

CARACTERIZAÇÃO DE INDIVÍDUOS PORTADORES DE MUCOPOLISSACARIDOSE: DAS ESTRATÉGIAS NUTRICIONAIS DE ENFRENTAMENTO AOS DESAFIOS NO CAMPO DA SAÚDE COLETIVA

CHARACTERIZATION OF INDIVIDUALS WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS: FROM NUTRITIONAL STRATEGIES TO ADDRESS CHALLENGES IN THE FIELD OF COLLECTIVE HEALTH

Carolina Leda Walter¹, Vitória de Jesus Silva¹, Tarciso de Figueiredo Palma², Roberta Barone Leite³

RESUMO

Introdução: Mucopolissacaridose (MPS) é uma doença genética rara causada pela deficiência de enzimas lisossomais, sendo reconhecidos sete tipos classificados de acordo com a enzima deficiente. **Objetivo:** Descrever os possíveis fatores que podem estar associados ao estado nutricional de pessoas com o diagnóstico de MPS, identificados na literatura científica. **Método:** Trata-se de um artigo de revisão integrativa da literatura. Realizou-se a busca de artigos disponíveis na íntegra nas bases de dados Scielo, Lilacs e PubMed, nos idiomas português, inglês e espanhol entre os anos de 2000 e 2021. **Resultados:** Foram selecionados dez artigos, em sua maioria estudos com crianças e adolescentes, ensaios clínicos e transversais. Após a sumarização dos resultados, emergiram três categorias de análise: (a) Fatores fisiológicos associados à mucopolissacaridose; (b) Estado antropométrico e nutricional de pacientes com mucopolissacaridose; (c) Mucopolissacaridose e a Saúde Coletiva. **Conclusão:** O presente trabalho identificou a relação entre fatores fisiológicos, antropométricos e nutricionais com a MPS. Fica claro a carência de estudos que tragam evidências mais significativas para o conhecimento da MPS, desde os aspectos fisiopatológicos aos determinantes sociais, sendo necessária a conscientização coletiva para maiores investimentos, a fim de expandir os protocolos de diagnóstico e tratamento.

Palavras-chave: Mucopolissacaridose; Estado nutricional; Fatores associados; Avaliação nutricional.

ABSTRACT

Introduction: Mucopolysaccharidosis (MPS) is a rare genetic disease caused by the deficiency of lysosomal enzymes, with seven types being recognized that are classified according to the deficient enzyme. **Objective:** to describe the possible factors that may be associated with the nutritional status of people diagnosed with mucopolysaccharidosis, identified in the scientific literature. **Method:** this is an integrative literature review article, with a qualitative approach and exploratory character. A search was carried out for articles available in full in the SciELO, Lilacs and Pubmed databases, in Portuguese, English and Spanish between the years 2000 and 2021. **Results:** Ten articles were selected, mostly studies with children and adolescents, clinical and cross-sectional trials. After summarizing the results, three categories of analysis emerged, referring to: (a) Physiological factors associated with mucopolysaccharidosis; (b) Anthropometric and nutritional status of patients with mucopolysaccharidosis; (c) Mucopolysaccharidosis and collective health. **Conclusion:** The present work identified the relationship between physiological, anthropometric, and nutritional factors with MPS. It is clear the lack of studies that bring more significant evidence for the knowledge of MPS, from pathophysiological aspects to social determinants, collective awareness is needed for greater investments to expand diagnosis and treatment protocols.

Keywords: *Mucopolysaccharidosis; Nutritional Status; Associated Factors; Nutrition Assessment.*

1- Graduada em Nutrição pelo Centro Universitário Nobre (UNIFAN), Feira de Santana, Bahia, Brasil

2- Doutorando em Saúde Coletiva pela Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana, Bahia, Brasil

3- Doutoranda em Alimentos, Nutrição e Saúde com tese em Autismo pela Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, Bahia, Brasil

INTRODUÇÃO

As Mucopolissacaridoses (MPS) são doenças raras e de baixa prevalência causadas pela deficiência de enzimas lisossomais que degradam glicosaminoglicanos (GAGs), sendo reconhecidos sete tipos de MPS que são classificadas de acordo com a enzima deficiente, são elas: MPS I; MPS II (A e B); MPS III (subdividida em A, B, C, D); MPS IV (A e B); MPS VI; MPS VII e MPS IX¹.

As manifestações clínicas mais comuns da doença, em pacientes significativamente afetados, incluem: baixa estatura, sinais de disostose múltipla, doença articular, doença valvular cardíaca, doença pulmonar obstrutiva e restritiva, infecções respiratórias frequentes, perda auditiva, doença ocular incluindo opacificação corneana e glaucoma, doença do nervo óptico, hepatoesplenomegalia moderada e hérnia abdominal².

De acordo com Pereira, Sacomani e Motta³ é possível diagnosticar a MPS através dos exames laboratoriais de aferição da presença de GAGs na urina, tendo como objetivo verificar a mucopolissacaridúria excessiva. Esse teste normalmente é feito em associação com outros de caráter qualitativos que apontam os tipos de GAGs elevados. Além desse método, as autoras citam a possibilidade de diagnosticar MPS VI ainda durante o pré-natal, quando a família tem risco elevado para desenvolvimento desse tipo de MPS, avaliando a atividade enzimática em tecidos como o viló coriônico ou no líquido amniótico.

A incidência mundial de MPS é de 1,9 a 4,5 para cada 100.000 nascimentos⁴. A frequência desta doença pode ser maior do que essa estimativa, já que muitos casos podem não ser diagnosticados devido à heterogeneidade das MPS⁵.

No Brasil, até o ano de 2012, foram registrados 1001 pacientes com algum tipo de MPS⁶. Embora seja considerada uma doença rara, com poucos trabalhos publicados, há uma alta frequência do número de casos de MPS em algumas localidades do Brasil, em destaque na cidade de Monte Santo situada no interior da Bahia, a 352 km da capital do estado e com uma população de 52.338 habitantes onde, segundo Motta⁷ foram diagnosticadas variadas doenças genéticas autossômicas

recessivas, apresentando uma grande incidência de MPS, principalmente tipo VI, devido à elevada endogamia na região, sendo o número de casos de 1 para cada 5.000 nascidos vivos, o que demonstra um grande impacto da doença nesta população.

