

VANEISSE CRISTINA LIMA MONTEIRO

**AVALIAÇÃO CLÍNICO-NUTRICIONAL E METABÓLICA EM
MUCOPOLISSACARIDOSES**

Tese apresentada à
Universidade Federal de São
Paulo para a obtenção do
título de Mestre em Ciências.

São Paulo
2014

VANEISSE CRISTINA LIMA MONTEIRO

**AVALIAÇÃO CLÍNICO-NUTRICIONAL E METABÓLICA EM
MUCOPOLISSACARIDOSES**

Tese apresentada à
Universidade Federal de São
Paulo para a obtenção do
título de Mestre em Ciências.

Orientadora: Vânia D'Almeida
Co-orientadora: Ana Maria Martins

São Paulo
2014

Monteiro, Vaneisse Cristina Lima

Avaliação clínico-nutricional e metabólica em mucopolissacaridoses.

/ Vaneisse Cristina Lima Monteiro-- São Paulo, 2014.

viii, 57f.

Tese (Mestrado) - Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pediátricas.

Título em inglês: Nutrition-clinical and metabolic assessment in mucopolysaccharidosis.

1. Erros Inatos do Metabolismo. 2. Mucopolissacaridoses. 3. Metabolismo Energético. 4. Antropometria. 5. Composição Corporal. 6. Consumos de Alimentos.

Agradecimentos

A Deus por permitir a conclusão desta etapa;

A professora Vânia pelo aceite da “ilustre desconhecida”, oportunidade, orientação e aprendizado;

A equipe do CREIM/LEIM pelo aprendizado e acolhida, em especial Dra Ana, Renata e Beatriz, a equipe de enfermagem pela ajuda nas coletas de sangue, Karen, Gustavo, Vanessa Pereira;

A minha família, especialmente minha mãe, pai Pedro e mãe Nonata, pelo amor e apoio, presentes mesmo à distância;

Ao apoio e realização das avaliações: Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa (AFIP), Centro de Diagnósticos Brasil (CDB), Centro de Estudos em Psicobiologia e Exercício (CEPE) – em especial a Paulo Minali, Helton Sá, Jessica e aos professores Dr Sergio Tufik e Marco Tulio de Mello;

A Brenda, Vanessa e Gabriel pelo abrigo e rota de fuga para os estados vizinhos;

Ao professor Luiz Santana e a minha mãe de laboratório Roseani, pela iniciação acadêmica e por me apresentarem o fantástico mundo dos EIM;

Aos amigos e familiares que se fizeram presentes mesmo a quilômetros de distância, em especial Fernanda, Tuji, Marla, Jaque, Marley, Carla, Naiara, Clebinho, Vanessa e Tia Vanda;

Ao amigo Zé, suporte emocional, companheiro para quase todas as horas, principalmente naquelas que envolviam comida;

A amiga Carol Aranda, pelo obro e companhia nas aulas;

A Patrícia pela ajuda e pela oportunidade de aprender a ensinar;

A Jessica e Andrey, que chegaram próximos ao fim desta jornada, mas com participação fundamental.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Erros Inatos do metabolismo	1
1.2 Lisossomos	1
1.3 Doenças de depósito lisossômico (DDL)	2
1.4 Glicosaminoglicanos	4
1.5 Mucopolissacaridose	4
1.5.1 Diagnóstico	6
1.5.2 Epidemiologia	7
1.5.3 Tratamento	8
1.6 Estado nutricional	9
1.7 Justificativa	10
2. OBJETIVOS	13
2.1 Geral	13
2.2 Específicos	13
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	14
3.1 Antropometria	15
3.2 Bioquímica clínica	15
3.3 Composição corporal	16
3.4 Avaliação do consumo alimentar	16
3.5 Taxa metabólica de repouso por mensuração do consumo de oxigênio	17
3.6 Equações de predição de necessidade estimada de energia (NEE)	17
3.7 Análises estatísticas	17
3.8 Aspectos éticos	18
4. RESULTADOS	19
5. DISCUSSÃO	31
6. CONCLUSÕES	36
7. REFERÊNCIAS	37
ABSTRACT	
ANEXOS	

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Sexo por tipo de mucopolissacaridose (MPS I, II e VI), de pacientes atendidos no Ambulatório do CREIM/UNIFESP.....19

Tabela 2. Idade de pacientes com mucopolissacaridose atendidos no Ambulatório do CREIM/UNIFESP.....20

Tabela 3. Tempo em TRE de pacientes com mucopolissacaridose atendidos no Ambulatório do CREIM/UNIFESP.....20

Tabela 4. Sexo, idade, estatura, peso, IMC, P/I, E/I e IMC/I de pacientes crianças e adolescentes, por tipo de mucopolissacaridose, atendidos no Ambulatório do CREIM/UNIFESP.....21

Tabela 5. Estatura, peso, IMC, P/I, E/I e IMC/I de pacientes crianças e adolescentes com mucopolissacaridose atendidos no Ambulatório do CREIM/UNIFESP.....21

Tabela 6. Estatura, peso, IMC, P/I, E/I e IMC/I de pacientes crianças e adolescentes por tipo mucopolissacaridose atendidos no Ambulatório do CREIM/UNIFESP.....22

Tabela 7. Sexo, estatura, peso e IMC de pacientes adultos, por tipo de mucopolissacaridose, atendidos no Ambulatório do CREIM/UNIFESP.....23

Tabela 8. Estatura, peso e IMC de pacientes adultos com mucopolissacaridose atendidos no Ambulatório do CREIM/UNIFESP.....23

Tabela 9. Estatura, peso e IMC de pacientes adultos por tipo mucopolissacaridose atendidos no Ambulatório do CREIM/UNIFESP.....24

Tabela 10. Glicemia e perfil lipídico de pacientes com mucopolissacaridose atendidos no Ambulatório do CREIM/UNIFESP.....25

Tabela 11. Glicemia e perfil lipídico de pacientes com mucopolissacaridose, menores e maiores de 19 anos, atendidos no Ambulatório do CREIM/UNIFESP.....26

Tabela 12. Glicemia e perfil lipídico de pacientes, por tipo de mucopolissacaridose, atendidos no Ambulatório do CREIM/UNIFESP.....27

Tabela 13. Composição corporal por plestimografia de homens com mucopolissacaridose atendidos no Ambulatório do CREIM/UNIFESP.....28

Tabela 14. Composição corporal por plestimografia de homens com mucopolissacaridose atendidos no Ambulatório do CREIM/UNIFESP.....28

Tabela 15. Consumo alimentar de homens com mucopolissacaridose atendidos no Ambulatório do CREIM/UNIFESP.....29

Tabela 16. Taxa metabólica de repouso, estimativa de necessidade energética e média de consumo de energia diário de homens adultos com mucopolissacaridose atendidos no Ambulatório do CREIM/UNIFESP.....30

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CREIM	Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo
CT	Colesterol total
DBS	<i>Dried blood spot</i> ou gota de sangue seco
DDL	Doenças de depósito lisossômico
E/I	Estatura para idade
EIM	Erros inatos do metabolismo
G (%)	Porcentagem de gordura corporal
G (kg)	Massa gorda
GAG	Glicosaminoglicano
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IMC	Índice de massa corporal
IMC/I	Índice de massa corporal para idade
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
MM (%)	Porcentagem massa magra corporal
MM (kg)	Massa magra
MPS	Mucopolissacaridose
NEE	Necessidade estimada de energia
P/I	Peso para idade
SNC	Sistema nervoso central
TG	Triglicérides
TGV	Volume de gás torácico
TMR	Taxa metabólica de repouso
TRE	Terapia de reposição enzimática
VLDL	Lipoproteína de densidade muito baixa

RESUMO

A mucopolissacaridose (MPS) é um erro inato do metabolismo (EIM), caracterizado pela deficiência de enzimas lisossomais envolvidas na degradação dos glicosaminoglicanos (GAG), resultando em uma doença com manifestações clínicas progressivas e multissistêmicas. Apesar de não ser considerado um EIM de manejo dietoterápico, a MPS necessita de cuidado nutricional, haja vista fatores como a baixa estatura, alterações no balanço energético; inadequações na composição corporal e no consumo alimentar. O objetivo do presente estudo é investigar a condição clínico nutricional e metabólica de indivíduos com MPS atendidos no Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo (CREIM). Este estudo caracteriza-se como transversal e descritivo, do estado clínico nutricional e metabólico por meio de antropometria, exames de bioquímica clínica, composição corporal por pletismografia, avaliação do consumo alimentar por registros alimentares, taxa metabólica de repouso por mensuração do consumo de oxigênio e por equações de predição de necessidade estimada de energia. A amostra foi constituída por 20 pacientes, 8 com MPS I, 5 com MPS II e 7 com MPS VI, a média de idade de 17 anos ($\pm 8,54$) e em média há 35 meses em terapia de reposição enzimática. A estatura foi menor nos pacientes com MPS VI ($F_{(2,7)}=15,939$; $p=0,00013$), não houve diferença no índice de massa corporal entre as MPS. Os níveis de glicemia estavam dentro do intervalo de referência, os níveis séricos da lipoproteína de alta densidade (HDL) estavam abaixo do recomendado em 9 de 10 adultos. Na avaliação da composição corporal 3 de 5 homens apresentaram cerca de 9% de gordura (magro), os pacientes moderadamente magros e com excesso de gordura consumiam macronutrientes dentro do intervalo aceitável de distribuição, a taxa metabólica de repouso variou entre os 5 pacientes avaliados sendo duas normais, duas altas e uma baixa. Nossos achados indicam que a MPS VI apresenta a menor estatura quando comparada aos tipos I e II, os pacientes adultos apresentaram níveis séricos de HDL menores e os pacientes magros consomem carboidratos abaixo do intervalo aceitável.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Erros Inatos do metabolismo

Os erros inatos do metabolismo (EIM) causam as doenças metabólicas hereditárias (DMH), decorrentes da falha de atividade de uma ou mais enzimas específicas ou de defeitos no transporte de proteínas. Os EIM produzem manifestações em cada órgão, desde a vida fetal a geriátrica (MARTINS e D'ALMEIDA, 2013).

Existem várias classificações dos EIM; uma das mais aceitas está relacionada com o tamanho e a forma do metabólito final, implicando em doenças de pequenas moléculas ou de grandes moléculas (ARAÚJO, 2004).

Dentro dos EIM existe um grupo importante que se relaciona às alterações geneticamente determinadas nos lisossomos, as doenças de depósito lisossômico (DDL) (SAÍNZ *et al.*, 2002).

1.2 Lisossomos

Os lisossomos são vesículas envoltas por membranas, contendo proteínas enzimáticas hidrolíticas, cuja atividade ótima é atingida em pH ácido, em torno de 5, fato que confere proteção ao conteúdo do citosol, visto que o pH citosólico é alcalino e em torno 7,2 (ALBERT *et al.*, 2004).

Esta organela celular, descoberta por De Duve na década de 1950, tem a função de degradar moléculas oriundas de vias endocíticas ou do citosol. Endossomos especializados e lisossomos possuem diversas funções no interior

das células, incluindo apresentação de antígeno, imunidade inata, autofagia, transdução de sinal, divisão celular e neurotransmissão. Cada componente do sistema endossomo-lisossomo é alvo potencial para disfunção levando a um estado de doença (PARKINSON-LAWRENCE *et al.*, 2010).

