

Nível de independência, capacidade funcional e força muscular respiratória de pacientes com mucopolissacaridose tipo VI no Nordeste do Brasil

Bárbara Bernardo Rinaldo da Silva Figueirêdo ¹

Paulo André Freire Magalhães ²

Livia Barbosa de Andrade ³

Patrícia Bezerra ⁴

Maria do Carmo Menezes Bezerra Duarte ⁵

¹⁻⁵ Programa de Pós-graduação em Saúde Materno Infantil. Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira. Rua dos Coelhos, 300. Boa Vista. Recife, PE, Brasil. CEP: 50.070-550. E-mail: barbara_bernardo@hotmail.com

Resumo

Objetivos: avaliar a independência funcional, capacidade funcional e força muscular respiratória (FMR) em indivíduos com mucopolissacaridose (MPS) tipo VI.

Métodos: neste estudo transversal, as escalas Inventário de Avaliação Pediátrica de Incapacidade (PEDI) e Medida de Independência Funcional (MIF) foram utilizadas para avaliar a independência funcional. A capacidade funcional e a FMR foram avaliadas por teste de caminhada de 6 minutos (6MWT) e Manovacuometria, respectivamente. As associações entre FMR e 6MWT foram analisadas usando modelos de regressão linear simples. Além disso, t-test foi usado para comparar diferenças entre grupos.

Resultados: vinte e quatro pacientes com MPS VI foram incluídos no estudo, a média da idade foi 8 anos (2-38 anos). A PEDI apresentou desempenho funcional abaixo das expectativas nos domínios de autocuidado e mobilidade em 33,3% quando comparada com grupos de crianças brasileiras com desenvolvimento típico da mesma idade avaliada. A diminuição da função social foi encontrada em apenas um único caso. De acordo com a MIF, dos 12 pacientes avaliados (idade > 7,5 anos), 58,3% foram classificados como dependência modificada e 41,7% como independência modificada. A distância média no 6MWT foi significativamente menor do que o previsto, 263 m em G1 (crianças, n = 7) e 336 m em G2 (adolescentes e adultos, n = 6), p < 0,001. A FMR também foi menor do que o previsto em ambos os grupos, com exceção em G1.

Conclusões: a capacidade funcional e a FMR foram significativamente reduzidas em indivíduos com MPS VI, com diminuição da independência funcional em um terço dos pacientes. Portanto, o seguimento multidisciplinar no acompanhamento dessa população é essencial para prevenir, diagnosticar e tratar complicações precocemente.

Palavras-chave *Fisioterapia, Mucopolissacaridose VI, Tolerância ao exercício, Músculos respiratórios*



Introdução

Mucopolissacaridose tipo VI (MPS VI) ou síndrome de Maroteaux-Lamy (OMIM ID: 253200) é causada por uma deficiência da enzima Arilsulfatase B.¹ É considerado um dos tipos mais raros do mundo. Enquanto 1.100 indivíduos são estimados com MPS VI, apenas 10% foram avaliados a partir de uma perspectiva bioquímica e genética.² No Brasil e em Portugal, a incidência de MPS VI é duas vezes maior do que a encontrada na Austrália e nos Países Baixos.^{3,4} MPS VI é um dos tipos mais comumente diagnosticados no Brasil,^{1,5,6} com uma incidência estimada de 0,083 por 100,000 habitantes. Além disso, é mais comum no nordeste do país.²

Os primeiros sinais da doença aparecem na infância,⁶ incluindo retardo do crescimento, contraturas de flexão em todo o corpo, rigidez articular progressiva, alterações cardiovasculares e síndrome da apnéia obstrutiva do sono.^{1,7} Essas anormalidades podem resultar em perda significativa de função.⁸ Os sintomas respiratórios e cardíacos refletem a intolerância desses pacientes ao exercício, que é relatado como um forte fator limitante nas atividades da vida diária (AVD) e afetando diretamente a capacidade funcional. Isso também ocorre devido aos depósitos de glicosaminoglicanas (GAG) na boca, nariz, garganta e cartilagem traqueobrônquica.⁹ Devido ao leque de alterações apresentadas, os indivíduos morrem em sua segunda ou terceira década de vida.¹ Não há alterações na função cognitiva em pacientes com MPS VI e a terapia específica consiste em substituir a enzima deficiente com o objetivo de atrasar a progressão da doença.^{7,10} Portanto, o diagnóstico e o início precoce da terapia de reposição enzimática (TRE) associados com cuidados multidisciplinares são fatores essenciais para melhorar a qualidade de vida desses pacientes.¹¹