Faria⁸ traz que o estado nutricional é um excelente indicador de saúde, principalmente quando há uma doença crônica como a MPS que pode prejudicar o crescimento devido a fatores como incapacidade de sugar, mastigar, engolir e digerir os alimentos de maneira adequada, causando refluxo esofágico ou ainda tendo consequências do uso prolongado de medicamentos. De acordo com Cardoso-Santos e colaboradores⁹ as alterações de lábios, arcada dentária, mandíbula e comprometimentos osteoarticulares, comuns nas MPS, comprometem atividades cotidianas, como alimentar-se, resultando em consequências no estado nutricional desses pacientes.

Conforme Cober e colaboradores¹⁰ o estado nutricional consiste no estado corporal relacionado ao consumo e uso dos nutrientes e a avaliação nutricional é a abordagem que engloba a definição do estado nutricional juntamente com parâmetros como histórico médico e nutricional, medicações, exames físicos, medidas antropométricas e exames laboratoriais. O peso, a estatura, as dobras cutâneas (tricipital, bicipital, subescapular e suprailíaca) e as circunferências de braço, abdome, quadril, panturrilha e cintura são as medidas mais utilizadas na antropometria. A composição corporal avalia a massa tecidual em massa gorda (gordura corporal) e massa magra (massa livre de gordura) através dos métodos de dobras cutâneas ou bioimpedância. A utilização dos parâmetros bioquímicos tem como finalidade identificar precocemente possíveis lesões celulares e/ou orgânicas. Já o consumo alimentar pode ser feito através de métodos retrospectivos (recordatório de 24 horas, questionário de frequência alimentar, história dietética) ou prospectivos (registro alimentar estimado, registro alimentar pesado)¹¹.

Ainda segundo Cuppari¹¹ o exame físico é utilizado para detectar sinais e sintomas de desnutrição. Por último, a avaliação global subjetiva é baseada na história clínica e no exame físico do paciente, sendo mais utilizada em ambientes hospitalares. Avaliar apenas um desses parâmetros isoladamente não

estima efetivamente a condição nutricional geral do indivíduo. Por isso, é necessário levar em conta a combinação de vários desses fatores para se obter um diagnóstico nutricional. Já a avaliação nutricional em crianças conta também com as curvas de crescimento estabelecidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) contendo indicadores como: peso para estatura, peso para idade, estatura para idade, perímetro cefálico para a idade do nascimento aos 5 anos, circunferência do braço para idade e dobras cutâneas tricipital e subescapular para a idade dos 3 meses até os 5 anos, IMC para idade e estatura para idade para crianças e adolescentes de 5 a 19 anos, peso para idade para crianças de 5 a 10 anos¹².

Em busca do aprimoramento na avaliação e diagnóstico de pessoas com MPS, frente às demandas específicas desta patologia, Quartel e colaboradores¹³ desenvolveram gráficos de crescimento específicos para pacientes com MPS VI com caráter evolutivo rápido e lento a partir da terapia de reposição enzimática (TRE) e com bases em níveis antecedentes de glicosaminoglicanos urinários (uGAG).

Cabe ainda ressaltar, dentro desse contexto, que as circunstâncias clínicas podem estar ligadas a situações sociais que são determinantes na saúde dessas crianças. De acordo com Rissi e colaboradores¹⁴ os fatores ligados ao acesso aos serviços de saúde e à pobreza são uma das causas de desnutrição infantil, que é responsável por quase metade das mortes do mundo, constituindo um grave problema de saúde pública. Além disso, o Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil enfrenta a falta de investimentos que traz consequências no atendimento de mais de 150 milhões de brasileiros, fato que prejudica a realização de procedimentos, cirurgias, fornecimento de medicamentos e outras demandas que contribuem para agravar doenças já existentes¹⁵. No caso da MPS, enfatiza-se a existência do Projeto de Lei 390/19 que tramita na Câmara dos Deputados, que objetiva assegurar aos portadores da doença o direito a todos os medicamentos necessários tanto para o tratamento, como para os seus sintomas, sendo esses distribuídos pelo SUS¹⁶.

A avaliação do estado nutricional de um indivíduo é fundamental para identificar a presença de distúrbios ou riscos nutricionais para, então, traçar condutas a fim de recuperar ou manter o seu estado de

saúde. O monitoramento através da avaliação nutricional também é importante para acompanhar respostas frente às intervenções nutricionais propostas¹⁷.

A realização deste estudo justifica-se pela importância em fomentar novos saberes e consolidar os já existentes sobre a MPS e seus fatores associados, a fim de proporcionar novas reflexões e linhas de pesquisa a respeito. No Brasil, especificamente na cidade de Monte Santo, Bahia, existem registros de uma alta frequência de casos dessa doença rara, o que também estimula a necessidade de aprimorar condutas clínicas e promover qualidade de vida e um melhor prognóstico para esses indivíduos. Sendo assim, o presente trabalho tem como objetivo descrever os possíveis fatores que podem estar associados ao estado nutricional de pessoas com o diagnóstico de mucopolissacaridose, identificados na literatura científica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa e de caráter exploratório. Com o propósito de minimizar o viés na busca de artigos científicos nesta revisão, foram seguidas as seguintes etapas: elaboração da pergunta norteadora; descrição da estratégia de busca ou amostragem na literatura, juntamente com a definição dos critérios de inclusão e exclusão; extração e organização dos dados dos artigos selecionados com formação do banco de dados; análise dos estudos incluídos; apresentação, interpretação e síntese dos resultados¹⁸.

Estratégia de busca

Foram utilizadas publicações sobre o tema, disponíveis entre os anos de 2000 e 2021, na íntegra e encontradas nas seguintes bases de dados: Literatura LatinoAmericana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e National Library of Medicine (PubMed). Foram utilizados os Descritores de Ciência da Saúde (DeCS) na língua portuguesa (“Mucopolissacaridose”, “Estado Nutricional”, “Fatores Associados” e “Avaliação Nutricional”) e inglesa (“Mucopolysaccharidosis”, “Nutritional Status”, “Associated Factors” e “Nutrition Assessment”), com diferentes combinações,

utilizando o operador booleano “AND”, que busca a intersecção dos assuntos.

