PIN) (BANDEIRA *et al.*, 2014), e marcadores de reabsorção óssea, através de enzimas dos osteoclastos ou fragmentos proteolíticos da matriz colágena, como os telopeptídeos, C-telopeptídeo X (CTX) e N-telopeptídeo da porção amino-terminal do colágeno tipo I, esclerostina, osteoprogerina e ligante do ativador do receptor Kappa-B (RANKL) (BIVER *et al.*, 2012, CORMIER, KOUMAKIS & SOUBERBIELLE, 2015; BANDEIRA *et al.*, 2014).

Fosfatase Alcalina: Corresponde à soma das diversas isoformas presentes no soro, e é o marcador de formação óssea mais utilizado. Valores elevados podem ocorrer na vigência de uma fratura ou então sugerem fortemente a presença de outra doença óssea, a existência de uma produção extra-óssea não pode ser afastada (SARAIVA; LAZARETTI-CASTRO, 2002). A fosfatase alcalina óssea é uma enzima de membrana do osteoclasto, cuja função reside na degradação do inibidor da mineralização de pirofosfato alcalino (BANDEIRA *et al.*, 2014).

Osteocalcina: proteínas não colágenas produzidas por osteoblastos durante a formação óssea e conectados a hidroxiapatita. Possuem influência na mineralização do osteóide, sendo liberada por feedback negativo no remodelamento ósseo. (BANDEIRA *et al.*, 2014).

Propeptídeo Aminoterminal do Colágeno tipo I (PINP): Produto específico da proliferação de osteoblastos e fibroblastos, resultado da clivagem do pró-colágeno tipo I durante a formação do colágeno (BANDEIRA *et al.*, 2014).

Telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo I (CTX) sérico: fragmentos carboxiterminais do colágeno tipo I oriundo da digestão do colágeno maduro pela catepsina-K (BANDEIRA *et al.*, 2014). Marcador de reabsorção óssea cujo aumento da concentração sérica pode predizer o risco de fraturas em mulheres na pós-menopausa, independentemente da medida de densidade mineral óssea (DMO), pois pode estar relacionada com a deterioração da arquitetura óssea não detectada na avaliação da massa óssea (VASIKARAN *et al.*, 2011)

N-telopeptídeo da porção amino-terminal do colágeno tipo I: fragmentos carboxiterminais do colágeno tipo I oriundo da digestão do colágeno maduro pela catepsina-K (BANDEIRA *et al.*, 2014).

Ligante do ativador do receptor Kappa-B (RANKL): Produzido pelos osteoblastos e ativado por células B e T, se liga ao RANK estimulando diferenciação e ativação dos osteoclastos (BANDEIRA *et al.*, 2014).

Esclerostina: Secretada também por osteoblastos, reduz reabsorção óssea se ligando ao RANK e previne a osteoclastogênese (BANDEIRA *et al.*, 2014).

Osteoprogerina: Secretada por osteócitos. Inibe a formação óssea (BANDEIRA *et al.*, 2014).

De maneira adicional, ainda existem outros fatores que influenciam o turnover ósseo, como o paratormônio (PTH), 1,25-dihidroxitamina D (calcitriol), prostaglandina E2 e interleucinas (BIVER *et al.*, 2012).

1,25- dihidroxivitamina (calciferol): provém da exposição solar, dieta e suplementação, e promove a absorção de cálcio e fósforo. É regulada pelo paratormônio (PTH), pelas concentrações plasmáticas de cálcio e fósforo e pelo fator de crescimento dos fibroblastos 23 (FCF23). O aumento da secreção de PTH e a hipofosfatemia promovem a produção de 1,25-dihidroxitamina D, e esta inibe a síntese e secreção de PTH, promovendo um feedback negativo. O déficit de vitamina D está associado a osteoporose, aumento do risco de quedas e fraturas (MECHICA, 1999).

Paratormônio (PTH): O PTH é um hormônio protéico sintetizado pelas paratireóides, com ação direta sobre o osso e o rim e, indiretamente, sobre o intestino, elevando o fluxo de cálcio para a circulação. As ações mediadas pelo PTH no osso permitem o acoplamento entre osteoblastos e osteoclastos, aumentando o *turn-over* ósseo. Estimulando tanto a formação quanto a reabsorção do osso, pode ocorrer o predomínio de um ou outro processo, dependendo da concentração e

tempo de exposição ao PTH. Sofre influência de cálcio, fosfato, 1,25-dihidroxitamina D, entre outros fatores (GRACITELLI *et al.*, 2002).

Cálcio sérico: O cálcio sérico circula sob duas formas principais: o cálcio ionizado (que exerce a ação biológica) e o cálcio ligado a proteínas. Este último sofre influência do pH sanguíneo e da concentração de proteínas séricas, em especial a albumina, e existem diversas fórmulas para correção do cálcio quanto ao conteúdo protéico. Seus níveis são mantidos homeostaticamente através de anos de ingestão variável de cálcio, através do equilíbrio entre formação e reabsorção ósseas, e absorção e excreção de cálcio (VIEIRA, 2007).

Calciúria de 24h: A dosagem de cálcio em urina de 24 horas é utilizada para avaliação da excreção renal de cálcio. Os limites da normalidade sofrem influência da dieta, função renal e dos hormônios reguladores do cálcio. Embora muito utilizada, sua interpretação exige cautela, pois as variações individuais são muito elevadas (SARAIVA & LAZARETTI-CASTRO, 2002).

4.3 Osteoporose e osteopenia:

A osteoporose é definida pela OMS como uma doença esquelética sistêmica caracterizada por baixa massa óssea e deterioração da micro-arquitetura do tecido ósseo, com conseqüente aumento da fragilidade óssea, o que culmina com a principal comorbidade clínica da doença que é suscetibilidade à fraturas. Já a osteopenia é definida como a simples redução da quantidade de tecido ósseo ou densidade sem necessariamente predispor a fratura (SHAW, 2007).

Estudos recentes demonstraram que o início da queda fisiológica na DMO ocorre por volta dos 30 anos, em ambos os sexos, resultando em perdas na coluna vertebral, constituída principalmente de osso trabecular, de 45% em homens e 55% em mulheres. Essa perda é acelerada no climatério, sendo de 20 a 30% no osso trabecular e de 5 a 10% no osso cortical. Depois da menopausa a perda é contínua, porém desacelerada e permanece, se nenhuma medida terapêutica for iniciada, pelo resto da vida (DRAKE; CLARKE & LEWIECKI, 2015). A osteoporose ainda é pouco estudada em outros grupos de pacientes que não compreendem mulheres na pós

menopausa, no entanto, nos últimos anos vem sendo cada vez mais reconhecida como consequência de doenças crônicas e tratamentos prolongados, com medicações que interferem na densidade óssea, em diversas faixas etárias, inclusive na pediatria (SHAW, 2007).

A densitometria óssea (DXA) é considerada o melhor exame de triagem para osteoporose (CORMIER; KOUMAKIS & SOUBERBIELLE, 2015). Pode ser realizada em diferentes sítios ósseos, a saber, fêmur proximal (colo femoral e fêmur total), coluna lombar (L1-L4) e rádio 33% (diáfise do rádio, com predomínio de osso cortical). Dar-se preferência ao fêmur proximal e a coluna lombar, no entanto, diante de deformidades ósseas importantes, obesidade acima do limite do aparelho de DXA e hiperparatireoidismo a DXA de rádio 33% deve ser utilizada (BRANDÃO *et al*, 2009).

Na interpretação da DXA, o resultado pode ser expresso pelo desvio-padrão em relação ao adulto jovem (T-score), desvio-padrão em relação a pessoas da mesma faixa etária (Z-score), pelo valor de densidade mineral óssea e o conteúdo mineral ósseo do paciente. A International Society for Clinical Densitometry (ISCD) recomenda o uso do T-escore para mulheres após a menopausa e para homens com idade igual ou superior a 50 anos, e Z-escore para mulheres antes da menopausa e homens com menos de 50 anos (SAMPAIO *et al.*, 2007).