Estudos que abordam as ferramentas de avaliação para determinar a independência funcional destacam a avaliação pediátrica do inventário de incapacidade (PEDI), usada para medir a funcionalidade em crianças¹² e a Medida de Independência Funcional (MIF) para crianças e adultos maiores.^{13,14} Para avaliar a capacidade funcional, os estudos se concentraram no teste de caminhada de 6 minutos (TC6'),¹⁵ que foi usado para avaliar o efeito da TRE sobre a capacidade funcional de indivíduos com MPS.^{7,16}

As limitações no tecido musculoesquelético também afetam os músculos da respiração, prejudicando a mecânica do sistema respiratório em pacientes com MPS.^{5,10,11} A análise da força muscular respiratória é usada como preditor de

morbidade e mortalidade em várias populações,^{17,18} no entanto, uma revisão da literatura realizada nas bases de dados Pubmed, SciELO e LILACS revelou poucos estudos sobre pacientes com MPS.¹⁹ O objetivo do presente estudo foi avaliar o nível de independência funcional, capacidade funcional e força muscular respiratória de pacientes com MPS VI.

Métodos

Um estudo transversal foi realizado após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do IMIP sob número: 3812-13. Todos os pacientes com MPS VI adultos ou responsáveis legais pelas crianças e adolescentes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes do início do estudo e/ou o Termo de Assentimento quando pertinente.

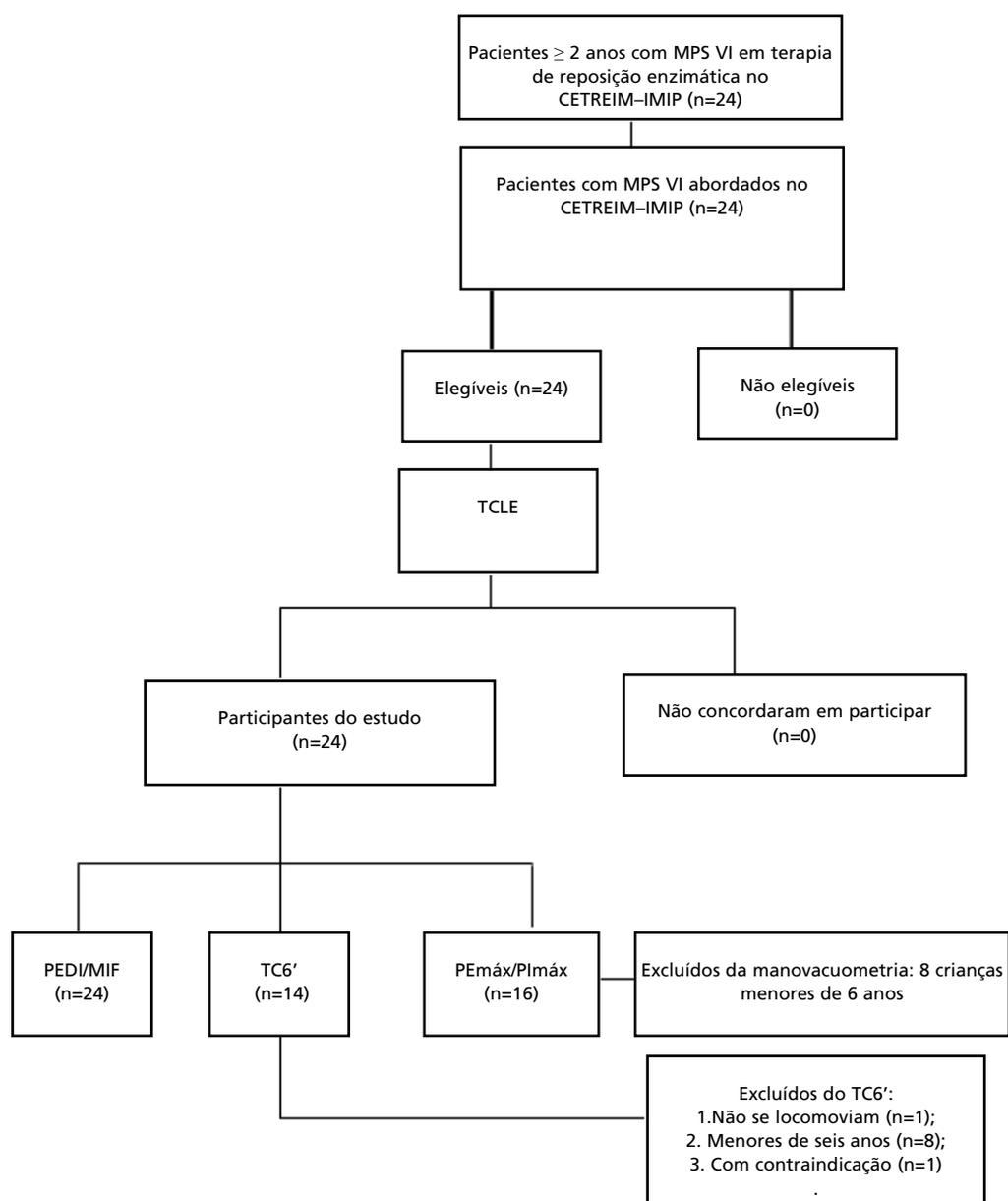
Foram incluídas no estudo indivíduos do sexo masculino e feminino de 2 a 38 anos com MPS VI. Um fluxograma da inclusão dos participantes no estudo é mostrado na Figura 1. Somente pacientes com mais de seis anos de idade foram convidados a participar do Teste de Caminhada de seis minutos e nos testes de manovacuometria.

