



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE - UFCG
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE - CCBS
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UACM

GABRIELA OLIVEIRA CHAVES
YASMIN FERNANDES DE AQUINO

PERFIL OSTEOMETABÓLICO EM PACIENTES COM
MUCOPOLISSACARIDOSE IVA ACOMPANHADOS NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO

Campina Grande - Paraíba
2018

GABRIELA OLIVEIRA CHAVES
YASMIN FERNANDES DE AQUINO

**PERFIL OSTEOMETABÓLICO EM PACIENTES COM
MUCOPOLISSACARIDOSE IVA ACOMPANHADOS NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Medicina da Universidade Federal de Campina Grande, *campus* Campina Grande, como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Medicina.

Orientadora:

Ms. Cátia Sueli de Souza Eufrazino

Co-orientadores:

Dr^a Paula F. Vasconcelos de Medeiros

Dr. Francisco Bandeira

Campina Grande - Paraíba

2018

Autorizamos a divulgação deste trabalho pra fins de estudo e de pesquisa desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

C512p

Chaves, Gabriela Oliveira.

Perfil osteometabólico em pacientes com Mucopolissacaridose IVA acompanhados no Hospital Universitário Alcides Carneiro / Gabriela Oliveira Chaves, Yasmin Fernandes de Aquino – Campina Grande, 2018.

83f.; gráf.; il; 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, 2018.

Orientadora: Cátia Sueli de Souza Eufrazino, Ms.

Co-orientadora: Paula F. Vasconcelos de Medeiros, Dra.

Co-orientador: Francisco Bandeira, Dr.

1.Mucopolissacaridoses. 2.Síndrome de Mórquio. 3.Densidade mineral óssea. I.Aquino, Yasmin Fernandes de. II.Título.

BSHUAC/CCBS/UFCG

CDU 616-056.7(043.3)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CAMPINA GRANDE

ANEXO VI

Ata da Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina da UAMED/CCBS/UFCG

Às 07 horas do dia 10/12/2018, nas dependências do Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, realizou-se a defesa do TCC intitulado: **PERFIL OSTEOMETABÓLICO EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE IVA ACOMPANHADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO**

de autoria dos discentes: Gabriela Oliveira Chaves
Yasmin Fernandes de Aquino

sendo orientado(s) por: Ms. Cátia Sueli de Souza Eufrazino

e coorientado por: Dr^a Paula F. Vasconcelos de Medeiros
Dr. Francisco Bandeira.

Estiveram presentes os seguintes componentes da Banca Examinadora:
Profa. Ms. Cátia Sueli de Souza Eufrazino
Profa. Lígia Cristina Lopes de Farias
Prof. Vladimir Gomes de Oliveira

Iniciados os trabalhos, o Presidente da Banca Examinadora sorteou o aluno:

Yasmin Fernandes de Aquino
passando a palavra ao mesmo para iniciar a apresentação, que teve 30 minutos para fazê-lo. A apresentação durou 17 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 10,0. 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, 10/12/2018.

Orientador

Titular 1

Titular 2

Suplente

Cátia S S Eufrazino
Vladimir J de Oliveira
Lígia Cristina Lopes de Farias

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

Av. Juvêncio Arruda 795 - Bodocongó - Campina Grande - Paraíba - CEP 58109-790

DEDICATÓRIA

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

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus por nos ter dado a oportunidade e força para realizar nosso grande sonho. Aos nossos pais Cloves Chaves Filho, Vanusia Oliveira Jorge Chaves e Aparecida de Fátima Fernandes e Silva, 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.

EPÍGRAFE

“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. A Mucopolissacaridose tipo IV A (MPS-IVA), também conhecida como Síndrome de Mórquio, é caracterizada por grave comprometimento ósseo, marcado por disostosis múltipla, hipermobilidade articular e baixa estatura severa. Acredita-se que o desenvolvimento e a mineralização ósseas anormais, somado à imobilidade, baixa ingestão de nutrientes e deficiência de vitamina D, resultam em baixa de massa óssea precoce. Neste trabalho de corte transversal foram avaliados densidade mineral óssea e escore Z pela densitometria óssea de corpo inteiro e antebraço; marcadores de *turnover* ósseo; ingestão de cálcio em pacientes virgens de tratamento com reposição de enzima e marcadores de turnover ósseo após seis meses de tratamento com elossulfase alfa. Foram incluídos 21 pacientes na análise basal e 16 na avaliação pós seis meses de tratamento. Quanto aos dados basais, encontrou-se baixa massa óssea em todos os pacientes, com Z-score médio de -3,27. O C-telopeptídeo X (CTX) sérico, marcador de reabsorção óssea, foi acima do limite superior da normalidade em uma quantidade significativa dos pacientes, com média basal de 0,490 ng/mL. A ingestão de cálcio foi abaixo do recomendado em todos os pacientes, apresentando média de 327,79 mg em 24h. O fator de risco que melhor se associou a gravidade da baixa massa óssea foi à imobilidade dos pacientes. Os resultados dos exames após seis meses de terapia evidenciam redução no valor médio do CTX, com valor médio de 0,470 ng/mL. Na avaliação do perfil osteometabólico de pacientes com MPS IVA foi identificado uma elevada prevalência de baixa massa óssea, sendo esta, menor nos pacientes que preservavam a capacidade de deambular. A redução no valor médio do CTX após a instituição da reposição enzimática aponta para efeito positivo do tratamento sobre a massa óssea destes pacientes.

Palavras-chave: Mucopolissacaridoses. Síndrome de Mórquio. Densidade mineral óssea.

ABSTRACT

Mucopolysaccharidoses (MPS) are a group of 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. Mucopolysaccharidosis type IV A (MPS-IVA) is characterized by the severity of bone involvement, presenting multiple dysostosis, joint hypermobility and severe short stature. Bone development and mineralization are believed to be abnormal, which in addition to immobility, low nutrient intake and vitamin D deficiency result in early low bone mass. In this cross-sectional study were evaluated bone mineral density, bone mineral content and Z score by bone densitometry of the whole body and forearm; markers of bone turnover; calcium intake in treatment-naive patients with enzyme replacement and bone turnover markers after six months of treatment with alpha-galactosidase. Twenty-one patients were included in the baseline analysis and 16 were evaluated after six months of treatment. Regarding the baseline data, low bone mass was found in all patients with a mean Z-score of -3.27. Serum C-telopeptide X (CTX), marker of bone resorption, was above the upper limit of normal in a significant number of patients with a baseline mean of 0.490 ng/mL. Calcium intake was below that recommended for all patients, presenting a mean of 327.79 mg in 24h. The risk factor that was best associated with the severity of low bone mass was patient immobility. The results of the exams after six months of therapy showed a reduction in the mean value of the CTX, with an average value of 0.470 ng/mL. In the evaluation of the osteometabolic profile of patients with MPSIVA, a high prevalence of low bone mass was identified, which was lower in patients who preserved the ability to ambulate. The reduction in the mean value of CTX after the institution of enzymatic replacement indicates a positive effect of treatment on the bone mass of these patients.

Keywords: Mucopolysaccharidoses. Morquio syndrome. Bone mineral density.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação das Mucopolissacaridoses.....	24
Tabela 2. Recomendações de ingesta diária de cálcio por faixa etária.....	35
Tabela 3. Valores de Referência dos marcadores laboratoriais.....	36
Tabela 4. Dados demográficos dos pacientes do estudo.....	38
Tabela 5. Marcadores de metabolismo ósseo basal.....	39
Tabela 6. Parâmetros densitométricos dos pacientes.....	41
Tabela 7. Marcadores de metabolismo ósseo após 6 meses de TRE.....	43

LISTA DE FIGURAS

Figura	1	-	Anormalidades	esqueléticas	nas	
mucopolissacaridoses.....						26
Figura	2	-	Alteração	condrocitária	na	
mucopolissacaridose						27

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Relação entre Z- escore e altura dos pacientes em centímetros.....	42
Gráfico 2 - Valores do CTX por paciente nos dois tempos de avaliação.....	44
Gráfico 3 - Valores médios do CTX por faixa etária nos dois tempos de avaliação.....	44

LISTA DE SIGLAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CTX – Telopectídeo C-terminal do colágeno tipo I

CMO- Conteúdo Mineral ósseo

DMO – Densidade Mineral Óssea

DXA – Densitometria Óssea

EUA – Estados Unidos da América

FCF23 – Fator de Crescimento dos Fibroblastos 23

FDA – Food and Drug Administration (Administração Federal de Alimentos e Medicamentos)

GAGs – Glicosaminoglicanos

GALNS – N-acetilgalactosamina-6-sulfatase

GE – General Electric

HUAC – Hospital Universitário Alcides Carneiro

IMC – Índice de Massa Corporal

ISCD – International Society for Clinical Densitometry (Sociedade Internacional para Densitometria Clínica)

MPS – Mucopolissacaridose

MPS I – Mucopolissacaridose tipo I

MPS IHS – Mucopolissacaridose tipo IHS ou Doença de Hurler Scheie

MPS IS – Mucopolissacaridose tipo IS ou Doença de Scheie

MPS II – Mucopolissacaridose tipo II

MPS III – Mucopolissacaridose tipo III

MPS IIIB – Mucopolissacaridose tipo III B

MPS IV – Mucopolissacaridose tipo IV ou Síndrome de Maroteaux-Lamy

MPS IVA – Mucopolissacaridose tipo IV A ou Síndrome de Morquio

MPS V – Mucopolissacaridose tipo V

MPS VI – Mucopolissacaridose tipo VI

MPS VII – Mucopolissacaridose tipo VII

MTO – Marcadores de Turnover Ósseo

PIN – Pro-peptídeo Aminoterminal tipo I

PINP – Propeptídeo Aminoterminal do Colágeno tipo I

PTH - Paratormônio

RANKL – Ligante do Ativador do Receptor Kappa-B

TACO – Tabela Brasileira de Composição de Alimentos

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TGF β – Fator de Crescimento Transformante β

TRE – Terapia de Reposição Enzimática

UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
2. JUSTIFICATIVA	21
3. OBJETIVOS	22
3.1. Objetivo geral	22
3.2. Objetivos específicos	22
4. REVISÃO DA LITERATURA	23
4.1. Mucopolissacaridoses	23
4.1.1. Aspectos gerais	23
4.1.2. Anormalidades Esqueléticas	25
4.1.3. Fisiopatologia das anormalidades esqueléticas	27
4.2. Metabolismo ósseo normal	28
4.2.1. Marcadores de Turnover Ósseo	29
4.3. Densidade Mineral Óssea	32
5. METODOLOGIA	34
5.1. Tipo de estudo	34
5.2. População	34
5.2.1. Critérios de inclusão	34
5.2.2. Critérios de exclusão	34
5.3. Procedimentos e técnicas	34
5.3.1. Aspectos éticos	34

5.3.2. Procedimentos	35
5.3.3. Análise estatística	37
5.4. Financiamento	37
6. RESULTADOS	38
6.1. Dados Basais	38
6.1.1. Exames Laboratoriais e Ingesta de Cálcio	39
6.1.2. Dados Densitométricos	40
6.2. Dados após seis meses de tratamento	42
7. DISCUSSÃO	46
8. CONCLUSÃO	48
REFERÊNCIAS	49
APÊNDICES	53
ANEXOS	78

1. INTRODUÇÃO

As Mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças hereditárias 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 (LACHMAN *et al.*, 2010). Eles são transmitidos de maneira autossômica recessiva exceto MPS II que é ligado ao X (PALMUCCI *et al.*, 2013; CIMAZ; LA TORRE, 2014).