Critérios de inclusão

Foram definidos como critérios de inclusão para a seleção dos artigos: publicações em português, inglês e espanhol que se encontravam na íntegra e gratuitos, que constituíam a temática e publicados e indexados nos referidos bancos de dados entre os anos 2000 e 2021.

Critérios de exclusão

Foram excluídos os artigos de revisão de literatura e os que se encontravam duplicados e/ou não disponíveis na íntegra, ensaios clínicos em animais e que não corroboravam com o tema.

Extração de dados e síntese

Foi utilizada uma planilha no aplicativo Planilhas Google, com o objetivo de concentrar os artigos encontrados para observar tais dados: título do artigo, referência, data, método, objetivo, principais resultados, fatores associados e estado nutricional. Em seguida, os artigos foram analisados e os que estavam de acordo com o objetivo deste estudo foram selecionados para ele.

A seleção dos estudos teve início com a utilização dos descritores, sendo aplicados os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Foram desenvolvidas as etapas, tais como uma leitura prévia dos títulos e exclusão daqueles que se encontravam duplicados nas respectivas bases de dados. Em seguida foram lidos os resumos e foram excluídos os que se encontravam fora da temática do presente estudo e dos seus critérios e, por último, realizou-se uma leitura detalhada e acurada dos estudos que restaram, e desses foram selecionados os que se enquadravam no objetivo e critérios de inclusão e exclusão¹⁸. O fluxograma abaixo ilustra o processo desenvolvido para seleção dos artigos:

RESULTADOS

Através da busca realizada inicialmente nas bases de dados, foram encontrados 79 artigos, sendo: zero (0) SciELO, nove (9) LILACS e setenta (70) PubMed. Foram excluídos 5 artigos analisando referências duplicadas, não disponíveis na íntegra e ensaios clínicos em

animais, 42 artigos excluídos por título e resumo e, após essa etapa, foi feita uma triagem com os 32 artigos restantes. Após leitura completa dos mesmos, foram excluídos 22 por não se enquadrarem nos critérios estabelecidos, sendo totalizados ao final 10 artigos utilizados no presente estudo.

Caracterização do material do estudo

Foram utilizados para as análises 10 artigos. No que se referem à origem dos 10 estudos utilizados, quatro (4) trabalhos foram dos Estados Unidos, dois (2) do Reino Unido, dois (2) do Brasil, um (1) da Espanha e um (1) da Polônia.

Um dos trabalhos nacionais foi feito em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, cidade que se destaca pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que coordena o projeto Rede MPS Brasil, contribuindo com testes laboratoriais e dando suporte no desenvolvimento clínico e laboratorial dos centros participantes. Já o outro estudo foi realizado na cidade de Salvador, Bahia, onde se localiza o

Serviço de Genética Médica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) que atende pacientes com MPS.

Foram identificados três (3) artigos no ano de 2017, seguido de dois (2) no ano de 2016, dois (2) em 2015 e um (1) nos anos de 2018, 2014 e 2006, bem como três (3) publicações da revista *Molecular Genetics and Metabolism* (30%) e duas (2) da *Molecular Genetics and Metabolism Reports* (20%). Sendo assim, é relevante enfatizar que a maioria das publicações se concentra em revistas de caráter biológico/fisiológico, o que aprofunda a discussão sobre as causas e condições clínicas da MPS, apresentando uma escassez dos estudos relacionados à saúde coletiva e todos os fatores contemplados neste campo.

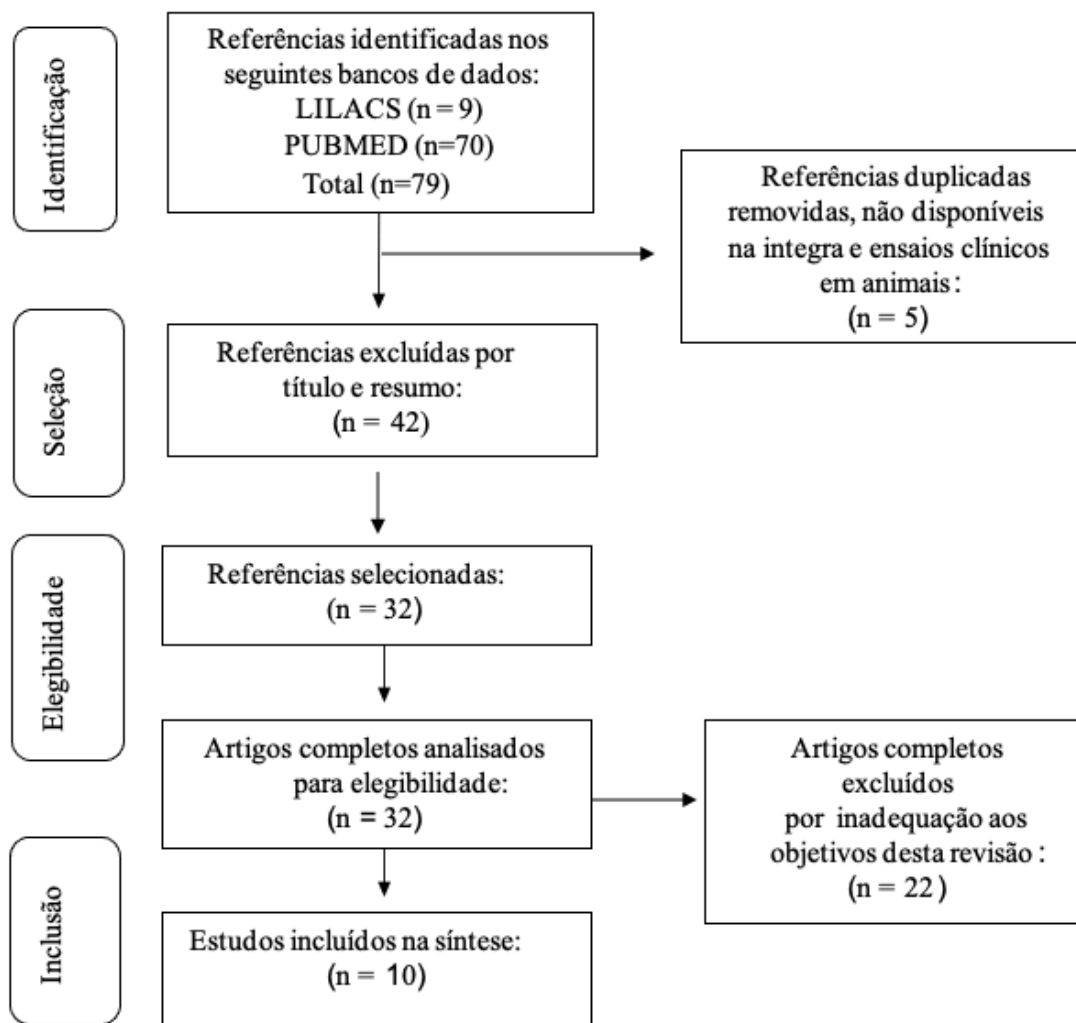
Em relação ao tipo de estudo, foram mais frequentes: ensaios clínicos (30%), estudo de casos (30%), seguidos de coorte prospectiva (20%) e estudo transversal (20%). A maioria dos artigos encontrados foi conduzido em crianças e adolescentes (90%).