1.3 Doenças de depósito lisossômico (DDL)

As doenças que compõe este grupo são classificadas de acordo com o material acumulado, como esfingolipidoses, mucopolissacaridoses, oligosacaridoses, mucolipidoses, doenças de depósito de lipídeos, doença do depósito de glicogênio tipo II (Pompe) e defeitos de transporte lisossoma (VOM DAHL e MENGEL, 2010).

Atualmente, são conhecidas cerca de 50 DDL; que individualmente, são doenças raras, cuja prevalência varia de 1 por 60.000 nascidos vivos para a doença de Gaucher a 1 por 4.200.000 para sialidose. Porém, como um grupo, a prevalência combinada tem sido estimada em cerca de 1 por 7.700 nascidos vivos (BECK, 2010).

A maioria das DDL é de herança autossômica recessiva, exceto aquelas cujo padrão de herança é ligado ao X: Fabry, mucopolissacaridose (MPS) do tipo II, e Doença de Danon (STARETZ-CHACHAM *et al.*, 2009).

Os efeitos sobre a cascata de eventos celulares e bioquímicos são complexos. O grau da função residual da proteína defeituosa influencia na idade de início dos sintomas, quanto mais próxima de nula, mais precoce o início dos sintomas; podendo iniciar ainda na vida intrauterina ou na primeira infância.

Mutações consideradas de efeito mais leve resultam no desenvolvimento juvenil ou adulto da doença (VITNER *et al.*, 2010).

O acúmulo de material não degradado resulta na disfunção histoquímica e alterações ultra-estruturais, ou seja, provoca deformação celular generalizada e consequente disfunção em tecidos e órgãos (VITNER *et al.*, 2010).

Este acúmulo geralmente acomete o sistema nervoso central, provocando manifestações clínicas como atraso no desenvolvimento, regressão psicomotora, ataxia, convulsão e fraqueza. Outras manifestações clínicas comuns nas DDL são fácies características, anormalidades ósseas, turvação da córnea, dor óssea ou dor neuropática em queimação, hidrópsia fetal não imune, organomegalias (MARSDEN e LEVY, 2010).

Também se inserem no espectro das manifestações clínicas das DDL's os transtornos psiquiátricos e comportamentais, como depressão, psicose, demência precoce, agressividade, agitação, hiperatividade, ansiedade, auto-mutilação, esquizofrenia, transtornos de humor, devido a neurodegeneração, que por muitas vezes podem conduzir diagnósticos errados ou atrasados, por ser considerado um grupo de doenças relativamente raras (STARETZ-CHACHAM *et al.*, 2010).

O acúmulo de substrato não degradado em pacientes com DDL é normalmente restrito às células, tecidos e órgãos em que o *turnover* do substrato é alto. O armazenamento primário pode provocar uma cadeia de rupturas secundárias à via bioquímica principal e a outras funções celulares, levando ao agravamento do quadro clínico nas doenças de depósito lisossômico (PARKINSON-LAWRENCE *et al.*, 2010).

A ativação inadequada do sistema imunológico é uma resposta comum nas DDL em decorrência do armazenamento primário do substrato, resultando em inflamação crônica (VITNER *et al.*, 2010).

1.4 Glicosaminoglicanos

Os glicosaminoglicanos (GAG) são polímeros lineares compostos por unidades repetitivas de dissacarídeos. Esta repetição é referente ao tipo de GAG que usualmente é composta por uma hexosamina (glicosamina ou galactosamina, N-acetiladas ou sulfatadas) e um resíduo de ácido urônico (D-glicurônico ou L-idurônico), exceto no queratan sulfato, no qual o ácido urônico é substituído por galactose. Alguns GAG apresentam uma ou mais hidroxilas do monossacarídeo aminado esterificada com a molécula de sulfato (NELSON e COX, 2006).

Os GAG são, na sua maioria, moléculas sulfatadas e possuem inúmeros grupamentos carboxila, além do ácido urônico, e por isso, são moléculas com alta densidade de cargas negativas, desta forma atraindo íons sódio e, conseqüentemente água, garantindo a função lubrificante e a união entre tecidos devido sua consistência viscosa (BAYNES e DOMINICZAK, 2007).

1.5 Mucopolissacaridose

A mucopolissacaridose (MPS) é caracterizada pela deficiência de enzimas envolvidas na degradação dos GAG, resultando em uma doença com manifestações clínicas progressivas e multissistêmicas, cuja herança genética é

autossômica recessiva, exceto na MPS II que apresenta herança ligada ao cromossomo X (CLARKE, 2008).

A seguir está apresentado quadro com a classificação das MPS, epônimo ou sinonímia, magnitude da sintomatologia, enzima deficiente e o respectivo GAG acumulado.

Quadro 1- Classificação das MPS

Doença	Sinonímia	Magnitude da Sintomatologia	Enzima deficiente	GAG acumulados
MPS I	Hurler Hurler-Scheie Scheie	Grave Intermediário Leve	α -L-iduronidase	Dermatan sulfato Heparan sulfato
MPS II	Hunter	Variável (grave a leve)	Iduronato-L-sulfatase	Dermatan sulfato Heparan sulfato
MPS III	Sanfilippo	Variável (grave a leve)	Heparan-N-sulfatase α -N-acetilglicosaminidase AcCoA: α -glicosamina acetiltransferase N-acetilglicosamina-6-sulfatase	Heparan sulfato
MPS IV	Mórquio	Variável (grave a leve)	Galactose-6-sulfatase β -galactosidase	Queratan sulfato
MPS VI	Maroteaux-Lamy	Variável (grave a leve)	N-acetilgalactosamina-4-sulfatase (arilsulfataseB)	Dermatan sulfato
MPS VII	Sly	Variável (grave a leve)	B-glicuronidase	Dermatan sulfato Heparan sulfato Condrotin sulfato
MPS IX	Natowicz	-	Glicoronato-2-sulfatase	Ácido Hialurônico

Fonte: Adaptado de Carakushansky (2001).

O início dos sintomas nas MPS pode ser precoce e de progressão rápida, e está relacionado com menor expectativa de vida e maior comprometimento do sistema nervoso central (SNC). As formas mais leves de MPS apresentam progressão lenta e início dos sintomas mais tardio (SCRIVER *et al.*, 2001).

As características clínicas mais frequentes nas MPS são: baixa estatura, face com aspecto grosseiro, opacificação de córnea, cardiopatia,

hepatoesplenomegalia, disostose múltipla, envolvimento articular, mãos em garra e artralgia; infecções respiratórias de repetição; hipertrofia da língua, tonsilas palatinas e adenóide; alterações do sistema estomatognato, hirsutismo, espessamento da pele e mucosas, hipoacusia; comprometimento neurológico (TURRA e SCHWARTZ, 2009).

1.5.1 Diagnóstico

Nas MPS os GAG são parcialmente degradados e armazenados nos lisossomos e excretados na urina em grandes quantidades. Diante de uma suspeita clínica de MPS, pode-se realizar a triagem urinária, a qual não é um método diagnóstico definitivo, porém é útil para o direcionamento da investigação da doença (SOUZA, 2007).

O diagnóstico definitivo é feito através da dosagem da atividade enzimática específica para cada tipo de MPS (BECK, 2010), a qual normalmente é mensurada em leucócitos ou cultura de fibroblastos, mas para vários tipos de MPS, está disponível a mensuração por gota de sangue seco (dried blood spot - DBS) em papel filtro. Caso o resultado em DBS seja positivo, é necessário confirmar por ensaio em tecido (LEHMAN *et al.*, 2011).

A mensuração da atividade enzimática por DBS é prática, haja vista a estabilidade deste material, que permite o transporte seguro e rápido das amostras e pode manter a atividade da enzima por pelo menos um mês, como observado nas amostras para o diagnóstico da MPS I (MÜLLER *et al.*, 2011).

Para as MPS nas quais a enzima deficiente é uma sulfatase, deve-se medir a atividade de outras sulfatases para excluir a possibilidade diagnóstica de deficiência múltipla (BECK, 2010).

É possível realizar diagnóstico pré-natal das MPS através de medidas de atividade enzimática em células cultivadas no líquido amniótico e das vilosidades coriônicas (SCRIVER *et al.*, 2001).

A identificação do defeito do gene não é essencial para o diagnóstico, quando o ensaio enzimático estiver disponível, porém pode ser útil para identificar portadores e aconselhamento genético (GIUGLIANI, 2012).

1.5.2 Epidemiologia

As DDL são os EIM mais frequentes, representando 59,8%, e as MPS são 54,5% das DDL. No Brasil, a incidência ainda é desconhecida (VIEIRA *et al.*, 2008).

As MPS são doenças raras com dados sobre a incidência de diversos tipos disponíveis apenas para alguns países e regiões. A incidência global, considerando todos os tipos de MPS, é estimada como um em 22.000 indivíduos. Devido à heterogeneidade clínica das MPS, infere-se que a frequência dessas doenças deve ser maior do que as atualmente estimadas, pois é possível que casos, mais atenuados permaneçam sem diagnóstico. A frequência relativa de cada tipo de MPS no Brasil indica que a MPS II é a mais frequente, seguida pela MPS I e MPS VI (GIUGLIANI, 2012).

1.5.3 Tratamento

O manejo da doença consiste em cuidados de suporte e tratamento de complicações. A natureza progressiva do envolvimento de órgãos em pacientes com MPS determina a necessidade de uma avaliação contínua do seu estado clínico, juntamente com o tratamento de problemas específicos visando promover melhor qualidade de vida, minimizando os efeitos incapacitantes da doença sistêmica difusa (SCRIVER *et al.*, 2001).

Atualmente outra terapia disponível para MPS é a reposição enzimática, por enquanto aprovada apenas para as MPS tipo I, II e VI, sendo Laronidase (Aldurazyme®), Idursulfase (Elapraxe®) e Galsulfase (Naglazyme®), respectivamente.

A terapia de reposição enzimática (TRE) consiste na aplicação intravenosa da enzima recombinante, a qual se encontra deficiente no paciente. Esta terapia não interfere significativamente na progressão óssea e neurológica da doença, devido ao peso molecular das enzimas recombinantes. Porém há estudos com diferentes formas de administração como aplicação intratecal e intra-articular, visando superar este obstáculo (MUNOZ-ROJAS *et al.*, 2008).

O uso da enzima recombinante demonstrou, em modelos felinos e em humanos, que quanto mais precoce o início da terapia menor o comprometimento das articulações, ossos, válvulas cardíacas e cartilagem traqueal (CLARKE, 2008; HARMATZ, 2008).

Outra terapia realizada para repor a atividade das enzimas deficientes é o transplante de células hematopoiéticas, por meio da ativação do sistema

monócito-fagócito, fenômeno que ocorre também no sistema nervoso central (SNC). O contínuo *turnover da* medula óssea transplantada corrige a deficiência enzimática do receptor, entretanto não é um método curativo e está associado com altas taxas de morbi-mortalidade (LANGE *et al.*, 2006).

O transplante de medula óssea é realizado desde 1979 em pacientes portadores de MPS I (Hurler), apresenta como resultados a modificação da progressão da doença e aumento da sobrevida, pois a doença somática apresenta melhoras, os resultados neurológicos variam e dependem da precocidade do tratamento (SALVADOR-FILHO, 2008; COX-BRINKMAN *et al.*, 2006).

Os casos de MPS II ou III, não apresentam os mesmos resultados clínicos quanto ao SNC (CLARKE, 2008). Quanto aos casos de MPS VI, em longo prazo houve a promoção de níveis fisiológicos da enzima, melhoras na postura e mobilidade das articulações, com resultados semelhantes aos da MPS I (GIUGLIANI *et al.*, 2007).