Atualmente, existem sete tipos de MPS (I, II, III, IV, V, VI E VII). A tipologia é determinada pela enzima que o organismo não consegue produzir. Os únicos tipos que apresentam tratamento, até hoje, são o I, II, IV e VI (HENDRIKSZ *et al.*, 2014)

Embora individualmente raras, no seu conjunto têm uma prevalência variando de um caso a cada 4.000 a 9.000 nascimentos em diferentes estudos. O Brasil é o país com maior quantidade de casos diagnosticados de mucopolissacaridoses, totalizando 1.184 até 2015, sendo 153 pacientes com MPS IVA (GIUGLIANI *et al.*, 2017), dos quais 25 (16,33%) recebiam acompanhamento na Paraíba.

Os pacientes com MPS apresentam-se normais ao nascimento e a partir de aproximadamente dois anos de vida desenvolvem comprometimento progressivo de diversos órgãos e sistemas, causado pelo acúmulo lisossomal de GAGs. 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).

O método de detecção inicial das MPS baseia-se na identificação dos GAGs, que são excretados em excesso na urina destes pacientes, mas o diagnóstico definitivo se estabelece através da medida da atividade enzimática

em leucócitos ou fibroblastos, onde se constata a deficiência enzimática (CARMELIE, 2011).

Na síndrome de Morquio A, ou MPS IVA, o substrato acumulado é o queratan sulfato e a enzima deficiente é a N-acetilgalactosamina-6-sulfatase (GALNS). O acúmulo deste substrato interfere na aquisição de massa óssea e altera a microarquitetura do tecido ósseo normal afetando a densidade da massa óssea. Assim, os pacientes afetados por MPS IVA apresentam, dentre outros sinais e sintomas, baixa estatura, disostose múltipla, opacidade de córnea e osteoporose precoce (WHITE, 2011).

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 (LIN et al, 2013; LORNE, 2014; 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).

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).

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).

Nos últimos anos, a MPS-IVA tem sido associado a um fenótipo de osteoporose de início precoce, a qual pode afetar o curso clínico desta condição. 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).

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.*, 2014).

O tratamento enzimático específico para a MPS IVA foi aprovado em 2014. A segurança e efetividade de seu uso foram estabelecidos em um estudo clínico mundial, fase III, envolvendo 176 portadores desta doença, no qual houve 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*, 2014).

Existem poucos estudos sobre avaliação do metabolismo ósseo em pacientes com MPS e menos ainda com MPS IVA, visto que se trata de uma doença rara e pouco estudada. O conhecimento da massa óssea em MPS IV A e a observação desta condição é questão importante para melhoria da qualidade de vida destes pacientes.

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.

A avaliação da massa óssea em MPS IV A e a observação desta condição após a introdução da terapia enzimática é questão importante para melhoria da qualidade de vida destes pacientes.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral:

Avaliar o perfil osteometabólico em pacientes com MPS IV A antes e após seis meses de terapia enzimática.

3.2. Objetivos específicos:

- a. Analisar *turnover* ósseo através de marcadores de reabsorção e formação óssea em pacientes antes e após seis meses de terapia.
- b. Analisar Conteúdo mineral ósseo e Densidade mineral óssea antes da terapia.
- c. 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 (LACHMAN *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).

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 em 2015 pela 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.*, 2014).

Tabela 1. Classificação das Mucopolissacaridoses.

Tipo de MPS	Enzima com atividade deficiente	Glicosaminoglicano(s) não degradado(s)	Epônimo
I	α -L-iduronidase	DS, HS	Hurler Hurler-Scheie Scheie
II	iduronato-sulfatase sulfamidase (heparan N-sulfatase)	DS, HS	Hunter
IIIA	α -N-acetilglicosaminidase	HS	Sanfilippo A
IIIB	acetil-Coa: α -glicosaminidase	HS	Sanfilippo B
IIIC	acetiltransferase	HS	Sanfilippo C
IIID	N-acetilglicosamina 6-sulfatase	HS	Sanfilippo D
IVA	N-acetil-galactosamina 6-sulfatase (galactose-6-sulfatase)	QS, CS6	Morquio A
IVB	β -galactosidase	QS	Morquio B
VI	N-acetilgalactosamina 4- sulfatase (arilsulfatase B)	DS, CS4	Maroteaux-Lamy
VII	β -glicuronidase	DS, HS, CS4, CS6	Sly
IX	hialuronidase	hialuronan	Natowicz

DS: dermatan sulfato; HS: heparan sulfato; QS: queratan sulfato; CS4: condroitin 4-sulfato; CS6: condroitin 6-sulfato.

(Fonte: adaptado de PALMUCCI *et al.*, 2013; CIMAZ; LA TORRE, 2014)

As manifestações clínicas mais frequentemente 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 MPS IVA 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 (LACHMAN *et al.*, 2010; VIEIRA *et al.*, 2008; PALMUCCI *et al.*, 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; LA TORRE, 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 a 140 cm (HENDRIKSZ *et al.*, 2014).

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, a 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).

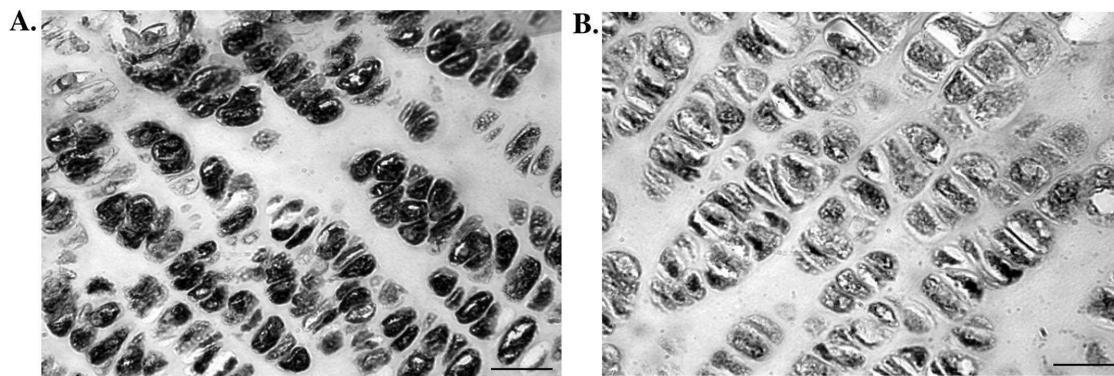


Figura 2- Coloração de osteonectina em condrócitos hipertróficos de ratos. (A) Coloração em uma idade normal de rato de 6 meses. (B) Redução de coloração em rato de mesma idade com MPS VI, indicando condrócitos imaturos. Ampliação 60x (Fonte: *CIMAZ; LA TORRE, 2014*).

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, 2017).

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, 2017).

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. Essa deposição sofre influência de fatores como sexo, estatura, peso, índice de massa corpórea (IMC), atividade física, etnia, genética, aporte calórico, perfil socioeconômico (KRAHENBÜHL *et al.*, 2014), além de uma ingestão de cálcio diária que varia de 1300mg/dia durante a adolescência, e de 1000mg/dia acima desta faixa etária (PEREIRA *et al.*, 2009).

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 a 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, osteoprognerina e ligante do ativador do receptor Kappa-B (RANKL) (BIVER *et al.*, 2012; CORMIER; KOUMAKIS; SOUBERBIELLE, 2015; BANDEIRA *et al.*, 2014).

A 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).

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

O propeptídeo Aminoterminal do Colágeno tipo I (PINP) é um 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).

O telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo I (CTX) sérico corresponde a 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)

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

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

A esclerostina é secretada também por osteoblastos, reduz reabsorção óssea se ligando ao RANK e previne a osteoclastogênese (BANDEIRA *et al.*, 2014).

A osteoprogerina é 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), vitamina D, prostaglandina E2 e interleucinas (BIVER *et al.*, 2012).

A vitamina D na maioria dos indivíduos tem na síntese cutânea sua principal fonte, sendo o restante obtido pela alimentação e pelo uso de suplementos. É bastante conhecida pela sua função no desenvolvimento e na manutenção do tecido ósseo, sendo regulada pelo paratormônio (PTH) e pelas concentrações plasmáticas de cálcio e fósforo. O déficit de vitamina D está associado à osteoporose, aumento do risco de quedas e fraturas (CASTRO, 2011).

O Paratormônio (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 *turnover* 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).

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).

A dosagem de cálcio em urina de 24 horas (Calciúria de 24h) 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 Densidade Mineral Óssea

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 densidade mineral óssea 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 perda de massa óssea (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 (VANACOR, 2012).

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 com 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 Z-escore para osteopenia de -1,01 a -2,49 DP, e para osteoporose abaixo de -2,5 DP (DE OLIVEIRA, 2012; VANACOR, 2012).

5. METODOLOGIA

5.1. Tipo de estudo

Este foi um estudo de corte transversal observacional para avaliar o perfil osteometabólico de pacientes com MPS IVA antes e após a terapia enzimática.

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 (um caso a cada 4.000 a 9.000 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.

5.2.1. Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram: diagnóstico comprovado de MPS IVA, através da dosagem enzimática e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido em participar da pesquisa pelo paciente (se maior idade) e, como as manifestações clínicas da doença ocorrem ainda na infância, o consentimento de livre esclarecimento foi aplicado aos responsáveis dos legalmente incapazes.

5.2.2. Critérios de exclusão

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

5.3. Procedimentos e técnicas

5.3.1. Aspectos éticos

A assinatura do termo de consentimento livre (Apêndices A e B) 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 I)

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 (Apêndice C).