Segundo a OMS o diagnóstico de osteoporose pode ser feito em mulheres menopausadas e homens com idade > 50 anos, se houver um T-escore igual ou inferior a -2,5 e a osteopenia para valores de T-escore entre -1,01 e -2,49. Para mulheres no menacme e homens saudáveis com menos de 50 anos utiliza-se Z-escore igual ou inferior a -2.0 como "abaixo da faixa esperada para a idade" e um Z-escore acima de -2.0 como "dentro dos limites esperados para a idade". No entanto, na presença de doenças crônicas e/ou fatores que levem a osteoporose secundária, os termos osteopenia e osteoporose podem ser utilizados, com os valores de de Z-escore para osteopenia de -1,01 a -2,49 DP, e para osteoporose abaixo de -2,5 DP.(SAMPAIO *et al.*, 2007; CAMPOS *et al.* 2003)

4.3.1 Osteoporose em MPS:

Pacientes com MPS, além das alterações inerentes à doença, possuem muitos outros fatores que podem atuar negativamente no desenvolvimento ósseo, aumentando o risco de fraturas como nutrição deficiente, baixa estatura, anormalidades de marcha, e redução da atividade física causada pela dor, condição de saúde ou intolerância ao exercício (SHAW, 2007; ZUSTIN, 2010; B. *et al.*, 2010). Um recente estudo que acompanhou 30 pacientes com MPS I, II, IIIB, IV e VI, sem nenhum tipo de terapia, mostrou alta prevalência de osteopenia (31%) e osteoporose (15%), e, após TRE com seguimento de 1,0 a 7,4 anos, todos os oito pacientes com MPS I, II e VI, apresentaram um aumento na densidade mineral óssea absoluta (LIN *et al.*, 2013).

Estudos mostraram dosagens de MTO no seguimento do tratamento de osteoporose em mulheres pós menopausa, havendo uma queda de 52,4% do CTX três anos após o tratamento com alendronato, associando esses resultados com reduções em fraturas vertebrais, não-vertebrais e de quadril, com resultados semelhantes quando utilizados o risendronato, ibandronato e ácido zolendrônico (BANDEIRA *et al.*, 2014). De maneira análoga, um estudo em pacientes com MPS I, II e VI, submetidos a TRE, dosou os MTO antes e após a terapia, mostrando uma diferença mais significativa em marcadores de formação óssea (fosfatase alcalina óssea), podendo esta estar relacionada à maior especificidade deste marcador ou à um maior impacto da doença em osteoblastos do que em osteoclastos (A. *et al.*, 2014).

Desta forma, para a avaliação do risco de osteoporose nesses pacientes, além da densitometria, são essenciais uma anamnese e exame físico direcionados, contemplando os fatores de risco para perda de massa óssea e a investigação detalhada da ocorrência de quedas e fraturas. Associado a estes podemos também lançar mão dos marcadores de formação e reabsorção óssea (BIVER *et al.*, 2012).

5. METODOLOGIA

COLOCAR FINANCIAMENTO

5.1 Tipo de estudo:

Este foi um estudo de corte transversal observacional para o perfil osteometabólico de pacientes com MPS IVA.

5.2 População:

Incluiu pacientes com MPS IVA atendidos e acompanhados no Hospital Universitário Alcides Carneiro em Campina Grande, referência no estado em diagnóstico e tratamento de MPS. Por ser uma doença muito rara (1,9 - 4:100.000 nascimentos), não foi possível quantificar a amostra de pacientes. O N da amostra foi então definido pela soma dos casos já confirmados no HUAC, e os que foram diagnosticados no período da pesquisa, totalizando 23 pacientes, após aplicados os critérios de inclusão e exclusão o N final foi de 13 pacientes.

5.2.1 Critérios de inclusão:

Os critérios de inclusão foram: comprovação de MPS IVA, através da dosagem enzimática e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido em participar da pesquisa.

5.2.2 Critérios de exclusão:

Os Critérios de exclusão foram: a não confirmação enzimática do diagnóstico de MPS IVA, estar em tratamento com a enzima específica (elossulfase) e pacientes que recusaram participar do estudo.

5.3 Procedimentos e técnicas:

5.3.1 Aspectos éticos:

A assinatura do termo de consentimento livre (Anexo I) e esclarecido foi obtida de todos os pacientes e/ou pais ou responsáveis. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e pesquisa do HUAC (CAAE:45089615.3.0000.5182).(Anexo II)

5.3.2 Procedimentos:

Os pacientes selecionados foram submetidos a um questionário com dados gerais como: idade, sexo, idade do diagnóstico, capacidade de deambulação, necessidade de aparelhos para deambulação e avaliação da ingesta diária de cálcio. Aferição de medidas antropométricas para preenchimento de ficha clínica (Anexo III).

Avaliação da ingesta de cálcio: O Recordatório Alimentar de 24 horas foi escolhido como método para medir o consumo alimentar, pois é muito usado na avaliação dietética, especialmente quando o objetivo é analisar o consumo atual de alimentos. As informações foram fornecidas concomitantemente pelo responsável e pelos indivíduos pesquisados. Para calcular a quantidade estimada de cálcio na dieta foi utilizada a *Tabela Brasileira de Composição de Alimentos- TACO 4ª edição revisada e ampliada- UNICAMP, 2011*. Os valores de referência de ingestão adequada de cálcio foram os recomendados pelo *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride* do *Institute of Medicine, Food and Nutrition Board (US)* (Tabela 2).

Tabela 2- Recomendações de ingesta diária de cálcio por faixa etária.

Faixa etária (em anos)	Recomendação de ingesta diária (mg/ em 24 horas)
14-18	1300
19-30	1000
31-50	1000

(Fonte: adaptado de MEDICINE, 1998)

Avaliação da densidade mineral óssea e conteúdo mineral ósseo através da densitometria óssea de corpo inteiro e rádio distal. Foi realizada no aparelho da marca GE, modelo Lunar *Prodigy Advance*. Foi realizada a avaliação de corpo inteiro, devido à baixa estatura, no qual foi avaliado o conteúdo mineral ósseo – *Bone Mineral Content* (BMC) e a densidade mineral óssea - *Bone Mineral Density* (BMD) e o z-escore, devido à idade inferior à 50 anos. Para avaliação de osso

cortical, optou-se pela avaliação do rádio 33%, por não abranger área articular que é mais acometida por deformidade, em seu valor absoluto e Z-escore. Os valores de referências usados para o Z-escore foram maior que -1,5 normal, entre -1,5 e -2,4 osteopenia e menor que -2,4 osteoporose.

A avaliação do metabolismo ósseo foi realizada através de diferentes marcadores laboratoriais, a saber: CTX sérico, fosfatase alcalina, cálcio sérico, albumina, paratormônio intacto, vitamina D e calciúria urinária de 24h. Os marcadores sanguíneos foram obtidos através de coleta de amostra de sangue venoso periférico após jejum de oito horas e conservadas de acordo com o marcador. A calciúria de 24h foi obtida através da coleta de todo o volume urinário do paciente durante 24 horas. Quanto aos valores de referência e os métodos de análise das amostras utilizamos os descritos na tabela 3.

Tabela 3 Valores de Referência dos marcadores laboratoriais

Exame	Valor de referência	Método de análise
C-telopectídeo ¹	0,137 a 0,480 ng/mL	Ensaio eletroquimioluminométrico
Fosfatase Alcalina ²	65-300 U/L	Colorimétrico
Vitamina D	Normal: maior que 30,0 ng/mL Insuficiência: 20,0 – 29,9ng/mL Deficiência: menor que 20ng/mL	Imunoensaio Quimioluminescente
Paratormônio intacto	4-58 pg/mL	Quimioluminescência
Cálcio sérico ³	8,5-10,5 mg/dL	Colorimétrico
Albumina	3,5-4,4 g/dL	Colorimétrico
Calciúria de 24 horas ⁴	menor que 0,16mg/mL	Colorimétrico

(1)Valor de referência para adultos jovens, faixa etária de todos os pacientes de nossa amostra;

(2)Foi utilizada a fosfatase alcalina sérica total e não a óssea pois não tivemos acesso à fosfatase específica;

(3)Para os pacientes que apresentaram albumina abaixo do limite inferior da normalidade foi o usado o cálcio sérico corrigido, obtido a partir da fórmula: Cálcio corrigido (mg/dL) = cálcio sérico(mg/dL) + 0,8 x [4,0 – albumina sérica (mg/dL)];

(4)Devido ao baixo volume urinário apresentado pela maioria dos pacientes optou-se por usar o valor de referência de mg/100ml de urina.

5.3.3 Análise estatística:

A análise estatística foi feita de forma descritiva apresentando, números absolutos e relativos, médias \pm desvio padrão para variáveis contínuas e números e porcentagens para as variáveis nominais, pelo Excell for Windows 2007.