1.6 Estado nutricional

A avaliação nutricional é um instrumento diagnóstico, haja vista a mensuração da condição nutricional do organismo, determinada pelos processos de ingestão, absorção, utilização e excreção de nutrientes. O estado nutricional é resultante do balanço entre a ingesta e a perda de nutrientes (MELLO, 2002)

O estado nutricional reflete o grau no qual as necessidades fisiológicas dos nutrientes são alcançadas, ou seja, a relação entre o consumo de alimentos e as necessidades nutricionais do indivíduo. A avaliação nutricional pretende detectar

problemas nutricionais, colaborando para a promoção ou recuperação da saúde (MARCHIONI, 2004).

As alterações do estado nutricional contribuem para aumento da morbimortalidade, tanto a desnutrição quanto o sobrepeso e a obesidade são fatores de risco para variado número de agravos à saúde (ACUÑA e CRUZ, 2004).

O objetivo da avaliação é identificar os pacientes em risco, promover ou recuperar a saúde e monitorar sua evolução. Um parâmetro isolado não pode ser usado como indicador confiável da condição nutricional geral de um indivíduo, sendo necessário associar vários indicadores do estado nutricional para aumentar a precisão diagnóstica (FISBERG *et al.*, 2009).

1.7 Justificativa

O tratamento dos EIM avançou nos últimos anos como poucas áreas na medicina. Embora para muitas condições as novas terapias ainda não representam a cura, significam um passo importante para melhorar a qualidade de vida dos afetados e dar a muitos deles uma chance de sobrevivência (SCHWARTZ *et al.*, 2008).

Nas MPS, o tratamento consiste basicamente no manejo das manifestações sintomáticas por equipe multidisciplinar, transplante e TRE (SCHWARTZ *et al.*, 2008).

Apesar de não ser considerado um EIM de manejo dietoterápico, as MPS necessitam de cuidado nutricional, e os estudos sobre este tema ainda são incipientes.

Alguns fatores como o acometimento osteoarticular e a baixa estatura requerem cautela na Interpretação quando relacionados à nutrição (PINTO *et al.*, 2006). Até o presente momento, não há nenhum parâmetro específico para avaliação nutricional e antropométrica destes pacientes.

Em um estudo com camundongos, foi relatado que as DDL alteravam o balanço energético, causando menor deposição de gordura nos adipócitos. Os animais apresentaram elevada ingestão calórica, com manutenção do peso similar ao dos controles; e adiposidade reduzida (WOLOSZYNEK *et al.*, 2007).

O desequilíbrio no balanço energético nas MPS pode ser causado também pelo depósito lisossômico do substrato e deficiência de matéria-prima para síntese de GAG. O aumento da demanda de precursores de GAG reduz as reservas energéticas corporais, causando a subnutrição (WOLOSZYNEK *et al.*, 2009).

Os estudos sobre nutrição em MPS são escassos, e os anteriormente citados apontam para algumas repercussões desta doença multissistêmica no estado nutricional: inadequações na composição corporal, nas necessidades energéticas e no consumo alimentar, além de aumento da demanda por precursores de GAG, corroborando para má nutrição.

Outros fatores que contribuem para o agravamento do quadro nutricional são as alterações do sistema estomatognático que afetam principalmente a mastigação e a deglutição (TURRA e SCHWARTZ, 2009), sintomas neurológicos e psiquiátricos que afetam a ingestão de alimentos tanto pela alteração de apetite quanto pela dependência de um cuidador para alimentar-se; comprometendo a capacidade de obter, preparar e levar o alimento à boca (GAUCHE *et al.*, 2006).

Considerando a gravidade das MPS e a importância de se estabelecer condutas e cuidados adequados aos pacientes, mais estudos são necessários para melhor conhecer as repercussões nutricionais das MPS e possibilitar a criação, no futuro, de condutas para atenção nutricional para este erro inato do metabolismo.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Investigar a condição clínico-nutricional, o gasto energético e ingestão alimentar em indivíduos com MPS atendidos no Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo (CREIM) da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

2.2 Específicos

Avaliar características clínicas, antropométricas, bioquímicas, composição corporal, consumo alimentar e taxa metabólica de repouso de indivíduos com MPS atendidos no CREIM/UNIFESP.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

O estudo classifica-se como transversal descritivo, incluindo pacientes com MPS em TRE, atendidos no CREIM/UNIFESP, exceto aqueles que apresentam acometimento neurológico grave, comportamento hiperativo ou irritabilidade, pois são características que impossibilitam as avaliações.

Aceitaram voluntariamente participar do estudo 20 pacientes (Figura 1), estes receberam as informações necessárias sobre o projeto e procedimentos, com a assinatura o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Assentimento (Anexos 2 e 3), por eles ou pelo responsável.

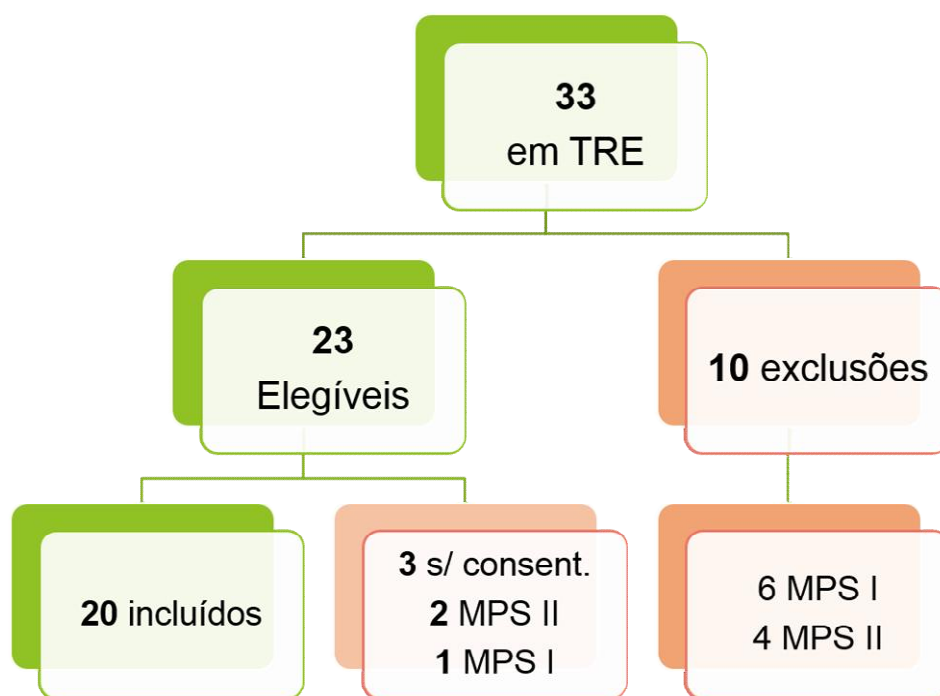


Figura 1- Esquema dos pacientes em TRE atendidos no CREIM, incluídos e excluídos.

Neste estudo foi realizada avaliação clínico-nutricional e metabólica por meio de antropometria, exames de bioquímica clínica, composição corporal por pletismografia, avaliação do consumo alimentar por meio de registro alimentar de 7 dias, predição de necessidade estimada de energia (NEE) e estimativa da taxa metabólica de repouso por mensuração do consumo de oxigênio. Os dados clínicos foram obtidos por consulta ao prontuário do paciente.

3.1 Antropometria

Estimativa de estatura foi realizada com estadiômetro horizontal, com escala de 0 a 1,8 m e resolução em milímetros. O peso foi aferido com balança digital com capacidade de 200kg e precisão de 40g (Digi-Tron, Brasil).

Os dados antropométricos obtidos e suas relações, como índice de massa corporal [IMC – foi obtido pela seguinte fórmula: massa (kg)/altura (m)²], peso por idade, peso por estatura e estatura por idade, foram classificados de acordo com a faixa etária e sexo do indivíduo. Crianças e adolescente foram classificados de acordo com as curvas da Organização Mundial da Saúde (OMS., 2006; 2007), e pela Classificação do estado nutricional do Ministério da Saúde (BRASIL, 2009).

3.2 Bioquímica clínica

Para os testes de bioquímica clínica foram solicitados dois tubos de 4 mL, de sangue venoso periférico, para mensuração de glicose, segundo a American Diabetes Association (2005), colesterol total, frações e triglicerídeos, em soro segundo a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia (2007).

3.3 Composição corporal

A composição corporal foi determinada pelas variações no volume de ar e de pressão na câmara vazia e ocupada. Foi avaliada com BOD POD (LMI, Concord, California). Os indivíduos foram avaliados trajando o mínimo de roupa possível, descalços, roupa de banho e touca de natação; não portando objetos metálicos. A mensuração do volume de gás torácico (TGV) e o preparo do equipamento foram realizados de acordo com o manual do fabricante (FIELDS *et al.*, 2004).

3.4 Avaliação do consumo alimentar

O consumo alimentar foi avaliado por meio de registro alimentar de sete dias consecutivos, anotados pelo paciente ou pessoa responsável, o qual continha todos os alimentos e bebidas consumidos no período em questão, em medidas caseiras (THOMPSON e BYERS, 1994). Os pacientes atendidos pelo CREIM recebem orientação para realizar o registro alimentar por nutricionistas treinados.

Os registros foram analisados (valor energético total – VET, proteína, carboidrato e lipídios, e percentual dos macronutrientes), por meio do software AVANUTRI (Avanutri & Nutrição Serviços e Informática Ltda Me). Foi priorizado o cálculo de macronutrientes para estimar o consumo de energia e posterior balanço energético.

3.5 Taxa metabólica de repouso por mensuração do consumo de oxigênio

O gasto energético durante o repouso foi mensurado por meio do consumo de oxigênio (FitMate Pro – Cosmed - Itália), segundo metodologia preconizada pelo fabricante. A mensuração foi realizada no mesmo período do dia para reduzir o efeito da variação diurna; em jejum, evitando-se bebidas cafeinadas por, no mínimo, quatro horas precedentes ao teste; com abstinência de exercício intenso por 24 horas. Os indivíduos repousaram sentados por 10 minutos antes do teste; e durante, permaneceram deitados, relaxados e acordados. Cada sessão durou 20 minutos (NIEMAN *et al.*, 2006).

3.6 Equações de predição de necessidade estimada de energia (NEE)

As necessidades energéticas foram calculadas por meio de equações de predição de necessidade estimada de energia (NEE), considerando-se sexo, idade em anos, peso em quilogramas, altura em metros, e quatro níveis de atividade física, categorizadas em sedentário, pouco ativo, ativo e muito ativo (IOM., 2005).

3.7 Análises estatísticas

Foram utilizadas medidas de tendência central e dispersão na análise estatística descritiva. Foram utilizadas também análise de variância (ANOVA de um fator) em associação ao teste post hoc de Tukey para as comparações intergrupos. O nível de significância adotado foi de 5%.

3.8 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo, em 22 de julho de 2011 (CEP 0763/11. Anexo 1)

4. RESULTADOS

No período de realização do estudo, 33 pacientes estavam em TRE no ambulatório do CREIM/UNIFESP, dos quais foram excluídos 10 por não terem condições de colaborar com os testes devido ao acometimento neurológico, sendo 4 pacientes com MPS II e 6 com MPS I. Outros 3 pacientes não tiveram consentimento para a participação no estudo pelos pais/responsáveis (dois com MPS II e um com MPS I). A amostra foi constituída de 20 pacientes, sendo 8 com MPS I, 5 com MPS II e 7 com MPS VI, 14 do sexo masculino. Dentre estes, 3 pares de irmãos, sendo 2 adultos com MPS I, um do sexo masculino e outro do sexo feminino; 2 crianças do sexo masculino com MPS II, um adolescente e uma adulta com MPS VI.