O quadro 1 apresenta os artigos de acordo com suas características.

Após as análises, emergiram três categorias que sugerem maior reflexão e discussão: (a) Fatores fisiológicos associados à mucopolissacaridose; (b) Estado antropométrico e nutricional de

pacientes com mucopolissacaridose; e (c) Mucopolissacaridose e a Saúde Coletiva.

Fluxograma1: Percurso metodológico para triagem e seleção dos artigos da pesquisa



Fonte: próprios autores, 2021.

Quadro 1. Artigos selecionados para a revisão integrativa em termos de autores, título, tipo de estudo, local do estudo e periódicos (ano)

Autores	Título	Tipo de estudo	Local do estudo	Periódicos (Ano)
Yubero, Dèlia et al	Coenzyme Q10 and Pyridoxal Phosphate Deficiency Is a Common Feature in Mucopolysaccharidosis Type III	Estudo transversal	ESPAÑA	JIMD Rep. (2016)
Pinto LL et al	Avaliação prospectiva de 11 pacientes brasileiros com mucopolissacaridose II	Coorte prospectiva	BRASIL	Jornal de pediatria. (2006)
Harmatz, P et al	The effect of galsulfase enzyme replacement therapy on the growth of patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome)	Ensaio clínico	ESTADOS UNIDOS	Mol Genet Metab. (2017)
Bodamer O et al	Birth weight in patients with mucopolysaccharidosis type II: Data from the Hunter Outcome Survey (HOS)	Casos e controles, aninhado à uma coorte	ESTADOS UNIDOS	Mol Genet Metab Rep. (2017)
Leite et al	Avaliação do consumo alimentar de pacientes com mucopolissacaridose	Estudo de casos	BRASIL	Scientia Médica. (2014)
Shapiro, Elsa G et al	Neurocognition across the spectrum of mucopolysaccharidosis type I: Age, severity, and treatment	Ensaio clínico	ESTADOS UNIDOS	Mol Genet Metab. (2015)
Polgreen, Lynda Elizabeth et al	Elevated TNF- α is associated with pain and physical disability in mucopolysaccharidosis types I, II, and VI	Coorte prospectiva	ESTADOS UNIDOS	Mol Genet Metab. (2016)
Stepien, Karolina M; Stewart, Fiona J; Hendriks, Chris J.	The factors affecting lipid profile in adult patients with Mucopolysaccharidosis	Estudo de casos	REINO UNIDO	Mol Genet Metab Rep (2017)
Jones, Simon A et al.	Safety and clinical activity of elosulfase alfa in pediatric patients with Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA) less than 5 y	Ensaio clínico	REINO UNIDO	Pediatr Res. (2015)
TylkiSzymanska, Anna et al.	Easy-to-use algorithm would provide faster diagnoses for mucopolysaccharidosis type I and enable patients to receive earlier treatment	Estudo de casos	POLÓNIA	Acta Paediatr. (2018)

Fonte: próprios autores, 2021.

DISCUSSÃO

Fatores fisiológicos associados à mucopolissacaridose

As alterações fisiológicas se diferem conforme o tipo de MPS. Na MPS I, de acordo com os achados de Tytki-Szymanska e colaboradores¹⁹ a rigidez articular sem inflamação e cifose ou giba constituem sinais e sintomas altamente específicos e notórios que podem auxiliar no diagnóstico da doença. Outros fatores que podem ser associados incluem: hérnias e infecções otorrinolaringológicas recorrentes, diminuição na velocidade de crescimento, características faciais grosseiras, a exemplo da macroglossia, doenças cardíacas, atraso no desenvolvimento, cirurgias ortopédicas, hepatomegalia, síndrome do túnel do carpo, opacificação da córnea e perda auditiva.

Seguindo a mesma perspectiva, no estudo de Leite e colaboradores²⁰, em que foram avaliados oito meninos e duas meninas com idade mediana de 10 anos, sendo a MPS tipo VI a mais frequente, a maior parte dos pacientes acompanhados apresentou dificuldades na utilização de utensílios (garfo, faca, colher, copos) devido aos comprometimentos motores, osteoarticulares e alterações da doença nos lábios, mandíbula, língua e arcada dentária, fatores que interferem em atividades simples do cotidiano como alimentar-se.

Além disso, de acordo com Jones e colaboradores²¹ dos 15 pacientes estudados com Morquio A (MPS tipo IV) 93,3% apresentaram anormalidades nas características musculoesqueléticas; 66,7% deformidades nos joelhos; 66,7% pectus carinatum; 60% cifose; 60% dismorfismo; 60% cabeça, olhos, orelhas, nariz e garganta anormais, 33,3% opacidade da córnea, 53,3% surdez e 20% anormalidades cardiovasculares. Apesar de cada tipo de MPS ter sua particularidade nota-se, a partir desses estudos, que a maioria dos sinais e sintomas podem ser similares.