Inicialmente, os dados demográficos, antropométricos e clínicos foram registrados em um formulário padronizado contendo as variáveis de interesse para o estudo. O nível de atividade física foi avaliado usando o questionário: Habitual Level of Physical Activity (HLPA) e classificado como: estilo de vida sedentário, atividade física regular (até 2 horas/semana) ou esporte/atividade física organizada/competitiva (mais de 2 horas / semana).²⁰

Questionários específicos foram aplicados para avaliar a independência funcional. O Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI)¹² foi utilizado no caso de crianças de dois anos a sete anos e seis meses de idade. Trata-se de um questionário estruturado dividido em três áreas: funções sociais, autocuidado e mobilidade. Cada item é avaliado e a criança recebe uma pontuação de "1" se ele/ela é capaz de executar uma tarefa ou "0" se impossível. Esses dados foram adicionados e transformados dos índices brutos totais aos escores padronizados (normativos) que forneceram informações sobre o desempenho esperado de crianças brasileiras na mesma faixa etária com desenvolvimento normal. As pontuações foram então classificadas em três níveis: Nível 0: 0-29 (desenvolvimento considerado atrasado ou desempenho abaixo do esperado); Nível 1: 30-70 (considerado dentro dos limites normais) e Nível 2: > 70 (desempenho significativamente acima

Figura 1

Fluxograma dos participantes.



MPS VI= mucopolissacaridose tipo VI; CETREIM-IMIP= Centro de Tratamento de erros inatos do metabolismo no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira; PEDI/MIF= avaliação pediátrica de incapacidade do inventário; MIF= Medida de Independência Funcional; TC6= teste de caminhada de 6 minutos; PEmax= pressão expiratória máxima; PImax= pressão inspiratória máxima.

do esperado).¹²

A MIF foi utilizada para avaliar pacientes com mais de 7 anos e 6 meses de idade. Este instrumento

avalia 18 itens com pontuações que variam de 1 a 7, classificando os indivíduos em relação ao seu nível de independência na realização da tarefa. Os itens

são agrupados em seis domínios: autocuidado, controle do esfíncter, transferências, locomoção, comunicação e cognição social. Cada domínio foi analisado com base na soma das categorias relevantes, com menores escores indicando maior grau de dependência. A pontuação geral foi obtida adicionando os pontos marcados em cada um dos domínios MIF, chegando a uma pontuação total que variou de no mínimo de 18 a um máximo de 126 pontos.

