

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA

GIULIANE DE SANTANA DANTAS

**CRESCIMENTO AO NASCIMENTO E NO PRIMEIRO SEMESTRE  
DE VIDA COMO SINAL PRECOCE DE MUCOPOLISSACARIDOSE**

Campina Grande - PB

Outubro/2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA

GIULIANE DE SANTANA DANTAS

**CRESCIMENTO AO NASCIMENTO E NO PRIMEIRO SEMESTRE  
DE VIDA COMO SINAL PRECOCE DE MUCOPOLISSACARIDOSE**

Trabalho de conclusão de curso apresentado atendendo ao requisito legal à obtenção do título de Médico pela Universidade Federal de Campina Grande – Curso de Graduação em Medicina.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Paula Frassinetti  
Vasconcelos de Medeiros

Campina Grande - PB

Outubro/2016

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

D192c

Dantas, Giuliane de Santana.

Crescimento ao nascimento e no primeiro semestre de vida como sinal precoce de Mucopolissacaridose / Giuliane de Santana Dantas. – Campina Grande, 2016.

55f.; qd.; 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, 2016.

Orientadora: Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros, Dra.

1.Crescimento. 2.Mucopolissacaridose. 3.Macroscopia. I.Título.

BSHUAC/CCBS/UFCG

CDU 616-056.7

GIULIANE DE SANTANA DANTAS

**CRESCIMENTO AO NASCIMENTO E NO PRIMEIRO SEMESTRE  
DE VIDA COMO SINAL PRECOCE DE  
MUCOPOLISSACARIDOSE**

Trabalho de conclusão de curso apresentado atendendo ao requisito legal à obtenção do título de Médico pela Universidade Federal de Campina Grande – Curso de Graduação em Medicina.

Orientadora: Profª Drª Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros

APROVADO EM: 25 / 10 / 2016

6

BANCA EXAMINADORA:

*Paula Fr. Vasconcelos de Medeiros*

**Prof. Dra Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros**

*Cátia Sueli de Sousa Eufrazino*

**Prof. Ms. Cátia Sueli de Sousa Eufrazino**

*Francisco Salomão de Medeiros*

**Prof. Ms. Francisco Salomão de Medeiros**

Campina Grande - PB

Outubro/2016

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, dono de toda sabedoria.

Aos pacientes e familiares, que contribuíram para a existência desse trabalho.

À professora doutora Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros, pela paciência, disponibilidade e incentivo de sempre.

Aos meus pais e demais familiares, pelo apoio e ausência compreendida.

A Renan Perycles Lemos de Figueiredo, pelo apoio incondicional, pela linda amizade e pela preocupação com a elaboração deste trabalho.

Aos amigos Thiago Oliveira, Diego Arley, Larissa Egypto e Claryssa Nascimento pela ajuda nos momentos de necessidade e aflição.

Aos professores Cátia Eufrazino e Gerson Bragagnoli, pela disponibilidade e pelo interesse em ajudar.

Aos funcionários Maria José, Lúcia Gurjão e José Alves pelo auxílio fundamental.

Ao Hospital Universitário Alcides Carneiro e à Universidade Federal de Campina Grande, pelo apoio institucional.

## LISTA DE ABREVIações

MPS: mucopolissacaridose

MPS I: mucopolissacaridose tipo I

MPS II: mucopolissacaridose tipo II

MPS III: mucopolissacaridose tipo III

MPS IV: mucopolissacaridose tipo IV

MPS VI: mucopolissacaridose tipo VI

MPS VII: mucopolissacaridose tipo VII

MPS IX: mucopolissacaridose tipo IX

GAG: Glicosaminoglicanos

GAGs: Glicosaminoglicanos

SH: Sulfato de Heparan

SD: Sulfato de Dermatan

SQ: Sulfato de Queratan

SNC: Sistema Nervoso Central

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*

g: Gramas

Kg: Quilogramas

Cm: Centímetros

CDC: *Center of Disease Control and Prevention*

CSC: Caderneta de Saúde da Criança

OMS: Organização Mundial de Saúde

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1: Tipos de mucopolissacaridose, deficiência enzimática e excreção urinária de glicosaminoglicanos.....	16
Tabela 1: Distribuição das 29 crianças segundo as características sexo e tipo de MPS.....	32
Tabela 2: Estatísticas do peso (g) e comprimento (cm) ao nascer.....	33
Tabela 3: Estatísticas do peso (g) e comprimento (cm) ao nascer por sexo.....	34
Tabela 4: Estatísticas do peso (g) ao nascer e a análise em relação aos dados da OMS segundo os tipos de MPS mais frequentes na amostra (IIIC, IVA e VI).....	35
Tabela 5: Estatísticas do comprimento (cm) ao nascimento e a análise em relação aos dados da OMS segundo os tipos de MPS mais frequentes (IIIC, IVA e VI).....	36
Tabela 6: Estatísticas do peso ao nascimento segundo o sexo e o tipo de MPS mais frequente (IIIC, IVA e VI).....	37
Tabela 7: Estatísticas do peso (g) segundo a avaliação até 6 meses de vida.....	38
Tabela 8: Estatísticas do comprimento (cm) segundo a avaliação até 6 meses de vida.....	39
Tabela 9: Estatísticas do peso (g) segundo a avaliação até 6 meses de idade por sexo.....	40
Tabela 10: Estatísticas do comprimento (cm) segundo a avaliação até meses de idade por sexo.....	43

## RESUMO

**Introdução:** As mucopolissacaridoses (MPS) são causadas pela deficiência de enzimas lisossômicas específicas que afetam o catabolismo de glicosaminoglicanos (GAGs), causando desordens metabólicas progressivas. Já foram identificados 11 defeitos enzimáticos que causam sete tipos diferentes de MPS. Indivíduos com MPS apresentam-se normais ao nascimento e, a partir de aproximadamente dois anos de idade, desenvolvem comprometimento progressivo de diversos órgãos e sistemas com alterações morfológicas e funcionais. O diagnóstico de MPS é em geral muito tardio em decorrência da raridade da doença e da heterogeneidade fenotípica. Na ausência de triagem neonatal para MPS, tem-se procurado sinais clínicos de manifestação mais precoce que possam apontar para o diagnóstico de MPS. Pesquisas envolvendo tipos específicos de MPS e com resultados conflitantes apontam que recém-nascidos e lactentes com MPS em geral apresentam peso e comprimento de nascimento superiores aos da população geral, embora a baixa estatura final seja comum às diversas MPS. **Objetivo:** Verificar se os dados antropométricos do nascimento até os primeiros 6 meses se diferenciam dos dados da população geral tomando por base os dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) **Material e Métodos:** análise descritiva retrospectiva de dados antropométricos do nascimento e dos primeiros 6 meses de vida de 32 pacientes distribuídos entre as MPS I, II, IIIC, IVA e VI acompanhados na Genética Médica do Hospital Universitário Alcides Carneiro e compará-los com os valores do P50 das tabelas antropométricas da OMS. Os dados antropométricos foram coletados da Caderneta de Saúde da Criança e dos prontuários de pacientes com MPS. Os dados foram analisados descritivamente e inferencialmente. **Resultados:** **1-Análise ao nascimento:** média de peso e comprimento são superiores ao da população geral, mas a diferença significativa foi para peso e sexo feminino. A média de peso dos pacientes com MPSIIIC foi inferior aos valores médios de referência e os com MPSIVA e VI foram superiores, com diferença significativa entre MPSIVA e VI com MPS IIIC. A média de comprimento nos três tipos de MPS mais frequentes na amostra foi mais elevada, mas sem diferenças significativas nem entre os valores de referência e nem entre os tipos de MPS. **2-Análise no primeiro semestre de vida:** média de peso e comprimento foram superiores à referência em todos os meses avaliados com diferença crescente e significativa. As



médias de peso do sexo masculino foram mais elevadas do que no sexo feminino, com diferença significativa na avaliação dos 4 meses. A análise comparativa entre tipos de MPS ficou prejudicada pela falta de homogeneidade de dados, mesmo nas MPS com maior número de pacientes. **Conclusão:** a análise conjunta dos dados antropométricos dos pacientes com MPS I, IIIC, IVA e VI ao nascimento e nos primeiros seis meses de vida são superiores aos valores das tabelas da OMS e, como tal, poderiam sugerir a hipótese diagnóstica de MPS.

Palavras-chave: Crescimento, mucopolisacaridoses, macrossomia

## ABSTRACT

**Background:** Mucopolysaccharidosis (MPS) are caused by the lack of specific lysosomal enzymes that affect glycosaminoglycans (GAGs) catabolism, resulting in progressive metabolic disorders. Eleven enzymatic defects have already been identified as the cause of seven distinct types of MPS. Individuals with MPS seem clinically normal at birth and about two years later, they develop progressive impairments of organs and systems, characterized by morphological and functional changes. MPS diagnosis is usually in late-onset due to the disease rarity and phenotypic heterogeneity. In the absence of newborn screening for MPS, early manifestation of clinical signs that may lead to MPS diagnosis has been sought out. Studies comprising specific types of MPS and exhibiting conflicting results indicate that newborns and infants with MPS usually present with higher weight and length at birth than general population, although reduced final height is common to many MPS. **Aim:** To verify whether anthropometric data from birth to the first 6 months contrast from general population, based on World Health Organization (WHO) data. **Methods:** A retrospective descriptive analysis of anthropometric outcomes from birth up to the first 6 months was carried out, encompassing 32 patients who presented with MPS I, II, IIIC, IVA or VI, followed up in Medical Genetics sector at the University Hospital Alcides Carneiro; a comparison between them and P50 values of anthropometric tables provided by WHO was performed. Anthropometric data were collected from the Child Health Handbook and medical records of patients with MPS, being descriptively and inferentially analyzed. **Results: 1-Analysis at birth:** average weight and length are higher than general population, however, a significant difference was found for weight and female gender. Average weight for patients with MPSIIIC was lower than average baseline values, whereas MPSIVA and VI exhibited higher values, with significant difference between MPSIVA and VI MPS IIIC. Mean length of the most frequent three types of MPS within the sample was high, but no significant differences were found between either reference values neither among the analyzed MPS types. **2-Analysis of the first semester of life:** average weight and length were higher than benchmark values over all assessed months, with a crescent and significant difference. Average weight of males was higher than females, with a significant difference in the fourth month assessment. The

comparative analysis among types of MPS was hampered due to a lack of data homogeneity, even in the most popular MPS. **Conclusion:** The analysis of anthropometric data of patients with MPS I, IIIC, IVA and VI at birth and throughout the first six months of life exhibited higher values than those presented by WHO, thus they might suggest the hypothesis of diagnosing MPS.