A média de idade foi de 17 anos e o tempo médio em TRE foi 40 meses. A descrição da amostra quanto às características demográficas como sexo e idade encontram-se nas tabelas 1 e 2, e a tabela 3 apresenta o tempo em TRE por tipo de MPS.

Tabela 1. Sexo por tipo de mucopolissacaridose (MPS I, II e VI), de pacientes atendidos no Ambulatório do CREIM/UNIFESP, São Paulo, 2014.

	n	SEXO	
		M	F
MPS I	8	4	4
MPS II	5	5	0
MPS VI	7	5	2
Total	20	14	6

MPS - mucopolissacaridose, M - sexo masculino, F - sexo feminino.

Tabela 2. Idade de pacientes com mucopolissacaridose atendidos no Ambulatório do CREIM/UNIFESP, São Paulo, 2014.

	n	Média	Mediana	DP	Min	P25	P75	Max	IC (95%)
MPS I	8	20	22,5	7,25	7	19,25	24,5	27	14,19 - 26,31
MPS II	5	15	10	11,10	6	6	24	30	1,42 - 28,98
MPS VI	7	14	15	7,89	4	8,5	19	26	6,99 - 21,58
MPS	20	16,9	19	8,54	4	8,75	24	30	12,9 - 20,9

Idade em anos, MPS - mucopolissacaridose, DP - desvio padrão, Min - mínimo, P25 - percentil 25, P75 - percentil 75, Max - máximo, IC – intervalo de confiança.

Tabela 3. Tempo em TRE de pacientes com mucopolissacaridose atendidos no Ambulatório do CREIM/UNIFESP, São Paulo, 2014.

	n	Média	Mediana	DP	Min	P25	P75	Max	IC (95%)
MPS I	8	34	32	21	10	18	46	70	17 - 52
MPS II	5	36	39	6	29	31	39	41	29 - 43
MPS VI	7	50	40	25	21	34	64	92	27 - 72
MPS	20	40	38	20	10	29	46	92	29 - 46

Tempo em meses, MPS - mucopolissacaridose, TRE – Terapia de reposição enzimática.

Quanto aos dados antropométricos, a amostra foi subdividida em dois grupos de 10, sendo o primeiro, crianças e adolescentes e o segundo grupo adultos com MPS. A caracterização antropométrica das crianças e adolescentes com MPS estão apresentadas na tabela 4.

Tabela 4. Sexo, idade, estatura, peso, IMC, P/I, E/I e IMC/I de pacientes crianças e adolescentes, por tipo de mucopolissacaridose, atendidos no Ambulatório do CREIM/UNIFESP, São Paulo, 2014.

Diagnóstico	Sexo	Idade	Estatura	Peso	IMC	P/I	E/I	IMC/I
MPS I	F	7	1,18	33,00	23,7	2,25	-0,52	3,11
MPS I	F	11	1,46	45,68	21,4		-0,33	1,32
MPS II	M	6	1,13	19,76	15,5	-0,77	-1,24	0,06
MPS II	M	6	1,12	19,80	15,8	-0,89	-1,6	0,25
MPS II	M	10	1,353	30,12	16,5		-0,86	-0,16
MPS VI	M	4	0,95	13,90	15,4	-1,76	-2,72	0,12
MPS VI	M	8	1,015	17,40	16,9	-3,06	-4,67	0,67
MPS VI	M	9	1,12	20,30	16,2	-2,5	-3,55	0,04
MPS VI	M	16	0,98	20,22	21,1		-9,79	0,13
MPS VI	F	15	1,105	38,28	31,4		-7,64	2,41

MPS - mucopolissacaridose, idade em anos, M - sexo masculino, F - sexo feminino, estatura em metro (m), peso em quilograma (kg), IMC - índice de massa corpórea (kg/m^2), P/I - peso para idade, E/I - estatura para idade, IMC/I - IMC para idade.

A estatura das crianças e adolescentes com MPS variou de 0,95m a 1,46m, o índice E/I de -9,79 a -0,33, e o IMC/I máximo foi 3,11 (Tabela 5). A média de estatura por tipo de MPS foi 1,32m na MPS I, 1,20m na MPS II e 1,03m na MPS VI (tabela 6).

Tabela 5. Estatura, peso, IMC, P/I, E/I e IMC/I de pacientes crianças e adolescentes com mucopolissacaridose atendidos no Ambulatório do CREIM/UNIFESP, São Paulo, 2014.

	Média	Mediana	DP	Min	P25	P75	Max	IC (95%)
Estatura	1,14	1,12	0,16	0,95	1,04	1,17	1,46	1,03 - 1,26
Peso	25,85	20,26	10,37	13,9	19,77	32,28	45,68	18,43 - 33,26
IMC	19,4	16,7	5,15	15,4	15,9	21,3	31,4	15,71 - 23,07
P/I	-1,12	-1,33	1,88	-3,06	-2,32	-0,8	2,25	-3,09 - 0,85
E/I	-3,29	-2,16	3,21	-9,79	-4,39	-0,96	-0,33	-5,59 - -0,99
IMC/I	0,80	0,19	1,13	-0,16	0,08	1,16	3,11	-0,01 - 1,60

Estatura em metro (m), peso em quilograma (kg), IMC - índice de massa corpórea (kg/m^2), P/I - peso para idade, E/I - estatura para idade, IMC/I - IMC para idade, DP - desvio padrão, Min - mínimo, P25 - percentil 25, P75 - percentil 75, Max - máximo, IC - intervalo de confiança.

Tabela 6. Estatura, peso, IMC, P/I, E/I e IMC/I de pacientes crianças e adolescentes por tipo mucopolissacaridose atendidos no Ambulatório do CREIM/UNIFESP, São Paulo, 2014.

	N	Média	Mediana	DP	Min	Max
Estatura						
MPS I	2	1,32	-	-	1,18	1,46
MPS II	3	1,20	1,13	0,13	1,12	1,35
MPS VI	5	1,03	1,02	0,08	0,95	1,12
Peso						
MPS I	2	39,34	-	-	33	45,68
MPS II	3	23,23	19,8	5,97	19,76	30,12
MPS VI	5	22,02	20,22	9,46	13,9	38,28
IMC						
MPS I	2	22,55	-	-	21,4	23,7
MPS II	3	15,93	15,80	0,51	15,5	16,5
MPS VI	5	20,2	16,9	6,64	15,4	31,4
E/I						
MPS I	2	-0,43	-	-	-0,52	-0,33
MPS II	3	-1,23	-1,24	0,37	-1,6	-0,86
MPS VI	5	-5,67	-4,67	2,96	-9,79	-2,72
IMC/I						
MPS I	2	2,22	-	-	1,32	3,11
MPS II	3	0,05	0,06	0,21	-0,16	0,25
MPS VI	5	0,67	0,13	1,00	0,04	2,41

Estatura em metro (m), peso em quilograma (kg), IMC - índice de massa corpórea (kg/m^2), P/I - peso para idade, E/I - estatura para idade, IMC/I - IMC para idade, DP - desvio padrão, Min - mínimo, Max - máximo.

No grupo adulto, a caracterização antropométrica foi apresentada na tabela 7. A estatura mínima dos adultos foi 1,08m e a máxima foi 1,65m e a média de IMC foi 23,43 (Tabela 8). Nos adultos, a média de estatura foi de 1,54m no grupo MPS I, o peso mínimo na MPS VI foi de 26,78kg e as médias de IMC na MPS I, II e VI foram 23,2 a 24,3 (Tabela 9).

Tabela 7. Sexo, estatura, peso e IMC de pacientes adultos, por tipo de mucopolissacaridose, atendidos no Ambulatório do CREIM/UNIFESP, São Paulo, 2014.

Diagnóstico	Sexo	Estatura	Peso	IMC
MPS I	M	1,602	55,99	21,8
MPS I	M	1,4	40,05	20,4
MPS I	M	1,605	59,16	23,0
MPS I	M	1,65	64,32	23,6
MPS I	F	1,4	48,66	24,8
MPS I	F	1,6	65,35	25,5
MPS II	M	1,64	64,68	24,0
MPS II	M	1,27	36,53	22,6
MPS VI	M	1,09	26,78	22,5
MPS VI	F	1,08	30,40	26,1

MPS - mucopolissacaridose, M - sexo masculino, F - sexo feminino, estatura em metro (m), peso em quilograma (kg), IMC - índice de massa corpórea (k/m^2).

Tabela 8. Estatura, peso e IMC de pacientes adultos com mucopolissacaridose atendidos no Ambulatório do CREIM/UNIFESP, São Paulo, 2014.

	Média	Mediana	DP	Min	P25	P75	Max	IC (95%)
Estatura	1,434	1,5	0,22	1,08	1,30	1,60	1,65	1,27 - 1,59
Peso	49,19	52,32	14,81	26,78	37,41	63,03	65,35	38,59 - 59,79
IMC	23,43	23,3	1,7	20,4	22,53	24,60	26,1	22,19 - 24,67

Estatura em metro (m), peso em quilograma (kg), IMC - índice de massa corpórea (kg/m^2), DP - desvio padrão, Min - mínimo, P25 - percentil 25, P75 - percentil 75, Max - máximo, IC – intervalo de confiança.

Houve diferença significativa na análise do parâmetro estatura nos adultos ($F_{(2,7)} = 8,4038$; $p=0,01378$). Na análise *post hoc*, houve diferença estatística na comparação MPS I *versus* MPS VI, sendo menor a estatura dos pacientes do grupo MPS VI ($p=0,01$).

Na análise em conjunto a estatura dos pacientes crianças, adolescentes e adultos com MPS, houve diferença estatística no parâmetro estatura na

comparação intergrupos ($F_{(2,7)}=15,939$; $p=0,00013$). Na análise *post hoc*, houve diferença estatística na comparação MPS I versus MPS VI e MPS II versus MPS VI, sendo menor dos pacientes do grupo MPS VI ($p=0,0002$ e $p=0,026$, respectivamente), e sem diferença estatística entre a MPS I e II ($p=0,11$)

Tabela 9. Estatura, peso e IMC de pacientes adultos por tipo mucopolissacaridose atendidos no Ambulatório do CREIM/UNIFESP, São Paulo, 2014.

	n	Média	Mediana	DP	Min	Max
Estatura						
MPS I	6	1,543	1,601	0,11	1,4	1,65
MPS II	2	1,455	1,46	-	1,27	1,64
MPS VI	2	1,085	1,085	-	1,08	1,09
Peso						
MPS I	6	55,59	57,58	9,73	40,05	65,35
MPS II	2	50,60	50,60	-	36,53	64,68
MPS VI	2	28,59	28,59	-	26,78	30,40
IMC						
MPS I	6	23,2	23,3	1,89	20,4	25,5
MPS II	2	23,3	23,3	-	22,6	24
MPS VI	2	24,3	24,3	-	22,5	26,1

Estatura em metro (m), peso em quilograma (kg), IMC - índice de massa corpórea (kg/m^2), MPS - mucopolissacaridose, DP - desvio padrão, Min - mínimo, Max - máximo.

A glicemia dos pacientes com MPS estava dentro do intervalo de referência ($82,8\text{mg}/\text{dL} \pm 7,1$), assim como a média do colesterol total ($142,6\text{mg}/\text{dL}$) e das frações HDL ($49,15\text{mg}/\text{dL}$), LDL ($82\text{mg}/\text{dL}$) e VLDL ($11,45\text{mg}/\text{dL}$), o valor máximo de triglicerídeos foi $101\text{mg}/\text{dL}$ (Tabela 10).