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	Recomendação de ingesta diária
--------------	--------------------------------

(em anos)	(mg/ em 24 horas)
14-18	1300
19-30	1000
31-50	1000

(Fonte: adaptado de PEREIRA *et al.*, 2009)

Para avaliação do metabolismo foram realizados: CTX sérico (marcador de reabsorção óssea), fosfatase alcalina (marcador de formação óssea), 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. Estas medidas foram realizadas antes do início de tratamento e repetidas após seis meses da terapia com reposição enzimática. 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-telopeptídeo 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	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 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.

A avaliação da densidade mineral óssea (DMO) e conteúdo mineral ósseo (CMO) foram feitas através da densitometria (DXA) de corpo inteiro e rádio, antes do início da TRE. A densidade mineral óssea é expressa em g/cm². Multiplicando o valor de DMO pela área (cm²) é obtido o valor de Conteúdo Mineral Ósseo expresso em g (SILVA, 2013).

As densitometrias ósseas foram realizadas no aparelho da marca GE, modelo Lunar Prodigy Advance, avaliando-se a DMO, pelo seu valor absoluto e Z-escore correspondente com a idade. Optou-se por utilizar o z-escore de rádio 33% (avaliação predominante do osso cortical), pois a deformidade óssea da coluna e do colo de fêmur destes pacientes dificulta sua avaliação (sítios preferíveis para a avaliação de osso trabecular). A interpretação dos valores de Z-score para a faixa etária destes pacientes é a seguinte: Z-score igual ou inferior a -2 desvios-padrão é definido como “abaixo da faixa esperada para a idade” e um Z-score acima de -2 desvios-padrão é classificado como “dentro dos limites esperados para a idade” (BRANDÃO *et al*, 2009).

5.3.3. Análise estatística

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

5.4. Financiamento

O órgão financiador do projeto foi a Fundação Parque tecnológico.

6. RESULTADOS

6.1. Dados Basais

Foram avaliados os dados basais de 21 pacientes sendo 42% do sexo masculino e 58% do sexo feminino. A média de idade foi 29,95 anos \pm 8,47. O peso médio foi de 23,33kg \pm 7,26. A altura média foi de 99,29 cm \pm 7,73. Todos apresentaram alturas inferiores a 120 cm. Até a finalização desta avaliação cinco pacientes do sexo feminino e três 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
14	F	41	15,15	85	20,97	Não	Não
15	F	46	22	100	22	Não	Sim
16	F	32	22	99	22,45	Não	Sim
17	F	46	18,6	97	19,76	Não	Não
18	M	28	26,6	99,5	26,86	Não	Sim
19	M	26	20,3	96	22,02	Não	Não
20	F	23	20	91,5	23,88	Não	Não
21	F	34	20,3	94	22,97	Não	Não

Fonte: DADOS DA PESQUISA. F: feminino; M: masculino; IMC: índice de massa corporal.

6.1.1. Exames Laboratoriais e Ingesta de Cálcio

Quanto aos exames laboratoriais de metabolismo ósseo: a média do CTX foi de 0,490 ng/mL \pm 0,280, com sete pacientes apresentando valores acima do limite superior da normalidade. A fosfatase alcalina teve valor médio de 189,50 U/L \pm 55,65 U/L, com apenas um paciente apresentando valor acima do limite superior da normalidade. O cálcio corrigido teve média de 9,65 mg/dL \pm 0,77, e apenas dois paciente com valor acima do limite superior da normalidade e um paciente com valor abaixo. A Calciúria teve média de 10,05 mg/100mL \pm 6,07, com todos os pacientes apresentando altos valores de calciúria. A média do PTH foi de 24,32 pg/mL \pm 10,35, com todos os pacientes se mantendo dentro da normalidade. A vitamina D obteve média de 25,27 ng/mL \pm 10,62 , com quatro pacientes apresentando deficiência e, onze com níveis de insuficiência. A ingesta média de cálcio em 24 horas dos pacientes foram todas abaixo da recomendada para a faixa etária dos pacientes, com média de 327,79 mg \pm 191,26 em 24h (Tabela 5).

Tabela 5. Marcadores de metabolismo ósseo basal

Paciente	Sexo	CTX ¹ (ng/ml)	FA ² (U/L)	Cálcio Corrigido ³ (mg/dL)	Calciúria 24H ⁴ (mg/100mL)	PTH ⁵ (pg/m)	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	9,6	7	39,2	324,12
11	F	0,539	147	9,8	19,4	33	16,5	466,55
12	F	0,442	182	9,2	4,2	6	31,2	377,09

13	F	0,243	155	9,3	3,6	17	12,8	205,2
14	F	0,269	218	X*	X*	25	20,4	176,95
15	F	0,353	223	8,5	13,2	19	51,1	791,36
16	F	0,394	170	9,3	X*	16	23,2	207,78
17	F	0,221	205	9,6	X*	39	9,3	188,10
18	M	0,376	238	10,8	X*	32,8	23	530,00
19	M	0,492	190	10	X*	20,9	26,2	322,74
20	F	0,364	154	7,4	X*	38,3	22,6	210,90
21	F	0,201	123	9,9	X*	28,2	23,2	490,64

Fonte: dados da pesquisa. (F): feminino; (M): masculino. (*)Resultados perdidos por erro laboratorial ou ainda não realizado.

6.1.2. Dados Densitométricos

Quanto aos padrões densitométricos foram analisados os parâmetros de rádio 33% e de corpo inteiro. Em alguns pacientes não foram obtidos os valores de determinados parâmetros densitométricos por dificuldade técnica na realização do exame diante a elevada deformidade óssea encontrada. Levando em conta o Z-score do Rádio 33% o estudo obteve dados de 15 pacientes e a média obtida foi de $-3,27 \pm 1,04$, com todos os pacientes classificados com massa óssea abaixo da faixa esperada para a idade. Já a DMO do Rádio 33% foi obtido de dezessete pacientes com média de $0,620 \pm 0,100 \text{ g/cm}^3$ (tabela 6).

Tabela 6. Parâmetros densintométricos dos pacientes

Paciente	Sexo	DMO Radio 33% ¹ (g/cm ³)	Z-score Rádio 33% ²	DMO corpo inteiro ³ (g/cm ³)	CMO corpo inteiro ⁴ (g)	Z-score corpo inteiro ⁵
1	M	0,543	-3,9	1,111	686	1,6
2	F	0,828	X*	1,339	1553,2	2,8

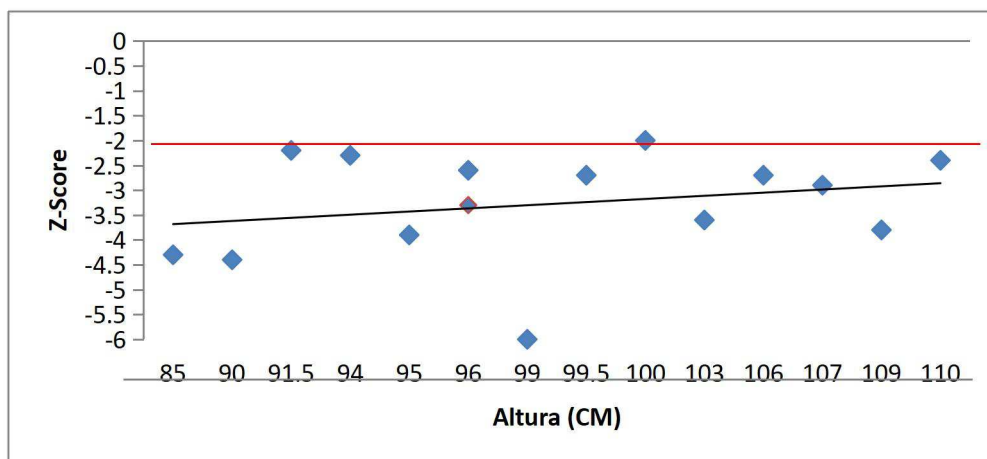
3	M	0,557	-4,4	1,094	809	1,3
4	M	0,620	-3,8	0,947	703	-1,1
5	F	0,654	-2,6	0,969	683	-0,2
6	M	0,645	-2,7	1,022	781	0,5
7	M	0,672	-2,4	1,041	957	0,4
8	M	X*	X*	1,112	1012,7	-0,6
9	M	X*	X*	1,113	658	1
10	F	0,506	X*	1,124	802,7	0
12	F	0,633	-2,9	1,411	1217	5,3
13	F	0,562	-3,6	1,091	X*	1,4
14	F	0,509	-4,3	1,313	638	4,1
15	F	0,710	-2	1,228	1.105	3,1
16	F	0,353	-6	1,152	969	2,1
17	F	X	X*	1,098	650	1,5
18	M	0,727	-2,7	0,818	931	-1,5
19	M	0,661	-3,3	0,919	1,038	-0,5
20	F	0,685	-2,2	1,042	1,086	1,4
21	F	0,670	-2,3	1,029	1,061	1,2

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- abaixo da faixa esperada para a idade (menor ou igual a -2); dentro dos limites esperados para a idade (maior que -2). (3)Densidade mineral óssea de corpo inteiro. (4) Conteúdo mineral ósseo. (5) Z-score- abaixo da faixa esperada para a idade (menor ou igual a -2); dentro dos limites esperados para a idade (maior que -2).

Quanto aos parâmetros da densitometria de corpo inteiro obtivemos: média de DMO de $1,100 \pm 0,140 \text{ g/cm}^3$, CMO de $745,20 \pm 391,56 \text{ g}$, e Z-score de $1,19 \pm 1,67$, com todos os pacientes se enquadrando dentro dos limites da normalidade.

A relação entre a altura e o Z-escore do rádio 33% foi diretamente proporcional, quanto maior a estatura do paciente maior o z-escore e menor o grau de comprometimento ósseo como podemos observar no gráfico 1. .

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



Fonte: DADOS DA PESQUISA.

Nos pacientes capazes de caminhar, a média de z-score do rádio de 33% foi -3,1 (Variação de -2 a -6), em oposição a uma média de -3,39 (variação de -2,2 a -4,4) nos pacientes que não andam, demonstrando uma redução de densidade óssea mais significativa naqueles pacientes que não deambulavam.

6.2 Dados após seis meses de tratamento

Até o presente momento, 16 pacientes completaram seis meses de tratamento. Quanto aos exames laboratoriais de metabolismo ósseo nos seis meses subsequentes ao início da terapia obtiveram-se: CTX-sérico teve média de 0,470 ng/mL \pm 0,200, com quatro pacientes apresentando valores acima do limite superior da normalidade. A fosfatase alcalina teve valor médio de 206,20 U/L \pm 88,54, com apenas dois paciente apresentando valor acima do limite superior da normalidade e dois pacientes com valores abaixo. O cálcio corrigido teve média de 9,41 mg/dL \pm 0,75 , sendo dois pacientes com medições abaixo do limite inferior da normalidade. A Calcúria teve média de 12,74 mg/100mL \pm 6,74, mostrando que todos os pacientes mantiveram altos valores de calciúria. A média do PTH foi de 25,58 pg/mL \pm 9,90, com todos os pacientes se mantendo dentro da normalidade. A vitamina D obteve média de 27,58 ng/mL \pm 16,41, com quatro pacientes apresentando deficiência, e seis insuficiência de tal vitamina (tabela 7).