**KEYWORDS:** Growth, mucopolysaccharidosis, macrosomia

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
1.1 Objetivos.....	15
1.1.1 Objetivo geral .....	15
1.1.2 Objetivos específicos.....	15
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....	16
2.1 As Mucopolissacaridoses.....	16
2.1.1 Mucopolissacaridose tipo I.....	18
2.1.2 Mucopolissacaridose tipo II.....	20
2.1.3 Mucopolissacaridose tipo III.....	21
2.1.4 Mucopolissacaridose tipo IV .....	22
2.1.5 Mucopolissacaridose tipo VI .....	24
2.1.6 Mucopolissacaridose tipo VII .....	25
2.1.7 Mucopolissacaridose tipo IX .....	26
2.2 Crescimento nas mucopolissacaridoses .....	26
2.3 Diagnóstico das mucopolissacaridoses .....	27
2.3.1 Dificuldades no diagnóstico das mucopolissacaridoses .....	28
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	30
3.1 Desenho do estudo.....	30
3.2 População e locais do estudo.....	30
3.3 Aproximação da amostra .....	30
3.4 Critérios de inclusão .....	30
3.5 Critérios de exclusão .....	30
3.6 Tamanho amostral.....	30
3.7 Variáveis de análise.....	31
3.7.1 Peso .....	31
3.7.2 Comprimento .....	31
3.8 Descrição das variáveis de análise.....	31
3.8.1 Peso.....	31
3.8.2 Comprimento .....	31
3.9 Métodos estatísticos.....	31
4. RESULTADOS.....	33
4.1. Características das crianças pesquisadas .....	33
4.2 Resultados do peso e comprimento ao nascer.....	34

4.3. Resultados do peso e comprimento nos primeiros 6 meses de vida.....	38
5 DISCUSSÃO.....	45
5.1 Análise de peso e comprimento ao nascimento .....	45
5.2 Análise de peso e comprimento nos primeiros 6 meses de vida .....	48
6 CONCLUSÕES.....	51
6.1 Dados do nascimento:.....	51
6.2 Dados dos primeiros 6 meses de vida.....	52
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	53

## 1. INTRODUÇÃO

As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças genéticas raras, decorrentes de diferentes deficiências enzimáticas lisossômicas que levam ao acúmulo multissistêmico de carboidratos complexos conhecidos como mucopolissacarídeos ou glicosaminoglicanos (GAGs) (Morishita e Petty, 2011). Os sinais clínicos da doença em geral só se manifestam após os dois anos de idade, o que implica em retardo no tratamento ou mesmo morte precoce, e incluem baixa estatura, face grosseira, disfunção cárdio-respiratória e ósteo-articular, além de comprometimento da visão e audição (Neufeld e Muenzer, 2001).

Embora a triagem neonatal para doenças lisossômicas comece a ser uma realidade em alguns países (Choy *et al.*, 2015), é ainda incipiente em todo o mundo. Esse exame seria de grande validade para regiões do Brasil, como a Nordeste, onde a consanguinidade elevada implica em maior incidência de doenças autossômicas recessivas, como a maioria das doenças lisossômicas, a exemplo das MPS (Passos-Bueno *et al.*, 2014). Assim, impõe-se a necessidade de identificação de sinais precoces da doença que possam direcionar para a suspeita diagnóstica de MPS.

Nesse sentido, Rozdzyńska-Swiatkowska *et al.* (2016) em análise retrospectiva de dados antropométricos de nascimento em pacientes com MPS I, II e VI observou que a média de peso e comprimento ao nascer da população avaliada foi maior que a média da população geral, sem realizar correlação entre os parâmetros de nascimento, o tipo de mucopolissacaridose e a severidade do acometimento apresentado pelos pacientes no momento do estudo. Tais resultados não foram reproduzidos por outros pesquisadores (Tomatsu *et al.*, 2012).

Além disso, a observação dos dados antropométricos apenas ao nascimento é limitada por ser um dado isolado e por haver diversas causas que podem levar a um aumento de peso e comprimento ao nascimento (Stotland *et al.*, 2004). Sabe-se que velocidade de crescimento e peso nos pacientes com MPS diminui a partir do nascimento, mas de forma paulatina (Neufeld e Muenzer, 2001; Muenzer, 2004). Dessa forma, dados antropométricos no primeiro ano de vida, se somados à análise

de peso e comprimento ao nascimento, poderiam ser um sinal de alerta para a investigação da hipótese diagnóstica de MPS.

Com o objetivo de identificar diferenças dos dados antropométricos do nascimento até os seis primeiros meses de vida em pacientes com MPS em relação à população geral, foi realizada uma análise retrospectiva desses dados em pacientes com mucopolissacaridose tipo IVA, IIIC, VI, I e II assistidos no Hospital Universitário Alcides Carneiro / UFCG.

## **1.1 Objetivos**

### *1.1.1 Objetivo geral*

Avaliar o crescimento e peso de pacientes com mucopolissacaridose (MPS), tipos IVA, IIIC, VI, I e II nos primeiros seis meses de vida como possível sinal precoce da doença.

### *1.1.2 Objetivos específicos*

Comparar dados de peso e comprimento ao nascimento de pacientes com MPS com os mesmos dados de pacientes não afetados pela doença, utilizando como referencial as curvas da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2006-2007.

Comparar dados de peso e comprimento nos primeiros seis meses de vida de pacientes com MPS com dados antropométricos correspondentes das curvas da OMS de 2006-2007.

Verificar se há diferença dos resultados das análises acima descritas em função do tipo de MPS.

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 As Mucopolissacaridoses

Mucopolissacaridoses (MPS) são erros inatos do metabolismo causados por deficiência enzimática lisossomal que afeta o catabolismo dos glicosaminoglicanos (GAGs). Dentre as doenças de acúmulo lisossomal, a mucopolissacaridose se estabelece como a mais comum (Akella e Kadali, 2016).

Os glicosaminoglicanos, com exceção do ácido hialurônico, são resultado de degradação dos proteínoglicanos da matriz extracelular. Existem quatro tipos diferentes de produtos da degradação lisossomal de GAGs: sulfato de condroitin, sulfato de dermatan, sulfato de heparan e sulfato de queratan, a depender da molécula que foi catabolizada. A degradação de GAGs, anteriormente denominados mucopolissacarídeos, requer dez tipos diferentes de enzimas: quatro glicosidases, cinco sulfatases e uma transferase não hidrolítica; cuja estrutura, biossíntese, processamento e sequenciamento de DNA têm sido extensamente documentadas (Coutinho *et al.*, 2012).

Deficiências destas enzimas têm sido reportadas e resultam em sete diferentes tipos de MPS (Neufeld e Muenzer, 2001). Os GAGs não degradados, ou degradados parcialmente, sofrem depósito intra-lisossomal e são excretados em excesso na urina. O progressivo acúmulo dos GAGs em vários órgãos e tecidos dos pacientes afetados resulta em sinais e sintomas multissistêmicos (Giugliani, Federhen, Muñoz Rojas, Vieira, Artigalás, Lapagesse Pinto, *et al.*, 2010; Coutinho *et al.*, 2012).

O Quadro 1 discrimina os tipos de MPS e a deficiência enzimática e excreção urinária de glicosaminoglicanos correspondente.



Quadro 1 – Tipos de mucopolissacaridose, deficiência enzimática e excreção urinária de glicosaminoglicanos.

<b>Tipo</b>	<b>Epônimo</b>	<b>Deficiência Enzimática</b>	<b>GAGs excretados na urina</b>
<b>MPS I</b>	Hurler	Alfa-L-iduronidase	Sulfato de dermatan
	Hurler/Scheie		Sulfato de heparan
	Scheie		
<b>MPS II</b>	Hunter	Iduronato-L-sulfatase	Sulfato de dermatan
			Sulfato de heparan
<b>MPS III</b>	Sanfilippo A	Heparan N-sulfatase	Sulfato de heparan
	Sanfilippo B	Alfa-N-acetil-glicosaminidase	
	Sanfilippo C	aAcetil-cCoaA-alfa-glicosamina acetiltransferase	
	Sanfilippo D	N-acetil-glicosamina-6-sulfatase	
<b>MPS IV</b>	Morquio A	Galactose 6-sulfatase	Sulfato de queratan
	Morquio B	Beta-galactosidase	Sulfato de condroitin
<b>MPS VI</b>	Maroteaux-Lamy	N-acetil-galactosamina 4-sulfatase	Sulfato de heparan
<b>MPS VII</b>	Sly	Beta-Glicuronidase	Sulfato de dermatan
			Sulfato de condroitin
<b>MPS IX</b>	Natowicz	Hialuronidase	Ácido Hialurônico

(Neufeld e Muenzer, 2001)

As mucopolissacaridoses são doenças de caráter crônico, com diferentes velocidades de progressão dependendo do acometimento enzimático. Os sintomas típicos são hepatomegalia, esplenomegalia, macroglossia e disostose múltipla. Aparelho auditivo, visão, função cardiovascular e mobilidade articular podem ser afetados (Neufeld e Muenzer, 2001).

A maioria dos sintomas pode ser explicado pelo acúmulo anormal de substratos não degradados dentro dos lisossomos. O depósito continuado de GAGs intralisossomais resulta em aumento de tamanho dos lisossomos, que ocupam grande parte do citoplasma e podem prejudicar funções de outras organelas e deformar a estrutura celular, causando as organomegalias. As anormalidades cardíacas também podem ser explicadas por esse mecanismo: o acúmulo de GAGs modifica o formato das células cardíacas de fusiforme para arredondada, prejudicando sua função. A nível de córnea, glicosaminoglicanos não degradados causam reflexo e refração da luz, resultando em opacificação corneal (Coutinho *et al.*, 2012).

As Mucopolissacaridoses são de herança autossômica recessiva, exceto pela MPS II, cuja herança é ligada ao cromossomo X. Devido a essa particularidade, a MPS II afeta predominantemente o sexo masculino (Muenzer, 2004).

A incidência global das mucopolissacaridoses varia de 1,9 a 4,5 casos em 100.000 nascimentos afetando igualmente os sexos (Lachman *et al.*, 2010; Dhawale *et al.*, 2012). A frequência mundial é muito variável (Muenzer, 2004).

### 2.1.1 Mucopolissacaridose tipo I

A mucopolissacaridose tipo I (MPS I) é causada por uma deficiência ou funcionamento restrito da enzima alfa-L-iduronidase. Assim como a maioria das doenças lisossômicas, é de herança autossômica recessiva.

As manifestações clínicas mais comuns incluem características faciais, opacificação corneal, macroglossia, perda auditiva, afecções cardiorrespiratórias, hepatoesplenomegalia, hérnias umbilical e inguinal, disostose múltipla, limitação da

mobilidade articular e danos cognitivos. Ainda, o acúmulo de GAGs em ligamento paraespinhais aumenta o risco de acometimento da coluna cervical. Devido ao comprometimento de vários órgãos e tecidos, os pacientes diagnosticados com MPS I frequentemente precisam de intervenção cirúrgica para manejo de complicações (Neufeld e Muenzer, 2001).