6.RESULTADOS:

A pesquisa obteve um N final de 13 pacientes sendo 7/13 do sexo masculino e 8/13 do sexo feminino. A média de idade foi 27,15 anos \pm 7,22 anos. O peso médio foi de 25,0 kg \pm 8,49 kg. A altura média foi de 101,76cm \pm 8,15cm. Os pacientes foram classificados em fenótipos leve moderado ou grave de acordo com a medida da altura, e todos se encaixaram com fenótipo grave, pois apresentaram alturas inferiores à 120cm. Até a finalização da pesquisa 5 pacientes do sexo feminino e 3 do sexo masculino ainda deambulavam, e nenhum havia sofrido fraturas (Tabela 4).

Tabela 4. Dados demográficos dos pacientes do estudo

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Peso (Kg)	Altura (cm)	IMC (Kg/m ²)	Fratura	Deambula
1	M	22	19,0	95	21,05	Não	Não
2	F	16	48,0	100	48,00	Não	Não
3	M	20	26,0	90	32,09	Não	Não
4	M	35	20,5	109	17,25	Não	Não
5	F	37	17,8	96	19,31	Não	Sim
6	M	32	21,5	106	19,13	Não	Não
7	M	31	32,2	110	26,6	Não	Sim
8	M	17	26,0	115	19,65	Não	Sim
9	M	29	20,0	92	23,62	Não	Não
10	F	19	16,0	110	13,22	Não	Não
11	F	28	20,0	90	24,0	Não	Sim
12	F	37	23,0	107	20,08	Não	Sim
13	F	30	35,0	103	32,99	Não	Não

Fonte: dados da pesquisa
F: feminino; M: masculino

Quanto aos exames laboratoriais de metabolismo ósseo: o CTX-sérico teve média de 0,600 ng/mL \pm 0,325 ng/mL, com 5 pacientes apresentando valores acima do limite superior da normalidade. A fosfatase alcalina teve valor médio de 189 U/L \pm 67,19 U/L, com apenas um paciente apresentando valor acima do limite superior da normalidade. O cálcio corrigido teve média de 9,82 mg/dL \pm 2,65 mg/dL, e apenas um paciente com valor acima do limite superior da normalidade. A Calciúria teve média de 21,5mg/100mL \pm 11,01, o representa que todos os pacientes apresentaram altos valores de calciúria. A média do PTH foi de 21,5 pg/mL \pm 10,42 pg/mL, com todos os pacientes se mantendo dentro da normalidade. A vitamina D obteve média

de 26,35 ng/mL \pm 10,42, com um paciente apresentando deficiência, e cinco insuficiência de tal vitamina. A ingestão média de cálcio em 24 horas dos pacientes foram todas abaixo da recomendada para a faixa etária dos pacientes, com média de 305,00 \pm 184,55 mg em 24h (tabela5)

Tabela 5 – Marcadores de metabolismo ósseo

Paciente	Sexo	CTX ¹ (ng/mL)	FA ² (U/L)	Cálcio Corrigido ³ (mg/dL)	Calciúria 24H ⁴ (mg/100mL)	PTH ⁵ (pg/mL)	Vit. D ⁶ (ng/mL)	Ingesta de cálcio (mg)
1	M	0,99	X*	10	7,9	24	20,4	68,95
2	F	1,13	X*	10,74	4,9	18	27,9	254,09
3	M	0,32	X*	10,3	10,6	19	9,3	623,43
4	M	0,378	168	10,2	4,8	28	44,8	27,3
5	F	0,678	191	9,5	25,6	50	25	174,07
6	M	0,393	207	9,5	13,8	20	20	207,63
7	M	0,411	258	10,1	6,2	31	X*	402,4
8	M	1,260	160	X*	6,6	20	22,9	602,92
9	M	0,407	343	10,1	9,8	18	36,4	231,32
10	F	0,549	79	9,1	X*	7	39,2	324,12
11	F	X*	147	9,8	19,4	X*	X*	466,55
12	F	0,442	182	9,2	4,2	6	31,2	377,09
13	F	0,243	155	9,3	X	17	12,8	205,2

Fonte: dados da pesquisa

(F): feminino; (M): masculino

(*)Resultados perdidos por erro laboratorial

(1) C-telopeptídeo - Valor de referência: adulto jovem(0,137 a 0,480 ng/mL)

(2) Fosfatase Alcalina – Valor de Referência Adulto (65-300 U/L)

(3) Cálcio Corrigido - Valor de Referência (8,5-10,5 mg/dL)

(4)Calciúria de 24 horas – Valor de Referência (menor que 0,16mg/mL)

(5) Paratormônio intacto – Valor de Referência (4-58 pg/mL)

(6)Vitamina D – Valor de Referência: Deficiência (menor que 20ng/mL); Insuficiência(20,0 – 29,9ng/mL); Normal (maior que 30,0 ng/mL)

(7)Ingesta de cálcio em 24 horas – Valor de Referência 14-18 anos (>1300mg/dia); 19-30 anos(>1000mg/dia) 31-50 anos(>1000mg/dia)

Densitometria óssea

Quanto aos padrões densitométricos analisamos os parâmetros de rádio 33% e de corpo inteiro. Em alguns pacientes não foram obtidos os valores determinados parâmetros densitométricos por dificuldade técnica de realização do exame diante a elevada deformidade óssea encontrada (figura 3). Levando em conta o Z-score do Rádio 33% o estudo obteve dados de 8 pacientes, uma vez que pelas deformidades ósseas houve dificuldade técnica no exame, a média obtida foi de $-3,28 \pm 0,72$, com 7 pacientes classificados como portadores de osteoporose e um com osteopenia. O BMD de Rádio 33% foi obtido de dez pacientes com média de $0,613 \pm 0,095 \text{ g/cm}^3$. Quanto aos parâmetros da densitometria de corpo inteiro obtivemos: média de BMD de $1,114 \pm 0,108 \text{ g/cm}^3$, BMC de $896,53 \pm 276,63 \text{ g}$, e Z-score de $1,03 \pm 1,71$, com todos pacientes se enquadrando dentro dos limites da normalidade. A relação entre idade e Z-score do rádio 33% foi diretamente proporcional, ou seja, quanto mais velho o paciente maior o Z-score e conseqüentemente maior a massa óssea. Entre a altura e o Z-score do rádio 33% houve também uma relação direta, quanto maior a estatura do paciente maior o z-score e menor o grau de comprometimento ósseo. (Gráficos 1 e 2)

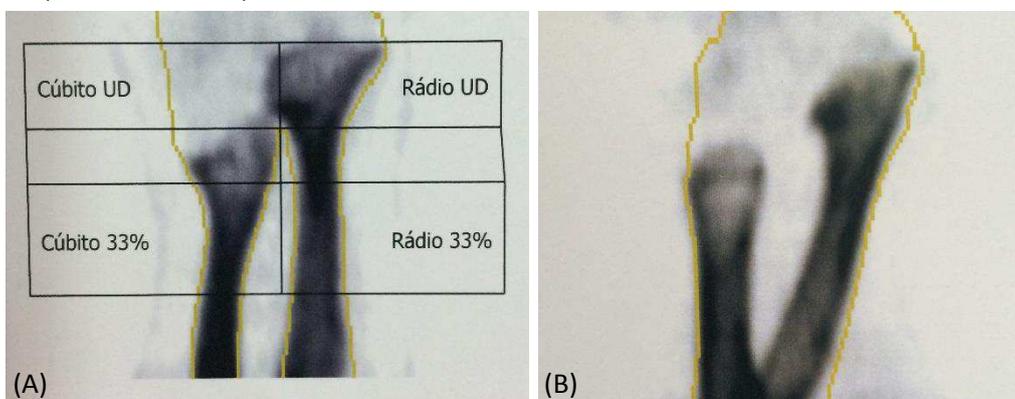


Figura 3- (A) Densitometria sem dificuldades técnicas (B) Densitometria de paciente com grave deformidade e perda óssea, dificultando a técnica de análise. Fonte: dados da pesquisa

Tabela 6 – Parâmetros densitométricos dos pacientes

Paciente	Sexo	BMD Rádio 33% ¹ (g/cm ³)	Z-score Rádio 33% ²	BMD corpo inteiro ³ (g/cm ³)	BMC corpo inteiro ⁴ (g)	Z-score corpo inteiro ⁵
1	M	0,504	-3,9	1,111	686	1,6
2	F	0,828	X*	1,339	1553,2	2,8
3	M	0,557	-4,4	1,094	809	1,3
4	M	0,602	-3,8	0,947	703	-1,1
5	F	0,654	-2,6	0,969	683	-0,2
6	M	0,645	-2,7	1,022	781	0,5
7	M	0,672	-2,4	1,041	957	0,4
8	M	X*	X*	1,112	1012,7	-0,6
9	M	X*	X*	1,113	658	1
10	F	0,506	X*	1,124	802	0
12	F	0,633	-2,9	1,411	1217	5,3
13	F	0,562	-3,6	1,091	X*	1,4