Os níveis de dependência foram classificados por sub-pontuação, com ≤ 18 pontos refletindo a dependência completa (assistência total necessária), 19-60 pontos: dependência modificada / assistência moderada (assistência necessária para até 50% das tarefas), 61-103 pontos: dependência modificada / assistência mínima (assistência necessária em até 25% das tarefas) e 104-126 (independência modificada).¹³ PEDI e MIF foram aplicados por um único pesquisador treinado e aplicado pessoalmente aos adultos ou cuidadores / cuidador primário de crianças e adolescentes.

A capacidade funcional submáxima foi avaliada em pacientes com mais de seis anos de idade usando o TC6⁷ como padronizado pela American Thoracic Society (ATS) 2002.¹⁵ Com base nos valores de referência sugeridos por Priesnitz *et al.*²¹ para crianças brasileiras saudáveis de 6-12 anos de idade. A distância de caminhada prevista no teste de seis minutos (DC6⁷) foi calculada. Para calcular a distância prevista para indivíduos com mais de 20 anos de idade, foi utilizada a equação estabelecida por Gibbons *et al.*²²

A pressão respiratória máxima foi avaliada utilizando um manômetro analógico (Comercial Médica®, São Paulo, Brasil). O teste foi realizado em pacientes com mais de seis anos de idade, com o paciente sentado em uma posição confortável. A pressão inspiratória máxima (PImáx) foi medida usando uma manobra inspiratória começando com a capacidade residual funcional, enquanto a pressão expiratória máxima (PEmáx) foi medida começando com a capacidade pulmonar total para exalação forçada, usando um clipe de nariz para impedir o fluxo de ar através do nariz. Para ambas as medidas, foram realizadas três manobras, sendo que o melhor dos três foi selecionado de acordo com a técnica estabelecida no estudo conduzido por Wilson *et al.*,²³ enquanto que PImáx ($40 + (0,57 \times \text{peso})$) e PEmáx ($24 + (4,8 \times \text{idade})$). Para os indivíduos com mais de 18 anos de idade, os valores foram estabelecidos de acordo com as equações preditivas de Neder *et al.*,²⁴ como para PImáx em mulheres ($0,49 (\text{idade}) + 110,4$) e para homens ($0,80 (\text{idade})$

+ 155,3), para PEmáx em mulheres: $0,61 (\text{idade}) + 115,6$, e para homens: $0,81 (\text{idade}) + 165,3$. Uma variável de altura não tomou parte do uso equações preditivas.

Na análise de dados descritivos, foram construídas tabelas de distribuição de frequência e foram calculadas medidas de tendência central e dispersão. O teste t de Student foi utilizado na análise inferencial para comparar as médias entre os dois grupos. As relações entre PImáx, PEmáx e a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DC6⁷) foram analisadas mediante ajustes de modelos de regressão linear simples considerando a DC6⁷ como variável resposta. Em todos os testes foi adotado nível de significância de 0,05. A análise estatística foi realizada através do software Stata 12.1 SE.

Resultados

Vinte e quatro pacientes com MPS VI foram incluídos no estudo, a idade mediana foi de 8 anos (faixa 2-38 anos). Em relação ao seu estado nutricional, 12,5% apresentaram índice de massa corporal (IMC) indicativo de baixo peso, enquanto 25% apresentavam sobrepeso e 8,3% obesos. A fase de desenvolvimento mais comum foi pré-puberal (62,5%). A altura média foi de 1,06 metros, indicativo de baixa estatura (Tabela 1).