A Mucopolissacaridose tipo I é comumente classificada em três síndromes clínicas: Hurler, Hurler-Scheie e Scheie. Devido à grande variabilidade e sobreposição de sintomas, é mais apropriado classificar esses pacientes em tendo forma atenuada ou severa (Giugliani, Federhen, Muñoz Rojas, Vieira, Artigalás, Lapagesse Pinto, *et al.*, 2010). Esses fenótipos clínicos são indistinguíveis do ponto de vista bioquímico por procedimentos diagnósticos de rotina pois todos cursam com as mesmas características: excreção urinária aumentada dos sulfatos de dermatan e heparan, atividade deficiente da enzima alfa-L-iduronidase e acúmulo de GAGs. A análise das mutações possibilita a classificação de alguns pacientes mas na maioria dos casos essa divisão é baseada no início e progressão da doença (Neufeld e Muenzer, 2001).

A forma severa ou síndrome de Hurler: é o espectro de acometimento mais acentuado, e caracteriza-se por déficit de desenvolvimento cognitivo, fascies grosseira, hepatoesplenomegalia, falência respiratória, valvopatias cardíacas, otite média recorrente, opacificação da córnea, manifestações musculoesqueléticas (rigidez articular) e disostose múltipla (Giugliani, Federhen, Muñoz Rojas, Vieira, Artigalás, Lapagesse Pinto, *et al.*, 2010). O lactente afetado é normal ao nascimento, podendo apresentar comprimento maior que a média no início da vida. Ocorre, entretanto, desaceleração do crescimento nos primeiros meses, e a altura máxima reportada foi de 110 centímetros. Geralmente, o diagnóstico é aventado entre 4 e 18 meses de idade (Neufeld e Muenzer, 2001). A maioria dos pacientes não submetidos a tratamento específico evolui para óbito na primeira década de vida (Giugliani, Federhen, Muñoz Rojas, Vieira, Artigalás, Lapagesse Pinto, *et al.*, 2010).

Na forma atenuada ou síndrome de Hurler-Scheie, o fenótipo se manifesta na infância, com progressão dos sintomas entre 3 e 8 anos, porém com menor

gravidade que a forma severa. A expectativa de vida é reduzida à segunda ou terceira década de vida devido a envolvimento cardíaco ou obstruções de vias respiratórias. Em geral, não há acometimento neurológico mas alguns pacientes podem apresentar dificuldades de aprendizado (Neufeld e Muenzer, 2001) (Giugliani, Federhen, Muñoz Rojas, Vieira, Artigalás, Lapagesse Pinto, *et al.*, 2010).

Na síndrome de Scheie, os sintomas ocorrem mais tardiamente e progridem de forma mais lenta. Pacientes apresentam intelecto preservado, estatura final normal e sobrevivem até a idade adulta (Neufeld e Muenzer, 2001).

### 2.1.2 Mucopolissacaridose tipo II

A mucopolissacaridose tipo II (MPS II) ou síndrome de Hunter é uma desordem lisossômica causada pela atividade enzimática deficiente da iduronidase-2-sulfatase, crucial à correta degradação dos glicosaminoglicanos sulfato de heparan e sulfato de dermatan (Coutinho *et al.*, 2012). É de caráter hereditário ligado ao cromossomo X e, como os pacientes afetados geralmente não se reproduzem, não são esperadas afetadas do sexo feminino. Contudo, há relatos de pacientes do sexo feminino acometidas (Neufeld e Muenzer, 2001) (Lin *et al.*, 2016). Assim como a MPS I, é uma doença crônica de curso progressivo.

Entre as manifestações clínicas é possível encontrar distúrbios do trato respiratório obstrutivos ou restritivos, maior frequência de infecções respiratórias recorrentes e apneia do sono, a qual é comum a outros tipos de MPS. Destacam-se nas desordens musculoesqueléticas: rigidez articular, displasia pélvica, deformidades em costelas e vértebras e disostose múltipla. Outras manifestações comumente apresentadas são hepatomegalia, associada ou não à esplenomegalia, hérnias umbilicais e inguinais, otites recorrentes, graus variados de perda auditiva, hirsutismo, anormalidades dentárias e gengivais como hipertrofia e hiperplasia e desordens oculares. O acometimento cardíaco é comum e geralmente observado aos cinco anos de idade, constituindo a principal causa de óbito nestes pacientes (Giugliani, Federhen, Muñoz Rojas, Vieira, Artigalás, Lapagesse Pinto, *et al.*, 2010).

Do ponto de vista neurológico, cerca de dois terços dos casos apresentam também manifestações neurológicas como retardo no desenvolvimento. Esses

achados indicam a presença da forma “neurológica” da doença. Os pacientes acometidos de forma mais severa apresentam também convulsões, sendo este sinal observado ocasionalmente no início do quadro neurodegenerativo, assim como hiperatividade e agressividade. A forma atenuada, ou “não-neurológica” tem pouco ou nenhum acometimento neurológico e evolui com inteligência preservada e maior expectativa de vida (Giugliani, Federhen, Muñoz Rojas, Vieira, Artigalás, Lapagesse Pinto, *et al.*, 2010). Nos pacientes que apresentam acometimento clínico intermediário, a classificação nestes grupos é difícil pois a enzima iduronidase-2-sulfatase é deficiente de forma semelhante nas duas formas, do ponto de vista laboratorial (Neufeld e Muenzer, 2001).

Alguns pacientes sobrevivem até a quinta ou sexta décadas de vida, mas a maior parte falece ainda na adolescência ou adultidade devido a desordens cardiorrespiratórias (Neufeld e Muenzer, 2001).

### *2.1.3 Mucopolissacaridose tipo III*

A mucopolissacaridose tipo III (MPS III) é formada por um grupo de desordens bioquimicamente diferentes e clinicamente semelhantes. Também conhecida como Síndrome de Sanfilippo, é classificada em quatro tipos, de acordo com a deficiência enzimática. A enzima heparan-N-sulfatase está deficiente no tipo A, Alfa-N-acetil-glicosaminidase no tipo B, aAcetil-cCoaA-alfa-glicosamina acetiltransferase no tipo C e N-acetil-glicosamina-6-sulfatase no tipo D, sendo as quatro enzimas necessárias à degradação do sulfato de heparan (Coutinho *et al.*, 2012). Há variabilidade fenotípica entre os pacientes acometidos, mas esta acontece em menor nível que outros tipos de MPS.

A MPS III é caracterizada por severa degeneração do sistema nervoso central e acometimento somático mais brando, sendo tal desproporcionalidade única entre as mucopolissacaridoses (Muenzer, 2004). O aparecimento de sinais clínicos ocorre entre dois e seis anos em crianças que apresentavam-se normais (Coutinho *et al.*, 2012).

Entre as alterações precoces podem ser incluídas comportamento agressivo, fáscties grosseira, atraso no desenvolvimento, hirsutismo, distúrbios do

sono e hepatoesplenomegalia discreta. O envolvimento osteolocomotor é mínimo, com disostose múltipla branda, rigidez articular pouco significativa e estatura normal pra idade. O desenvolvimento da fala é frequentemente afetado, com articulação de palavras dificultada assim como relato de perda auditiva e puberdade precoce (Neufeld e Muenzer, 2001).

Severa degeneração neurológica ocorre em muitos pacientes dos seis aos dez anos de idade, com rápida involução de habilidades sociais e adaptativas. São relatados demência, hiperatividade, comportamento destrutivo e agressividade física (Muenzer, 2004)(Neufeld e Muenzer, 2001) Os exames de imagem evidenciam degeneração cortical progressiva (Neufeld e Muenzer, 2001).

Há atraso no diagnóstico da síndrome de Sanfilippo devido ao lento acometimento somático e ao elevado número de testes urinários falso negativos. A distinção entre os quatro grupos clínicos de MPS III é dificultada pela heterogeneidade de acometimento em cada conjunto. Em geral, o tipo A é de acometimento mais severo e precoce, evolução sintomática e mais acelerada e expectativa de vida mais curta (Coutinho *et al.*, 2012), enquanto os pacientes do tipo B mantém-se funcionais até a terceira ou quarta década de vida. Os tipos C e D são considerados mais heterogêneos (Neufeld e Muenzer, 2001).

#### *2.1.4 Mucopolissacaridose tipo IV*

A mucopolissacaridose tipo IV (MPS IV) é causada por um defeito na degradação do GAG sulfato de queratan (SQ). São descritos dois defeitos enzimáticos que resultam na afecção: a deficiência de Galactose 6-sulfatase na MPS IVA e a deficiência de Beta-galactosidase na MPS IVB (Neufeld e Muenzer, 2001).

Também denominada Síndrome de Morquio, tem como características comuns a ambos os tipos o tronco curto, a baixa estatura, a opacificação corneal, desenvolvimento cognitivo normal e displasia esquelética espondiloepifisária, sendo esta distinta dos outros tipos de MPS (Coutinho *et al.*, 2012).

Assim como outros tipos de mucopolissacaridoses, os pacientes se apresentam normais ao nascimento. O crescimento no início da vida é normal, mas desacelera significativamente com a idade em ambos os gêneros, e pode cessar com sete ou oito anos. A estatura final pode ser relacionada à severidade do acometimento da doença (Montano *et al.*, 2008; Harmatz *et al.*, 2013).

Os sintomas e sinais mais precoces da doença são cifose, retardo do crescimento com tronco e pescoço curtos e geno valgo. As manifestações clínicas predominantes na Síndrome de Morquio são aquelas relacionadas às deformidades esqueléticas e suas consequências para o sistema nervoso central (SNC). Anormalidades esqueléticas típicas incluem: baixa estatura com tronco curto, platispondilia, hipoplasia do odontoide, cifose, lordose acentuada, escoliose, geno valgo, desvio ulnar do pulso, deformidade dos cotovelos e metacarpos, falanges curtas, deformidades epifisárias, osteoporose. As articulações tendem à hipermobilidade devido à frouxidão ligamentar, mas pode haver comprometimento da mobilidade de articulações maiores como joelhos e cotovelos (Neufeld e Muenzer, 2001).

A hipoplasia do odontoide é um achado clínico universal com graves consequências para os pacientes. A instabilidade causada pela hipoplasia e a frouxidão ligamentar típica da doença podem levar à luxação atlanto-axial. Mielopatias cervicais podem acometer precocemente os pacientes com a forma severa da doença (Neufeld e Muenzer, 2001).

Outras manifestações observadas são perda auditiva, hepatomegalia, obstruções de vias aéreas, lesões de valvas cardíacas, hipoplasia dentária com formação frequente de cáries, além de fásclies grosseira e prognatismo (Neufeld e Muenzer, 2001).

Inicialmente, foi considerado que a MPS IVB era um tipo mais brando da Síndrome de Morquio, dado que foi posteriormente contestado ao serem descritas desordens genéticas distintas e consequente defeito enzimático não comum. Ainda, foram observados casos de pacientes acometidos com MPS IVB e apresentando sintomatologia severa, assim como foi documentado fenótipo mais

brando em pacientes com MPS IVA. Acredita-se que cada subtipo da MPS IV haja um amplo espectro de manifestações e a gravidade não está arraigada à esta divisão (Harmatz *et al.*, 2013) (Neufeld e Muenzer, 2001).