Tabela 7. Marcadores de metabolismo ósseo pós 6 meses de TRE

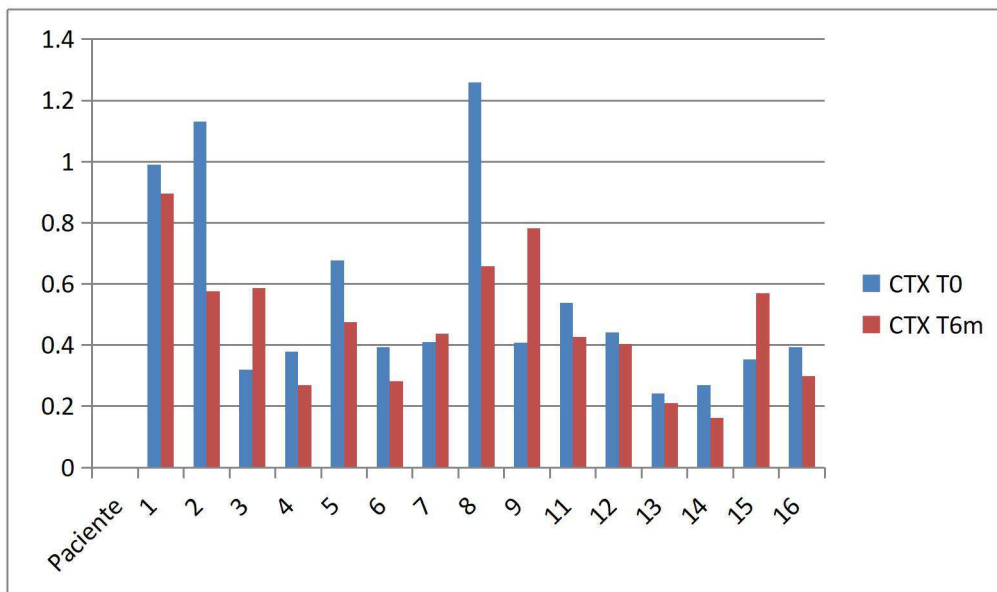
Paciente	Sexo	CTX ¹	FA ²	Cálcio Corrigido ³	Calciúria 24H ⁴	PTH ⁵	Vit. D ⁶ (ng/mL)
----------	------	------------------	-----------------	-------------------------------	----------------------------	------------------	-----------------------------

		(ng/mL)	(U/L)	(mg/dL)	(mg/100mL)	(pg/mL)	
1	M	0,895	383	9,7	12,2	23	42,9
2	F	0,576	352	10.1	7,8	23	27,4
3	M	0,587	165	10.2	10,1	31	22,6
4	M	0,269	156	9.6	5,4	33	53.7
5	F	0,475	248	9,4	23,8	44	27
6	M	0,282	174	10,1	23,3	25	70
7	M	0.438	221	9,9	11,2	19	24,4
8	M	0,658	191	9,0	7,88	10	24,4
9	M	0,782	272	10,2	X*	16	43,1
10	F	X*	177	9,6	9,3	X*	X*
11	F	0,427	244	10,4	16,9	14	16,8
12	F	0,404	251	9,9	3,4	16	31,7
13	F	0,211	149	8,6	X*	32,7	11,7
14	F	0,163	X*	X*	X*	45	15,8
15	F	0,569	52	7,9	23,86	26	22,8
16	F	0,298	58	8,2	10,52	26	5,5

Fonte: DADOS DA PESQUISA. TRE: Terapia de reposição enzimática. (F): feminino; (M): masculino.
 (*)Resultados perdidos por erro laboratorial.

Onze pacientes tiveram redução nos níveis do CTX, dos quais três (1, 2, 8) ainda permaneceram com valores acima do limite superior da normalidade. Dois pacientes (5 e 11) que antes apresentava níveis elevados entraram para o intervalo normal (Gráfico 2) e quatro (3,7,9 e 15) apresentaram elevação dos valores de CTX, sendo que três deles (3, 9 e 15) passaram a ter valores acima do limite superior da normalidade (Gráfico 2).

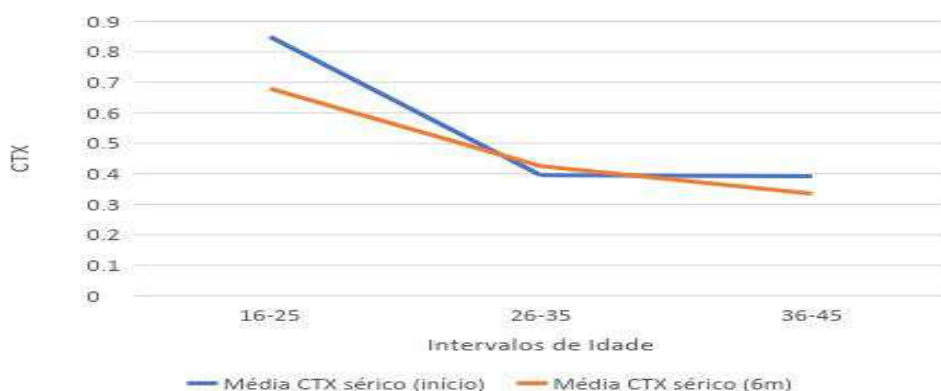
Gráfico 2 – Valores do CTX por paciente nos dois tempos de avaliação.



Fonte:
DADOS DA
PESQUISA

Os resultados dos exames após seis meses de terapia avaliados em 16 pacientes evidenciaram redução de cerca de 0,020ng/dl no valor médio do CTX. No gráfico 3 podemos observar que a redução do CTX foi maior nos pacientes mais jovens, sendo que o subgrupo entre 26-35 anos foi o único que apresentou discreta elevação no valor médio do CTX.

Gráfico 3 – Valores médios do CTX por faixa etária nos dois tempos de avaliação.



Fonte:
DADOS DA
PESQUISA

Houve aumento de 16,70 U/L no valor médio da fosfatase alcalina, indicando possível elevação de formação óssea. Quanto a calciúria de 24 horas foi observado elevação de 2,69 mg/100mL no seu valor médio após início da

reposição enzimática, com valores séricos do cálcio na faixa de normalidade nas duas aferições.

Na avaliação da vitamina D, houve aumento de 2,31 ng/mL em seu valor médio, sendo que nove pacientes tiveram aumento no valor absoluto da vitamina e cinco apresentaram decréscimo na dosagem desse elemento.

7. DISCUSSÃO

Em diferentes estudos os pacientes com MPS, apresentaram diferentes fatores comprovadamente de risco para massa óssea baixa, como a baixa estatura, anormalidades de marcha, redução da atividade física, baixos níveis de vitamina D e baixa ingestão de cálcio (SHAW, 2007; ZUSTIN, 2010).

Foi visto nos dados basais valores elevados de CTX em 33% (7/21) pacientes, sugerindo um desequilíbrio no turnover ósseo.

Foi observado nos pacientes estudados uma alta prevalência de baixa massa óssea, com todos os pacientes apresentando massa óssea abaixo da faixa esperada para a idade. O que corrobora os estudos realizados com pacientes de diversos tipos de MPS que já tinham tratamento específico (LIN *et al.*, 2013; Polgreen *et al.* 2014). Ainda assim, dos 20 pacientes avaliados, cinco apresentaram deformidades importantes de rádio, o que não permitiu a avaliação por Z-escore, dificultando a avaliação de perda de massa óssea.

Na avaliação da DMO, realizada em estudo que avaliou 18 pacientes com MPS IVA realizada através DXA da coluna lombar e fêmur lateral distal, a média de z-score nos deambuladores em tempo integral foi -3,4 (intervalo - 1,6 a -5,0) e nos parcialmente e não deambuladores foi -4,0 (-3,7 a -4,2). Sendo a capacidade de deambular consistentemente associada com valores mais elevados de DMO em todas as idades (KECSKEMETHY *et al.*, 2016). Em nosso estudo pacientes capazes de caminhar, a média de z-score do rádio de 33% foi -3,1 (Variação de -2 a -6), em oposição a uma média de -3,39 (variação de -2,2 a -4,4) nos pacientes que não andam, demonstrando uma redução de densidade óssea mais significativa naqueles pacientes que não deambulavam, confirmando o encontrado na literatura.

A relação entre a altura e o Z-escore do rádio 33% foi diretamente proporcional, quanto maior a estatura do paciente maior o z-escore e menor o grau de comprometimento ósseo, o que também concorda 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 al.*, 2014).

Outros fatores que podem também ter influencia na importante perda óssea dos pacientes é a baixa ingestão de cálcio encontrada em todos os pacientes e a deficiência de vitamina D, apesar de não termos encontrado uma relação entre a menor ingestão de cálcio e os níveis de vitamina D com a densidade óssea.

Na avaliação após seis meses de TRE, evidenciou-se uma redução de cerca de 0,020ng/dl no valor médio do CTX. Dos 15 pacientes avaliados, 11 pacientes apresentaram redução no valor absoluto do CTX, sendo que a redução foi maior nos pacientes mais jovens. Este dado não pode ser comparado com a literatura existente visto que não há estudos avaliando o CTX nestes pacientes. Mas a redução deste marcador após iniciado o tratamento sugere uma redução da reabsorção óssea, indicando o possível efeito positivo da reposição enzimática e a consequente redução dos níveis de GAGS sobre a massa óssea na MPS IVA.

8. CONCLUSÃO

Na avaliação do perfil osteometabólico de pacientes com MPSIVA foram identificados, uma elevada prevalência de baixa massa óssea, sendo esta, menor nos pacientes que preservavam a capacidade de deambular e, após seis meses de terapia de reposição enzimática, houve redução no valor médio do CTX, indicando uma redução da reabsorção óssea, apontando para o possível efeito positivo da reposição enzimática sobre o metabolismo ósseo nestes pacientes.

Faz-se necessário, portanto, um estudo de seguimento para avaliar se os efeitos positivos permanecerão por longo tempo e se haverá ganho de massa óssea nestes pacientes.

REFERÊNCIAS

BANDEIRA, F. et al. Bone markers and osteoporosis therapy. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo , v. 58, n. 5, p. 504-513, July 2014 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302014000500504&lng=en&nrm=iso>. access on 15 Nov. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/0004-2730000003384>.