Quanto à renda per capita, 79% recebiam entre um e dois salários mínimos. A mediana de escolaridade dos pacientes foi de quatro anos, variando de zero a 18 anos, enquanto que, a mediana de idade do primeiro diagnóstico foi de dois anos, variando de dois meses a 16 anos. O sedentarismo esteve presente em 70,8% dos casos e três quartos dos pacientes não realizavam fisioterapia com frequência semanal. O tempo de TRE variou de 1 a 79 meses, com mediana de 41,5 (Intervalo Interquartil (IQR): 19,5 a 58,5) meses (Tabela 1). Em relação à duração da TRE, 7 pacientes estavam fazendo TRE entre 1 e 24 meses, 8 pacientes tinham entre 24 e 48 meses e 9 pacientes estavam fazendo TRE por mais de 48 meses.

Devido as manifestações clínicas relacionadas na MPS VI, é necessário o acompanhamento multi, inter e transdisciplinar para prevenir e diagnosticar complicações precoces, que não devem ser tratadas apenas com TRE. Uma descoberta séria e preocupante é a ausência de tratamento fisioterapêutico, que é essencial para atenuar a progressão da doença e proporcionar uma melhor funcionalidade.

O PEDI foi aplicado a 12 crianças com idade

Tabela 1

Características de 24 pacientes com mucopolissacaridose tipo VI, cadastrados em um Centro de tratamento de Erros Inatos do Metabolismo do Nordeste do Brasil, 2014.

Idade em anos (Med, IQR)	8: 2-38
Sexo (N,%)	
Masculino	14 (54,1%)
Feminino	10 (45,9%)
Peso (kg) (Med, IQR)	19,2: 11,3-62,8
Altura (m) ($\bar{X} \pm DP$)	1,06 \pm 0,2
IMC ($\bar{X} \pm DP$)	17,9 \pm 4,6
Fase do desenvolvimento (N, %)	
Pré puberal	15 (62,5%)
Puberal	3 (12,5%)
Pós puberal	6 (25%)
Renda <i>per capita</i> (R\$) (N,%)	
≤ 1 SM	0 (0%)
> 1 a ≤ 2 SM	19 (79,2%)
> 2 a ≤ 3 SM	2 (8,3%)
> 3 SM	3 (12,5%)
Escolaridade em anos (Med, IQR)	4: 0-18
Idade do 1º diagnóstico (Med, IQR)	2 anos : 2 meses -16 anos
Atividade física (N,%)	
Sedentário	17 (70,8%)
Atividade regular	7 (29,2%)
Tempo de TRE em meses (Med, IQR)	41,5:1-79 IQR: 19,5 a 58,5
Fisioterapia (N,%)	
Não	18 (75%)
Sim	6 (25%)

Valores expressos em Med= Mediana e em média desvio-padrão (DP); N,%= número de pacientes, porcentagem; IMC=índice de massa corpórea; SM= salário mínimo vigente: R\$ 724,00 (2014); IQR= Intervalo inter-quartil 25-75%.

entre 2-7,5 anos, e suas pontuações normativas são mostradas na Tabela 2. Os escores normativos de autocuidado e mobilidade, médios foram 32 e 33, respectivamente, indicando que 33,4% dos pacientes tiveram atraso no desenvolvimento ou realizaram as atividades abaixo das expectativas para crianças brasileiras saudáveis na mesma faixa etária. Na área de função social, o escore normativo médio foi de 49, indicando que 91,7% dos pacientes estavam dentro do intervalo normal para crianças brasileiras saudáveis da mesma faixa etária (Tabela 2).

Em 20 dos vinte e quatro pacientes avaliados, cuja mobilidade foi melhor, a duração da TRE foi significativamente maior nos pacientes (n=4) com atraso no desenvolvimento ou cujo desempenho estava abaixo das expectativas (37 meses x 16,5 meses, respectivamente $p=0,042$). Nenhuma associação foi encontrada entre a duração do TRE e os itens no domínio do autocuidado.

Nos 12 pacientes avaliados, a independência funcional utilizando a MIF obteve mediana igual a

101,5. Observou-se a dependência modificada (assistência de até 25% das tarefas) em 58,3%, e a independência modificada em 41,7% (Tabela 2). O tempo de TRE foi significativamente maior nos que apresentaram dependência modificada (assistência de até 25% das tarefas), em comparação com os pacientes que apresentaram independência modificada ($p=0,005$). Dos cinco pacientes que se encontravam na categoria de independência modificada, três apresentaram a forma atenuada da doença.