### 2.1.5 Mucopolissacaridose tipo VI

A mucopolissacaridose tipo VI (MPS VI) é uma doença de herança autossômica recessiva causada por deficiência enzimática da N-acetilgalactosamina 4-sulfatase com consequente acúmulo do GAG sulfato de heparan (Giugliani, Federhen, Muñoz Rojas, Vieira, Artigalás, Lapagesse Pinto, *et al.*, 2010). Também denominada síndrome de Maroteaux-Lamy, foi reconhecida pioneiramente em 1963 por Maroteaux e colaboradores e caracterizada como “síndrome de Hurler (MPS I) de inteligência preservada” (Neufeld e Muenzer, 2001).

O desenvolvimento mental é geralmente preservado nos pacientes acometidos, embora limitações físicas e visuais impeçam melhor performance psicomotora e cognitiva. O comprometimento somático na forma severa da doença é semelhante ao encontrado na síndrome de Hurler. Ao nascimento, podem ser identificados perímetro cefálico aumentado e malformações torácicas. Hérnias umbilicais e inguinais são comuns. A velocidade de crescimento costuma ser normal nos primeiros anos de vida mas declina acentuadamente e para aos seis ou oito anos, com altura final bastante comprometida (Giugliani, Federhen, Muñoz Rojas, Vieira, Artigalás, Lapagesse Pinto, *et al.*, 2010). Encontra-se hepatomegalia em quase todos os pacientes a partir dos seis anos e esplenomegalia associada em metade dos casos. O acometimento cardíaco mais comum é a disfunção de valva mitral e aórtica devido à calcificação e estenose (Neufeld e Muenzer, 2001).

O envolvimento respiratório resulta de alterações extrínsecas e intrínsecas de vias aéreas: pescoço curto, epiglote elevada, hipoplasia mandibular e traqueobroncomalácia contribuem para problemas respiratórios. A hipoacusia é a manifestação otológica mais frequente, e está associada a distúrbios condutivos e neurossensoriais. Manifestações oculares incluem opacificação da córnea, glaucoma e pseudoglaucoma e papiledema com atrofia do nervo óptico (Giugliani, Federhen, Muñoz Rojas, Vieira, Artigalás, Lapagesse Pinto, *et al.*, 2010)



As manifestações esqueléticas associadas com a forma severa da doença são radiologicamente similares aos achados da síndrome de Hurler, ao exemplo da disostose múltipla. Outras características encontradas são macrocefalia, restrição de movimento articular em especial nas grandes articulações, displasia epifisária do fêmur proximal e deformidade de mãos em garra. Deformidades vertebrais e compressão do canal medular podem causar mielopatia nas formas brandas da MPS VI, sendo este um achado frequente (Neufeld e Muenzer, 2001).

A maioria dos pacientes acometidos vai a óbito na segunda ou terceira década de vida, com falência cardíaca, secundário a obstrução respiratória crônica como causa primária (Giugliani, Federhen, Muñoz Rojas, Vieira, Artigalás, Lapagesse Pinto, *et al.*, 2010).

#### *2.1.6 Mucopolissacaridose tipo VII*

A mucopolissacaridose tipo VII (MPS VII), ou síndrome de Sly, é caracterizada pela função deficiente da enzima beta-glicuronidase com o acúmulo dos glicosaminoglicanos sulfato de dermatan e sulfato de condroitin (Coutinho *et al.*, 2012).

Essa alteração foi reconhecida primeiramente em pacientes com fenótipo de MPS I, a síndrome de Hurler, ou MPS II. No primeiro caso identificado da doença, o paciente apresentava fascies grosseira, esterno protruso, hepatoesplenomegalia, hérnia umbilical, giba em coluna toracolombar, deformidades vertebrais, e retardo mental moderado. Aos oito anos de idade foi observada leve opacidade corneal. Regressão neurológica não ocorreu após quatro anos de idade. Ainda, exames radiográficos demonstraram disostose múltipla. Foi medida a atividade da beta-glicuronidase em fibroblastos que demonstrou valores menores que 2% se comparada ao controle. O pai e a mãe e alguns tios maternos do paciente apresentavam atividade enzimática intermediária. Desde a primeira descrição realizada, muitos pacientes foram identificados (Neufeld e Muenzer, 2001; Coutinho *et al.*, 2012).

As manifestações clínicas são variáveis, com fenótipos variando desde severa hidropsia fetal até formas mais brandas com sobrevida até adultidade.

Típicas manifestações incluem hepatomegalia, anormalidades esqueléticas, fascies grosseira e comprometimento mental e cognitivo variado (Neufeld e Muenzer, 2001; Coutinho *et al.*, 2012).

### 2.1.7 Mucopolissacaridose tipo IX

A mucopolissacaridose tipo IX (MPS IX) foi descrita em apenas uma paciente por Natowicz e col. (1996). A paciente tinha 14 anos e uma história médica progressiva normal, à exceção de episódios frequentes de otite média e uma questionável linfonodomegalia retirada cirurgicamente de seu pulso no primeiro ano de vida. Aos sete anos de idade, foram encontradas massas periarticulares associadas a dor e edema que desapareciam espontaneamente em cerca de três dias. Entre 8 e 14 anos de idade, apresentou declínio importante da velocidade de crescimento, algumas massas aumentaram e outras se desenvolveram (Natowicz *et al.*, 1996; Coutinho *et al.*, 2012).

A paciente apresentava também leve dismorfologia craniofacial, com ponte nasal achatada, úvula bífida, e fenda palatina submucosa. As articulações não demonstravam alterações e não havia escoliose, cifose, adenopatias ou organomegalias.

Não havia atividade plasmática da enzima hialuronidase. A atividade plasmática da hialuronidase no pai e na mãe da paciente era de 30% e 50%, respectivamente, e dois avós também tinham atividade enzimática intermediária. A descrição da deficiência enzimática na família é consistente com herança autossômica recessiva (Natowicz *et al.*, 1996).

## 2.2 Crescimento nas mucopolissacaridoses

As mucopolissacaridoses levam a uma profunda modificação nos mecanismos normais de crescimento e desenvolvimento e a baixa estatura é comumente observada em pacientes acometidos, provavelmente secundária a uma combinação de anormalidades estruturais, metabólicas e endócrinas (Rózdzyńska-Świątkowska *et al.*, 2015).

O mecanismo da privação do crescimento em diferentes tipos de MPS não foi completamente elucidado mas pode estar associado a defeitos na placa de crescimento que incluem: depósito de matriz diminuído com função osteoblástica deficiente, hipertrofia de condrócitos e crescimento desorganizado da placa de crescimento com o acúmulo de GAGs. Além disso, o depósito lisossômico de glicosaminoglicanos foi documentado na glândula pituitária, tireóide e tecido ovariano, o que pode prejudicar a produção de hormônios tireoidianos, sexuais e do crescimento, essenciais ao crescimento e desenvolvimento normais (Tomatsu *et al.*, 2012; Rózdżyńska-Świątkowska *et al.*, 2015).

No entanto, vale destacar que o padrão de crescimento das mucopolissacaridoses encontrado não é de baixa estatura desde os primeiros meses de vida. Um estudo realizado com japoneses diagnosticados com mucopolissacaridose tipo II (Patel *et al.*, 2014) aponta que o crescimento no início da vida dos pacientes da amostra é maior que a média da população. Outros estudos foram realizados nesse sentido e também apontam para crescimento maior que o da população geral no início da vida em outros tipos de mucopolissacaridoses (I, IVA e VI) (Montano *et al.*, 2008; Tomatsu *et al.*, 2012).

O crescimento é um marco fundamental dos pacientes com mucopolissacaridoses, mas não é conhecido se esse déficit no crescimento é “normal” para a população com mucopolissacaridose, ou se é secundário a outras condições que requerem tratamento. Na prática da Pediatria, déficit de crescimento é semelhante a saúde comprometida, mas essa avaliação não pode ser realizada com segurança nos pacientes com MPS. As curvas de crescimento desenvolvidas para população geral não podem ser usadas pelos pacientes com MPS (Montano *et al.*, 2008), todavia, curvas apropriadas à doença foram desenvolvidas apenas para MPS IVA (Montano *et al.*, 2008), e para MPS II (Patel *et al.*, 2014) não sendo uma realidade para os demais tipos de mucopolissacaridose.

### **2.3 Diagnóstico das mucopolissacaridoses**

Diante da suspeita clínica de uma mucopolissacaridose realiza-se primeiramente exames de urina (teste de agregação com metais pesados, teste de azul de toluidina ou dosagem urinária de GAGs), que podem fornecer um

diagnóstico presuntivo e direcionar a investigação. Os GAGs urinários estão quantitativamente elevados em praticamente todos os casos de MPS, mas não é capaz de definir o tipo de MPS nem de confirmar diagnóstico. Ainda, a ocorrência de níveis normais não permite descartar o diagnóstico em casos de forte suspeita diagnóstica (Neufeld e Muenzer, 2001; Choy *et al.*, 2015).

O diagnóstico das MPS deve ser confirmado, então, através de ensaio enzimático, documentando a atividade deficiente da enzima específica para cada tipo de MPS (Giugliani, Federhen, Muñoz Rojas, Vieira, Artigalás, Pinto, *et al.*, 2010).

A identificação do genótipo pode ser importante para prever o fenótipo, para possibilitar o aconselhamento genético na família e para auxiliar no diagnóstico pré-natal. (Giugliani, Federhen, Muñoz Rojas, Vieira, Artigalás, Pinto, *et al.*, 2010)

O diagnóstico pré-natal pode ser realizado por meio de análise enzimática de células isoladas do líquido amniótico ou biópsias de vilo coriônico e por estudo das mutações, métodos caros e indisponíveis em algumas regiões do mundo. Ele deve ser realizado na forte suspeita de que o feto tem mucopolissacaridose, ao observar se os pais são portadores ou parentes próximos tem o diagnóstico (Choy *et al.*; Neufeld e Muenzer, 2001; Choy *et al.*, 2015).

### *2.3.1 Dificuldades no diagnóstico das mucopolissacaridoses*

O atraso no diagnóstico de pacientes com mucopolissacaridose é um problema médico importante, pois implica em atraso no tratamento e mesmo morte. A dificuldade diagnóstica é explicada principalmente pela dificuldade ou mesmo falta de acesso a centros de referência para diagnóstico, pela ampla heterogeneidade fenotípica das diversas formas de MPS, o que pode induzir a diagnósticos equivocados, e pela ausência de uma característica específica ou patognomônica da doença.

Somado a isso, há o despreparo de alguns profissionais de saúde para o diagnóstico, o que é esperado em se tratando de doença mundialmente rara. Os especialistas aos quais são levados os pacientes com acometimento inicial de

algum órgão específico, como por exemplo, perda auditiva, disfunção cognitiva, problemas oftalmológicos, entre outros, geralmente identificam e tratam apenas o distúrbio apresentado, sem observar se há envolvimento de outros órgãos e sistemas no paciente (Choy *et al.*, 2015).