BIVER, E. 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>.

BRANDÃO, C. 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

CARMELIE, M.T.V. **Diagnóstico de mucopolissacaridose tipo IVA em amostras de sangue impregnado em papel filtro**. 2011. Tese (Mestrado em Medicina) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

CASTRO, L. C. G. O sistema endocrinológico vitamina D. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo , v. 55, n. 8, p. 566-575, Nov. 2011 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302011000800010&lng=en&nrm=iso>. access on 24 Nov. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302011000800010>.

CIMAZ, R.; LA TORRE, F. Mucopolysaccharidoses. **Current rheumatology reports**, v. 16, n. 1, p. 389, 2014.

CORMIER, C.; KOUMAKIS, E.; SOUBERBIELLE, J. 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.

DE OLIVEIRA, R. A. P. F.; NAVARRO, A. C. Os benefícios do treinamento de força no aumento da densidade mineral óssea em mulheres menopausadas associadas à dieta rica em cálcio. **RBNE-Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**, v. 5, n. 25, 2012.

DRAKE, M. T.; CLARKE, B. L.; LEWIECKI, E. M. 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, M. 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, E. 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, M.E.C. et al. Paratormônio e osteoporose: encontrando o fio da meada. Bases fisiológicas para utilização do PTH no tratamento da osteoporose. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [s.l.], v. 46, n. 3, p.215-220, 2002. FapUNIFESP (SciELO). DOI: 10.1590/s0004-27302002000300003.

GIUGLIANI, R. et al. Relative frequency and estimated minimal frequency of Lysosomal Storage Diseases in Brazil: Report from a Reference Laboratory. **Genet.Mol.Biol.** Ribeirão Preto, v.40, n. 1, p. 31 39, Mar. 2017.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 13^a ed. Rio de Janeiro, Elsevier Ed., 2017.

HARMATZ, P. 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/xl>

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

HENDRIKSZ, C.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, N. M.; CLARKE, B. 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/xl>

KECSKEMETHY, H. H. et al. Bone mineral density in MPS IV A (Morquio syndrome type A). **Molecular genetics and metabolism**, v. 117, n. 2, p. 144-149, 2016.

KRAHENBÜHL, T. 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>> .

LACHMAN, R. et al. Radiologic and neuroradiologic findings in the mucopolysaccharidoses. **Journal of pediatric rehabilitation medicine**, v. 3, n. 2, p. 109-118, 2010.

LIN, H. 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.

LORNE, A.C. Pathogenesis of skeletal and connective tissue involvement in the mucopolysaccharidoses: glycosaminoglycan storage is merely the instigator. **Rheumatology, Oxford**, 50: v13-v18, 2011.

PALMUCCI, S. 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.

PEREIRA, G. A. P. et al . Cálcio dietético: estratégias para otimizar o consumo. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo , v. 49, n. 2, p. 164-171, Apr. 2009. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042009000200008&lng=en&nrm=iso>.access on 24 Nov. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042009000200008>.

POLGREEN, L.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> .

SARAIVA, G.L.; LAZARETTI-CASTRO, M. 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.

SILVA, M.C. DENSITOMETRIA ÓSSEA. São Paulo: L, 2013. Disponível em: Acesso em: 24 nov. 2018.

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, C. 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.

VANACOR, R. Prevalência de baixa densidade mineral óssea e fatores associados em pacientes adolescentes e adultos com fibrose cística. 2012.

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, J. G. H. 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, T. 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, J. 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>

APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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, 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, antissepsia 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

APÊNDICE B – TERMO DE ASSENTIMENTO

Universidade Federal de Campina Grande

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, 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

APÊNDICE C – FICHA CLÍNICA

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: _____

APÊNDICE D – Artigo formatado para ser enviado a uma revista conforme Art. 6º da Resolução N° 01/2016, que regulamenta a execução e avaliação

dos Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC), em atendimento ao disposto no Projeto Pedagógico do Curso de Graduação em Medicina do CCBS/UFCG.



AVALIAÇÃO DO METABOLISMO ÓSSEO EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE IVA

Cátia Sueli Eufrazino Gondim ^{a,*}, Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros ^b, Gabriela Oliveira Chaves ^c, Yasmin Fernandes de Aquino ^d

a Departamento de Endocrinologia, Hospital Universitário Alcides Carneiro, Campina Grande, PB, BR; email: catiase@gmail.com

b Departamento de Genética Médica, Hospital Universitário Alcides Carneiro, Campina Grande, PB, BR; email: paulafvmedeiros@gmail.com

c Hospital Universitário Alcides Carneiro, Campina Grande, PB, BR; email: gabrielaoliveirachaves@gmail.com

d Hospital Universitário Alcides Carneiro, Campina Grande, PB, BR; email: yfaquino@gmail.com

* Autor correspondente

RESUMO

As Mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças genéticas caracterizadas pela deficiência de enzimas lisossômicas que degradam glicosaminoglicanos (GAGs), levando ao acúmulo destas substâncias em diversos órgãos. A Mucopolissacaridose tipo IV A (MPS-IVA) é caracterizada por grave comprometimento ósseo, marcado por disostosis múltipla, hipermobilidade articular e baixa estatura severa. Acredita-se que o desenvolvimento e a mineralização ósseas anormais, somado à imobilidade, baixa ingestão nutritiva e

deficiência de vitamina D, resultem em baixa de massa óssea precoce. Este trabalho teve como objetivo analisar o perfil osteometabólico de pacientes com MPS-IVA, ainda sem tratamento, através da densitometria óssea, ingestão de cálcio e marcadores de turnover ósseo e avaliar o efeito da terapia de reposição enzimática sobre os marcadores de turnover ósseo após seis meses de tratamento. Foram coletados dados de pacientes antes do início e após seis meses de tratamento. Quanto aos dados basais, encontrou-se baixa massa óssea em todos os pacientes. O C-telopeptídeo X (CTX) sérico, marcador de reabsorção óssea, foi acima do limite superior da normalidade em uma quantidade significativa dos pacientes. A ingestão de cálcio foi abaixo do recomendado em todos os pacientes. O fator de risco que melhor se associou a gravidade da baixa massa óssea foi à imobilidade dos pacientes. Os resultados dos exames após seis meses de terapia evidenciam redução no valor médio do CTX, apontando efeito positivo da reposição enzimática e consequente redução dos níveis de GAGS sobre a massa óssea nestes pacientes.

Palavras-chave: Mucopolissacaridoses. Síndrome de Mórquio. Densidade óssea.

1. INTRODUÇÃO

As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças hereditárias de depósito lisossomal causadas por deficiências em enzimas que catalisam a degradação de glicosaminoglicanos (GAGs).¹ Eles são transmitidos de maneira autossômica recessiva exceto MPS II que é ligado ao X.^{2,3}

Atualmente, existem sete tipos de MPS (I, II, III, IV, V, VI E VII). A tipologia é determinada pela enzima que o organismo não consegue produzir. Os únicos tipos que apresentam tratamento, até hoje, são o I, II, IV e VI.⁴

Embora individualmente raras, no seu conjunto têm uma prevalência variando de um caso a cada 4.000 a 9.000 nascimentos em diferentes estudos. O Brasil é o país com maior quantidade de casos diagnosticados de

mucopolissacaridoses, totalizando 1.184 até 2015, sendo 153 pacientes com MPS IVA⁵, dos quais 25 (16,33%) recebiam acompanhamento na Paraíba.

Os pacientes com MPS apresentam-se normais ao nascimento e a partir de aproximadamente dois anos de vida desenvolvem comprometimento progressivo de diversos órgãos e sistemas, causado pelo acúmulo lisossomal de GAGs . Na maioria dos tipos de MPS podem ser encontradas anormalidades esqueléticas e doenças articulares, com exceção da MPS III que compromete principalmente o sistema nervoso central.^{2,3}

O método de detecção inicial das MPS baseia-se na identificação dos GAGs, que são excretados em excesso na urina destes pacientes, mas o diagnóstico definitivo se estabelece através da medida da atividade enzimática em leucócitos ou fibroblastos, onde se constata a deficiência enzimática. ⁶

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^{7,8,9}. Como o desenvolvimento e a mineralização óssea estão anormais, podem ocorrer alterações na densidade e resistência do osso, alterações presentes nos modelos animais ⁹.

Na síndrome de Morquio A, ou MPS IVA, o substrato acumulado é o queratan sulfato e a enzima deficiente é a N-acetilgalactosamina-6-sulfatase (GALNS). O acúmulo deste substrato interfere na aquisição de massa óssea e altera a microarquitetura do tecido ósseo normal afetando a densidade da massa óssea Assim, os pacientes afetados por MPS IVA apresentam, dentre outros sinais e sintomas, baixa estatura, disostose múltipla, opacidade de córnea e osteoporose precoce. ¹⁰

Não havia tratamento específico para a MPS IVA até 2014, quando foi aprovada uma enzima específica para o seu tratamento, a elosulfase. A segurança e efetividade de seu uso foram estabelecidos em um estudo clínico mundial, fase III, envolvendo 176 portadores desta doença, no qual houve

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. ⁴

Esta pesquisa teve como objetivo avaliar o perfil osteometabólico basal e marcadores de turnover ósseo após seis meses de início de terapia enzimática específica dos pacientes com MPS IVA atendidos no serviço de genética médica do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), localizado em Campina Grande, Paraíba, Brasil.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Tipo de estudo

Tratou-se de um estudo prospectivo observacional para avaliação da densidade mineral óssea em pacientes com MPS IVA antes e após a terapia enzimática.

2.2. População

Foram avaliados pacientes com MPS IVA atendidos e acompanhados no Hospital Universitário Alcides Carneiro, no nordeste brasileiro, referência para diagnóstico e tratamento de MPS, que se adequam aos critérios de inclusão.

2.2.1. Critérios de Inclusão

Utilizou-se como critérios de inclusão: apresentar diagnóstico comprovado de Mucopolissacaridose IVA, através da dosagem enzimática e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido em participar da pesquisa, pelo paciente (se maior idade) ou pelos responsáveis dos legalmente incapazes.

2.2.2. Critérios de Exclusão

Foram excluídos da amostra os pacientes sem confirmação diagnóstica de MPS IVA, os que já haviam iniciado o tratamento impossibilitando a avaliação do

status pré-tratamento e aqueles que se recusaram a participar da pesquisa. O N da amostra foi definido pela soma dos casos já confirmados no hospital e os que foram diagnosticados no período de dois anos da pesquisa.

2.3. Procedimentos e Técnicas

2.3.1. Aspectos Éticos

A assinatura do termo de consentimento livre 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).