Os valores médios encontrados nos 16 pacientes que realizaram as avaliações da força da musculatura respiratória (PÍmáx e da PEmáx) estão dispostos na Tabela 3. Oito pacientes não realizaram a avaliação por apresentarem idade inferior a seis anos.

Os valores médios encontrados nos 14 pacientes que realizaram o TC6' foram menores que os valores preditos para a mesma faixa etária (Tabela 3). Quando comparadas as médias da

distância percorrida no TC6' com os valores da interpretação total da MIF, não se observou diferença significativa nos pacientes que apresentaram independência modificada e aqueles que apresentaram dependência modificada (assistência de até 25% das tarefas) ($p=0,264$).

Imediatamente após o TC6' no grupo de adolescentes e adultos o Borg médio foi igual a $6,3 \pm 1,5$ e no grupo de crianças $6,5 \pm 3,7$, porém sem necessidade de interrupção do teste nos pacientes avaliados. Não foi observada correlação significativa entre tempo de TRE e capacidade funcional, ($r = -0,438$), ($p=0,117$). A regressão linear mostrou uma associação positiva ($p=0,001$) entre as variáveis

PI_{máx} e TC6', indicando que quanto maior a PI_{máx}, maior a distância percorrida pelo paciente, com um aumento estimado de 1,7 metros no TC6' para cada aumento de 1 cmH₂O da PI_{máx}. Para a PE_{máx} nenhuma associação estatisticamente significativa foi encontrada com o TC6'. Quando comparadas as médias das distâncias percorridas nos grupos de pacientes que faziam fisioterapia ($n=6$) uma vez na semana ($305,2 \pm 55,5$ metros), com os ($n=8$) que não faziam ($295,9 \pm 95,6$ metros), observou-se que os indivíduos que faziam a fisioterapia foram capazes de caminhar 9,3 metros a mais, porém, sem significância estatística ($p=0,823$).

Tabela 2

Nível de independência funcional de 24 pacientes com mucopolissacaridose tipo VI atendidos em um Centro de Erros Inatos do Metabolismo do Nordeste do Brasil, 2014.

Variáveis	Med, IQR
Independência funcional n=24	
PEDI n=12	
Autocuidado (mediana, IQR)	32: 19,5-45,6
Atraso ou desempenho abaixo do esperado*	4 (33,4%)
Dentro do padrão de normalidade*	8 (66,6%)
Desempenho significativamente superior esperado*	0 (0%)
Mobilidade (mediana, IQR)	33: 21-42
Atraso ou desempenho abaixo do esperado*	4 (33,4%)
Dentro do padrão de normalidade*	8 (66,6%)
Desempenho significativamente superior esperado*	0 (0%)
Função Social (mediana, IQR)	49,2: (28,1-62)
Atraso ou desempenho abaixo do esperado*	1 (8,3%)
Dentro do padrão de normalidade*	11 (91,7%)
Desempenho significativamente superior esperado*	0 (0%)
MIF n=12 (mediana, IQR)	101,5: 65-115
Dependência completa*	0 (0%)
Dependência modificada (até 50% das tarefas)*	0 (0%)
Dependência modificada (até 25% das tarefas)*	7 (58,3%)
Independência modificada*	5 (41,7%)

Valores expressos Mediana (Med) e amplitude. *números (n) e porcentagem (%). PEDI= Inventário de avaliação pediátrica; MIF= Medida de Independência Funcional; IQR= Intervalo inter-quartil 25-75%.

Tabela 3

Comparação da força média obtida e prevista dos músculos respiratórios e da capacidade funcional de pacientes com mucopolissacaridose tipo VI atendidos em um Centro de Erros Inatos do Metabolismo do nordeste do Brasil, 2014.