O diagnóstico tardio das MPS também pode ser atribuído à ausência ou escassez de sinais clínicos antes dos dois anos de idade. Nisto a triagem neonatal seria uma solução, mas essa triagem para doenças lisossômicas ainda é incipiente mesmo em países desenvolvidos. (Choy *et al.*, 2015).

### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1 Desenho do estudo**

Estudo observacional longitudinal retrospectivo.

#### **3.2 População e locais do estudo**

Pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de mucopolissacaridose acompanhados pelo serviço de Genética Médica do Hospital Universitário Alcides Carneiro.

Estudo realizado nas dependências do Hospital Universitário Alcides Carneiro – HUAC da Universidade Federal de Campina Grande- PB

#### **3.3 Aproximação da amostra**

Amostra de conveniência, com inclusão de todos os pacientes que apresentassem os critérios de inclusão.

#### **3.4 Critérios de inclusão**

Todos os pacientes com diagnóstico enzimático de MPS acompanhados pela Genética Médica do Hospital Universitário Alcides Carneiro que tenham dados antropométricos apenas do nascimento, ou dados antropométricos do nascimento e duas medidas antropométricas no primeiro semestre de vida

#### **3.5 Critérios de exclusão**

Foram excluídas as crianças com baixo peso, pela possível associação com prematuridade ou desnutrição intra-uterina.

#### **3.6 Tamanho amostral**

A amostra final foi constituída por 32 pacientes: 13 apresentaram dados antropométricos apenas do nascimento, 16 apresentaram dados antropométricos do nascimento associados a pelo menos dois dados antropométricos no primeiro semestre de vida, e 3 não possuíam dados antropométricos de nascimento, mas

apresentaram duas medidas de peso e comprimento nos primeiros seis meses de vida.

Entre os pacientes, 17 eram do sexo feminino e 15 do sexo masculino, distribuídos nos seguintes tipos de MPS: 04 MPS I, 01 MPS II, 06 MPS IIIC, 9 MPS IVA e 12 MPS VI.

### **3.7 Variáveis de análise**

#### *3.7.1 Peso*

#### *3.7.2 Comprimento*

### **3.8 Descrição das variáveis de análise**

*3.8.1 Peso: variável quantitativa contínua, medida em gramas.*

*3.8.2 Comprimento: variável quantitativa contínua, medida em centímetros*

### **3.9 Métodos estatísticos**

Os dados foram analisados descritivamente e inferencialmente. A análise descritiva foi através de frequências absolutas, percentuais para as variáveis categóricas, e para as variáveis numéricas, média, desvio padrão e mediana.

A análise inferencial foi através dos testes estatísticos: t-Student pareado ou Wilcoxon para dados pareados no estudo da comparação dos valores da amostra com os valores de referência da OMS, Kruskal-Wallis na comparação entre os tipos de MPS e t-Student para duas amostras independentes com variâncias iguais ou Mann-Whitney na comparação entre os sexos. No caso de diferenças significativas pelo teste de Kruskal-Wallis foram utilizados testes de comparações múltiplas do referido teste. Para avaliar a associação entre duas variáveis categóricas foi utilizado o teste Exato de Fisher desde que a condição para utilização do teste Qui-quadrado de Pearson não tenha sido satisfeita.

Ressalta-se que a escolha dos testes t-Student pareado e t-Student com variâncias iguais ocorreu nas situações em que os dados apresentavam

distribuição normal, com no mínimo 10 crianças em cada comparação e os testes de Wilcoxon, para dados pareados. Testes Kruskal-Wallis e Mann-Whitney nos casos da rejeição da normalidade ou amostras inferiores a 10 casos. A verificação da hipótese de normalidade dos dados foi através do teste de Shapiro-Wilk e a igualdade de variâncias pelo teste F de Levene. Para amostras inferiores a 5 crianças não foram aplicados testes estatísticos comparativos entre sexos ou entre os dados das crianças e os valores de referências da OMS.

A margem de erro utilizada nas decisões dos testes estatísticos foi de 5%. Os dados coletados de prontuários, de Cartão da Criança ou e de Caderneta de Saúde da Criança foram digitados na planilha EXCEL e o programa utilizado para obtenção dos cálculos estatísticos foi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) na versão 23.



## 4. RESULTADOS

### 4.1. Características das crianças pesquisadas

Das 32 crianças pesquisadas, pouco mais da metade (53,1%) eram do sexo feminino. Na Tabela 1 se apresenta a distribuição segundo o tipo MPS e o sexo; o tipo MPS VI foi o mais frequente, correspondente a 37,5% da amostra, seguidos dos tipos IVA (28,1%) e IIIC (18,8%) e os tipos I e II representaram 12,5% e 3,1% na amostra, respectivamente.

Tabela 1 – Distribuição das 29 crianças segundo as características sexo e tipo de MPS

Variável	N	%
<b>Grupo total</b>	32	100,0
<b>Tipo MPS</b>		
I	4	12,5
II	1	3,1
IIIC	6	18,8
IVA	9	28,1
VI	12	37,5
<b>Sexo</b>		
Masculino	15	46,9
Feminino	17	53,1

## 4.2 Resultados do peso e comprimento ao nascer

Nas Tabelas 2 a 6 se apresentam os resultados da análise de peso e comprimento ao nascimento.

Da Tabela 2 se destaca que: no grupo total das crianças, a média do peso ao nascer (3579,66 g) foi 331,38 g mais elevada do que os valores correspondentes das médias da OMS (valores-referência por sexo e idade), diferença esta que se mostrou significativa a 5,0% ( $p < 0,05$ ) para a margem de erro fixada (5,0%). A média do comprimento ao nascer foi 49,91 cm e esta medida foi 0,43 cm mais elevada do que os dados da OMS, entretanto a diferença não foi significativa ( $p > 0,05$ ). A variabilidade expressa através do desvio padrão se mostrou reduzida pois se encontrava inferior a 1/3 (33,3%) das médias correspondentes.

Tabela 2 – Estatísticas do peso (g) e comprimento (cm) ao nascer

Variável	n	Média	Desvio padrão	Mediana	Media	Valor de p
					Diferença valor – OMS	
<b>Peso (kg)</b>	29	3579,66	553,27	3600,00	331,38	$p^{(1)} = 0,003^*$
<b>Comprimento (cm)</b>	29	49,91	2,46	50,00	0,43	$p^{(2)} = 0,099$

(\*) Diferença significativa a 5%.

(1) Através do teste t-Student pareado.

(2) Através do teste de Wilcoxon para dados pareados.

Na análise das medidas por sexo verifica-se que as médias dos valores do peso e do comprimento ao nascer foram mais elevadas nos pacientes com MPS do que os valores correspondentes da tabela OMS, entretanto a única diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre as medidas e os valores da população de referência ocorreu na variável no peso do sexo feminino, conforme resultados apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 – Estatísticas do peso (g) e comprimento (cm) ao nascer por sexo

Variável	Sexo	N	Média	DP	Mediana	Media	Valor p
						Diferença valor – OMS	
<b>Peso (kg)</b>	Masculino	14	3602,14	670,04	3565,00	302,14	$p^{(1)} = 0,115$
	Feminino	15	3558,67	440,85	3600,00	358,67	$p^{(1)} = 0,007^*$
<b>Valor de p</b>			<b><math>p^{(3)} = 0,837</math></b>				
<b>Comprimento (cm)</b>	Masculino	14	49,90	2,91	50,50	0,06	$p^{(2)} = 0,529$
	Feminino	15	49,87	2,07	50,00	0,77	$p^{(2)} = 0,081$
<b>Valor de p</b>			<b><math>p^{(4)} = 0,719</math></b>				

Nas Tabelas 4 e 5 se apresentam os dados de peso e comprimento ao nascer, segundo os três tipos MPS mais frequentes, MPS IIIC, IVA e VI.

Da Tabela 4 se denota que a média de peso foi 23,33 g menor do que os valores médios de referência da OMS nos pacientes com MPS IIIC no entanto foi mais elevada nos pacientes com MPS IVA(669,38 ) e tipo VI (385,45 g), do que os valores de referência. A única diferença significativa ocorreu na MPS tipo IVA.

A média e a mediana do peso ao nascimento foram correspondentemente mais elevadas no tipo IVA (média de 3919,38 g e mediana de 3915,00 g) e mais baixas no tipo no tipo IIIC (média de 3243,33 g e mediana igual a 3330,00 g), com diferença significativa ( $p < 0,05$ ). Nos testes de comparações múltiplas se comprova diferença significativa entre tipos IIIC e cada um dos outros dois tipos.

Tabela 4 – Estatísticas do peso (g) ao nascer e a análise em relação aos dados da OMS segundo os tipos de MPS mais frequentes na amostra (IIIC, IVA e VI)

Tipo	n	Média	Desvio padrão	Mediana	Media	Valor de p
					Diferença valor – OMS	
IIIC	6	3243,33 <sup>(A)</sup>	353,93	3330,00	-23,33	p <sup>(1)</sup> = 0,938
IVA	8	3919,38 <sup>(B)</sup>	574,09	3915,00	669,38	p <sup>(1)</sup> = 0,023*
VI	11	3612,73 <sup>(B)</sup>	540,89	3700,00	385,45	p <sup>(1)</sup> = 0,052
<b>Valor de p</b>		<b>p<sup>(2)</sup> = ,041*</b>				

(\*) Diferença significativa a 5%.

(1) Através do teste de Wilcoxon para dados pareados.

(2) Através do teste de Kruskal-Wallis.

Embora as médias de comprimento das crianças tenham se mostrado mais elevadas do que os valores de referência para cada tipo (Tabela 5) com valores que oscilaram de 0,37 a 0,75, não foram comprovadas diferenças significativas nem entre os valores de referência e nem entres os tipos ( $p > 0,05$ ).

Tabela 5 – Estatísticas do comprimento (cm) ao nascimento e a análise em relação aos dados da OMS segundo os tipos de MPS mais frequentes (IIIC, IVA e VI)

Tipo	n	Média	Desvio padrão	Mediana	Media	Valor de p
					Diferença valor – OMS	
IIIC	6	50,00	1,55	40,50	0,37	$p^{(1)} = 0,906$
IVA	8	50,25	3,06	51,00	0,75	$p^{(1)} = 0,367$
VI	11	50,05	2,67	51,00	0,73	$p^{(1)} = 0,187$
<b>Valor de p</b>	<b><math>p^{(2)} = 0,623</math></b>					

(\*) Diferença significativa a 5%.

(1) Através do teste de Wilcoxon para dados pareados.

(2) Através do teste de Kruskal-Wallis.

Na Tabela 6 as crianças com MPS foram agrupadas conforme o peso ao nascer, independente da idade gestacional, entre as que tinham valor superior a 4000 g (macrossômicas) e as com até 4000 g e estes resultados foram analisados por sexo e tipo de MPS. Desta tabela se destaca que: apenas 5 (17,2%) das 29 crianças com MPS tiveram peso de nascimento superior a 4000 g, sendo 4/14 do sexo masculino e 1/15 do sexo feminino. Quanto ao tipo de MPS, nenhum dos 6 recém-nascidos do tipo IIIC teve peso superior a 4000 g; 3/8 recém-nascidos do tipo IVA e 2/11 recém-nascidos do tipo VI foram macrossômicos. Não foram registradas associações significativas entre o peso categorizado com sexo e nem com o tipo ( $p > 0,05$ ).