Analisando outra perspectiva, Polgreen e colaboradores²² estudaram 55 pacientes, de 5 a 17 anos, com MPS dos tipos I, II e VI ao longo de 5 anos comparando-os com um grupo de 51 controles saudáveis. Os indivíduos com MPS apresentavam níveis mais elevados de TNF-alfa em comparação com crianças

saudáveis, ocasionando mais dor, diminuição da função física, aumento nas limitações sociais relacionadas com deficiência física e diminuição na qualidade de vida. O artigo ainda traz que a elevação de TNF-alfa provavelmente está ligada ao excesso de GAG no organismo decorrente da MPS, ocasionando efeitos inflamatórios que causam dor e incapacidade física nos pacientes.

Outro fator associado à MPS relaciona-se com o comprometimento cognitivo. Pacientes que possuem comprometimento do Sistema Nervoso Central (SNC) na MPS II geralmente apresentam dificuldades no aprendizado e progressivo declínio neurológico, podendo seus sinais e sintomas ocasionar óbito até a segunda década de vida²³.

Dessa forma, no estudo feito por Shapiro e colaboradores²⁴ analisou-se o comprometimento cognitivo de 60 pacientes com MPS IH grave, incluindo Síndrome de Hurler tratada com transplante de células hematopoiéticas (HCT) e MPS I atenuada tratada com terapia de reposição enzimática (TRE). Tal comprometimento nesses pacientes estava ligado ao genótipo, idade no tratamento e carga de doença somática e muitos pacientes com MPS atenuada apresentaram problemas físicos e/ou cognitivos significantes.

Tytki-Szymanska e colaboradores (2018)¹⁹ também descreveram, durante o desenvolvimento do algoritmo para identificar suspeita clínica de MPS I, atraso no desenvolvimento desses pacientes, sendo esse um sinal que pode surgir a partir dos 3 meses de idade na Síndrome de Hurler, juntamente com progressivo comprometimento cognitivo na forma grave da MPS I.

Em relação aos achados bioquímicos, foi analisado o perfil lipídico (valores médios de colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos) de 82 pacientes, acima de 16 anos, com MPS dos tipos I, II, III, IV e VI em tratamentos distintos: TRE e transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Concluiu-se que os distúrbios resultantes da MPS não tinham relação com a hipercolesterolemia ou diabetes mellitus, mesmo com IMC aumentado²⁵.

Assim, os principais achados fisiológicos associados à MPS estão ligados às alterações articulares, dimorfismos faciais, comprometimento na estatura, problemas cardiovasculares, opacificação da córnea, infecções respiratórias recorrentes, comprometimento cognitivo.

Percebe-se diante desses resultados que muitos dos sinais e sintomas podem ser confundidos com outras doenças e isso vem dificultando o diagnóstico

precoce da MPS, adiando o seu tratamento. Uma combinação de dois ou mais sinais e sintomas devem servir de alerta para o encaminhamento para um especialista.

O quadro abaixo apresenta os tipos de mucopolissacaridose (MPS), o tipo de enzima deficiente e as principais características de cada um deles.

Quadro 2. Caracterização dos tipos de MPS.

Tipo de MPS	Enzima deficiente	Principais sinais físicos e fisiológicos
MPS I	α -L-iduronidase	Mãos em garra, fisionomia grosseira, baixa estatura, opacificação da córnea, ossos curtos e deformados;
MPS II (II-A/IIB)	Iduronato sulfatase	II-A neuropática: SNC comprometido, retardo mental e morte precoce; II-B não neuropática: não há envolvimento do SNC, pacientes chegam a fase adulta;
MPS III A	Heparano-Nsulfatase	Face discretamente grosseira, hiperatividade, distúrbio de sono, hirsutismo, hepatoesplenomegalia, deficiência mental grave e envolvimento cardíaco;
MPS III B	α -N-acetil-glucosaminidase	
MPS III C	Acetil-coa- α -glucosaminidase	
MPS III D	Acetiltransferase N-acetil-glucosamina-6-sulfatase	
MPS IV A	Galactose 6-sulfatase	Baixa estatura, pescoço e tronco curtos, dificuldade respiratória, face levemente grosseira, opacificação da córnea, perda gradativa da audição, doença cardíaca e inteligência preservada;
MPS IV B	β -galactosidase	
MPS VI	N-acetil-galactosamina-4-sulfatase	Baixa estatura, pescoço curto, opacidade da córnea e glaucoma, face grosseira, macrocefalia, cardiopatias, surdez, complicações respiratórias;
MPS VII	β -glicuronidase	Anormalidades esqueléticas severas, atraso no crescimento, hepatoesplenomegalia, hidrocefalia e displasia do quadril;
MPS IX	Hialuronidase	Problema articular, massas nodulares em volta das articulações, baixa estatura, face grosseira, cognição preservada;

Fonte: produzido pelos autores, a partir da referência Cancino²⁶.

Estado antropométrico e nutricional de pacientes com mucopolissacaridose

Dentre as principais alterações, a estatura é uma das mais impactadas, e permite ser acompanhada através do escore z, que consiste em um método de tabelas e gráficos feitos de acordo com sexo e idade, a fim de avaliar uma possível discrepância entre o paciente e o valor mediano estimado²⁷.

Visto isso, o ensaio clínico de Harmatz²⁸ analisou o impacto da infusão enzimática galsulfase no crescimento de pacientes com MPS VI não tratados. Utilizou-se como avaliação os gráficos de crescimento por pontuação de escore z, e os resultados apresentaram aumento significativo nesta pontuação em pacientes que iniciaram o tratamento com galsulfase como terapia de reposição enzimática, desde seu mês 0 aos seus 15 anos de idade e que se encontravam com níveis basais de uGAG (glicosaminoglicanos urinários). Assim, notou-se que a eficácia desse tratamento depende da idade em que é iniciado e dos níveis de uGAG que se encontram no pré-tratamento, sendo o diagnóstico precoce um fator essencial.

Resultado semelhante foi encontrado no estudo feito por Jones e colaboradores²¹ com 15 pacientes com idade menor do que 5 anos e com Morquio A (MPS tipo IV) em que se analisou o impacto dos níveis da elosulfase alfa (terapia medicamentosa) no crescimento dos indivíduos. A altura média de 12 pacientes com idade maior ou igual a 2 anos de idade aumentou 5,3 cm ao longo das 52 semanas de estudo. Nos pacientes menores de 2 anos encontrou-se como resultado um aumento no comprimento médio de 6,0 cm. Logo, a taxa média de crescimento melhorou de -0,6 para -0,4 no escore z contando o período desde o início do tratamento, concluindo que a intervenção precoce da terapia com elosulfase alfa produz uma melhora no crescimento de pacientes com Morquio A.