Tabela 10. Glicemia e perfil lipídico de pacientes com mucopolissacaridose atendidos no Ambulatório do CREIM/UNIFESP, São Paulo, 2014.

	Média	Mediana	DP	Min	P25	P75	Max	IC (95%)
Glicemia	82,8	83	7,10	72	78,75	87	97	79,48 - 86,12
CT	142,6	137,5	26,61	100	126	153	215	130,14 - 155,06
HDL	49,15	47	13,20	32	39,75	57	88	42,97 - 55,33
LDL	82	75,5	22,36	53	68,75	91,75	145	71,53 - 92,47
VLDL	11,45	10,5	3,46	6	9,75	13	20	9,83 - 13,07
TG	58	52,5	17,36	29	47,75	64,25	101	49,88 - 66,12

Glicemia/glicose (normal: 60 a 100 mg/dL), CT - colesterol total (Desejável. < 19 anos: <170mg/dL; >19 anos: <200mg/dL), HDL - Lipoproteína de alta densidade (<10 anos: >39mg/dL. 10 a 19 anos: >34mg/dL. >19anos: >60mg/dL), LDL- Lipoproteína de baixa densidade (Desejável. 2 a 19 anos: <110mg/dL e >19 anos: 100 a 129mg/dL. Ótimo: >19 anos <100mg/dL), VLDL- Lipoproteína de densidade muito baixa(10 a 50mg/dL), TG- Triglicérides (desejável. <10 anos: ≤100mg/dL. 10 a 19 anos: ≤130mg/dL. >19anos: <150mg/dL), DP - desvio padrão, Min - mínimo, P25 - percentil 25, P75 - percentil 75, Max - máximo, IC - intervalo de confiança.

Os valores de glicemia para maiores e menores de 19 anos estavam dentro do intervalo de referência, o valor máximo de colesterol total estava aumentado (acima da referência: 215mg/dL) em apenas um integrante do grupo dos maiores de 19 anos. Em ambos os grupos, o valor mínimo de HDL estava diminuído (32mg/dL e 35mg/dL, para menores e maiores de 19 anos, respectivamente), e para os menores de 19 anos atingiram a recomendação a partir do percentil 25, nos maiores de 19 anos permaneceram abaixo da referência no percentil 75. Os maiores de 19 anos apresentaram, a partir do percentil 75, valores de LDL acima dos níveis ótimos. Um paciente entre os menores de 19 anos, que também é menor que 10 anos, apresentou valor dos triglicerídeos discretamente aumentado (101mg/dL) em relação ao intervalo de referência (Tabela 11).

A mediana de glicemia foi de 84,5mg/dL e o valor máximo de colesterol total foi de 215mg/dL, no grupo MPS I. O valor mínimo de HDL foi de 32mg/dL no grupo

MPS VI. A média de LDL foi 76,4mg/dL e VLDL foi 10,4mg/dL; no grupo MPS II, o valor máximo de triglicerídeos foi 101 no grupo MPS VI (Tabela 12). Não houve diferença significativa entre os grupos quanto aos parâmetros bioquímicos avaliados (ANOVA).

Tabela 11. Glicemia e perfil lipídico de pacientes com mucopolissacaridose, menores e maiores de 19 anos, atendidos no Ambulatório do CREIM/UNIFESP, São Paulo, 2014.

	n	Média	Mediana	DP	Min	P25	P75	Max	IC (95%)
Glicemia									
<19 a	10	82,2	83,5	7,97	72	75,75	84,75	97	76,50 - 87,90
>19 a	10	83,4	82	6,48	74	80,25	89,75	92	78,76 - 88,04
CT									
<19 a	10	132	131	18,55	100	124,5	147	156	118,73 - 145,27
>19 a	10	153,2	144,5	30,03	121	133,25	161,75	215	131,72 - 174,68
HDL									
<19 a	10	51,5	46,5	16,78	32	39,25	60,75	88	39,50 - 63,50
>19 a	10	46,8	47	8,61	35	41,5	50	63	40,64 - 52,96
LDL									
<19 a	10	70	68,5	14,79	53	58	75,75	97	59,42 - 80,58
>19 a	10	94	89,5	22,74	72	75,75	103,75	145	77,73 - 110,27
VLDL									
<19 a	10	10,5	10	3,89	6	8,5	10,75	20	7,71 - 13,29
>19 a	10	12,4	12	2,84	9	10,25	14,5	17	10,37 - 14,43
TG									
<19 a	10	52,7	52	19,66	29	41,25	52,75	101	38,63 - 66,77
>19 a	10	63,3	61	13,68	47	53,25	74	85	53,51 - 73,09

Glicemia/glicose (normal: 60 a 100 mg/dL), CT - colesterol total (Desejável. <19 anos: <170mg/dL; >19 anos: <200mg/dL), HDL - Lipoproteína de alta densidade (<10 anos: >39mg/dL. 10 a 19 anos: >34mg/dL. >19 anos: >60mg/dL), LDL - Lipoproteína de baixa densidade (Desejável. 2 a 19 anos: <110mg/dL e >19 anos: 100 a 129mg/dL. Ótimo: >19 anos <100mg/dL), VLDL - Lipoproteína de densidade muito baixa (10 a 50mg/dL), TG - Triglicérides (desejável. <10 anos: ≤100mg/dL. 10 a 19 anos: ≤130mg/dL. >19 anos: <150mg/dL), DP - desvio padrão, Min - mínimo, P25 - percentil 25, P75 - percentil 75, Max - máximo, IC - intervalo de confiança.

Tabela 12. Glicemia e perfil lipídico de pacientes, por tipo de mucopolissacaridose, atendidos no Ambulatório do CREIM/UNIFESP, São Paulo, 2014.

	n	Média	Mediana	DP	Min	P25	P75	Max	IC (95%)
Glicemia									
MPS I	8	86,5	84,5	6,14	81	81	91,25	97	81,4 - 91,6
MPS II	5	79	80	4,80	74	74	83	84	73,0 - 85,0
MPS VI	7	81,3	84	8,20	72	73,5	87,5	91	73,7 - 88,9
CT									
MPS I	8	154,4	148	32,60	121	132	161,75	215	127,1 - 181,6
MPS II	5	130,4	126	19,40	108	124	133	161	106,3 - 154,5
MPS VI	7	137,9	141	20,43	100	131	150	162	119,0 - 156,8
HDL									
MPS I	8	52	47,5	17,39	35	40	58,5	88	37,5 - 66,5
MPS II	5	43,6	43	4,77	39	40	45	51	37,7 - 49,5
MPS VI	7	49,9	47	12,12	32	43	59,5	65	38,7 - 61,1
LDL									
MPS I	8	91,4	89,5	26,70	58	74,5	95,25	145	69,1 - 113,7
MPS II	5	76,4	75	16,92	56	72	76	103	55,4 - 97,4
MPS VI	7	75,3	69	19,11	53	63	87,5	104	57,6 - 93,0
VLDL									
MPS I	8	11	11	3,30	6	9	12,25	17	8,2 - 13,8
MPS II	5	10,4	10	2,88	7	10	10	15	6,8 - 14,0
MPS VI	7	12,7	11	4,07	8	10,5	14,5	20	8,9 - 16,5
TG									
MPS I	8	55,9	56,5	16,38	29	47	62	85	42,2 - 69,6
MPS II	5	54	52	14,40	37	52	52	77	36,1 - 71,9
MPS VI	7	63,3	57	21,23	39	50,5	72,5	101	43,6 - 82,9

Glicemia/glicose (normal: 60 a 100 mg/dL), CT - colesterol total (Desejável. <19 anos: <170mg/dL; >19 anos: <200mg/dL), HDL - Lipoproteína de alta densidade (<10 anos: >39mg/dL. 10 a 19 anos: >34mg/dL. >19 anos: >60mg/dL), LDL- Lipoproteína de baixa densidade (Desejável. 2 a 19 anos: <110mg/dL e >19 anos: 100 a 129mg/dL. Ótimo: >19 anos <100mg/dL), VLDL - Lipoproteína de densidade muito baixa(10 a 50mg/dL), TG - Triglicérides (desejável. <10 anos: ≤100mg/dL. 10 a 19 anos: ≤130mg/dL. >19 anos: <150mg/dL), DP- desvio padrão, Min- mínimo, P25 - percentil 25, P75 - percentil 75, Max - máximo, IC - intervalo de confiança.

A porcentagem de gordura corporal nos homens com MPS foi de 8,8 a 20,6 (Tabela 13), a média dos 5 pacientes avaliados foi de 12,4% de gordura corporal (Tabela 14).

Tabela 13. Composição corporal por plestimografia de homens com mucopolissacaridose atendidos no Ambulatório do CREIM/UNIFESP, São Paulo, 2014. (n=5)

	Diagnóstico	G (%)	MM (%)	G (kg)	MM (kg)	P (kg)
1	MPS II	8,80	91,20	3,21	33,32	36,53
2	MPS II	14,30	85,70	9,22	55,46	64,68
3	MPS I	20,60	79,40	12,19	46,97	59,16
4	MPS I	8,90	91,10	3,56	36,50	40,05
5	MPS I	9,30	90,70	5,21	50,78	55,99

MPS- mucopolissacaridose, G (%) - porcentagem de gordura corporal, MM (%) - porcentagem massa magra corporal, G (kg) - massa gorda, MM (kg) - massa magra, P- Peso (kg).

Tabela 14. Composição corporal por plestimografia de homens com mucopolissacaridose atendidos no Ambulatório do CREIM/UNIFESP, São Paulo, 2014. (n=5)

	Média	Mediana	DP	Min	Max	IC (95%)
Peso (kg)	51,28	55,99	12,32	36,53	64,68	35,98 - 66,58
Gordura (%)	12,4	9,3	5,14	8,8	20,6	6,0 - 18,8
Gordura (kg)	6,68	5,21	3,90	3,21	12,19	1,84 - 11,52
Massa magra (%)	87,6	90,7	5,14	79,4	91,2	81,2 - 94,0
Massa magra (kg)	44,61	46,97	9,42	33,32	55,46	32,91 - 56,30

DP - desvio padrão, Min - mínimo, P25 - percentil 25, P75 - percentil 75, Max - máximo, IC - intervalo de confiança.

O paciente 2 foi quem apresentou o consumo médio de energia mais baixo (1659,7kcal) e semelhante nos pacientes 3 e 4 (>2700kcal), o paciente 3 foi aquele com o maior valor máximo (3381,1kcal). A média da distribuição de macronutrientes variou de 44,6 a 55% para carboidratos, 30,2 a 41,8% de lipídios e 13,4 a 20,4% de proteínas (Tabela 15).