Tabela 6 – Estatísticas do peso ao nascimento segundo o sexo e o tipo de MPS mais frequente (IIIC, IVA e VI)

Variável	Peso ao nascer						
	Superior a 4000 g		Até 4000 g		Total		
	n	%	n	%	n	%	
<b>Sexo</b>							$p^{(1)} = 0,169$
Masculino	4	28,1	10	71,4	14	100,0	
Feminino	1	6,7	14	93,3	15	100,0	
<b>Grupo total</b>	<b>5</b>	<b>17,2</b>	<b>24</b>	<b>82,8</b>	<b>29</b>		
<b>Tipo MPS</b>							$p^{(1)} = 0,309$
IIIC	-	-	6	100,0	6	100,0	
IVA	3	37,5	5	62,5	8	100,0	
VI	2	18,2	9	81,8	11	100,0	
<b>Grupo total</b>	<b>5</b>	<b>20,0</b>	<b>20</b>	<b>80,0</b>	<b>25</b>	<b>100,0</b>	

(1) Através do teste Exato de Fisher.

#### 4.3. Resultados do peso e comprimento nos primeiros 6 meses de vida

A Tabela 7 demonstra que em qualquer um dos meses a média de peso foi superior aos valores de referência da OMS, sendo que as diferenças médias do peso aumentaram com a idade dos pacientes (as médias do peso e da diferença foram 4971,00 g e 651,00 g com um mês e foram 9131,67 g e 1531,67 com 6 meses, respectivamente) e as diferenças entre os valores foram significativas ( $p > 0,05$ ) em cada um dos 6 meses. Os valores das medianas do peso também aumentaram com a avaliação (de 5000 g com 1 mês para 8420 g com 6 meses). A variabilidade foi reduzida desde que em cálculos auxiliares se observa que os valores dos desvios padrão foram inferiores a 1/5 das médias correspondentes.

Tabela 7 – Estatísticas do peso (g) segundo a avaliação até 6 meses de vida

Avaliação	N	Média	Desvio Padrão	Mediana	Media	
					Diferença valor – OMS	Valor de p
Ao nascer	29	3579,66	553,27	3600,00	331,38	$p^{(1)} = 0,003^*$
1 mês	15	4971,00	857,75	5000,00	651,00	$p^{(1)} = 0,008^*$
2 meses	14	6030,00	873,14	5950,00	751,43	$p^{(1)} = 0,004^*$
3 meses	13	6926,54	1063,26	6495,00	941,92	$p^{(1)} = 0,004^*$
4 meses	14	7793,57	1159,43	7450,00	1136,43	$p^{(2)} < 0,001^*$
5 meses	14	8488,57	1176,32	8035,00	1331,43	$p^{(2)} < 0,001^*$
6 meses	12	9131,67	1519,75	8420,00	1531,67	$p^{(2)} < 0,001^*$

(\*) Diferença significativa a 5%.

(1) Através do teste t-Student pareado.

(2) Através do teste de Wilcoxon para dados pareados.

Da Tabela 8 podemos verificar que as médias e medianas do comprimento das crianças aumentaram com o tempo de avaliação de 1 a 6 meses; em todas as avaliações as médias foram superiores aos valores de referências (médias das diferenças positivas) e em todas elas com diferenças significativas ( $p < 0,05$ ) do mês 1 ao mês 6. A variabilidade foi reduzida (valores do desvio padrão inferiores a 1/5 das médias correspondentes).

Tabela 8 – Estatísticas do comprimento (cm) segundo a avaliação até 6 meses de vida

Avaliação	N	Média	Desvio padrão	Mediana	Media diferença valor - OMS	Valor de p
1 mês	13	56,23	3,32	56,00	2,15	$p^{(1)} = 0,028^*$
2 meses	14	61,64	2,58	61,50	4,08	$p^{(1)} < 0,001^*$
3 meses	13	63,35	3,16	64,00	3,12	$p^{(1)} = 0,002$
4 meses	14	67,41	2,52	67,25	4,54	$p^{(1)} < 0,001^*$
5 meses	14	68,32	4,22	68,00	3,51	$p^{(1)} = 0,004^*$
6 meses	10	71,02	2,57	70,60	4,37	$p^{(2)} = 0,002^*$

(\*) Diferença significativa a 5%.

(1) Através do teste t-Student pareado.

(2) Através do teste de Wilcoxon para dados pareados.

Da Tabela 09 se destaca que as médias de peso do sexo masculino nas avaliações de 1 a 6 meses foram correspondentemente mais elevadas do que no sexo feminino, entretanto a única diferença entre os sexos foi registrada na avaliação com 4 meses; as médias de peso obtidas das crianças foram correspondentemente mais elevadas do que as medidas de referência da OMS, sendo observadas diferenças significativas com 2 meses no sexo feminino, com 4 e com 5 meses em ambos os sexos e com 6 meses no sexo masculino.



Tabela 09 – Estatísticas do peso (g) segundo a avaliação até 6 meses de idade por sexo.

Avaliação	Sexo	N	Média	DP	Mediana	Media diferença valor - OMS	Valor p
1 mês	Masculino	6	5305,83	979,99	5225,00	805,83	$p^{(1)} = 0,156$
	Feminino	9	4747,76	739,71	5000,00	547,78	$p^{(1)} = 0,055$
<b>Valor de p</b>			<b><math>p^{(2)} = 0,408</math></b>				
2 meses	Masculino	5	6480,00	1231,65	6000,00	880,00	$p^{(1)} = 0,313$
	Feminino	9	5780,00	532,45	5900,00	680,00	$p^{(1)} = 0,012^*$
<b>Valor de p</b>			<b><math>p^{(2)} = 0,837</math></b>				
Avaliação	Sexo	N	Média	DP	Mediana	Media diferença valor - OMS	Valor p
3 meses	Masculino	4	7720,00	1471,48	7625,00	1320,00	**
	Feminino	9	6673,89	655,06	6450,00	773,89	$p^{(1)} = 0,004^*$
4 meses	Masculino	6	8473,33	1459,75	8050,00	1473,33	$p^{(1)} = 0,031^*$
	Feminino	8	7283,75	530,42	7125,00	883,75	$p^{(1)} = 0,008^*$
<b>Valor de p</b>			<b><math>p^{(2)} = 0,028^*</math></b>				

5 meses	Masculino	6	9085,00	1518,02	8530,00	1585,00	$p^{(1)} = 0,031^*$
	Feminino	8	8041,25	624,65	7865,00	1141,25	$p^{(1)} = 0,008^*$
<b>Valor de p</b>			<b><math>p^{(2)} = 0,071</math></b>				
6 meses	Masculino	6	9763,33	1964,02	9475,00	1863,33	$p^{(1)} = 0,063$
	Feminino	6	8500,00	515,98	8400,00	1200,00	$p^{(1)} = 0,031^*$
<b>Valor de p</b>			<b><math>p^{(2)} = 0,336</math></b>				

(\*) Diferença significativa a 5%.

(\*\*) Não foi determinado devido ao tamanho da amostra ser inferior a 5 crianças.

(1) Através do teste t-Student de Wilcoxon para dados pareados.

(2) Através do teste de Mann-Whitney.

As médias de comprimento foram correspondentemente mais elevadas no sexo masculino do que feminino nas avaliações de 1 a 6 meses, entretanto sem diferenças significativas. Diferenças entre a média do peso das crianças e os valores de referência foram registradas: com 2 meses no sexo feminino e com 3 meses em ambos os sexos (Tabela 10).

Tabela 10 – Estatísticas do comprimento (cm) segundo a avaliação até meses de idade por sexo

Avaliação	Sexo	n	Média	DP	Mediana	Media diferença valor - OMS	Valor p
1 mês	Masculino	5	58,20	2,86	58,00	3,50	$p^{(1)} = 0,063$
	Feminino	8	55,00	3,12	54,50	1,30	$p^{(1)} = 0,383$
			$p^{(2)} = 0,118$				
2 meses	Masculino	5	62,40	2,30	62,00	4,00	$p^{(1)} = 0,063$
	Feminino	9	61,22	2,76	61,00	4,12	$p^{(1)} = 0,004^*$
			$p^{(2)} = 0,537$				
3 meses	Masculino	4	65,75	2,22	65,00	4,55	**
	Feminino	9	62,28	2,99	63,00	2,48	$p^{(1)} = 0,035^*$
4 meses	Masculino	6	68,75	2,84	67,50	4,85	$p^{(1)} = 0,031^*$
	Feminino	8	66,41	1,82	66,50	4,31	$p^{(1)} = 0,008^*$
			$p^{(2)} = 0,181$				
5 meses	Masculino	6	70,75	3,90	70,50	4,85	$p^{(1)} = 0,063$

	Feminino	8	66,50	3,66	67,50	2,50	$p^{(1)} =$ 0,188
			$p^{(2)} =$ 0,085				
6 meses	Masculino	5	72,44	2,66	72,00	4,84	$p^{(1)} =$ 0,063
	Feminino	5	69,60	1,67	70,00	3,90	$p^{(1)} =$ 0,063
			$p^{(2)} =$ 0,056				

(\*) Diferença significativa a 5%.

(\*\*) Não foi determinado devido ao tamanho da amostra ser inferior a 5 crianças.

(1) Através do teste t-Student de Wilcoxon para dados pareados.

(2) Através do teste de Mann-Whitney.

## 5 DISCUSSÃO

O número e tipos de MPS inclusos no presente estudo é um reflexo do perfil dos pacientes com MPS de toda a Paraíba, considerando que o Hospital Universitário Alcides Carneiro tornou-se no Estado o centro de referência para diagnóstico e tratamento dessas doenças. Tipo de MPS rara, como a IIIC, em número de 6 pacientes foram pela primeira vez inclusos em uma pesquisa sobre crescimento. Há apenas um estudo sobre crescimento exclusivamente com pacientes brasileiros, mas apenas o tipo de MPS II (Tomatsu *et al.*, 2012) foi avaliado. Dados de pacientes brasileiros com IVA fizeram parte de estudos internacionais.

Um estudo na Polônia com 25 pacientes MPS II, subtipo que cursa com aumento dos GAGs sulfato de heparan e sulfato de dermatan, do sexo masculino de seis meses a 27 anos concluiu que existem duas fases de crescimento na doença: 1) progressiva, durante os primeiros três anos, na qual os pacientes crescem em velocidade maior que a população geral; e 2) patológica, do final do terceiro ano de vida até as últimas medidas obtidas, em que existe redução considerável da velocidade de crescimento (Rozdzyńska *et al.*, 2011).