Fonte: dados da pesquisa

F: feminino; M: masculino

(*)Valores não obtidos por dificuldades técnicas do exame

(1)Densidade mineral óssea de rádio 33%

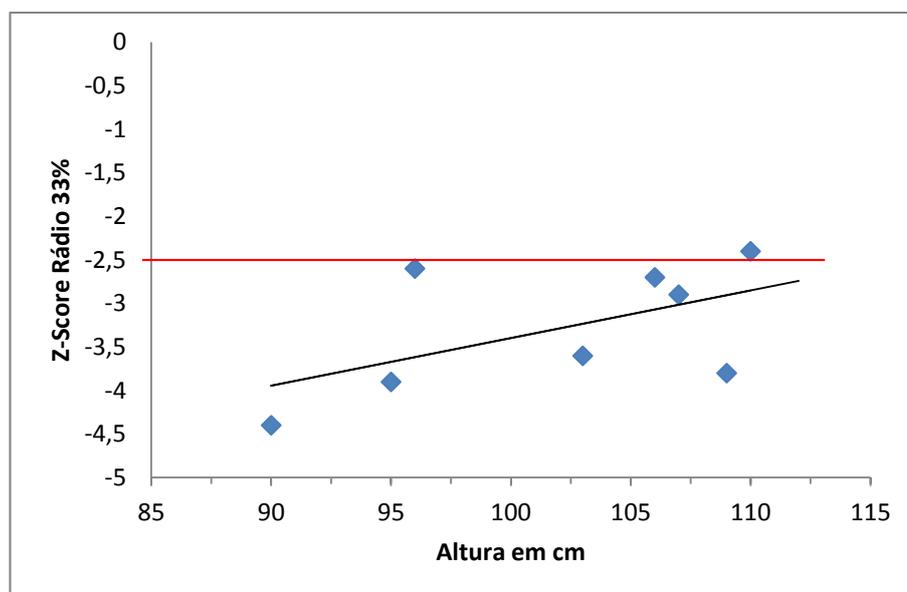
(2)Z-score Rádio33% - osteopenia (-2,4 a -1,5); osteoporose (menor que -2,4)

(3)Densidade mineral óssea de corpo inteiro

(4)Conteúdo mineral ósseo

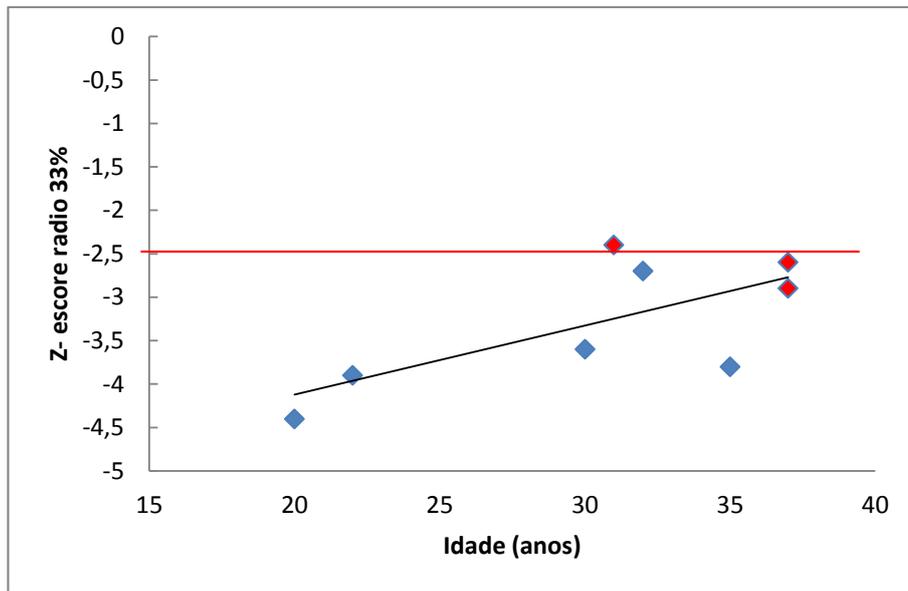
(5)Z-score corpo inteiro - osteopenia (-2,4 a -1,5); osteoporose (menor que -2,4)

Gráfico 1- Relação entre Z- escore e altura dos pacientes em centímetros



Fonte: Dados da pesquisa

Gráfico 2 – Relação entre Z escore do radio 33 e idade dos pacientes

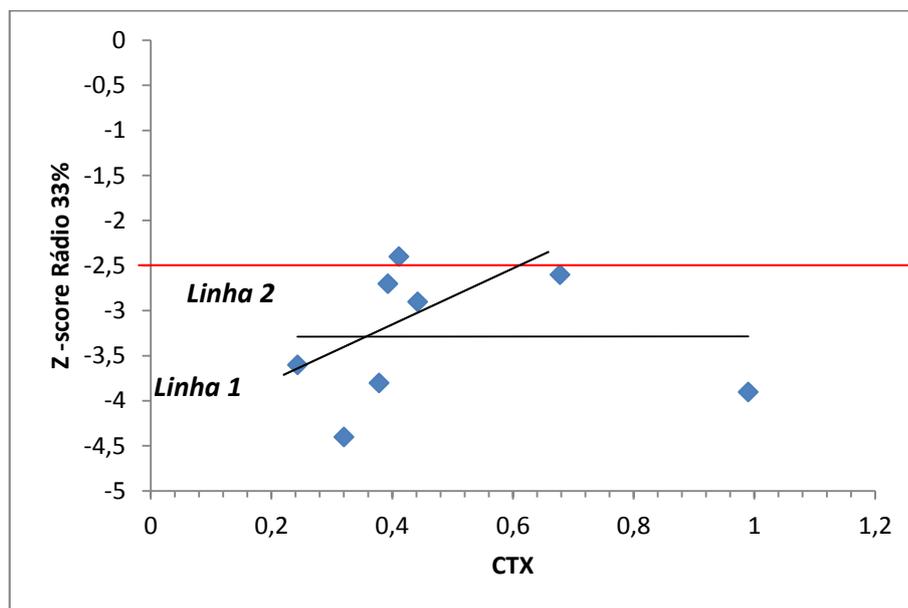


■ Pacientes que não deambulam

■ Pacientes que deambulam

Fonte: Dados da pesquisa

Gráfico 3 - Relação entre Z escore do radio 33 e CTX dos pacientes



Fonte: Dados da pesquisa

Linha 1: Tendência linear excluindo valor extremo de CTX;

Linha 2: Tendência linear incluído todos os valores;

DISCUSSÃO

Nosso estudo evidenciou uma alta prevalência de baixa massa óssea trabecular nos pacientes portadores de MPS IVA, 87,5% apresentaram z-escore para osteoporose (z escore $<-2,5$) e 12,5% apresentaram z-escore para osteopenia (z-escore entre -2,4 e -1,5). O que corrobora os estudos realizados com pacientes de diversos tipos de MPS (LIN ET AL, 2013; Polgreen *et al* 2014). Utilizamos o z-escore de rádio 33% (avaliação do osso cortical), pois a deformidade óssea da coluna dos pacientes dificulta a avaliação da coluna lombar (sítio preferível para a avaliação de osso trabecular), ainda assim dos 13 pacientes avaliados, 6 apresentaram deformidades importantes de rádio, o que não permitiu a avaliação por Z-escore destes pacientes.

Acredita-se que a predisposição para a osteoporose nesses pacientes deve-se a defeitos na formação óssea. Em estudos em modelos animais a placa de crescimento em MPS IVA foi caracterizada por distensão vacuolar, diferenciação defeituosa, organização caótica e matriz pobremente calcificada (DVORAK-EWELL *et al*, 2010). Além disso, em diferentes estudos os pacientes com MPS, apresentaram diferentes fatores comprovadamente de risco para osteoporose, como a baixa estatura, anormalidades de marcha, e redução da atividade física, baixos níveis de vitamina D e baixa ingestão de cálcio (SHAW, 2007; ZUSTIN, 2010; B. *et al.*, 2010).

Em nosso estudo, dos oito pacientes que foi possível calcular o z-escore do rádio 33%, 3/8 deambulavam e 5/8 não deambulavam, sendo a média do Z- escore nos pacientes que deambulavam de -2,61, enquanto a média nos que não deambulavam foi de -3,68, demonstrando uma baixa densidade óssea mais significativa naqueles pacientes que não deambulavam, confirmando o encontrado na literatura.