Tabela 15. Consumo alimentar de homens com mucopolissacaridose atendidos no Ambulatório do CREIM/UNIFESP, São Paulo, 2014. (n=5)

	Média	Mediana	DP	Min	P25	P75	Max	IC (95%)
Energia								
1	1810,5	1732,1	558,3	1138,9	1460,2	2097,5	2686,8	1294,1 - 2326,8
2	1659,7	1420,5	656,5	1113,5	1349,2	1652,1	3081,6	1052,5 - 2266,9
3	2710,2	2705,4	364,0	2138,4	2627,5	2745,8	3381,1	2373,5 - 3046,9
4	2737,7	2818,1	392,0	1956,4	2687,9	2912,9	3187,6	2375,1 - 3100,2
5	2405,8	2353,9	270,2	2078,0	2183,2	2668,5	2705,3	2155,9 - 2655,7
%Carboidratos								
1	44,8	44,3	7,5	30,1	43,2	50,8	51,4	37,9 - 51,8
2	46,8	48,4	9,7	29,1	42,6	54,4	56,3	37,9 - 55,8
3	55,0	55,8	4,7	45,5	54,2	57,7	60,2	50,7 - 59,4
4	44,6	43,9	3,5	40,6	42,0	46,8	50,3	41,4 - 47,8
5	43,7	43,4	7,8	32,7	38,5	48,9	55,1	36,5 - 51,0
%Lipídios								
1	41,8	42,0	6,4	31,7	39,0	44,4	52,1	35,9 - 51,8
2	34,6	32,8	9,2	22,7	30,1	37,4	51,7	26,1 - 43,1
3	30,2	30,9	3,6	24,9	28,0	32,1	35,2	26,9 - 33,5
4	40,4	40,6	4,0	34,3	37,9	43,5	45,3	36,7 - 44,2
5	35,9	39,4	6,6	24,5	31,9	40,3	42,8	29,7 - 42,0
%Proteína								
1	13,4	12,8	3,4	8,3	11,8	15,5	17,9	10,3 - 16,5
2	18,6	16,6	6,7	10,7	14,3	22,6	29,0	12,4 - 24,8
3	14,8	14,6	4,0	10,2	12,6	15,5	22,4	11,1 - 18,5
4	15,0	15,5	2,3	11,2	13,7	16,5	17,8	12,8 - 17,1
5	20,4	20,5	3,5	14,0	19,1	22,8	24,5	17,2 - 23,7

Energia em kcal, Intervalo aceitável de distribuição de macronutrientes: Carboidratos - 45% a 65%, Lipídios - 20% a 35%, Proteína - 10% a 35%. DP - desvio padrão, Min - mínimo, P25 - percentil 25, P75 - percentil 75, Max - máximo, IC - intervalo de confiança.

O valor mínimo da taxa metabólica de repouso foi 967kcal e o máximo foi 1803kcal, a maior necessidade energética estimada foi 2681,5kcal/dia, e o maior consumo de energia foi de 2737,7kcal (Tabela 16).

Tabela 16. Taxa metabólica de repouso, estimativa de necessidade energética e média de consumo de energia diário de homens adultos com mucopolissacaridose atendidos no Ambulatório do CREIM/UNIFESP, São Paulo, 2014. (n=5)

	Diagnóstico	Idade	TMR	FA	NEE	kcal/dia
1	MPS II	30	967	1	1642,5	1810,4
2	MPS II	24	1702	1,11	2557,8	1659,7
3	MPS I	24	1803	1	2240,6	2710,2
4	MPS I	23	1386	1	1835,5	2737,7
5	MPS I	22	1296	1,27	2681,5	2405,8

MPS - mucopolissacaridose, Idade em anos, TMR - Taxa metabólica de repouso, FA - fator atividade (sedentário= 1, pouco ativo= 1,11, ativo= 1,27), NEE - necessidade energética estimada, kcal/dia - média de consumo de energia diário.

5. DISCUSSÃO

As DDL têm capacidade de resposta à substituição direta da enzima defeituosa. As MPS estão categoria de doenças lisossomais cuja estratégia de reposição enzimática está disponível, com enzimas recombinantes aprovadas para MPS I, II e VI (CLARKE, 2008), e ensaios clínicos em andamento para a enzima recombinante para MPS IV (GIUGLIANI, 2012).

A TRE tem mostrado impacto significativo nos parâmetros de doença e tem trazido muita esperança para a melhoria da qualidade de vida dos indivíduos afetados, no entanto a TRE não promove a cura (CLARKE, 2008; GIUGLIANI, 2012).

Algumas características clínicas parecem ser menos sensíveis ao tratamento, como a doença óssea, que pode ser estabilizada o que seria um efeito significativo dado a natureza progressiva da MPS. Há poucas evidências do impacto da TRE precoce e crescente interesse no tema devido à possibilidade de alteração da história natural da doença, pois pesquisas sugerem o retardo e prevenção de algumas características clínicas na MPS I e MPS VI. (GABRIELLI *et al.*, 2010; MCGILL *et al.*, 2010; LARAWAY *et al.*, 2013).

No referido estudo todos os pacientes incluídos estavam em TRE e durante o período de realização, não havia paciente que tivesse iniciado precocemente o tratamento, todos os incluídos tiveram o diagnóstico após a manifestação dos primeiros sintomas.

O diagnóstico nutricional e antropométrico nas MPS são um desafio, pois os métodos não são adequados a esta população, desde a aferição da estatura ao uso de equipamentos cujas equações ou bases foram desenvolvidas para população geral, não considerando as peculiaridades da doença.

As anormalidades articulares como as contraturas e a rigidez, principalmente dos joelhos e quadril, além de deformidades ósseas que se correlacionam fortemente com a idade, levam a redução dos valores de estatura dos pacientes, e a uma medida com baixa acurácia (MARUCHA *et al.*, 2012).

A única curva para MPS disponível é para o tipo III da doença, cuja estatura é menos afetada que os outros tipos, e por isso frequentemente reportada como aquela com crescimento normal. Quando comparada à população controle, no estudo dinamarquês, apresentam peso e estatura ao nascer semelhantes, progredindo para diminuição significativa da média de estatura e média elevada de peso em ambos os sexos (DE RUIJTER *et al.*, 2013).

No presente estudo, não houve diferença de IMC entre os tipos I, II e VI de MPS. Entre as crianças, apenas 2 estavam com IMC acima de 1 Z-escore, e 2 adultos com $IMC > 24,9 \text{ kg/m}^2$.

Quando utilizada a curva de referência e a técnica antropométrica padrão, na MPS II também não há diferença no peso ao nascer, porém a estatura é significativamente maior e o declínio nos parâmetros de crescimento (peso e estatura) ocorre após os 36 meses (ROZDZYNSKA *et al.*, 2011).

Outro estudo, também com MPS II, aponta desordens no crescimento, considerando parâmetros longitudinais e transversais, com valores muito abaixo da referência (população polonesa), como baixa estatura, ombros estreitos,

troncos e pernas curtas, maior crescimento torácico, maior adiposidade (dobras cutâneas) e redução da musculatura (PERENC, 2013).

Neste estudo a estatura na MPS VI foi significativamente menor principalmente quando considerados os adultos. Outros estudos apontam que para forma de progressão rápida, a estatura final seria 95 a 100 cm, enquanto que na forma com evolução lenta, 140 a 150 cm (GIUGLIANI *et al.*, 2007), e a estatura das crianças abaixo de 2 anos geralmente é normal, e a baixa estatura se instala após os 2 anos de idade (HOROVITZ *et al.*, 2013).

Na amostra em estudo, não houve alteração na glicemia, os níveis de colesterol total e LDL estavam dentro do intervalo de referência, exceto em um paciente (MPS I, maior que 19 anos), os valores de triglicérides também se mantiveram dentro do intervalo de referência, com uma exceção (um paciente MPS II, menor que 10 anos). Nos pacientes adultos, os níveis de HDL estavam diminuídos em 9/10, enquanto que nos menores de 19 anos apenas 3/10 estavam com valores abaixo da referência.

Manifestações cardiovasculares são frequentemente reportadas nas MPS, e os tipos I, II e VI apresentam o envolvimento mais grave, o que pode estar relacionado com o defeito no metabolismo do dermatan sulfato, o qual é considerado pró-aterogênico. Um outro fator contribuinte é a inflamação secundária ao depósito lisossômico (VITNER *et al.*, 2010; YANO *et al.*, 2013).

Pacientes com defeitos genéticos no metabolismo dos GAG tem significativamente mais efeitos aterogênicos quando comparados ao fatores de risco comuns, o que pode ser observado em um estudo com 30 pacientes, com diagnóstico de MPS (I, II, IIIA, IIIB, IVA e VI), com idades de 4 a 50 anos, ambos

os sexos, sem os fatores de risco cardiovascular comuns (fumo, diabetes, hiperlipidemia e obesidade), em TRE, dos quais 23/30 apresentavam função endotelial anormal (YANO *et al.*, 2013).

Em estudo com modelo animal para DDL (MPS I, MPS IIIB, MPS VII, Niemann-Pick tipo A/B e lipofuscinose ceróide neuronal infantil), os níveis plasmáticos de glicose, triglicérides e colesterol estavam normais ou reduzidos, assim como a TMR. Ainda neste estudo com modelo animal, foi observado redução da adiposidade, como consequência do depósito lisossômico que tornaria a reserva de energia inacessível à célula e a TRE permitiria novamente o acesso (WOLOSZYNEK *et al.*, 2007).

No presente estudo, entre os pacientes cuja composição corporal foi avaliada, 3 foram classificados como magros, 1 moderadamente magro e 1 com excesso de gordura. Os pacientes com percentual de gordura classificados como magros, apresentaram TMR baixa, normal e alta, o paciente com excesso de gordura apresentou alta TMR e o moderadamente magro com TMR normal.

Quanto ao consumo de energia, o paciente 4 apresentou superávit de 50% das NEE, alta TMR, enquanto que o paciente 2 apresentou TMR normal e déficit de 35% de calorias diárias. Os pacientes com percentual de gordura classificados como moderadamente magro e excesso de gordura (2 e 3, respectivamente), foram os que apresentaram valores dentro do intervalo aceitável de distribuição de macronutrientes (IOM., 2005). Os pacientes classificados como magros no percentual de gordura corporal, apresentaram valores percentuais de carboidratos abaixo e de lipídios acima do intervalo aceitável de distribuição de macronutrientes (IOM., 2005).

Em um estudo com sete pacientes com MPS II, apontou para um consumo energético menor que as necessidades energéticas, entretanto os valores das NEE foram superestimados, pois o fator atividade adotado foi 1,3 para sedentário ou atividade muito leve (FERREIRA *et al.*, 2012), quando o valor correspondente a este fator atividade é 1 para sedentário ou 1,1 para pouco ativos (IOM., 2005). Porém é possível que as fórmulas de NEE não se adequem aos pacientes com MPS e a heterogeneidade da doença.

Foi apontado por um estudo, em modelo animal para MPS I e MPS VII, que há aumento da autofagia devido ao desequilíbrio energético, causado pelo sequestro de metabólitos pelo lisossomo, aumentando a degradação proteica para manter o metabolismo intermediário em resposta à deficiência de carboidratos e lipídios, corrigido com maior aporte de açúcares e gordura (WOLOSZYNEK *et al.*, 2009).

As informações de composição corporal, TMR, NEE e o consumo alimentar de 5 homens com MPS I e II, não são suficientes para afirmar qual seria o consumo de energia adequado, distribuição de macronutrientes e percentual de gordura adequado para essa população. Mais estudos incluindo pacientes de diferentes idades, ambos os sexos, no qual sejam avaliadas a composição corporal e distribuição de gordura, além do consumo qualitativo e quantitativo de alimentos são necessários para elucidar as necessidades nutricionais nas MPS I, II e VI.

6. CONCLUSÕES

O crescimento e a estatura final são afetados nas MPS, sendo que a MPS VI apresentou estatura menor que a MPS I e II, mais acentuada nos pacientes adultos.

Entre os adultos, quase todos (90%) estavam com valores de HDL abaixo do intervalo de referência, alteração esta observada em apenas um dos pacientes criança (10%), provavelmente devida ao tempo de início do tratamento (TRE), progressão da doença, além dos fatores relacionados à alimentação.