### 5.1 Análise de peso e comprimento ao nascimento

Na verificação de frequência de macrossomia, de acordo com o Colégio Americano de Obstetrícia (Esakoff *et al.*, 2009), o peso de nascimento superior a 4kg, independente da idade gestacional, foi encontrado no presente estudo apenas em 5/29 (17,24%) recém-nascidos nessa categoria, sendo 4/14 do sexo masculino e 1/15 do sexo feminino. Quanto ao tipo de MPS, nenhum dos 6 recém-nascidos do tipo IIIC teve peso superior a 4000g, o que é um dado relevante considerando que se trata do primeiro estudo de frequência de macrossomia envolvendo este tipo de MPS. Foi observada macrossomia em 3/8 pacientes MPS do tipo IVA e em 2/11 do tipo VI. Não foram registradas associações significativas entre o peso categorizado com sexo e nem com o tipo de MPS ( $p > 0,05$ ). Em um estudo envolvendo pacientes com MPS I, II e VI sobre frequência de macrossomia foi encontrado um valor superior (30%) ao do presente estudo, com destaque para uma frequência mais elevada nos pacientes com MPS VI. O sexo masculino, mais

associado à macrosomia no nosso estudo, não pode ser comparado com o referido estudo, por ausência desse dado. (Rózdżyńska-Świątkowska *et al.*, 2015)

A média do peso dos 29 pacientes com MPS ao nascimento foi mais elevada do que os valores correspondentes às médias da tabela OMS (valores-referência por sexo e idade), diferença esta que se mostrou significativa ( $p < 0,05$ ).

Tomatsu e col. (2012) afirma em seu estudo que comparando-se os registros de peso ao nascer da população com MPS IV e a população geral, foi observado que os primeiros apresentavam peso maior ao nascimento.

A média do comprimento ao nascer dos pacientes com MPS também foi mais elevada do que os dados da OMS, entretanto a diferença não foi significativa ( $p > 0,05$ ). Esta constatação pode expressar a realidade, mas também pode representar a imprecisão de medidas de comprimentos aferidas em berçários brasileiros por pessoas não treinadas, com tendência a subestimar a medida, em decorrência da dificuldade de posicionamento correto do recém-nascido. O mesmo não se pode dizer do peso, cujo instrumento de aferição é menos susceptível a erro técnico humano.

Outros autores, em estudo envolvendo 77 pacientes brasileiros com MPS tipo II observaram que a média de comprimento e peso ao nascer não apresentou diferenças se comparada à média de recém nascidos saudáveis, porém, 25% dos pacientes observados estavam acima do percentil noventa (3.750 gramas) e 7,8% pesaram mais do que 4.300 gramas (Tomatsu *et al.*, 2012). Possivelmente, o tipo de MPS estudada, tipo II, pouco representada em nossa amostra, possa explicar a diferença dos resultados. No entanto, no mesmo estudo, também com dados de pacientes MPS II, mas japoneses, se concluiu que a média de peso de nascimento foi maior que a apresentada pela população japonesa saudável, além de observar que mais de 40% dos pacientes estavam acima do percentil 90 (3510 gramas) em comparação com a população japonesa saudável.

Na verificação de eventual diferença por sexo de médias de comprimento e peso ao nascimento em relação aos dados por sexo/idade do P50 da OMS, verificou-se que as médias dos valores foram mais elevadas nos pacientes com

MPS em ambos os sexos, entretanto a diferença significativa ( $p < 0,05$ ) foi verificada apenas para peso e nos recém-nascidos do sexo feminino. Este achado não está compatível com um estudo em que os pacientes do sexo masculino, mas com MPS II, tipo pouco representativo em nossa amostra, tiveram tamanho igual ou maior que a população geral no início da vida (Rózdzyńska-Świątkowska *et al.*, 2015)

Na análise por tipos de MPS mais frequentes na amostra, isto é, tipo IIIC, IVA e VI, se verificou que nos pacientes MPS IIIC a média de peso ao nascimento foi inferior aos valores médios de referência da OMS, enquanto que a média foi mais elevada nos pacientes com MPS IVA e com MPS VI, mas ocorreu diferença significativa apenas na MPS tipo IVA. Na comparação entre os três tipos de MPS, o peso ao nascimento foi correspondentemente mais elevado no tipo IVA, e mais baixa no tipo no tipo IIIC, com diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre o tipo IIIC e cada um dos outros dois tipos. Tentou-se explicar a fisiopatologia do maior peso/comprimento na fase inicial da vida nos pacientes com MPS através da ação do heparan sulfato na promoção do crescimento, um glicosaminoglicano(GAG) que se acumula nos pacientes com MPS I, II, IIIC, mas não no tipo VI e IVA em que se acumulam respectivamente o GAG dermatan e keratan. Merece destaque para a incongruência da explicação fisiopatológica envolvendo o heparan e os resultados do presente estudo em relação à MPSIVA, em que foi encontrada uma diferença significativa no aumento de peso ao nascimento em relação as demais MPS. Segundo os autores, o sulfato de heparan (HS), agindo como um correceptor, liga-se a várias proteínas, incluindo fatores de crescimento e, dessa forma, pode estimular a placa de crescimento e favorecer o aumento do esqueleto axial nos pacientes com MPS em estágios mais precoces (Bishop *et al.*, 2007; Rózdzyńska-Świątkowska *et al.*, 2015; Rozdzynska-Swiatkowska *et al.*, 2016). Essa suposição não elucida a fisiopatologia da redução da velocidade de crescimento que ocorre posteriormente e leva a uma estatura final muito baixa.

As médias de comprimento dos recém-nascidos foram mais elevadas do que os valores de referência para os três tipos de MPS, mas não foram comprovadas diferenças significativas nem entre os valores de referência e nem entre os tipos ( $p > 0,05$ ).

## 5.2 Análise de peso e comprimento nos primeiros 6 meses de vida

Nos primeiros 6 meses de vida a média de peso foi superior aos valores de referência da OMS, sendo que as diferenças médias do peso aumentaram com a idade dos pacientes e tiveram valores significativas ( $p > 0,05$ ) em cada um dos 6 meses avaliados. Os valores das medianas do peso também aumentaram com a idade.

As médias de peso nos pacientes do sexo masculino nas avaliações de 1 a 6 meses foram correspondentemente mais elevadas do que no sexo feminino, entretanto a única diferença significativa entre os sexos foi registrada na avaliação com 4 meses.

Foram observadas diferenças significativas de peso na idade de 2 meses no sexo feminino, e idades de 4 e 5 meses em ambos os sexos e com 6 meses no sexo masculino

As médias e medianas do comprimento das crianças com MPS de 1-6 meses aumentaram com o avanço da idade; em todas as avaliações as médias foram superiores aos valores de referências (médias das diferenças positivas) e em todas elas com diferenças significativas ( $p < 0,05$ ) do mês 1 ao mês 6.

Dados sobre o padrão de crescimento das mucopolissacaridoses são escassos e não existem estudos comparando o padrão de crescimento entre os diferentes tipos de MPS. Nesse sentido, Rózdzyńska-Świątkowska *et al.* (2015) realizou estudo comparando o padrão de crescimento nas MPS I e II em meninos. Observou que em pacientes da amostra de ambos os tipos, o comprimento ao nascer foi estatisticamente maior que a média da população e o crescimento dos pacientes nos primeiros anos de vida esteve sempre entre o escore Z 0 e +2, o que seria equivalente a estar acima do percentil 50 até os 24 meses de vida com padrão de crescimento similar ao da população geral. (Rózdzyńska-Świątkowska *et al.*, 2015)

Patel *et al.* (2014) recrutou pacientes **qts** com MPS II a fim de construir uma curva de crescimento utilizando dados de peso, estatura, idade e fenótipo clínico



e, posteriormente, a curva elaborada foi comparada com a utilizada pela população saudável. Com relação à estatura, foi observado que a curva do percentil 50 dos pacientes com MPS II esteve acima da curva do percentil 50 do controle até três anos de idade.. Em se tratando das medidas de peso, foi verificado que no fim do primeiro mês de vida, 97% dos pacientes com MPS II possuíam peso maior que a média do controle. Foi verificado que 75% dos pacientes apresentou dados antropométricos de nascimento de valor semelhante ou maior que média a população saudável. O estudo concluiu que os pacientes com MPS II apresentam crescimento maior que a população geral durante o primeiro ano de vida (Patel *et al.*, 2014).

Em estudo para confecção de curvas de crescimento específicas para pacientes com MPS IVA (Montano *et al.*, 2008), foi descrito que os dados antropométricos de nascimento dos pacientes estavam acima da média da população controle saudável (curvas do *Center of Disease Control and Prevention*). Este achado está de acordo com o presente estudo em que se destacou a MPSIVA quanto ao peso de nascimento. Ainda no estudo de Montano et al(2008) até o segundo ano de vida, a curva de comprimento por idade dos pacientes com MPS IVA apresentou percentil 50 semelhante ao percentil 50 da população controle, o que não está de acordo com o presente estudo em que foram encontrados valores de peso e comprimento significativamente mais elevados no primeiro semestre de vida do que a população tomada com referência.

A aferição do comprimento como parte da avaliação pediátrica no SUS foi iniciada apenas em 2007, com a reformulação da Caderneta de Saúde da Criança para incluir as novas curvas de crescimento desenvolvidas pela Organização Mundial da Saúde, curvas de acompanhamento do peso e estatura até os dez anos de idade (Andrade *et al.*, 2014).

Era de se esperar que a maioria dos pacientes nascidos a partir de 2007, já em uso da Caderneta de Saúde da Criança reformulada, estivessem aptos a preencher os critérios de inclusão desse estudo, porém isto não foi observado. Vitolo et al. (2010) concluiu que a falta de regularidade no acompanhamento do serviço de puericultura envolve problemas com o serviço, tais como dificuldade de

agendamento e insatisfação com os profissionais, e outros motivos como distância entre a residência e a unidade de saúde ou indisponibilidade da mãe ou responsável (Vitolo *et al.*, 2010).

No presente estudo, foi observada escassez de dados antropométricos registrados em Caderneta de Saúde da Criança e isso limitou o número de dados da amostra estudada. A escassez e irregularidade de dados por idade da amostra podem ser explicadas pela raridade da doença e pela ainda precária atuação de médicos e enfermeiros no Acompanhamento do Crescimento e Desenvolvimento.