Quanto ao impacto da altura na perda óssea, nossos resultados mostraram que quanto mais grave a baixa estatura menor a densidade óssea, como podemos observar no gráfico 1, o que também corrobora com o encontrado em outros estudos, lembrando que nestes não foram avaliados pacientes apenas com MPS-IVA (LIN *et al.*, 2013; FUNG. *et al.*, 2010; POLGREEN *et a.* 2014)

Lin e col. em estudo realizado com 30 pacientes portadores de diferentes tipos de MPS encontrou uma relação diretamente proporcional entre a idade dos pacientes e o grau de perda óssea utilizando DXA de coluna lombar (para pacientes acima de 19 anos), isto é, quanto mais velhos os pacientes, mais baixa era a densidade mineral óssea. No entanto, em nosso estudo a relação se mostrou inversa, conforme podemos observar no gráfico 2, no qual quanto mais velhos os pacientes maior foi o Z- score de rádio 33, o que poderia ser justificado pelo fato dos pacientes mais velhos ainda deambularem (gráfico2)

Há poucos estudos avaliando os biomarcadores de remodelação óssea em pacientes com MPS. Em um estudo realizado por Stevenson e col. em 2014 com 39 pacientes com diferentes tipos de MPS comparados com pacientes-controle saudáveis, houve maior atividade dos marcadores tanto de reabsorção quanto e formação óssea nos pacientes com MPS quando comparados aos controles.

Em nosso estudo utilizamos a fosfatase alcalina sérica como marcador de formação óssea e o c-telopeptídeo X como marcador de remodelação. Um marcador de formação com maior sensibilidade seria a fosfatase alcalina óssea, no entanto esta não estava disponível. A fosfatase alcalina total foi acima do valor de referência em apenas um paciente, não demonstrando relação entre a quantidade de massa óssea e o seu valor. Já o CTX, marcador de reabsorção óssea foi acima do normal em 5 dos 13 pacientes avaliados (gráfico3). Tal achado corrobora com a importante perda óssea dos pacientes, pois encontramos uma maior reabsorção óssea. Outros fatores que podem também ter influencia na importante perda óssea dos pacientes é a baixa ingesta de cálcio encontrada em todos os pacientes e a deficiência de vitamina D, apesar de não termos encontrado uma relação entre a menor ingesta de cálcio e os níveis de vitamina D com a densidade óssea.

A despeito de um aparente aumento da reabsorção óssea, principalmente em osso cortical (radio), causas secundárias como hiperparatireoidismo puderam ser descartadas, já que todos os pacientes apresentaram níveis de PTH dentro da normalidade, além do cálcio sérico também dentro dos valores de referência. Entretanto, um fato curioso foi a elevada calciúria, comum a todos os pacientes do estudo, achado este que não foi relatado em estudos anteriores, mas que pode ser explicado pela diurese reduzida que todos apresentaram.

CONCLUSÃO

Na avaliação do perfil osteometabólico de pacientes com MPSIVA foram identificados:

- 1- Elevada prevalência de perda óssea trabecular nos pacientes portadores de MPS IVA, maioria com osteoporose, 87,5% dos pacientes
- 2- A perda de massa óssea, avaliada através do rádio 33%, foi menor nos pacientes que preservavam a capacidade de deambular
- 3- A perda de massa óssea foi maior nos pacientes com menor altura
- 4- A fosfatase alcalina sérica, como marcador de formação óssea não foi informativa, enquanto o c-telopeptídeo X mostrou-se um bom marcador de reabsorção óssea
- 5- A baixa ingestão de cálcio em todos os pacientes associada à deficiência de vitamina D poderia ter contribuído para a perda de massa óssea, mas não foi encontrada uma relação entre a menor ingestão de cálcio e níveis de vitamina D com o grau de diminuição da densidade mineral óssea.
- 6- O hiperparatireoidismo como eventual causa do aumento da reabsorção óssea foi eliminado pelos valores normais de PTH e cálcio.
- 7- A diminuição do volume urinário, presente universalmente na amostra estudada, impediu a aferição correta da calciúria de 24 horas.
- 8- A diminuição da diurese em pacientes com MPSIVA deve ser melhor investigada, pois não faz parte do quadro clínico clássico da MPSIVA.
- 9- A baixa densidade óssea foi paradoxalmente menos grave nos pacientes mais idosos. A preservação da capacidade de deambular nesses pacientes pode eventualmente ter contribuído para aquele resultado.
- 10- A deformidade óssea da coluna lombar, sítio preferível para a avaliação de osso trabecular foi um aspecto impeditivo da aferição de osso trabecular em todos os pacientes
- 11- Deformidades do rádio também presentes em alguns pacientes dificultaram a avaliação de perda de massa óssea.

12- Os achados deste estudo deverão servir de base para avaliação da resposta osteometabólica dos pacientes, quando sob tratamento de reposição enzimática

REFERÊNCIAS

BANDEIRA, Francisco et al. Bone markers and osteoporosis therapy. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [s.l.], v. 58, n. 5, p.504-513, 2014. FapUNIFESP (SciELO). DOI: 10.1590/0004-2730000003384

BIVER, Emmanuel et al. Bone turnover markers for osteoporotic status assessment? A systematic review of their diagnosis value at baseline in osteoporosis. **Joint Bone Spine**, [s.l.], v. 79, n. 1, p.20-25, jan. 2012. Elsevier BV. DOI: 10.1016/j.jbspin.2011.05.003. Disponível em: <<http://api.elsevier.com/content/article/PII:S1297319X11001242?httpAccept=text/xml>>.

BONJOUR, J. -ph. et al. Peak bone mass. **Osteoporosis Int**, [s.l.], v. 4, n. 1, p.7-13, jan. 1994. Springer Science + Business Media. DOI: 10.1007/bf01623429

BRANDÃO, Cynthia M. A. et al. Posições oficiais 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens). **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [s.l.], v. 53, n. 1, p.107-112, 2009. FapUNIFESP (SciELO). DOI: 10.1590/s0004-27302009000100016

CAMPOS, Lúcia M. A. et al. Osteoporse na infância e na adolescência. **J. Pediatr. (rio J.)**, [s.l.], v. 79, n. 6, p.481-488, 2003. FapUNIFESP (SciELO). DOI: 10.1590/s0021-75572003000600005.

CIMAZ, Rolando et al. Mucopolysaccharidoses. **Curr Rheumatol Rep**, [s.l.], v. 16, n. 1, p.1-9, 22 nov. 2013. Springer Science + Business Media. DOI: 10.1007/s11926-013-0389-0

CORMIER, Catherine; KOUMAKIS, Eugenie; SOUBERBIELLE, Jean-claude. Choosing the tool for osteoporosis risk prediction. **Current Opinion In Clinical Nutrition And Metabolic Care**, [s.l.], v. 18, n. 5, p.457-464, 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). DOI: 10.1097/mco.0000000000000210.

DRAKE, Matthew T.; CLARKE, Bart L.; LEWIECKI, E. Michael. The Pathophysiology and Treatment of Osteoporosis. **Clinical Therapeutics**, [s.l.], v. 37, n. 8, p.1837-1850, ago. 2015. Elsevier BV. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.06.006. Disponível em: <<http://api.elsevier.com/content/article/PII:S0149291815008607?httpAccept=text/xml>>

DVORAK-EWELL, Melita et al. Enzyme Replacement in a Human Model of Mucopolysaccharidosis IVA In Vitro and Its Biodistribution in the Cartilage of Wild Type Mice. **Plos One**, [s.l.], v. 5, n. 8, p.1-11, 16 ago. 2010. Public Library of Science (PLoS). DOI: 10.1371/journal.pone.0012194.

FUNG, Ellen B. et al. Bone density assessment in patients with mucopolysaccharidosis: A preliminary report from patients with MPS II and VI. **Journal Of Pediatric Rehabilitation Medicine: An Inderdisciplinary Approach**, [s.l.], v. 3, n. 1, p.13-23, 2010. IOS Press. DOI: 10.3233/PRM-2010-0105.

GRACITELLI, Mauro E.c. et al. Paratormônio e osteoporse: encontrando o fio da meada. Bases fisiológicas para utilização do PTH no tratamento da osteoporse. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [s.l.], v. 46, n. 3, p.215-220, 2002. FapUNIFESP (SciELO). DOI: 10.1590/s0004-27302002000300003

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11^a ed. Rio de Janeiro, Elsevier Ed., 2006.