2.3.2. Procedimentos

Após Identificação dos pacientes com MPS–IVA que aceitaram em participar da pesquisa foi aplicado um questionário para coleta de dados gerais como: idade, sexo, idade do diagnóstico, capacidade de deambulação, necessidade de aparelhos para locomoção, avaliação da ingesta diária de cálcio. Também foi realizada a aferição de medidas antropométricas e coleta de exames laboratoriais.

2.3.3. Exames Laboratoriais Avaliados

O CTX sérico foi o parâmetro usado para avaliação da reabsorção óssea, o método empregado para sua medição foi o Ensaio eletroquimioluminométrico e o valor de referência usado foi: (0,137 a 0,480 ng/mL). A Fosfatase Alcalina foi o marcador de formação óssea usado sendo avaliada pelo método colorimétrico com o valor de Referência: (65-300 U/L).

Outros exames (para exclusão de causas secundárias de osteoporose): A dosagem da 25- Hidróxi Vitamina D foi realizada a partir de amostra de soro pelo método de Imunoensaio Quimioluminescente com valor de Referência: (Deficiência -menor que 20ng/mL); (Insuficiência- 20,0 – 29,9ng/mL); (Normal-maior que 30,0 ng/mL). O Hormônio Paratireoidiano foi quantificado a partir do plasma pelo método de Quimioluminescência a partir do valor de Referência: 4-58

pg/mL. A calciúria 24 horas, foi analisada a partir de uma amostra de urina de 24 hrs a partir do método Colorimétrico e o valor de Referência usado foi: menor que 0,16mg/mL. O Cálcio foi quantificado a partir de amostras de sangue, obtidas em jejum, por meio do método Colorimétrico e o valor de Referência usado foi: 8,5-10,5 mg/dL.

2.3.4. Avaliação da Densidade Mineral óssea

A avaliação da densidade mineral óssea (DMO) e conteúdo mineral ósseo (CMO) foram feitas através da densitometria óssea (DXA) de corpo inteiro e rádio, antes do início da TRE. A densidade mineral óssea (Bone mineral density-BMD) e o Conteúdo Mineral Ósseo (CMO) foram avaliadas nos pacientes antes da TRE. Realizada no aparelho da marca GE, modelo Lunar Prodigy Advance. Foi avaliada a DMO, pelo seu valor absoluto e Z-escore correspondente com a idade. A DXA pode ser realizada em diferentes sítios ósseos, no entanto, optou-se por utilizar o z-escore de rádio 33% (avaliação predominante do osso cortical), pois a deformidade óssea da coluna e do colo de fêmur destes pacientes dificulta sua avaliação (sítios preferíveis para a avaliação de osso trabecular). A interpretação dos valores de Z-score para a faixa etária destes pacientes é a seguinte: Z-score igual ou inferior a -2 desvios-padrão é definido como “abaixo da faixa esperada para a idade” e um Z-score acima de -2 desvios-padrão é classificado como “dentro dos limites esperados para a idade”.¹¹

2.3.5. Avaliação da Ingesta de Cálcio

O Recordatório Alimentar de 24 horas foi escolhido como método para medir a ingestão de cálcio, pois é muito usado na avaliação dietética, especialmente quando o objetivo é analisar o consumo atual de alimentos. Este foi aplicado em três consultas distintas, com intervalo de três meses, para estabelecer o consumo médio de cálcio de cada indivíduo. 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*. O valor de referência usado foi: 14-18 anos (>1300mg/dia); 19-30 anos (>1000mg/dia) 31-50 anos(>1000mg/dia)¹².

2.3.6. Análise Estatística

As variáveis foram analisadas segundo categoria, média, desvio padrão e coeficiente de variação no programa EXCEL.

2.4. Financiamento do Estudo

O órgão financiador do projeto foi a Fundação Parque tecnológico da Paraíba.

3. RESULTADOS

3.1. Dados Basais

Foram avaliados os dados basais de 21 pacientes sendo 42% do sexo masculino e 58% do sexo feminino. A média de idade foi 29,95 anos \pm 8,47 anos. O peso médio foi de 23,33kg \pm 7,26 kg. A altura média foi de 99,29 cm \pm 7,73 cm. Todos apresentaram alturas inferiores a 120 cm. Até a finalização desta avaliação cinco pacientes do sexo feminino e três do sexo masculino ainda deambulavam, e nenhum havia sofrido fraturas (Tabela 1).

Tabela 1. 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
14	F	41	15,15	85	20,97	Não	Não
15	F	46	22	100	22	Não	Sim
16	F	32	22	99	22,45	Não	Sim
17	F	46	18,6	97	19,76	Não	Não
18	M	28	26,6	99,5	26,86	Não	Sim
19	M	26	20,3	96	22,02	Não	Não
20	F	23	20	91,5	23,88	Não	Não
21	F	34	20,3	94	22,97	Não	Não

Fonte: DADOS DA PESQUISA. F: feminino; M: masculino; IMC: índice de massa corporal.

3.1.1. Exames Laboratoriais e Ingesta de Cálcio

Quanto aos exames laboratoriais de metabolismo ósseo: o CTX-sérico teve média de 0,490 ng/mL \pm 0,280 ng/mL, com sete pacientes apresentando valores acima do limite superior da normalidade. A fosfatase alcalina teve valor médio de 189,50 U/L \pm 55,65 U/L, com apenas um paciente apresentando valor acima do limite superior da normalidade. O cálcio corrigido teve média de 9,65 mg/dL \pm 0,77 mg/dL, e apenas dois paciente com valor acima do limite superior da normalidade e um paciente com valor abaixo. A Calciúria teve média de 10,05 mg/100mL \pm 6,07, com todos os pacientes apresentando altos valores de calciúria. A média do PTH foi de 24,32 pg/mL \pm 10,35 pg/mL, com todos os pacientes se mantendo dentro da normalidade. A vitamina D obteve média de 25,27 ng/mL \pm 10,62 ng/mL, com quatro pacientes apresentando deficiência e, onze com níveis de insuficiência. A ingesta média de cálcio em 24 horas dos pacientes foram todas abaixo da recomendada para a faixa etária dos pacientes, com média de 327,79 \pm 191,26 mg em 24h (Tabela 2).

Tabela 2- Marcadores de metabolismo ósseo antes da TRE.

Paciente	Sexo	CTX ¹ (ng/ml)	FA ² (U/L)	Cálcio Corrigido ³ (mg/dL)	Calciúria 24H ⁴ (mg/100mL)	PTH ⁵ (pg/m)	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	9,6	7	39,2	324,12
11	F	0,539	147	9,8	19,4	33	16,5	466,55
12	F	0,442	182	9,2	4,2	6	31,2	377,09
13	F	0,243	155	9,3	3,6	17	12,8	205,2

14	F	0,269	218	X*	X*	25	20,4	176,95
15	F	0,353	223	8,5	13,2	19	51,1	791,36
16	F	0,394	170	9,3	X*	16	23,2	207,78
17	F	0,221	205	9,6	X*	39	9,3	188,10
18	M	0,376	238	10,8	X*	32,8	23	530,00
19	M	0,492	190	10	X*	20,9	26,2	322,74
20	F	0,364	154	7,4	X*	38,3	22,6	210,90
21	F	0,201	123	9,9	X*	28,2	23,2	490,64

Fonte: dados da pesquisa. (F): feminino; (M): masculino. (*)Resultados perdidos por erro laboratorial ou ainda não realizado.

3.1.2. Dados Densitométricos

Quanto aos padrões densitométricos foram analisados os parâmetros de rádio 33% e de corpo inteiro. Em alguns pacientes não foram obtidos os valores de determinados parâmetros densitométricos por dificuldade técnica na realização do exame diante a elevada deformidade óssea encontrada. Levando em conta o Z-score do Rádio 33% o estudo obteve dados de 15 pacientes e a média obtida foi de $-3,27 \pm 1,04$, com todos os pacientes classificados com massa óssea abaixo da faixa esperada para a idade. A DMO do Rádio 33% foi obtido de dezessete pacientes com média de $0,620 \pm 0,100 \text{ g/cm}^3$ (tabela 3).

Tabela 3 – Parâmetros densintométricos dos pacientes.

Paciente	Sexo	DMO Radio 33% ¹ (g/cm ³)	Z-score Rádio 33% ²	DMO corpo inteiro ³ (g/cm ³)	CMO corpo inteiro ⁴ (g)	Z-score corpo inteiro ⁵
1	M	0,543	-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	0,620	-3,8	0,947	703	-1,1
5	F	0,654	-2,6	0,969	683	-0,2

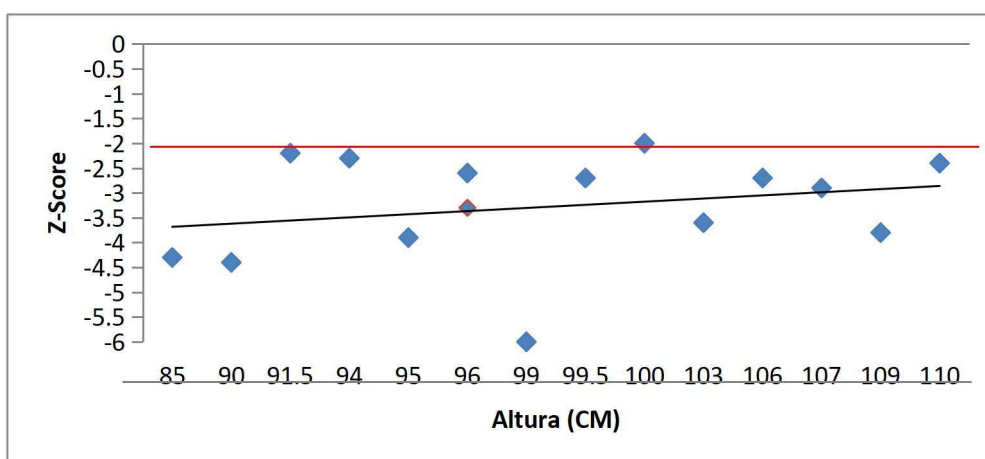
6	M	0,645	-2,7	1,022	781	0,5
7	M	0,672	-2,4	1,041	957	0,4
8	M	X*	X*	1,112	1012,7	-0,6
9	M	X*	X*	1,113	658	1
10	F	0,506	X*	1,124	802,7	0
12	F	0,633	-2,9	1,411	1217	5,3
13	F	0,562	-3,6	1,091	X*	1,4
14	F	0,509	-4,3	1,313	638	4,1
15	F	0,710	-2	1,228	1.105	3,1
16	F	0,353	-6	1,152	969	2,1
17	F	X	X*	1,098	650	1,5
18	M	0,727	-2,7	0,818	931	-1,5
19	M	0,661	-3,3	0,919	1,038	-0,5
20	F	0,685	-2,2	1,042	1,086	1,4
21	F	0,670	-2,3	1,029	1,061	1,2

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- abaixo da faixa esperada para a idade (menor ou igual a -2); dentro dos limites esperados para a idade (maior que -2). (3)Densidade mineral óssea de corpo inteiro. (4) Conteúdo mineral ósseo.