## 6 CONCLUSÕES

Foram analisados retrospectivamente os dados antropométricos de peso e comprimento do nascimento e dos primeiros 6 meses de idade em uma amostra de 32 pacientes com MPS I, II, III, IVA e VI e comparados com os mesmos dados antropométricos do P50, por idade e por sexo da tabela da OMS, obtendo-se os seguintes resultados:

### 6.1 Dados do nascimento:

- A- Foi observada macrosomia em 5/29 recém-nascidos com MPS, sendo 4/14 do sexo masculino e 1/15 do sexo feminino; nenhum recém-nascido do tipo IIIC; 3/8 do tipo IVA e 2/11 do tipo VI, sem associações significativas entre o peso categorizado com sexo e nem com o tipo de MPS.
- B- A média de peso de recém-nascidos com MPS foi mais elevada, e com uma diferença significativa ( $p < 0,05$ ), em comparação com o valor correspondente (p50) da tabela da OMS.
- C- A média de comprimento de recém-nascidos com MPS foi superior ao mesmo dado médio da tabela da OMS, no entanto a diferença não foi significativa ( $p > 0,05$ ).
- D- Na análise por sexo das médias de peso e comprimento ao nascimento, foram obtidos valores superiores nos pacientes com MPS, em ambos os sexos, no entanto a diferença foi significativa apenas para peso no sexo feminino.
- E- Na análise por tipos de MPS mais frequentes na amostra, isto é, tipo IIIC, IVA e VI, se verificou que nos pacientes MPSIIIC a média de peso ao nascimento foi inferior aos valores médios de referência, enquanto que os pacientes com MPSIVA e VI tiveram média de peso superior à referência, mas ocorreu diferença significativa apenas na MPS tipo IVA. Ainda na comparação entre os tipos de MPS houve diferença significativa de peso ao nascimento entre as MPSIVA e VI com MPS IIIC.
- F- A média de comprimento ao nascimento nos três tipos de MPS mais frequentes na amostra foi mais elevada do que os valores de referência, mas

não foram comprovadas diferenças significativas nem entre os valores de referência e nem entre os tipos de MPS

## 6.2 Dados dos primeiros 6 meses de vida

- A- A média de peso foi superior aos valores de referência da OMS, sendo que as diferenças médias do peso aumentaram com a idade dos pacientes e tiveram valores significativos ( $p > 0,05$ ) em cada um dos 6 meses avaliados. Os valores das medianas do peso também aumentaram com a idade dos pacientes
- B- As médias e medianas do comprimento das crianças com MPS meses aumentaram com a idade, de 1 a 6 meses; em todas as avaliações as médias foram superiores aos valores de referências e em todas as avaliações do primeiro ao sexto mês as diferenças foram significativas
- C- Quanto ao sexo, as médias de peso do sexo masculino de 1 a 6 meses foram mais elevadas do que no sexo feminino, entretanto a única diferença significativa entre os sexos foi registrada na avaliação com 4 meses.
- D- Foram observadas diferenças significativas de peso na idade de 2 meses no sexo feminino, e idades de 4 e 5 meses em ambos os sexos e com 6 meses no sexo masculino
- E- As médias e medianas do comprimento das crianças com MPS aumentaram com a idade de 1 a 6 meses; em todas as avaliações as médias foram superiores aos valores de referências e em todas elas com diferenças significativas ( $p < 0,05$ ) do mês 1 ao mês 6.
- F- A análise comparativa entre tipos de MPS ficou prejudicada pela falta de homogeneidade de dados, mesmo nas MPS com maior número de pacientes.

A análise conjunta dos dados antropométricos dos pacientes com MPS I, IIIC, IVA e VI ao nascimento e nos primeiros seis meses de vida são superiores aos valores das tabelas da OMS e, como tal, poderiam sugerir a hipótese diagnóstica de MPS.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKELLA, R. R.; KADALI, S. Amniotic fluid glycosaminoglycans in the prenatal diagnosis of mucopolysaccharidoses - A useful biomarker. **Clin Chim Acta**, v. 460, p. 63-6, Sep 1 2016. ISSN 1873-3492 (Electronic) 0009-8981 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27342998> >.

ANDRADE, G. N. D.; REZENDE, T. M. R. L.; MADEIRA, A. M. F. Child Health Booklet: experiences of professionals in primary health care. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 48, p. 857-864, 2014. ISSN 0080-6234. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0080-62342014000500857&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342014000500857&nrm=iso) >.

BISHOP, J. R.; SCHUKSZ, M.; ESKO, J. D. Heparan sulphate proteoglycans fine-tune mammalian physiology. **Nature**, v. 446, n. 7139, p. 1030-7, Apr 26 2007. ISSN 1476-4687 (Electronic)0028-0836 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17460664> >.

CHOY, Y. S. et al. Identifying the need for a multidisciplinary approach for early recognition of mucopolysaccharidosis VI (MPS VI). **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 115, n. 1, p. 41-47, 2016/10/03 ISSN 1096-7192. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.03.005> >.

COUTINHO, M. F. et al. Glycosaminoglycan Storage Disorders: A Review. **Biochemistry Research International**, v. 2012, p. 16, 2012. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1155/2012/471325> >.

DHAWALE, A. A. et al. The lower extremity in Morquio syndrome. **J Pediatr Orthop**, v. 32, n. 5, p. 534-40, Jul-Aug 2012. ISSN 1539-2570 (Electronic) 0271-6798 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22706472> >.

ESAKOFF, T. F. et al. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. **Am J Obstet Gynecol**, v. 200, n. 6, p. 672.e1-4, Jun 2009. ISSN 0002-9378.

GIUGLIANI, R. et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: brief review and guidelines for treatment. **Genetics and Molecular Biology**, v. 33, p. 589-604, 2010. ISSN 1415-4757. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-47572010000400001&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-47572010000400001&nrm=iso) >.

GIUGLIANI, R. et al. Terapia de reposição enzimática para as mucopolissacaridoses I, II e VI: recomendações de um grupo de especialistas brasileiros. **Revista da Associação**

**Médica Brasileira**, v. 56, p. 271-277, 2010. ISSN 0104-4230. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302010000300009&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302010000300009&nrm=iso) >.

HARMATZ, P. et al. The Morquio A Clinical Assessment Program: baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. **Mol Genet Metab**, v. 109, . 1, p. 54-61, May 2013. ISSN 1096-7206 (Electronic) 1096-7192 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23452954> >.

LACHMAN, R. et al. Radiologic and neuroradiologic findings in the mucopolysaccharidoses. **J Pediatr Rehabil Med**, v. 3, n. 2, p. 109-18, 2010. ISSN 1875-8894 (Electronic) 1874-5393 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21791838> >.

LIN, H. Y. et al. Causes of death and clinical characteristics of 34 patients with Mucopolysaccharidosis II in Taiwan from 1995-2012. **Orphanet J Rare Dis**, v. 11, n. 1, p. 85, Jun 27 2016. ISSN 1750-1172 (Electronic) 1750-1172 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27349225> >.

MONTANO, A. M. et al. Growth charts for patients affected with Morquio A disease. **Am J Med Genet A**, v. 146A, n. 10, p. 1286-95, May 15 2008. ISSN 1552-4833 (Electronic) 1552-4825 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18412124> >.

MORISHITA, K.; PETTY, R. E. Musculoskeletal manifestations of mucopolysaccharidoses. **Rheumatology**, v. 50, n. suppl 5, p. v19-v25, December 1, 2011 2011. Disponível em: < [http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/50/suppl\\_5/v19.abstract](http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/50/suppl_5/v19.abstract) >.

MUENZER, J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. **J Pediatr**, v. 144, n. 5 Suppl, p. S27-34, May 2004. ISSN 0022-3476 (Print) 0022-3476 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126981> >.

NATOWICZ, M. R. et al. Clinical and Biochemical Manifestations of Hyaluronidase Deficiency. **New England Journal of Medicine**, v. 335, n. 14, p. 1029-1033, 1996. Disponível em: < <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199610033351405> >.

NEUFELD, E.; MUENZER, J. The Mucopolysaccharidoses. In: SCRIVER, B., VALLE (Ed.). **The metabolic and molecular bases of inherited diseases**. 8. New York: McGraw Hill, v.1, 2001. cap. 136, p.3421-3452. (Lysosomal Disorders).

PASSOS-BUENO, M. R. et al. Genetics and genomics in Brazil: a promising future. **Mol Genet Genomic Med**, v. 2, n. 4, p. 280-91, Jul 2014. ISSN 2324-9269 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25077170> >.

PATEL, P. et al. Growth charts for patients with Hunter syndrome. **Mol Genet Metab Rep**, v. 1, p. 5-18, 2014. ISSN 2214-4269 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24955330> >.

RÓZDŻYŃSKA-ŚWIĄTKOWSKA, A. et al. Growth patterns in children with mucopolysaccharidosis I and II. **World Journal of Pediatrics**, v. 11, n. 3, p. 226-231, 2015// 2015. ISSN 1867-0687. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s12519-014-0517-6> >.

ROZDZYŃSKA-SWIATKOWSKA, A. et al. Can Macrosomia or Large for Gestational Age Be Predictive of Mucopolysaccharidosis Type I, II and VI? **Pediatr Neonatol**, v. 57, n. 3, p. 181-7, Jun 2016. ISSN 2212-1692 (Electronic) 1875-9572 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26522251> >.

ROZDZYŃSKA, A. et al. Growth pattern and growth prediction of body height in children with mucopolysaccharidosis type II. **Acta Paediatr**, v. 100, n. 3, p. 456-60, Mar 2011. ISSN 1651-2227 (Electronic) 0803-5253 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20950410> >.

STOTLAND, N. E. et al. Risk factors and obstetric complications associated with macrosomia. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 87, n. 3, p. 220-6, Dec 2004. ISSN 0020-7292 (Print) 0020-7292 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15548393> >.

TOMATSU, S. et al. Impairment of Body Growth in Mucopolysaccharidoses. In: PREEDY, V. R. (Ed.). **Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease**. New York, NY: Springer New York, 2012. p.2091-2117. ISBN 978-1-4419-1795-9.

VITOLLO, M. R.; GAMA, C. M.; CAMPAGNOLO, P. D. B. Frequência de utilização do serviço público de puericultura e fatores associados. **Jornal de Pediatria**, v. 86, p. 80-84, 2010. ISSN 0021-7557. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0021-75572010000100014&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572010000100014&nrm=iso) >.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CAMPINA GRANDE

ANEXO VI

Ata da Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)

Às 07:30 horas do dia 25/10/16, nas dependências do Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, realizou-se a defesa do TCC intitulado:

Crescimento ao nascimento e no primeiro semestre de vida como sinal precoce de mucopolissacaridose

de autoria do(s) aluno(s):

Giuliane de Santana Wanta

sendo orientados por:

Prof. Dra. Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros

E Co orientador:

Estiveram presentes, os seguintes componentes da Banca Examinadora:

Salomão  
Cátia Simli de Sousa Eupório

Iniciados os trabalhos, o Presidente da Banca Examinadora, Professor(a) Orientador(a) sorteou o aluno:

Giuliane de Santana Wanta

passando a palavra ao mesmo para iniciar a apresentação, que teve 30 minutos para fazê-lo. A apresentação durou 21 minutos, após a qual foi iniciada a discussão e arguição pela Banca Examinadora. A seguir, os discentes retiraram-se da sala para que fosse atribuída a nota. Como resultado, a Banca resolveu aprovar o trabalho, conferindo a nota final de 9,4. Não havendo mais nada a tratar, deu-se por encerrada a sessão e lavrada a presente ata que vai assinada por quem de direito.

Campina Grande, 25/ outubro/ 2016

**Orientador**

Paula F. V. de Medeiros

**Titular 1**

Frassinetti Vasconcelos de Medeiros

**Titular 2**

Cátia Simli de Sousa Eupório

**Suplente**

\_\_\_\_\_