HARMATZ, Paul et al. The Morquio A Clinical Assessment Program: Baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. **Molecular Genetics And Metabolism**, [s.l.], v. 109, n. 1, p.54-61, maio 2013. Elsevier BV. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.01.021. Disponível em: <http://api.elsevier.com/content/article/PII:S1096719213000437?httpAccept=text/xml>

HENDRIKSZ, C.j. et al. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. **Molecular Genetics And Metabolism**, [s.l.], v. 110, n. 1-2, p.54-64, set. 2013. Elsevier BV. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.04.002. Disponível em: <http://api.elsevier.com/content/article/PII:S109671921300111X?httpAccept=text/xml>

HENDRIKSZ, Christian 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. **Journal Of Inherited Metabolic Disease**, [s.l.], v. 37, n. 6, p.979-990, 9 maio 2014. Springer Science + Business Media. DOI: 10.1007/s10545-014-9715-6

HENDRIKSZ, Christian J. et al. International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. **Am. J. Med. Genet.**, [s.l.], v. 167, n. 1, p.11-25, 24 out. 2014. Wiley-Blackwell. DOI: 10.1002/ajmg.a.36833. Disponível em: <http://api.wiley.com/onlinelibrary/tdm/v1/articles/10.1002/ajmg.a.36833>

IÑIGUEZ-ARIZA, Nicole M.; CLARKE, Bart L.. Bone biology, signaling pathways, and therapeutic targets for osteoporosis. **Maturitas**, [s.l.], v. 82, n. 2, p.245-255, out. 2015. Elsevier BV. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.07.003. Disponível em: <http://api.elsevier.com/content/article/PII:S0378512215300104?httpAccept=text/xml>

KRAHENBÜHL, Tathiane et al. Fatores que influenciam a massa óssea de crianças e adolescentes saudáveis mensurada pelo ultrassom quantitativo de falanges: revisão sistemática. **Revista Paulista de Pediatria**, [s.l.], v. 32, n. 3, p.266-272, set. 2014. Elsevier BV. DOI: 10.1590/0103-0582201432319. Disponível em: <http://api.elsevier.com/content/article/PII:S0103058214700206?httpAccept=text/xml>

LEADLEY, Regina M et al. A systematic review of the prevalence of Morquio A syndrome: challenges for study reporting in rare diseases. **Orphanet Journal Of Rare Diseases**, [s.l.], v. 9, n. 1, p.1-17, 18 nov. 2014. Springer Science + Business Media. DOI: 10.1186/s13023-014-0173-x

LIN, Hsiang-yu et al. Assessment of bone mineral density by dual energy x-ray absorptiometry in patients with mucopolysaccharidoses. **Orphanet Journal Of Rare Diseases**, [s.l.], v. 8, n. 1, p.1-7, 2013. Springer Science + Business Media. DOI: 10.1186/1750-1172-8-71

MECHICA, José B.. Raquitismo e osteomalacia. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [s.l.], v. 43, n. 6, p.457-466, 1999. FapUNIFESP (SciELO). DOI: 10.1590/s0004-27301999000600012

MEDICINE, Institute of. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. **Food and Nutrition — Nutrition - Dietary Reference Intakes**. Washington (DC): National Academy Press; 1997

MORRONE, Amelia et al. Morquio A Syndrome-Associated Mutations: A Review of Alterations in the GALNS Gene and a New Locus-Specific Database. **Human Mutation**, [s.l.], p.1271-1279, set. 2014. Wiley-Blackwell. DOI: 10.1002/humu.22635. Disponível em: <http://api.wiley.com/onlinelibrary/tdm/v1/articles/10.1002/humu.22635>

NETTO, Osvaldo Sampaio; COUTINHO, Larissa de Oliveira Lima; SOUZA, Danielle Cristina de. Análise da nova classificação de laudos de densitometria óssea. **Radiologia Brasileira**, [s.l.], v. 40, n. 1, p.23-25, 2007. FapUNIFESP (SciELO). DOI: 10.1590/s0100-39842007000100007

PALMUCCI, Stefano et al. Imaging findings of mucopolysaccharidoses: a pictorial review. **Insights Into Imaging**, [s.l.], v. 4, n. 4, p.443-459, 5 maio 2013. Springer Science + Business Media. DOI: 10.1007/s13244-013-0246-8.

POLGREEN, Lynda E. et al. Low Bone Mineral Content and Challenges in Interpretation of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry in Children With Mucopolysaccharidosis Types I, II, and VI. **Journal Of Clinical Densitometry**, [s.l.], v. 17, n. 1, p.200-206, jan. 2014. Elsevier BV. DOI: 10.1016/j.jocd.2013.03.004. Disponível em: <http://api.elsevier.com/content/article/PII:S1094695013000413?httpAccept=text/xml>

RALPH, Lachman et al. Radiologic and neuroradiologic findings in the mucopolysaccharidoses. **Journal Of Pediatric Rehabilitation Medicine: An Inderdisciplinary Approach**, [s.l.], v. 3, n. 2, p.109-118, 2010. IOS Press. DOI: 10.3233/PRM-2010-0115

SARAIVA, Gabriela Luporini; LAZARETTI-CASTRO, Marise. Marcadores Bioquímicos da Remodelação Óssea na Prática Clínica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [s.l.], v. 46, n. 1, p.72-78, 2002. FapUNIFESP (SciELO). DOI: 10.1590/s0004-27302002000100010

SHAW, N J. Osteoporosis in paediatrics. **Archives Of Disease In Childhood - Education And Practice**, [s.l.], v. 92, n. 6, p.169-175, 1 dez. 2007. BMJ. DOI: 10.1136/adc.2006.105791.

SIMONARO, Calogera M et al. Joint and Bone Disease in Mucopolysaccharidoses VI and VII: Identification of New Therapeutic Targets and BioMarkers Using Animal Models. **Pediatr Res**, [s.l.], v. 57, n. 51, p.701-707, maio 2005. Nature Publishing Group. DOI: 10.1203/01.pdr.0000156510.96253.5a

STEVENSON, David A. et al. Biomarkers of bone remodeling in children with mucopolysaccharidosis types I, II, and VI. **Journal Of Pediatric Rehabilitation Medicine: An Inderdisciplinary Approach**, [s.l.], v. 7, n. 2, p.159-165, 2014. IOS Press. DOI: 10.3233/PRM-140285

VASIKARAN, S. et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference

standards. **Osteoporosis International**, [s.l.], v. 22, n. 2, p.391-420, 24 dez. 2010. Springer Science + Business Media. DOI: 10.1007/s00198-010-1501-1

VIEIRA, José Gilberto Henriques. Diagnóstico laboratorial e monitoramento das doenças osteometabólicas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [s.l.], v. 43, n. 2, p.75-82, 2007. FapUNIFESP (SciELO). DOI: 10.1590/s1676-24442007000200002.

VIEIRA, Taiane et al. Mucopolysaccharidoses in Brazil: What happens from birth to biochemical diagnosis?. **Am. J. Med. Genet.**, [s.l.], v. 146, n. 13, p.1741-1747, 1 jul. 2008. Wiley-Blackwell. DOI: 10.1002/ajmg.a.32320. Disponível em: <<http://api.wiley.com/onlinelibrary/tdm/v1/articles/10.1002/ajmg.a.32320>>

WHITE, K. K.. Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses. **Rheumatology**, [s.l.], v. 50, n. 5, p.26-33, 1 dez. 2011. Oxford University Press (OUP). DOI: 10.1093/rheumatology/ker393

ZUSTIN, Jozef. Morquio disease: The role of cartilage canals in the pathogenesis of chondrogenic dwarfism. **Medical Hypotheses**, [s.l.], v. 75, n. 6, p.642-644, dez. 2010. Elsevier BV. DOI: 10.1016/j.mehy.2010.08.006. Disponível em: <http://api.elsevier.com/content/article/PII:S0306987710003075?httpAccept=text/xml>

ANEXO I

Universidade Federal de Campina Grande

HUAC - Hospital Universitário Alcides Carneiro

TERMO DE ASSENTIMENTO

ESTUDO: AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DOS PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO IV A(SÍNDROME DE MORQUIO)

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Ms. Cátia Sueli de Souza Eufrazino, Hospital Universitário Alcides Carneiro, Campina Grande – PB.

Você está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa acima citado. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que estamos fazendo. Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir a qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você. Ao aceitar, você receberá uma segunda via deste documento.