Quanto aos parâmetros da densitometria de corpo inteiro obtivemos: média de DMO de $1,100 \pm 0,140 \text{ g/cm}^3$, BMC de $745,20 \pm 391,56 \text{ g}$, e Z-score de $1,19 \pm 1,67$, com todos pacientes se enquadrando dentro dos limites da normalidade.

A relação entre a altura e o Z-score do rádio 33% foi diretamente proporcional, quanto maior a estatura do paciente maior o z-score e menor o grau de comprometimento ósseo como podemos observar no gráfico 1.

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



Fonte: DADOS DA PESQUISA.

Nos pacientes capazes de caminhar, a média de z-score do rádio de 33% foi -3,1 (Variação de -2 a -6), em oposição a uma média de -3,39 (variação de -2,2 a -4,4) nos pacientes que não andam, demonstrando uma redução de densidade óssea mais significativa naqueles pacientes que não deambulavam.

3.2. Dados após Seis meses de tratamento

Até o presente momento, 16 pacientes completaram seis meses de tratamento. Quanto aos exames laboratoriais de metabolismo ósseo nos seis meses subsequentes ao início da terapia obtiveram-se: CTX-sérico teve média de 0,470 ng/mL \pm 0,200 ng/mL, com cinco pacientes apresentando valores acima do limite superior da normalidade. A fosfatase alcalina teve valor médio de 206,20 U/L \pm 88,54U/L, com apenas dois paciente apresentando valor acima do limite superior da normalidade e dois pacientes com valores abaixo. O cálcio corrigido teve média de 9,41 mg/dL \pm 0,75 mg/dL, sendo dois pacientes com medições abaixo do limite inferior da normalidade. A Calciúria teve média de 12,74 mg/100mL \pm 6,74, mostrando que todos os pacientes mantiveram altos valores de calciúria. A média do PTH foi de 25,58 pg/mL \pm 9,90 pg/mL, com todos os pacientes se mantendo dentro da normalidade. A vitamina D obteve média de 27,58 ng/mL \pm 16,41, com quatro pacientes apresentando deficiência, e seis insuficiência de tal vitamina (tabela 4).

Tabela 4 – Marcadores de metabolismo ósseo pós 6 meses de TRE.

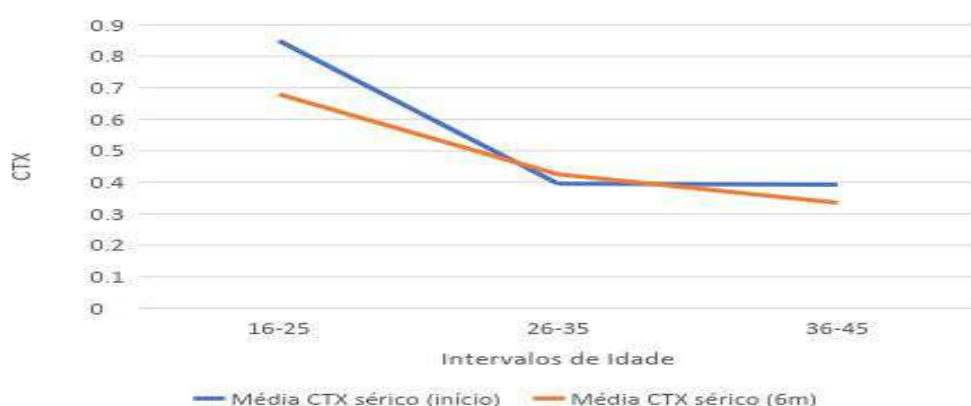
Paciente	Sexo	CTX ¹ (ng/mL)	FA ² (U/L)	Cálcio Corrigido ³ (G/dL)	Calciúria 24H ⁴ (G/100mL)	PTH ⁵ (pg/mL)	Vit. D ⁶ (ng/mL)
1	M	0,895	383	9,7	12,2	23	42,9
2	F	0,576	352	10.1	7,8	23	27,4
3	M	0,587	165	10.2	10,1	31	22,6
4	M	0,269	156	9.6	5,4	33	53.7

5	F	0,475	248	9,4	23,8	44	27
6	M	0,282	174	10,1	23,3	25	70
7	M	0,438	221	9,9	11,2	19	24,4
8	M	0,658	191	9,0	7,88	10	24,4
9	M	0,782	272	10,2	X*	16	43,1
10	F	X*	177	9,6	9,3	X*	X*
11	F	0,427	244	10,4	16,9	14	16,8
12	F	0,404	251	9,9	3,4	16	31,7
13	F	0,211	149	8,6	X*	32,7	11,7
14	F	0,163	X*	X*	X*	45	15,8
15	F	0,569	52	7,9	23,86	26	22,8
16	F	0,298	58	8,2	10,52	26	5,5

Fonte: DADOS DA PESQUISA. TRE: Terapia de reposição enzimática. (F): feminino; (M): masculino. (*)Resultados perdidos por erro laboratorial.

Os resultados dos exames após seis meses de terapia avaliados em 16 pacientes evidenciaram redução de cerca de 0,020ng/dl no valor médio do CTX. No gráfico 2 podemos observar que a redução do CTX foi maior nos pacientes mais jovens, sendo que o subgrupo entre 26-35 anos foi o único que apresentou discreta elevação no valor médio do CTX.

Gráfico 2 – Valores médios do CTX nos dois tempos de avaliação.

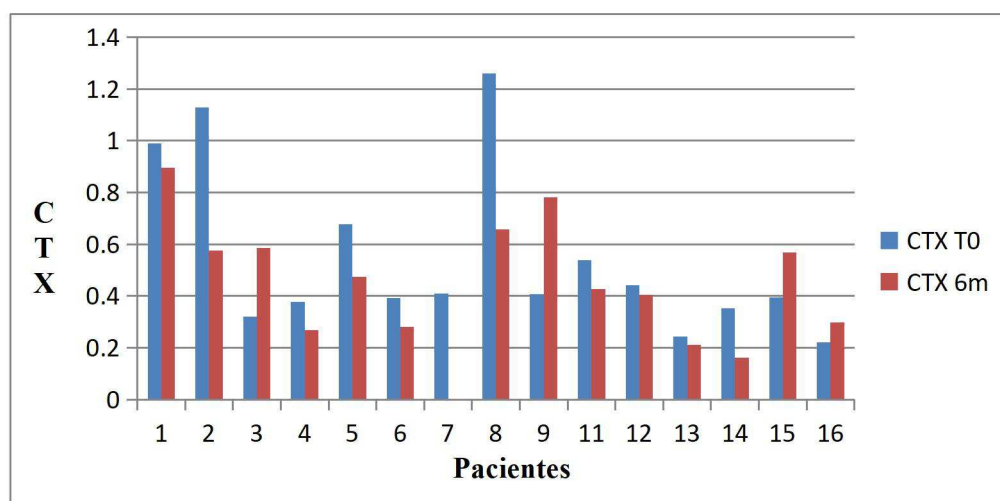


Fonte: DADOS DA PESQUISA.

Onze pacientes tiveram redução nos níveis do CTX, dos quais três (1, 2, 8) ainda permaneceram com valores acima do limite superior da normalidade. Dois

pacientes (5 e 11) que antes apresentava níveis elevados entraram para o intervalo normal (Gráfico 3) e quatro (3,7,9 e 15) apresentaram elevação dos valores de CTX, sendo que três deles (3, 9 e 15) passaram a ter valores acima do limite superior da normalidade (Gráfico 3)

Gráfico 3 – Valores do CTX por paciente nos dois tempos de avaliação.



Fonte: DADOS DA PESQUISA.

Houve aumento de 16,70 U/L no valor médio da fosfatase alcalina, indicando possível elevação de formação óssea. Quanto a calciúria de 24 horas foi observado elevação de 2,69 mg/100mL no seu valor médio após início da reposição enzimática, com valores séricos do cálcio na faixa de normalidade nas duas aferições.

Na avaliação da vitamina D, houve aumento de 2,31 ng/mL em seu valor médio, sendo que nove pacientes tiveram aumento no valor absoluto da vitamina e cinco apresentaram decréscimo na dosagem desse elemento.

4. DISCUSSÃO

Em diferentes estudos os pacientes com MPS, apresentaram diferentes fatores comprovadamente de risco para massa óssea baixa, como a baixa estatura, anormalidades de marcha, e redução da atividade física, baixos níveis de vitamina D e baixa ingestão de cálcio. ^{13,14,15}

Foi observado nos dados basais valores elevados de CTX, marcador de reabsorção óssea em 33% (7/21) pacientes, sugerindo um desequilíbrio no turnover ósseo.

Esta pesquisa evidenciou uma alta prevalência de baixa massa óssea nos pacientes portadores de MPS IVA, com 100% dos pacientes apresentando massa óssea abaixo da faixa esperada para a idade. O que corrobora os estudos realizados com pacientes de diversos tipos de MPS que já tinham tratamento específico ^{7,9}. Ainda assim, dos 20 pacientes avaliados, cinco apresentaram deformidades importantes de rádio, o que não permitiu a avaliação por Z-escore.

Acredita-se que a predisposição para baixa massa óssea 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. ⁹

Na avaliação da DMO, realizada em estudo que avaliou 18 pacientes com MPS IVA realizada através DXA da coluna lombar, a média de z-score nos deambuladores em tempo integral foi -3,4 (intervalo - 1,6 a -5,0) e nos parcialmente e não deambuladores foi -4,0 (-3,7 a -4,2). Sendo a capacidade de deambular consistentemente associada com valores mais elevados de DMO em todas as idades. ¹⁶ Dos 15 pacientes em que foi possível calcular o z-score do rádio 33%, 6/15 deambulavam e 9/15 não deambulavam. Nos pacientes capazes de caminhar, a média de z-score do rádio de 33% foi -3,1 (Variação de -2 a -6), em oposição a uma média de -3,39 (variação de -2,2 a -4,4) nos pacientes que não andam, demonstrando uma redução de densidade óssea mais significativa naqueles pacientes que não deambulavam, confirmando o encontrado na literatura.