Variáveis	Grupos*	Valor médio obtido	Valor médio predito	p**
Força muscular respiratória ($\bar{X} \pm DP$) n=16				
Pimáx	1 (n=10)	-43,2 \pm -25,7	-58,2	0,097
	2 (n=6)	-77 \pm -42,9	-152	0,008
PEmáx	1 (n=10)	59,6 \pm 20,4	80,3	0,011
	2 (n=6)	83,7 \pm 33,9	161	0,002
Distância em metros ($\bar{X} \pm DP$) n=14				
Distância percorrida	1 (n=7)	263,1 \pm 69,6	507	<0,001
	2 (n=6)	336,6 \pm 72,7	669,7	<0,001

Valores expressos em média e desvio-padrão (DP). *Grupo: 1 crianças, Grupo 2= adolescentes e adultos; **Teste t de student. Pimáx= pressão inspiratória máxima; Pemáx= pressão inspiratória máxima.

Discussão

O presente estudo demonstra que os pacientes avaliados com MPS tipo VI apresentaram redução significativa da capacidade funcional e da força dos músculos respiratórios e em um terço dos pacientes foi encontrado atraso do nível de independência funcional. A mediana de idade do primeiro diagnóstico encontrada foi de dois anos, sendo que 14 (58,3%) pacientes receberam diagnóstico antes dos três anos de idade. Dados do Management Guidelines for Mucopolysaccharidosis VI²⁵ refere que o diagnóstico nessa população geralmente é dado entre um e três anos, idade de início dos primeiros sinais da doença. No Brasil, estudo envolvendo 113 pacientes com MPS (29 com MPS VI) verificou que a média de anos entre o surgimento dos primeiros sinais e sintomas e a confirmação do diagnóstico foi de 76 meses, sendo de 52 meses para MPS VI, considerando-se o grupo como um todo nesse estudo, houve um atraso de 4,8 anos entre o início dos sinais/sintomas e o estabelecimento do diagnóstico.⁵

O diagnóstico tardio no presente estudo foi verificado em apenas três pacientes (dois com 9 anos e um com 16 anos), possivelmente por apresentarem a forma atenuada da MPS VI e/ou por dificuldade dos profissionais de saúde de identificarem a doença. O déficit de altura dos pacientes encontrado no presente estudo é concordante com o Guidelines for Mucopolysaccharidosis VI²⁵ que descreve esse achado como sendo um dos primeiros sinais da MPS tipo VI, relatando uma altura média de 95-150cm. A

média do IMC encontrado foi de 17,9 kg/m², média abaixo do encontrado no estudo de Matos *et al.*,⁸ que avaliou o gasto energético da marcha de 19 indivíduos com MPS (sem especificar o tipo) e 19 indivíduos sem MPS da comunidade (grupo comparação), onde observou IMC médio de 19,2 kg/m² nos pacientes com a doença e verificou que os pacientes com MPS não diferiram significativamente dos indivíduos controles com relação ao IMC, embora tenham diferido quanto a altura e peso. Diferente de Lin *et al.*,²⁶ que avaliou 35 pacientes com MPS, sendo seis com MPS VI, um IMC médio de 20,6 kg/m², valor acima do encontrado no presente estudo.

Na avaliação da independência funcional, observou-se um maior prejuízo funcional nas áreas de autocuidado e mobilidade utilizado ambos instrumentos: PEDI e MIF. Esses achados podem ser explicados devido à rigidez das articulações (especialmente dos joelhos, quadris, punho e cotovelos),²⁷ que são secundárias ao envolvimento metafisário e ao espessamento e fibrose da cápsula articular. Essas manifestações osteoarticulares são progressivas e por isso limitam os movimentos.¹

A rigidez das articulações do ombro, joelho e cotovelo prejudicam consideravelmente atividades como escovar os dentes e cabelos, alimentar-se e deambular,²⁸ assim como no presente estudo onde as atividades relatadas com maior dificuldade foram nas áreas de auto-cuidados e mobilidade/locomoção (escovar os cabelos, abotoar e desabotoar roupas, amarrar os sapatos, subir escadas e andar mais de 30 metros).