Ambos os autores elucidam a importância da terapia de reposição enzimática para pacientes com MPS como maneira de melhorar o prognóstico de crescimento desses indivíduos, adequando a enzima ao tipo específico de cada MPS, e ressaltando a necessidade do início precoce do tratamento.

Bodamer e colaboradores²⁹ analisaram 609 pacientes com MPS tipo II

inscritos no Hunter Outcome Survey (HOS) com o objetivo de verificar se o peso ao nascer desses pacientes, avaliado pelo escore z, tinha relação com a gravidade da doença. Foi encontrado que, aproximadamente, 6% dos indivíduos possuíam baixo peso ao nascer e 5% alto peso, ambos para a idade gestacional, o que levou a conclusão de que esse marcador não influencia no diagnóstico precoce da doença, uma vez que o peso ao nascer era semelhante ao da população geral, além de inferir que este peso não estava ligado a comprometimento cognitivo.

Outro achado em relação ao escore z foi do estudo de Pinto e colaboradores (2006)³⁰ que também avaliou pacientes com MPS II, em que 4 dos 11 pacientes incluídos no estudo, crianças do sexo masculino com idades entre 3 e 10 anos, não foram avaliados pelo escore z, sendo que 2 deles possuíam contraturas musculares que impediam aferição da estatura e os outros 2 não se enquadravam no critério da idade. Os autores enfatizam ainda que a avaliação por escore z em pacientes com MPS exige prudência, já que esses pacientes têm seu crescimento linear em um determinado período que não é definido, resultando em baixa estatura ao serem colocados em curvas tradicionais de avaliação para pessoas que não têm o diagnóstico de MPS e, automaticamente, suas comorbidades.

Além disso, pacientes com MPS tipo I tendem a sair da curva e apresentar baixa estatura com diminuição na velocidade de crescimento, sendo que esse fator pode ser confundido com outros diagnósticos que comprometem a identificação precoce da MPS, a exemplo da fibrose cística e deficiência de hormônios do crescimento¹⁹.

A partir desses estudos, percebe-se a necessidade da criação de curvas de crescimento específicas para MPS, como no estudo feito por Quartel e colaboradores¹³ que objetivaram a criação de gráficos de crescimento para MPS VI, e que compreendam as particularidades de cada tipo da doença. Dessa forma, os pacientes poderão ser avaliados fazendo um comparativo com indivíduos que possuem a doença e não com a população geral, a fim de que sejam traçados novos parâmetros de avaliação e acompanhamento.

Além de existirem fatores fisiológicos, as crianças, de acordo com a Sociedade Brasileira de Pediatria³¹,

precisam de acesso a uma alimentação adequada e completa nutricionalmente. Uma vez que a criança não tem acesso a uma alimentação equilibrada e de bom valor nutricional, elevam-se os riscos para subnutrição e excesso de peso, o que posteriormente pode vir a ocasionar doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como doenças cardiovasculares, obesidade e diabetes.

No estudo de Yubero e colaboradores³² que teve como objetivo explorar o estado nutricional de diferentes pacientes com MPS III, faixa etária de 5 a 17 anos, fez-se uma análise sobre vários micronutrientes no sangue mostrando que a ingesta alimentar se encontrava dentro das recomendações dietéticas, além dos pacientes não demonstrarem dificuldade para se alimentar, não necessitando assim utilizar outras vias de alimentação como a enteral por botão gástrico. Na avaliação dos resultados bioquímicos, os autores relataram que a maioria se encontrava dentro dos padrões de referência, com exceção aos valores de fosfato piridoxal (PLP), tocoferol e ubiquinona (coenzima Q10), que estavam abaixo em pacientes com MPS comparado com o grupo controle do estudo.

Sugere-se, assim, que mais estudos sejam feitos em torno da coenzima Q10 e dos demais micronutrientes, já que os autores citam serem os primeiros a discutirem resultados combinados de Q10 e PLP em pacientes com MPS, e levando em consideração à relevância desses compostos para a saúde.

Por outro lado, Leite e colaboradores²⁰ trouxeram que 60% dos pacientes avaliados com MPS necessitaram de auxílio para alimentar-se, o que sugeriu prejuízos no estado nutricional através da baixa ingestão alimentar, sendo que 90% dos indivíduos apresentaram baixo consumo de calorias, 60% baixo consumo de lipídeos e 100% baixo consumo de fibras. Não se observou inadequações no consumo de carboidratos e proteínas. Todos os pacientes apresentaram deficiência de minerais e vitaminas. Dessa forma, o estudo trouxe evidências de fatores que interferem na capacidade funcional do indivíduo com MPS contribuindo negativamente para a nutrição destes.

paciente. O primeiro profissional que geralmente tem contato com esses indivíduos é um médico clínico geral ou

Com relação ao Índice de Massa Corporal (IMC) foram encontrados resultados distintos. No estudo de Stepien e colaboradores²⁵, que analisou 82 pacientes adultos com cinco tipos de MPS distintas (I, II, III, IV e VI), encontrou-se IMC acima de 25kg/m² em todos os tipos, demonstrando que alguns pacientes estavam com sobrepeso para a altura. Por outro lado, analisando-se outra faixa etária, Polgreen e colaboradores²² encontraram que o IMC de um grupo controle saudável era maior do que o de indivíduos com MPS (de 5 a 17 anos) dos tipos I, II e VI.

Importante ressaltar que o IMC é utilizado por vários profissionais de saúde. Porém, quando analisado de forma isolada não é um bom instrumento para indicar o estado nutricional de pacientes em geral, uma vez que não fornece a distribuição e proporção da gordura corporal³³.