A taxa metabólica de repouso não foi uniforme entre os avaliados, variou de baixa, normal até alta. A baixa porcentagem de gordura corporal nos pacientes com MPS foi observada naqueles com menor proporção de carboidratos no consumo de macronutrientes.

7. REFERÊNCIAS

- ACUÑA, K. e CRUZ, T.. Avaliação do Estado Nutricional de Adultos e Idosos e Situação Nutricional da População Brasileira. Arg Bras Endocrinol Metab, v.48, n.3, 3 Junho 2004, p.345-361. 2004.
- ALBERT, B. *et al.* Biologia molecular da célula. Porto Alegre. 2004. 1396 p.
- ARAÚJO, A. P. Q. C. Doenças metabólicas com manifestações psiquiátricas. Rev. Psiq. Clín. Rio de Janeiro. 31: 285-289 p. 2004.
- Association., A. D. Standards of medical care of diabetes. Diabetes care. 28: 15-35 p. 2005.
- BAYNES, J. W. e DOMINICZAK, M. H.. Bioquímica médica. Rio de Janeiro. 2007
- BECK, M. Villa Metabolica - a center of excellence for the diagnosis and treatment of lysosomal storage disorders. Wien Med Wochenschr, v.160, n.23-24, Dec, p.625-6. 2010.
- BRASIL., M. D. Saúde., *et al.* **Classificação do Estado Nutricional**. . Brasília: MS. 2009: <http://nutricao.saude.gov.br/documentos/sisvan_norma_tecnica_criancas.pdf> p. 2009.
- CARAKUSHANSKY, G. Doenças genéticas em pediatria. Rio de Janeiro. 2001
- CARDIOLOGIA., S. B. D. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 88 2007.
- CLARKE, L. A. The mucopolysaccharidoses: a success of molecular medicine. Expert Rev Mol Med, v.10, p.e1. 2008.
- Cox-Brinkman, J., J. J. Boelens, *et al.* Haematopoietic cell transplantation (HCT) in combination with enzyme replacement therapy (ERT) in patients with Hurler syndrome. Bone Marrow Transplant, v.38, n.1, Jul, p.17-21. 2006.
- DE RUIJTER, J., L. BROERE, *et al.* Growth in patients with mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo disease). J Inherit Metab Dis, Oct. 2013.
- FERREIRA, A. C. R. G., A. C. OLIVEIRA, *et al.* Interferência da disfagia orofaríngea no consumo alimentar de indivíduos com mucopolissacaridose II. . Rev. CEFAC. 14: 1184-1196 p. 2012.

FIELDS, D. A., P. B. HIGGINS, *et al.* Assessment of body composition by air-displacement plethysmography: influence of body temperature and moisture. Dyn Med, v.3, n.1, Apr, p.3. 2004.

FISBERG, R. M., D. M. L. MARCHIONI, *et al.* Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica. Arq Bras Endocrinol Metab., v.53, n.5, p.617-624. 2009.

GABRIELLI, O., L. A. CLARKE, *et al.* Enzyme-replacement therapy in a 5-month-old boy with attenuated presymptomatic MPS I: 5-year follow-up. Pediatrics, v.125, n.1, Jan, p.e183-7. 2010.

GAUCHE, H., M. C. M. CALVO, *et al.* Ritmos circadianos de consumo alimentar nos lanches e refeições de adultos: aplicação do semanário alimentar. Nutr. Campinas. 19: 177-185 p. 2006.

GIUGLIANI, R. Mucopolysaccharidoses: From understanding to treatment, a century of discoveries. Genet Mol Biol, v.35, n.4 (suppl), Dec, p.924-31. 2012.

GIUGLIANI, R., P. HARMATZ, *et al.* Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. Pediatrics, v.120, n.2, Aug, p.405-18. 2007.

HARMATZ, P. Entering a new treatment age for mucopolysaccharidosis VI disease: a search for better markers of disease progression and response to treatment. J Pediatr (Rio J), v.84, n.2, 2008 Mar-Apr, p.103-6. 2008.

HOROVITZ, D. D., T. S. MAGALHÃES, *et al.* Enzyme replacement therapy with galsulfase in 34 children younger than five years of age with MPS VI. Mol Genet Metab, v.109, n.1, May, p.62-9. 2013.

I. O. M. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fattyacids, cholesterol, protein, and aminoacids.
Washington,DC: National AcademiesPress. 2005.

LANGE, M. C., H. A. TEIVE, *et al.* Bone marrow transplantation in patients with storage diseases: a developing country experience. Arq Neuropsiquiatr, v.64, n.1, Mar, p.1-4. 2006.

LARAWAY, S., C. BREEN, *et al.* Does early use of enzyme replacement therapy alter the natural history of mucopolysaccharidosis I? Experience in three siblings. Mol Genet Metab, v.109, n.3, Jul, p.315-6. 2013.

LEHMAN, T. J., N. MILLER, *et al.* Diagnosis of the mucopolysaccharidoses. Rheumatology (Oxford), v.50 Suppl 5, Dec, p.v41-8. 2011.

MARSDEN, D. e H. LEVY. Newborn screening of lysosomal storage disorders. Clin Chem, v.56, n.7, Jul, p.1071-9. 2010.

MARTINS, A. M. e D'almeida, V. Erros Inatos do Metabolismo: quando pensar e como investigar. In: M. B. Morais, S. O. Campos, *et al* (Ed.). Pediatria: Diagnóstico e Tratamento. Barueri, SP: Manole, 2013.

MARUCHA, J., A. JURECKA, *et al*. Restricted joint range of motion in patients with MPS II: correlation with height, age and functional status. Acta Paediatr, v.101, n.4, Apr, p.e183-8. 2012.

MCGILL, J. J., A. C. INWOOD, *et al*. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI from 8 weeks of age--a sibling control study. Clin Genet, v.77, n.5, May, p.492-8. 2010.

MÜLLER, K. B., V. G. PEREIRA, *et al*. Evaluation of α -iduronidase in dried blood spots is an accurate tool for mucopolysaccharidosis I diagnosis. J Clin Lab Anal, v.25, n.4, p.251-4. 2011.

MUNOZ-ROJAS, M. V., T. VIEIRA, *et al*. Intrathecal enzyme replacement therapy in a patient with mucopolysaccharidosis type I and symptomatic spinal cord compression. Am J Med Genet A, v.146A, n.19, Oct, p.2538-44. 2008.

NELSON, D. L. e M. M. COX. Princípios da bioquímica de Lehninger. São Paulo. 2006

NIEMAN, D. C., M. D. AUSTIN, *et al*. Validation of Cosmed's FitMate in measuring oxygen consumption and estimating resting metabolic rate. Res Sports Med, v.14, n.2, 2006 Apr-Jun, p.89-96. 2006.

OMS.,. Curvas de crescimento. 2013: <<http://www.who.int/childgrowth/en/>> p. 2006.

_____. **Curvas de Crescimento**. . 2013: <<http://www.who.int/childgrowth/en/>> p. 2007.

PARKINSON-LAWRENCE, E. J., T. SHANDALA, *et al*. Lysosomal storage disease: revealing lysosomal function and physiology. Physiology (Bethesda), v.25, n.2, Apr, p.102-15. 2010.

PERENC, L. Anthropometric characteristics of four Polish children with mucopolysaccharidosis. BMC Res Notes, v.6, p.246. 2013.

PINTO, L. L., I. V. SCHWARTZ, *et al*. Prospective study of 11 Brazilian patients with mucopolysaccharidosis II. J Pediatr (Rio J), v.82, n.4, 2006 Jul-Aug, p.273-8. 2006.

ROZDZYNSKA, A., A. TYLKI-SZYMANSKA, *et al.* Growth pattern and growth prediction of body height in children with mucopolysaccharidosis type II. Acta Paediatr, v.100, n.3, Mar, p.456-60. 2011.

SAÍNZ, C. M., C. Z. MUÑOZ, *et al.* Errores innatos del metabolismo: Enfermedades lisosomales. Rev.Cubana Pediatr. 74: 68-76 p. 2002.

SALVADOR-FILHO, E. F. E. A. Mucopolissacaridose do tipo i: diagnóstico e tratamento. REV MED RES. 10: 25-29 p. 2008.

SCHWARTZ, I. V., C. F. SOUZA, *et al.* Treatment of inborn errors of metabolism. J Pediatr (Rio J), v.84, n.4 Suppl, Aug, p.S8-19. 2008.

SCRIVER, C. R., A. L. BEANDET, *et al.* The metabolic and molecular basis of inherited disease. New York. 2001

SOUZA, I. C. N. Triagem urinária para erros inatos do metabolismo em crianças com atraso no desenvolvimento. Revista Paraense de Medicina. 21 2007.

STARETZ-CHACHAM, O., J. H. CHOI, *et al.* Psychiatric and behavioral manifestations of lysosomal storage disorders. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, v.153B, n.7, Oct, p.1253-65. 2010.

STARETZ-CHACHAM, O., T. C. LANG, *et al.* Lysosomal storage disorders in the newborn. Pediatrics, v.123, n.4, Apr, p.1191-207. 2009.

THOMPSON, F. E. e T. BYERS. Dietary assessment resource manual. J Nutr, v.124, n.11 Suppl, Nov, p.2245S-2317S. 1994.

TURRA, G. S. e I. V. SCHWARTZ. Avaliação fonoaudiológica nas mucopolissacaridoses. Jornal de Pediatria. 85 2009.

VIEIRA, T., I. SCHWARTZ, *et al.* Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis? Am J Med Genet A, v.146A, n.13, Jul, p.1741-7. 2008.

VITNER, E. B., F. M. PLATT, *et al.* Common and uncommon pathogenic cascades in lysosomal storage diseases. J Biol Chem, v.285, n.27, Jul, p.20423-7. 2010.

VOM DAHL, S. e E. MENGEL. Lysosomal storage diseases as differential diagnosis of hepatosplenomegaly. Best Pract Res Clin Gastroenterol, v.24, n.5, Oct, p.619-28. 2010.

WOLOSZYNEK, J. C., T. COLEMAN, *et al.* Lysosomal dysfunction results in altered energy balance. J Biol Chem, v.282, n.49, Dec, p.35765-71. 2007.

WOLOSZYNEK, J. C., KOVACS, *et al.* Metabolic adaptations to interrupted glycosaminoglycan recycling. J Biol Chem, v.284, n.43, Oct, p.29684-91. 2009.

YANO, S., MOSELEY, K. *et al.* Glycosaminoglycan metabolism defects and atherosclerosis: frequent association of endothelial dysfunction in patients with Mucopolysaccharidosis. J Inherit Metab Dis, Jul. 2013.