A relação entre a altura e o Z-escore do rádio 33% foi diretamente proporcional, quanto maior a estatura do paciente maior o z-escore e menor o grau de comprometimento ósseo, o que também corrobora com o encontrado em outros estudos, lembrando que nestes não foram avaliados pacientes apenas com MPS-IVA. ^{7,9,13}

Na avaliação após seis meses de TRE, evidenciou-se uma redução de cerca de 0,020ng/dl no valor médio do CTX. Sendo que dos 15 pacientes avaliados, 10 pacientes apresentaram redução no valor absoluto do CTX. Indicando uma redução da reabsorção óssea, apontando para o possível efeito positivo da reposição enzimática e a consequente redução dos níveis de GAGS sobre a massa óssea nestes pacientes.

5. CONCLUSÃO

Na avaliação do perfil osteometabólico de pacientes com MPSIVA foram identificados, uma elevada prevalência de baixa massa óssea, sendo esta, menor nos pacientes que preservavam a capacidade de deambular e, após seis meses de terapia de reposição enzimática, houve redução no valor médio do CTX, indicando uma redução da reabsorção óssea, apontando para o possível efeito positivo da reposição enzimática sobre o metabolismo ósseo nestes pacientes.

Faz-se necessário, portanto, um estudo de seguimento para avaliar se os efeitos positivos permanecerão por longo tempo e se haverá ganho de massa óssea nestes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Lachman R, Martin KW, Castro S, Basto MA, Adams A, Teles EL. Radiologic and neuroradiologic findings in the mucopolysaccharidoses. *J Pediatr Rehabil Med*. 2010;3(2):109–118.
2. Palmucci S, Attinà G, Lanza ML, Belfiore G, Cappello G, Foti PV, et al. (2013) Imaging findings of mucopolysaccharidoses: a pictorial review. *Insights Imaging* 4: 443–459. pmid:23645566
3. Cimaz R, La Torre F. Mucopolysaccharidoses. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16:389.
4. Hendriksz CJ, Burton B, Fleming TR, Harmatz P, Hughes D, Jones SA, et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(6):979–90. 10.1007/s10545-014-9715-6.
5. Giugliani Roberto, Federhen Andressa, Michelin-Tirelli Kristiane, Riegel Mariluce, Burin Maira. Relative frequency and estimated minimal frequency of Lysosomal Storage Diseases in Brazil: Report from a Reference Laboratory. *Genet. Mol. Biol.* [Internet]. 2017 Mar [cited 2018 Nov 07]; 40(1): 31-39. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-47572017000100031&lng=en. Epub Mar 16, 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2016-0268>.
6. Carmelie, MTV (2011). Diagnóstico de mucopolissacaridose tipo IVA em amostras de sangue impregnado em papel filtro. Tese de doutorado (Universidade Federal do Rio Grande do Sul).
7. Lin HY, Shih SC, Chuang CK, Chen MR, Niu DM, Lin SP. Assessment of bone mineral density by dual energy x-ray absorptiometry in patients with mucopolysaccharidoses. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):1. doi:10.1186/1750-1172-8-71.

8. Lorne, AC. Pathogenesis of skeletal and connective tissue involvement in the mucopolysaccharidoses: glycosaminoglycan storage is merely the instigator. **Rheumatology, Oxford**, 50: v13-v18, 2011.
9. Polgreen LE, Thomas W, Fung E, Viskochil D, Stevenson DA, et al. (2014) Low bone mineral content and challenges in interpretation of dual-energy X-ray absorptiometry in children with mucopolysaccharidosis types I, II, and VI. *J Clin Densitom* 17: 200–206.
10. White, KK. “Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses,” **Rheumatology**, vol. 50, no. 5, pp. v26–v33, 2011.
11. Brandão Cynthia M. A., Camargos Bruno Muzzi, Zerbini Cristiano Augusto, Plapler Pérola Grinberg, Mendonça Laura Maria de Carvalho, Albergaria Ben-Hur et al . Posições oficiais 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens). *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 Feb [cited 2018 Oct 17] ; 53(1): 107-112. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302009000100016&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302009000100016>.
12. Pereira Giselle A. P., Genaro Patrícia S., Pinheiro Marcelo M., Szejnfeld Vera L., Martini Lígia A.. Cálculo dietético: estratégias para otimizar o consumo. *Rev. Bras. Reumatol.* [Internet]. 2009 Apr [cited 2018 Dec 11] ; 49(2): 164-171. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042009000200008&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042009000200008>.
13. E.B. Fung, J.A. Johnson, J. Madden, T. Kim, P. Harmatz, Bone density assessment in patients with mucopolysaccharidosis: a preliminary report from patients with MPS II and VI, *J. Pediatr. Rehabil. Med.* 3 (n.d.) 13–23.
14. Shaw, NJ. Osteoporosis in pediatrics. **Arch Dis Child Educ Pract** ed. 92:169- 175,2007.
15. Zustin, J. 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.
16. Kecskemethy H.H., Kubaski F., Harcke H.T., Tomatsu S. Bone mineral density in MPS IV A (Morquio syndrome type A) *Mol. Genet. Metab.* 2016;117:144–149.

ANEXOS

ANEXO I – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UFCG - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO ALCIDES
CARNEIRO DA UNIVERSIDADE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM PACIENTES COM MUCOPÓLISSACARIDOSE 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: 6

CAAE: 45089615.3.0000.5182

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.163.751

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 (GAGs). O acúmulo lisossomal progressivo de GAGs resulta em importante déficit de crescimento, deformidades esqueléticas (disostosis multiplex), alterações na mobilidade articular, características faciais grosseiras e organomegalias. (1) Existem 11 enzimas conhecidas responsáveis pelos 7 tipos distintos de MPS (I, II, III, IV, VI, VII e IX). Eles são transmitidos de maneira autossômica recessiva exceto MPS II que é ligado ao X. Os pacientes com MPS apresentam-se normais ao nascimento e a partir de aproximadamente dois anos desenvolvem comprometimento progressivo de diversos órgãos e sistemas. Na maioria dos tipos de MPS podem ser encontradas anomalias esqueléticas e doenças articulares, com exceção da MPS III que compromete principalmente o sistema nervoso central. (3) Está claro, a partir de estudos com modelos animais, que o desenvolvimento dos ossos e ossificação são anormais em MPS. O acúmulo de GAG tem sido documentado em todas as células envolvidas na formação e na remodelação óssea (osteoblastos, osteoclastos e condrócitos) nesses modelos. (5-7) Anomalias em condrócitos em MPS interferem na formação normal da mineralização dos septos de cartilagem, que é necessária para a

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: 2.163.751

ação correta dos osteoblastos e os osteoclastos na formação de osso novo (6,8,9) Não se sabe se anormalidades encontradas em modelos animais de MPS podem ser extrapoladas para crianças e adultos afetados com MPS no que diz respeito ao desenvolvimento de osteoporose e aumentado risco de fraturas. MPS IHS / IS, MPS II (síndrome de Hunter), e MPS VI (síndrome de Maroteaux-Lamy) são tratadas atualmente com a terapia de reposição enzimática (TRE). O tratamento tem melhorado significativamente a duração e qualidade de vida para estas crianças. (4) 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 e suscetibilidade à fratura. Ela está sendo cada vez mais reconhecida na prática pediátrica como conseqüência de vários fatores, incluindo o aumento da complexidade das condições crônicas. (10) Sabe-se que muitas crianças com doenças crônicas tem maior risco para baixa massa óssea (1). 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 (1,10). A determinação de risco para a osteoporose em MPS I, II e VI tornou-se particularmente importante uma vez que estas crianças agora são mais saudáveis e mais móveis, portanto, novos e melhorados tratamentos reduziram a probabilidade de fraturas(4). Um recente estudo que acompanhou através de densitometria óssea (DXA) pacientes com MPS I, II ou VI em terapia de reposição enzimática com seguimento de 1,0 a 7,4 anos, mostrou que todos apresentaram aumento na densidade mineral óssea (DMO) absoluta (11). Nos últimos anos, o MPS IVA tem sido associada a um fenótipo de osteoporose de início precoce, a qual pode afetar o curso clínico desta condição. O acúmulo do GAG queratan sulfato interfere na aquisição de massa óssea e altera a microarquitetura do tecido ósseo normal afetando a densidade da massa óssea (DMO) (12). Neste ano foi aprovada nos Estados Unidos da América (EUA) pelo Food and Drug Administration (FDA) uma enzima específica para tratamento de MPS IV, 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 a infusão semanal da enzima(13). Portanto, estudos que avaliem a eficácia da enzima na melhora de outras manifestações clínicas da doença poderão ser realizados após introdução de TRE. O objetivo deste projeto é analisar a DMO e os marcadores de reabsorção óssea nos pacientes com MPS IVA, determinando o perfil ósseo destes pacientes antes e após 1 ano de TRE.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

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: 2.163.751

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

Objetivo Secundário:

- Analisar turn over 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:

Riscos:

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 em pauta, mostra a continuação do tratamento enzimático das mucopolissacaridoses que se desenvolvem no Hospital Universitário Alcides Carneiro - HUAC, dando a população nordestina uma possibilidade do tratamento essencial para a vida dos pacientes portadores desta patologia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi apresentada a seguinte documentação:

Endereço: Rua: Dr. Carlos Chagas, s/n
Bairro: São José CEP: 56.107-670
UF: PB Município: CAMPINA GRANDE
Telefone: (83)2101-5545 Fax: (83)2101-5523 E-mail: cep@huac.ufcg.edu.br

Continuação do Parecer: 2.163.751

- 1-Termo de Anuência Institucional do Hospital Universitário Alcides Carneiro - HUAC.
- 2- Termo de Anuência Setorial do Hospital Universitário Alcides Carneiro - HUAC.
- 3-Termo de Divulgação dos Resultados.
- 4-Termo de Compromisso dos Pesquisadores.
- 5-Folha de Rosto.
- 6-Informações Básicas.
- 7-Emenda ao Projeto.
- 8-Instrumentos para a coleta dos dados.
- 9-Projeto.
- 10-Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE.

Recomendações:

Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_924113 E2.pdf	17/05/2017 23:37:43		Aceito
Outros	Emenda.pdf	19/05/2018 17:23:09	CÁTIA SUELI DE SOUSA EUFRAZINO	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

Endereço: Rua: Dr. Carlos Chagas, s/n
 Bairro: São José CEP: 59.107-670
 UF: PB Município: CAMPINA GRANDE
 Telefone: (83)2101-5545 Fax: (83)2101-5523 E-mail: cep@huac.ufcg.edu.br

UFCG - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO ALCIDES
CARNEIRO DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.183.751

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

CAMPINA GRANDE, 08 de Julho de 2017

Assinado por:
Januse Nogueira de Carvalho
(Coordenador)