Mesmo com o uso de enzimas melhorando funções respiratórias e padrões de crescimento, isso não exime a necessidade do acompanhamento nutricional para melhorar o prognóstico e prevenir o desenvolvimento de outras patologias como obesidade, magreza e aquelas derivadas do déficit de micronutrientes como anemia e xerofalmia. Também se faz necessário o desenvolvimento de curvas de crescimento para mais de um tipo de MPS, e que se adequem a essa população, objetivando a possibilidade de uma melhor avaliação de crescimento e fatores nutricionais desses pacientes.

Mucopolissacaridose e a Saúde Coletiva

O SUS é uma referência mundial de sistema público de saúde, porém vem sofrendo com a falta de investimentos que afetam a população mais carente, sendo que seus recursos são insuficientes para a grande demanda, afetando a realização de cirurgias e outros procedimentos, atendimentos ambulatoriais, programas preventivos e de promoção à saúde, bem como recursos para políticas farmacêuticas¹⁵.

O diagnóstico e tratamento precoce são fundamentais para evitar a progressão da MPS e oferecer qualidade de vida para o

pediatra, para depois ser encaminhado a um especialista¹⁹. Logo, emerge a reflexão a respeito da capacitação/especialização de

profissionais na saúde pública para diagnosticar e tratar patologias, incluindo a MPS, assim como os recursos tecnológicos necessários para tal, incidindo, talvez, na subnotificação destes agravos, sendo ampliado pelo notório sucateamento que a saúde pública vem sofrendo nos últimos anos.

Além disso, vale ressaltar que a insegurança alimentar no Brasil voltou a crescer, principalmente durante a pandemia da Covid-19. Como consequência, tem-se a substituição de alimentos ricos nutricionalmente por alimentos ricos em farinhas e açúcares e com preços mais baixos, sem quantidades adequadas de vitaminas e minerais. Isso prejudica o fornecimento de energia, afetando a cognição e parte física, além de poder causar anemia e óbitos³⁴. Tal fato pode ser ainda mais crítico em crianças em fase de desenvolvimento e em pessoas que já possuem doenças.

Nos artigos utilizados nesta revisão, apenas um relacionou aspectos sociais como determinantes para a MPS, demonstrando a necessidade de uma maior investigação neste sentido e que justifica o relevo dado a esta importante discussão. Leite e colaboradores²⁰ observaram que a maior parte dos pacientes com MPS possuía uma renda familiar inferior ou igual a dois salários-mínimos. Tal fato sugere a interferência na aquisição de alimentos, trazendo impactos deletérios ao estado nutricional de indivíduos de baixa renda.

Apesar deste cenário de insegurança alimentar, algumas medidas

têm sido tomadas em relação ao enfrentamento da MPS no Brasil. De acordo com a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde³⁵, o Ministério da Saúde aprovou e publicou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Mucopolissacaridose, tipo VII, com a finalidade de orientar o tratamento, diagnóstico e acompanhamento desses pacientes pelo SUS. Além disso, o documento traz que, para confirmação da doença, são necessários exames bioquímicos e testes genéticos, além de uma equipe multidisciplinar.

Com esse recente posicionamento das políticas para atendimento dos pacientes com MPS no Brasil, fica evidente a necessidade de discussão sobre as condições que contextualizam o dimensionamento e disponibilidade de recursos ao SUS, que tem papel preponderante na identificação prévia deste agravo para que o processo de acolhimento e enfrentamento, de fato, possa ser efetivado e apresente respostas às pessoas que dependem do sistema. Diante deste cenário, que envolve o sistema público, insegurança alimentar e fome, além da pouca informação acerca de outros determinantes de saúde para a MPS, urge mais estudos que explorem a complexidade que circunscricie e explique o surgimento da doença e que possam promover o aprimoramento e novos protocolos para a detecção, rastreamento e enfrentamento para todos os tipos de MPS no país.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho identificou a relação entre fatores fisiológicos, antropométricos e nutricionais com a MPS, a exemplo de alterações osteoarticulares, alterações de estatura e peso, deficiências de micronutrientes, demonstrando fatores nutricionais relacionados com a ingestão inadequada de nutrientes, o que pode consequentemente resultar em desnutrição, sobrepeso e obesidade desses indivíduos, além de maior risco para desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis.

Achados apontam que a terapia enzimática tem impacto no crescimento desses pacientes, quando iniciadas em idades determinadas, sendo necessário também o desenvolvimento de curvas de crescimento para o amplo espectro da MPS, a fim de melhorar o diagnóstico e avaliação. Existem poucas publicações na área de nutrição e doenças genéticas raras, a exemplo da MPS, demonstrando a necessidade de intervenções mais assertivas, o que pode melhorar o prognóstico desses indivíduos ainda vulneráveis nessa assistência, diante da fragilidade do número de publicações sobre o tema.

Além disso, mais estudos são necessários a respeito dos determinantes sociais de saúde para a MPS, bem como a conscientização coletiva sobre a importância de maiores investimentos no SUS, com a finalidade de expandir os protocolos de diagnóstico e tratamento, uma vez que a precocidade na identificação da doença é fundamental para evitar a sua progressão e garantir qualidade de vida aos pacientes e seus familiares.