ABSTRACT

Mucopolysaccharidosis (MPS) is an inborn error of metabolism (IEM), characterized by the deficiency of lysosomal enzymes involved in the degradation of glycosaminoglycans (GAG), resulting in a progressive and multisystemic disease with clinical manifestations. Although the treatment for this EIM is not a nutritional therapy, MPS needs nutritional care and once it is associated to short stature, energy imbalance, body composition inadequacies and poor dietary intake. The aim of this study is to investigate nutritional, clinical and metabolic aspects of MPS patients treated at Reference Center for Inborn Errors of Metabolism at UNiversidade Federal de São Paulo. The study is characterized as a cross-sectional and descriptive, that investigates the nutritional, clinical and metabolic status of patients by anthropometry, clinical biochemical tests, body composition analysis by plethysmography, assessment of dietary intake by food recording, resting metabolic rate by measuring oxygen consumption and energy requirements estimated by prediction equations. The sample consisted of 20 patients, eight with MPS I, five with MPS II and seven with MPS VI, the average age was 17 years (± 8.54) and a median of 35 months for enzyme replacement therapy. Height was lower in patients with MPS VI ($F_{(2,7)}=15.939$; $p=0.00013$) and, no differences in body mass index between the MPS patients were observed. Blood glucose levels were within the reference range and, serum levels of high density lipoprotein (HDL) were below the recommended values for nine of 10 adults. In assessing body composition three of five men showed about 9% of fat (considered as thin). Patients moderately thin and with fat excess have consumed macronutrient in acceptable range and, the resting metabolic rate of five patients evaluated ranged from two normal, two high and one low. Our findings indicate that the MPS VI has the lowest height when compared to types I and II. The adult patients showed lower serum levels of HDL and lean patients consume carbohydrates below the acceptable range.

ANEXOS

Anexo 1



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 22 de julho de 2011.
CEP 0763/11

Ilmo(a). Sr(a).
Pesquisador(a) VÂNIA D' ALMEIDA
Co-Investigadores: Ana Maria Martins, Marco Túlio de Mello, Vaneisse Cristina Lima Monteiro, Vania D'Almeida (orientadora)
Disciplina/Departamento: Pediatria Geral e Comunitária/Pediatria da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo
Patrocinador: FAPESP/CNPq.

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: "Avaliação clínico-nutricional e metabólica em doenças lisossômicas".

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: Estudo clínico observacional transversal.

RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: Sem risco, desconforto mínimo, com coleta de sangue.

OBJETIVOS: Investigar a condição clínico-nutricional e metabólica de indivíduos com doenças lisossômicas atendidos no Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo (CREIM) da Unifesp.

RESUMO: Serão incluídos no estudo pacientes com doença de depósito lisossômico (DDL), atendidos no Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo, exceto aqueles com acometimento do SNC que apresentem comportamento hiperativo ou irritabilidade que impossibilitem as avaliações. Serão submetidos às avaliações do estado clínico e metabólico por meio de dados antropométricos, exames laboratoriais, composição corporal por bioimpedância, pletismografia e absormetria radiológica de dupla energia (DEXA); avaliação do consumo alimentar por meio de semanário, estimativa da taxa metabólica de repouso por mensuração do consumo de oxigênio e por equações de predição de necessidade estimada de energia (NEE). Os dados clínicos serão obtidos nos prontuários médicos. Os resultados analisados estatisticamente.

FUNDAMENTOS E RACIONAL: Estudos sobre o impacto das DDL sobre a condição nutricional do afetado são escassos, além de apresentar as alterações supracitadas, também há sintomas como os neurológicos e psiquiátricos que afetam a ingestão de alimentos tanto pela alteração de apetite (GAUCHE, 2006) quanto pela dependência de um cuidador para alimentar, pois estes indivíduos podem apresentar disfagia, comprometimento da capacidade de obter, preparar e levar o alimento à boca, assim como é comum o uso de sondas (nutrição enteral).

MATERIAL E MÉTODO: Descritos os procedimentos que serão realizados.

TCLE: adequado

DETALHAMENTO FINANCEIRO: FAPESP, CNPq.

CRONOGRAMA: 24 meses.

OBJETIVO ACADÊMICO: Mestrado.

ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA: 16/7/2012 e 16/7/2013.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,



Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

09/01/11

Anexo 2

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
CENTRO DE REFERÊNCIA EM ERROS INATOS DO METABOLISMO
LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Avaliação clínico-nutricional e metabólica em doenças lisossômicas.

1. DESENHO DO ESTUDO E OBJETIVOS

As doenças de depósito lisossômico (DDL) são erros inatos do metabolismo que acometem uma organela celular denominada lisossomo. Esta organela contém um conjunto de enzimas, cuja função é degradar moléculas. Nas DDL essas enzimas não funcionam corretamente, ocorrendo o acúmulo de material não degradado, resultando na disfunção e alteração na forma da célula, tecidos e órgãos.

Este acúmulo pode provocar convulsão, fraqueza, mudanças características nas feições da pessoa, anormalidades ósseas, turvação da córnea, dor óssea, aumento de tamanho do fígado e baço. O impacto das DDL sobre a condição nutricional não é bem conhecido, mas há estudos que apontam para alterações metabólicas e na composição corporal dos indivíduos afetados por estas doenças.

Você está sendo convidado (a) participar voluntariamente deste estudo, que tem como objetivo avaliar a condição clínico-nutricional e metabólica de indivíduos com doenças desse tipo. As avaliações serão realizadas no Centro de Estudos em Psicobiologia e Exercício – CEPE, e no Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo, local onde você já faz o seu acompanhamento médico, ambos da Universidade Federal de São Paulo.

2. PROCEDIMENTOS

- Aferição peso e estatura, quando menor deverá ser acompanhado pelos pais ou responsável, com o mínimo de roupa possível;
- Avaliação da composição corporal (massa magra e gordura);
- Coleta dois tubos de sangue de 4ml cada;
- Avaliação do consumo de alimentos;
- Mensuração do gasto energético e estimativa da necessidade de energia.

3. DESCONFORTOS E RISCOS ESPERADOS

O desconforto para você será pequeno, visto que os procedimentos a serem realizados são indolores, exceto a punção venosa para os testes bioquímicos.

4. BENEFÍCIOS

Os benefícios para você e os outros pacientes com DDL, serão orientações nutricionais para melhorar e/ou diminuir as complicações relacionadas à alimentação e condição nutricional.

5. GARANTIA DE ESCLARECIMENTO

Todas as informações a respeito do andamento do projeto e eventuais dúvidas poderão ser esclarecidas à você pela nutricionista Vaneisse Cristina Lima Monteiro e pelas Prof^{as}. Dra. Vânia D'Almeida e Dra Ana Maria Martins, esta última é responsável pelo acompanhamento de todos os pacientes do CREIM, na Rua Coronel Lisboa, nº 957 ou pelo telefone 5081.9620. Se houver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa deve-se entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de São Paulo, Rua Botucatu, 572 – 1º andar – cj. 14, fone: 5571.1062, FAX: 5539-7162 – E-mail: cepunifesp@unifesp.br

6. LIBERDADE DE RETIRAR O CONSENTIMENTO

Você pode sair desse estudo quando quiser e isso não vai atrapalhar o seu acompanhamento neste serviço.

7. SEGURANÇA DO SIGILO

Todas as informações ao seu respeito serão mantidas em sigilo, com o intuito de manter a sua privacidade.

8. COMPROMISSO DE ATUALIZAR A INFORMAÇÃO

Nós o (a) manteremos atualizado (a) sobre o andamento do estudo.

9. DISPONIBILIDADE DE TRATAMENTO MÉDICO

Você continuará a receber a sua Terapia de Reposição Enzimática e acompanhamento médico no Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo.

10. GASTOS

Você não terá gasto nenhum ao participar deste projeto.

11. COMPROMISSO DO PESQUISADOR

O pesquisador responsável se compromete a utilizar os dados somente para essa pesquisa.

Eu, _____, acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo " Avaliação clínico-nutricional e metabólica em

doenças lisossômicas." Eu discuti com a nutricionista Vaneisse Cristina Lima Monteiro, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os objetivos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Nome do paciente:

_____ Data / /

Nome da Testemunha (se aplicável)*:

_____ Data / /

*para casos de analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência visual.
Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo: _____ Data / /

Anexo 3

Página 1 de 2

Termo de Assentimento

Avaliação clínico-nutricional e metabólica em doenças lisossômicas

1. Por que estou sendo convidado a participar deste estudo?

Perguntamos se você deseja participar deste estudo de pesquisa porque você tem uma doença, que compõe o grupo das doenças lisossômicas. Preste bastante atenção ao que vai ser dito a seguir, se tiver alguma dúvida sobre este termo de assentimento, fale com as nutricionistas ou com seus pais/responsáveis.

2. Porque este estudo está sendo realizado?

Esta pesquisa está sendo feita para conhecermos melhor os problemas causados pelas doenças lisossômicas na condição nutricional, de forma que possamos no futuro estudar e entender melhor estas doenças. No entanto, você pode desistir do programa quando quiser e por qualquer motivo.

3. O que acontecerá comigo durante o estudo?

Vamos lhe pesar, medir, e coletar informações utilizando alguns aparelhos, assim como consultar sua pasta médica (prontuário), e solicitar alguns exames de sangue.

4. Pode acontecer alguma coisa comigo por causa do estudo?

Não irá acontecer nada com você, apenas queremos que você saiba que coletaremos algumas informações, que no geral não causaram dor ou grandes incômodos, que no futuro poderá ajudar outras pessoas como você.

5. Eu posso não participar?

Pode sim, e isso não vai mudar nada no seu tratamento ou atendimento, você continuará recebendo cuidado da mesma maneira.

6. Alguém vai saber que eu estou participando do estudo?

Você será identificado por um número, seu nome será mantido em segredo e outras pessoas não vão saber, pois seu nome não estará escrito nos papéis do estudo. Seu nome não será dado à ninguém que não esteja ajudando neste estudo.

7. Eu vou receber dinheiro para participar?

Você não receberá dinheiro por participar do estudo, nem terá que pagar para participar.

8. Com quem eu falo se tiver dúvidas?

Se você tiver qualquer dúvida sobre o estudo, fale com seus pais ou responsáveis ou com a nutricionista Vaneisse Monteiro ou Dra. Ana Maria Martins. Além disso você poderá fazer perguntas mais tarde caso ainda tenha alguma dúvida que não passou pela sua cabeça agora.

Ligue para a nutricionista Vaneisse Monteiro, telefone (11) 6347 – 6843, ou para a Dra. Ana Maria Martins, telefone (11) 6354-3338 ou (11) 5081-9620, ou pergunte na próxima vez que você as encontrar.

Se quiser conversar com outra pessoa que não trabalha no estudo, seus pais ou responsáveis poderão fazer contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, situado na Rua Botucatu, 572, primeiro andar, telefone (11) 5571-1062 ou (11) 5539-7162, email: cepunifesp@epm.br

9. Minha escolha

Eu tive tempo suficiente para pensar sobre o estudo e fazer perguntas. Eu concordo em participar do estudo e estou cientes que posso sair a qualquer momento, quando eu quiser. Eu receberei uma cópia deste documento para levar comigo para casa.

(Assentimento) PERMISSÃO DE PARTICIPAÇÃO DE MENOR DE IDADE

Se você recebeu explicações sobre esse projeto, teve a oportunidade de fazer todas as perguntas que deseja e concorda em participar, solicitamos que assine a seguir.

_____ Data

Assinatura do menor (se o paciente tiver menos de 18 anos de idade)

Nome do menor em letra de forma

DECLARAÇÃO DO MÉDICO OU DA EQUIPE AUTORIZADA:

Declaro haver explicado, na data declarada neste termo, a natureza e o objetivo deste programa e seus possíveis benefícios, assim como os possíveis riscos relacionados à participação no estudo. O paciente (menor de 18 anos) acima indicado assinou seu consentimento, assim como seu responsável legal autorizado assinou o termo de consentimento em nome deste paciente. Respondi todas as dúvidas levantadas e testemunhei as assinaturas acima. Eu estou qualificado a desempenhar esta função.

_____ Data

Assinatura do médico ou da pessoa que obteve o consentimento

Nome em letra de forma do médico ou da pessoa que obteve o consentimento