Eu _____
_____ Residente

em: _____

Cidade: _____ Estado: ____ CEP: _____ Fone: (____) _____

_____ Email: _____ portador da Cédula de identidade, RG _____, inscrito no CPF/MF _____

nascido(a) em ____ / ____ / _____, abaixo assinado(a), concordo de livre e espontânea vontade em participar como voluntário(a) do estudo “AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DOS PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO IV A (SÍNDROME DE MORQUIO)”. Declaro que obtive todas as informações necessárias, bem como todos os eventuais esclarecimentos quanto às dúvidas por mim apresentadas.

Estou ciente que:

I) Justificativa: O estudo se faz necessário para que se possam avaliar a densidade mineral óssea dos pacientes com mucopolissacaridose tipo IV A, doença genética de curso progressivo. O estudo pretende identificar qual o padrão ósseo dos pacientes com Mucopolissacaridose tipo IV A acompanhados no Hospital Alcides Carneiro que corresponde a quase totalidade dos casos registrados na Paraíba;

II) Riscos e benefícios: Os procedimentos (exames clínicos e de imagem) aos quais serei submetido, já fazem parte da minha rotina de avaliação e não me oferecem riscos adicionais. Contudo, a punção venosa periférica para coleta de

exames laboratoriais pode ocasionar infiltração, dor local, hematoma, flebite, edema e celulite. Esses riscos serão minimizados através de técnicas corretas de assepsia, antisepsia e punção; equipe bem treinada e material adequado. Tratando-se de uma pesquisa com pacientes afetados por uma doença muito rara, pouco conhecida, mas prevalente na Paraíba, o melhor conhecimento sobre a doença deverá possibilitar uma abordagem médica mais adequada;

III) Tenho a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração neste estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação;

IV) A desistência não causará nenhum prejuízo à minha saúde ou bem estar físico. Não virá interferir no atendimento ou tratamento médico;

V) Os resultados obtidos durante este ensaio serão mantidos em sigilo, mas concordo que sejam divulgados em publicações científicas, desde que meus dados pessoais não sejam mencionados;

VI) Caso eu desejar, poderei pessoalmente tomar conhecimento dos resultados, ao final desta pesquisa.

Desejo conhecer os resultados desta pesquisa.

Não desejo conhecer os resultados desta pesquisa.

VII) Caso me sinta prejudicado (a) por participar desta pesquisa, poderei recorrer ao CEP/HUAC, do Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos do Hospital Universitário Alcides Carneiro, ao Conselho Regional de Medicina da Paraíba e a Delegacia Regional de Campina Grande. CEP/ HUAC - Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos. Rua: Dr. Carlos Chagas, s/n, São José. Campina Grande- PB. Telefone: (83) 2101-5545.

Campina Grande, de de 201_

Paciente / Responsável

.....

Testemunha 1 : _____

Nome / RG / Telefone

Testemunha 2 : _____

Nome / RG / Telefone

Responsável pelo Projeto: Cátia Sueli de Sousa Eufrazino

Telefone para contato:(83) 3088-1058/ (83)9963-5930

Universidade Federal de Campina Grande

HUAC - Hospital Universitário Alcides Carneiro

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESTUDO: AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DOS PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO IV A (SÍNDROME DE MORQUIO)

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Ms. Cátia Sueli de Souza Eufrazino, Serviço de Genética Médica, Hospital Universitário Alcides Carneiro, Campina Grande – PB.

Seu filho está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa acima citado. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que estamos fazendo, então leia atentamente e caso tenha dúvidas, vou esclarece-las (se não souber ler, fique tranquilo(a) que leio para você). Se concordar, o documento será assinado e só então daremos início a pesquisa. Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir a qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você, nem ao seu (sua) filho(a). Ao aceitar, você receberá uma segunda via deste documento.

Eu _____
_____ Residente

em: _____ Cidade: _____
_____ Estado: ____ CEP: _____ Fone: (____) _____

Email: _____ portador da Cédula de identidade, RG _____, inscrito no CPF/MF _____ nascido(a) em _____ / _____ / _____, abaixo assinado(a), concordo de livre e espontânea vontade meu(minha) filho(a) _____

_____ nascido(a) em ____/____/____, seja do estudo “AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DOS PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO IV A(SÍNDROME DE MORQUIO)”. Declaro que obtive todas as informações necessárias, bem como todos os eventuais esclarecimentos quanto às dúvidas por mim apresentadas.

Estou ciente que:

I) Justificativa: O estudo se faz necessário para que se possam avaliar a densidade mineral óssea dos pacientes com mucopolissacaridose tipo IV A, doença genética de curso progressivo. O estudo pretende identificar qual o padrão ósseo dos pacientes com Mucopolissacaridose tipo IV A **acompanhados no Hospital Alcides Carneiro que corresponde a quase totalidade dos casos registrados na Paraíba;**

II) **Riscos e Benefícios:** Os procedimentos (exames clínicos e de imagem) aos quais os pacientes serão submetidos, já fazem parte da rotina de avaliação e não oferecem riscos adicionais. Contudo, a punção venosa periférica para coleta de exames laboratoriais pode ocasionar infiltração, dor local, hematoma, flebite, edema e celulite. Esses riscos serão minimizados através de técnicas corretas de assepsia, antisepsia e punção; equipe bem treinada e material adequado. Tratando-se de uma pesquisa com pacientes afetados por uma doença muito rara, pouco conhecida, mas prevalente na Paraíba, o melhor conhecimento sobre a doença deverá possibilitar uma abordagem médica mais adequada;

III) **Tenho a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração neste estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação;**

IV) **A desistência não causará nenhum prejuízo à saúde ou bem estar físico do meu filho. Não virá interferir no atendimento ou tratamento médico;**

V) **Os resultados obtidos durante este ensaio serão mantidos em sigilo, mas concordo que sejam divulgados em publicações científicas, desde que meus dados pessoais não sejam mencionados;**

VI) **Caso eu desejar, poderei pessoalmente tomar conhecimento dos resultados, ao final desta pesquisa.**

Desejo conhecer os resultados desta pesquisa.

Não desejo conhecer os resultados desta pesquisa.

VII) **Caso me sinta prejudicado (a) por participar desta pesquisa, poderei recorrer ao CEP/HUAC, do Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos do Hospital Universitário Alcides Carneiro, ao Conselho Regional de Medicina da Paraíba e a Delegacia Regional de Campina Grande. CEP/ HUAC - Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos. Rua: Dr. Carlos Chagas, s/n, São José. Campina Grande- PB. Telefone: (83) 2101-5545.**

Campina Grande, de de 201_

Paciente / **Responsável**

.....

Testemunha 1 : _____

Nome / RG / Telefone

Testemunha 2 : _____

Nome / RG / Telefone

Responsável pelo Projeto: Cátia Sueli de Sousa Eufrazino

Telefone para contato: (83) 3088-1058 / (83) 9963-5930

ANEXO II

CARTA DE APROVAÇÃO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE IVA (SÍNDROME DE MÓRQUIO)

Pesquisador: CÁTIA SUELI DE SOUSA EUFRAZINO

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP:);

Versão: 4

CAAE: 45089615.3.0000.5182

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.305.473

Apresentação do Projeto:

As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças hereditárias de depósito lisossomal causadas por deficiências em enzimas que catalisam a degradação de glicosaminoglicanos, resultando em importante déficit de crescimento, deformidades esqueléticas, alterações na mobilidade articular, características faciais grosseiras e organomegalias. Pacientes com MPS tem um risco aumentado para mineralização óssea deficiente devido a má nutrição, baixa estatura, marcha anormal, e redução da atividade física causada pela dor, condição de saúde ou intolerância ao exercício. O objetivo deste projeto é analisar a massa óssea nos pacientes com MPS IVA através de densitometria e análise de marcadores de formação e reabsorção óssea, antes da introdução da terapia enzimática, após seis meses e um ano de terapia. Este será um estudo prospectivo observacional. Serão avaliados pacientes com MPS IVA atendidos e acompanhados no Hospital Universitário Alcides Carneiro em Campina Grande, referência no estado para diagnóstico e tratamento de MPS.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a densidade mineral óssea em pacientes com MPS IV A antes e após 1 ano de terapia

Endereço: Rua: Dr. Carlos Chagas, s/n
Bairro: São José **CEP:** 58.107-670
UF: PB **Município:** CAMPINA GRANDE
Telefone: (83)2101-5545 **Fax:** (83)2101-5523 **E-mail:** cep@huac.ufcg.edu.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE IVA (SÍNDROME DE MÓRQUIO)

Pesquisador: CÁTIA SUELI DE SOUSA EUFRAZINO

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 4

CAAE: 45089615.3.0000.5182

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.305.473

Apresentação do Projeto:

As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças hereditárias de depósito lisossomal causadas por deficiências em enzimas que catalisam a degradação de glicosaminoglicanos, resultando em importante déficit de crescimento, deformidades esqueléticas, alterações na mobilidade articular, características faciais grosseiras e organomegalias. Pacientes com MPS tem um risco aumentado para mineralização óssea deficiente devido a má nutrição, baixa estatura, marcha anormal, e redução da atividade física causada pela dor, condição de saúde ou intolerância ao exercício. O objetivo deste projeto é analisar a massa óssea nos pacientes com MPS IVA através de densitometria e análise de marcadores de formação e reabsorção óssea, antes da introdução da terapia enzimática, após seis meses e um ano de terapia. Este será um estudo prospectivo observacional. Serão avaliados pacientes com MPS IVA atendidos e acompanhados no Hospital Universitário Alcides Carneiro em Campina Grande, referência no estado para diagnóstico e tratamento de MPS.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a densidade mineral óssea em pacientes com MPS IV A antes e após 1 ano de terapia

Endereço: Rua: Dr. Carlos Chagas, s/n
Bairro: São José **CEP:** 58.107-670
UF: PB **Município:** CAMPINA GRANDE
Telefone: (83)2101-5545 **Fax:** (83)2101-5523 **E-mail:** cep@huac.ufcg.edu.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE IVA (SÍNDROME DE MÓRQUIO)

Pesquisador: CÁTIA SUELI DE SOUSA EUFRAZINO

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 4

CAAE: 45089615.3.0000.5182

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.305.473

Apresentação do Projeto:

As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças hereditárias de depósito lisossomal causadas por deficiências em enzimas que catalisam a degradação de glicosaminoglicanos, resultando em importante déficit de crescimento, deformidades esqueléticas, alterações na mobilidade articular, características faciais grosseiras e organomegalias. Pacientes com MPS tem um risco aumentado para mineralização óssea deficiente devido a má nutrição, baixa estatura, marcha anormal, e redução da atividade física causada pela dor, condição de saúde ou intolerância ao exercício. O objetivo deste projeto é analisar a massa óssea nos pacientes com MPS IVA através de densitometria e análise de marcadores de formação e reabsorção óssea, antes da introdução da terapia enzimática, após seis meses e um ano de terapia. Este será um estudo prospectivo observacional. Serão avaliados pacientes com MPS IVA atendidos e acompanhados no Hospital Universitário Alcides Carneiro em Campina Grande, referência no estado para diagnóstico e tratamento de MPS.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a densidade mineral óssea em pacientes com MPS IV A antes e após 1 ano de terapia

Endereço: Rua: Dr. Carlos Chagas, s/ n
Bairro: São José **CEP:** 58.107-670
UF: PB **Município:** CAMPINA GRANDE
Telefone: (83)2101-5545 **Fax:** (83)2101-5523 **E-mail:** cep@huac.ufcg.edu.br

Continuação do Parecer: 1.305.473

enzimática

Objetivo Secundário:

- Analisar turnover ósseo através de marcadores de reabsorção e formação óssea em pacientes antes e após 6 meses e 1 ano de terapia.
- Determinar prevalência de osteopenia e osteoporose nos pacientes antes da terapia e após 1 ano de terapia
- Avaliar medidas antropométricas antes e após terapia- Analisar Conteúdo mineral ósseo antes e após terapia-Avaliar ingestão de cálcio

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo pesquisadores:

A coleta de dados, exame físico e densitometria óssea não oferecem riscos significantes. Contudo, a punção venosa periférica para coleta de exames laboratoriais pode ocasionar infiltração, dor local, hematoma, flebite, edema e celulite. Esses riscos serão minimizados através de técnicas corretas de assepsia, antissepsia e punção; equipe bem treinada e material adequado.

Benefícios:

Tratando-se de uma pesquisa com pacientes afetados por uma doença muito rara, pouco conhecida, mas prevalente na Paraíba. O melhor conhecimento sobre a doença deverá possibilitar uma abordagem médica mais adequada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto é relevante e viável para ser executado

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Na apreciação deste projeto constatamos os seguintes documentos devidamente datados e assinados:

- Folha de rosto;
- Termo de autorização institucional
- Termo de compromisso dos pesquisadores
- Projeto completo
- Instrumentos de coleta de dados
- TCLE

Recomendações:

Não há recomendações

Endereço: Rua: Dr. Carlos Chagas, s/n
Bairro: São José CEP: 58.107-670
UF: PB Município: CAMPINA GRANDE
Telefone: (83)2101-5545 Fax: (83)2101-5523 E-mail: cep@huac.ufcg.edu.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
ALCIDES CARNEIRO /
UNIVERSIDADE FEDERAL DE



Continuação do Parecer: 1.305.473

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

A partir da análise da relatoria e com base na Resolução CNS N°466 de 12 de dezembro de 2012, o protocolo de pesquisa foi considerado APROVADO ad referendum

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_459064.pdf	28/10/2015 13:34:25		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Osteoporose_em_MPS.docx	28/10/2015 13:33:52	CÁTIA SUELI DE SOUSA EUFRAZINO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_TA_.docx	28/10/2015 13:29:15	CÁTIA SUELI DE SOUSA EUFRAZINO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaração CEP.pdf	14/05/2015 11:41:45		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaração setorial.jpg	14/05/2015 10:41:54		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaração institucional.jpg	14/05/2015 10:41:10		Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaração compromisso assinado.pdf	14/05/2015 10:34:31		Aceito
Folha de Rosto	folhadrosto020.jpg	10/03/2015 09:10:40		Aceito
Outros	RA 24H mps.docx	25/01/2015 17:33:02		Aceito
Outros	Ficha clinica mps.docx	25/01/2015 17:21:01		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua: Dr. Carlos Chagas, s/ n
Bairro: São José CEP: 58.107-670
UF: PB Município: CAMPINA GRANDE
Telefone: (83)2101-5545 Fax: (83)2101-5523 E-mail: cep@huac.ufcg.edu.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
ALCIDES CARNEIRO /
UNIVERSIDADE FEDERAL DE



Continuação do Parecer: 1.305.473

CAMPINA GRANDE, 03 de Novembro de 2015

Assinado por:
Januse Nogueira de Carvalho
(Coordenador)

Endereço: Rua: Dr. Carlos Chagas, s/ n
Bairro: São José **CEP:** 58.107-670
UF: PB **Município:** CAMPINA GRANDE
Telefone: (83)2101-5545 **Fax:** (83)2101-5523 **E-mail:** cep@huac.ufcg.edu.br

Página 04 de 04

ANEXO III

Universidade Federal de Campina Grande

HUAC - Hospital Universitário Alcides Carneiro

FICHA CLÍNICA

ESTUDO: AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DOS PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO IV A(SÍNDROME DE MORQUIO)

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Ms. Cátia Sueli de Souza Eufrazino, Hospital Universitário Alcides Carneiro, Campina Grande – PB.

ANAMNESE

1. IDENTIFICAÇÃO

NOME: _____

DATA DE NASCIMENTO: _____ IDADE: _____

NATURALIDADE: _____ PROCEDÊNCIA: _____

ESCOLARIDADE: _____ ESTADO CIVIL: _____

2. QUEIXA PRINCIPAL: _____

3. HDA: _____

4. OUTRAS QUEIXAS: _____

5. SINTOMAS GERAIS: _____

6. INTERROGATÓRIO SINTOMATOLÓGICO:

a. Aparelho cardiovascular: _____

b. Aparelho respiratório: _____

c. Aparelho genitourinário: _____

d. Aparelho gastrointestinal: _____

e. Aparelho osteomuscular: _____

7. ANTECEDENTES PESSOAIS FISIOLÓGICOS: _____

8. ANTECEDENTES PESSOAIS PATOLÓGICOS: _____

9. ANTECEDENTES FAMILIAIS: _____

10. HÁBITOS DE VIDA: _____

11. CONDIÇÕES DE VIDA E MORADIA: _____

EXAME FÍSICO

1. SINAIS VITAIS:

PA- _____ FC- _____ FR- _____ TEMPERATURA- _____

2. DADOS ANTROPOMÉTRICOS:

PESO= _____ ESTATURA= _____ COMPRIMENTO= _____

ALTURA SENTADO(a)= _____ IMC= _____ PC= _____ PT= _____

3. GERAL: _____

4. AUSCULTA CARDIOVASCULAR: _____

5. AUSCULTA PULMONAR: _____

6. ABDOME: _____

7. DISMORFOLOGIAS: _____