REFERÊNCIAS

1. Suarez-Guerrero JL et al. Mucopolysaccharidosis: clinical features, diagnosis and management. *Rev. chil. pediatr.* 2016; 87 (4): 95-304.
2. 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.)* 2008; 84 (2): 103-106.
3. Pereira EC, Sacomani DG, Motta AAP. Manifestações clínicas na Mucopolissacaridose do tipo II grave. *Revista Neurociências* 2011, 19 (4): 675-680.
4. Vieira T et al. Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis? *AJMG Part A* 2008; 146 (13): 1741-1747.
5. Giugliani R. Mucopolysaccharidoses: from understanding to treatment, a century of discoveries. *Genet. Mol. Biol.* 2012; 35 (4): 924-931.
6. Bochernitsan AN. Distribuição geográfica da Mucopolissacaridose tipo VI no Brasil através de estudos moleculares para identificação de mutações patogênicas e polimorfismos no gene ARSB. Porto Alegre, 2013. [Trabalho de Conclusão de Curso – Universidade Federal do Rio Grande do Sul]
7. Motta FMMC. Análise de mutações no gene arilsulfatase B em pacientes com mucopolissacaridose tipo VI do Brasil: definição de uma possível origem comum em Monte Santo/BA. Porto Alegre; 2011. [Doutorado Tese- Universidade Federal do Rio Grande do Sul]
8. Faria AF. Estado nutricional de doentes com mucopolissacaridose. Porto; 2017. [Doutorado Dissertação - Universidade do Porto]
9. Cardoso-Santos A et al. Mucopolissacaridose tipo VI (síndrome de Maroteaux-Lamy): avaliação da mobilidade articular e força de preensão e pinça. *J. Pediatr. (Rio J.)* 2008; 84 (2): 130-135
10. Cober MP et al. Definition of Terms, Style, and Conventions Used in A.S.P.E.N. Research Gate, 2015. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/303300071_American_Society_for_Parenteral_and_Enteral_Nutrition_ASPEN_Definition_of_Terms_Style_and_Conventions_Used_in_ASPEN_Board_of_Directors-Approved_Documents. [2021 mar 2019]
11. Cuppari L. Nutrição clínica no adulto. Barueri, São Paulo: Manole; 2019.
12. VITOLLO MR. Nutrição: da gestação ao envelhecimento. Rio de Janeiro: Rubio, 2015.
13. Quartel A et al. Growth Charts for Individuals with Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy Syndrome). In: Zschocke J, BAUMGARTNER M, Morava E, Patterson M, Rahman S, Peters V (eds). *JIMD Reports* 2014; 18: 1-11.
14. Rissi GP et al. Crianças menores de 5 anos ainda morrem por desnutrição? *Rev. enferm UFPE On Line* 2019; 13.
15. Cury MD, Neto JSM. Financiamento da Saúde brasileira agrava sucateamento do SUS. Sociedade Brasileira de Pediatria, 2012. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2012/12/Artigo-sbp-apm-Financiamento-da-Sade1.pdf. [2021 jun 01]
16. JÚNIOR J. Projeto obriga o SUS a distribuir remédios para tratar mucopolissacaridose. Câmara dos Deputados. 2019. Disponível em: < <https://www.camara.leg.br/noticias/552423-projeto-obriga-o-sus-a-distribuirremedios-para-tratar-mucopolissacaridose/> >. [2021 jun 18]
17. Silva MCM, Sampaio LR. Avaliação nutricional: conceitos e importância para a formação do nutricionista. *Avaliação Nutricional [online]* 2012. Disponível em: < <https://books.scielo.org/id/ddxwv/pdf/sampaio-9788523218744-03.pdf> >. [2021 mar 05]

18. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einsten*, 2010; 8 (1): 102-106.
19. Tylki-Szymanska A et al. Easy-to-use algorithm would provide faster diagnoses for mucopolysaccharidosis type I and enable patients to receive earlier treatment. *Acta Paediatr.* 2018; 107 (8): 1402-1408
20. Leite RB et al. Avaliação do consumo alimentar de pacientes com mucopolissacaridose. *Sci Med.* 2014; 24 (1): 19-25.
21. Jones SA et al. Safety and clinical activity of elosulfase alfa in pediatric patients with Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA) less than 5 y. *Pediatr Res.* 2015; 78 (6): 717-722.
22. Polgreen LE et al. Elevated TNF- α is associated with pain and physical disability in mucopolysaccharidosis types I, II, and VI. *Mol Genet Metab.* 2016; v. 117 (4): 427-430.
23. Wraith, JE et al. Mucopolissacaridose tipo II (síndrome de Hunter): uma revisão clínica e recomendações para o tratamento na era da terapia de reposição enzimática. *Eur J Pediatr.* 2008; 167 (3); 267-277.
24. Shapiro EG et al. Neurocognition across the spectrum of mucopolysaccharidosis type I: Age, severity, and treatment. *Mol Genet Metab* 2015; 116 (1-2): 61-68.
25. Stepien KM, Stewart FJ, Hendriksz, CJ. The factors affecting lipid profile in adult patients with Mucopolysaccharidosis. *Mol Genet Metab Rep* 2017; 12: 32-40.
26. Cancino CMH et al. Mucopolissacaridose: características e alterações bucais. *Revista da Faculdade de Odontologia-UPF* 2016; 21 (3): 395-400.
27. Sociedade Brasileira de Pediatria. Avaliação nutricional da criança e do adolescente. São Paulo; 2009. Disponível em: <
https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/pdfs/MANUAL-AVAL-NUTR2009.pdf> [2021 maio 31]
28. Harmatz P et al. The effect of galsulfase enzyme replacement therapy on the growth of patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Mol Genet Metab*, 2017; 122 (1-2): 107-112.
29. Bodamer O et al. Birth weight in patients with mucopolysaccharidosis type II: Data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Mol Genet Metab Rep* 2017; 11: 62-64.
30. Pinto L et al. Prospective study of 11 Brazilian patients with mucopolysaccharidosis II. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82: 273-278.
31. Sociedade Brasileira de Pediatria. Manual de orientação para a alimentação do lactente, do pré-escolar, do escolar, do adolescente e na escola. Rio de Janeiro; 2012. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/pdfs/14617a-PDManualNutrologia-Alimentacao.pdf. [2021 jun 01]
32. Yubero D et al. Coenzyme Q10 and Pyridoxal Phosphate Deficiency Is a Common Feature in Mucopolysaccharidosis Type III. *JIMD Rep* 2016; 25: 1-7.
33. Rezende FAC et al. Aplicabilidade do índice de massa corporal na avaliação da gordura corporal. *Rev Bras Med Esporte* 2010; 16 (2): 90-94.
34. Insegurança alimentar cresce no país e aumenta vulnerabilidade à Covid-19. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), 2021. Disponível em: <https://www.medicina.ufmg.br/inseguranca-alimentar-cresce-no-pais-e-aumenta-vulnerabilidade-a-covid-19/#:~:text=Mais%20da%20metade%20dos%20domic%C3%ADlios,e%20a%20Universidade%20de%20Bras%C3%ADlia%20> ([2021 jun 02])
35. COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. Ministério da Saúde Pública Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Mucopolissacaridose Tipo VII. 2021. Disponível em: <
<http://conitec.gov.br/ministerio-da-saude-publica-protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-da-mucopolissacaridose-tipo-vii>> [2021 jun 8]