Na literatura pesquisada com os descritores: evaluation, physical therapy specialty and mucopolysaccharidosis VI, entre os anos 2000 a 2014 foi encontrado apenas um estudo brasileiro utilizando o PEDI e o MIF envolvendo pacientes com MPS.⁷ Neste estudo foram incluídos 21 pacientes, sendo quatro do tipo VI e os demais do tipo I, II III e IV, a mobilidade foi avaliada neste estudo e todas as articulações estudadas apresentavam limitação, especialmente na MPS I, II e VI.⁷

Na área de função social, observou-se que 91,7% das crianças avaliadas através do PEDI estavam dentro do intervalo de normalidade esperada para crianças brasileiras de mesma faixa etária. Esse achado é justificado pelo fato de que a MPS VI, assim como a síndrome de Morquio (MPS IV), possuem função cognitiva e inteligência preservadas.¹ Apenas uma criança no presente estudo apresentou escore considerado atraso ou desempenho abaixo do esperado. O estudo de Mizuno *et al.*,¹ descreveu que as alterações no aprendizado e no comportamento desses pacientes podem ser decorrentes de distúrbio do sono, levando a sonolência diurna e faltas escolares.

Em relação à MIF, na subárea da cognição social intitulada resolução de problemas, verificou-se dependência dos pais/responsáveis em metade (seis) dos pacientes no presente estudo. Este fato pode ser explicado por esses pacientes apresentarem menos de 18 anos (dependem de cuidadores) e possuírem acuidade visual prejudicada. O estudo brasileiro de Guarany *et al.*⁷ envolvendo 21 pacientes com vários tipos de MPS (quatro com MPS VI), levantou a possibilidade dos pacientes possuírem aquisição cognitiva prejudicada devido ao *déficit* sensorial e limitação física. As limitações físicas interferem progressivamente na aprendizagem e desenvolvimento das habilidades motoras, determinando a diminuição da capacidade física e funcional, afetando o bem-estar e levando a uma redução da vida útil. A preservação da funcionalidade é um desafio crescente no tratamento de pacientes com MPS, e a manutenção da funcionalidade deve ser o objetivo principal no tratamento desses pacientes. Ressalta-se que a MIF e o PEDI são instrumentos que avaliam a função de forma quantitativa, eles avaliam a carga de cuidados demandada por uma pessoa para a realização de uma série de tarefas motoras e cognitivas de vida diária,^{12,13} mas não avaliam a qualidade/forma de como a atividade é realizada (coordenação motora, envolvimento dos agrupamentos musculares para realização da tarefa, amplitude dos movimentos,

força muscular e coordenação motora fina).

No domínio da mobilidade, encontramos a duração da TRE significativamente maior em indivíduos com atraso no desenvolvimento ou desempenho abaixo das expectativas. Esses achados diferem dos resultados do estudo multicêntrico realizado por Harmatz *et al.*,²⁹ que avaliaram dez pacientes com MPS VI e descobriram que a duração da TRE foi associada a uma redução na excreção urinária de GAG, com melhora na função respiratória e da capacidade funcional para locomoção e subida em escadas, além de uma sensação de melhora na rigidez e dor articular com aumento da amplitude de movimento. No entanto, um outro estudo, envolvendo 22 pacientes com MPS, sendo 11 com MPS VI verificou que a função motora medida pela amplitude de movimento após um ano de TRE apresentou pouca melhora clínica.⁸

Estudo no Brasil envolvendo 28 pacientes com MPS VI que não realizavam fisioterapia,²⁷ obteve média da distância percorrida de 258,5 metros no TC6', resultado semelhante ao encontrado no presente estudo. No presente estudo, a diferença entre a distância percorrida pelos pacientes foi estatisticamente menor do que a prevista nos dois estudos. Isso pode ser explicado devido às manifestações multissistêmicas da doença (deformidades ósseas, doença articular, doença cardíaca e respiratória, *déficit* visual e compressão da medula espinhal).^{8,9} A relação observada entre os pacientes com maior tempo de TRE e a menor distância percorrida no TC6' pode ser explicada pela progressão natural da doença, onde os indivíduos afetados, geralmente ficam dependentes de cadeira de rodas ou acamados devido às diversas alterações.²⁹

A macroglossia e as alterações mandibulares presentes em alguns tipos de MPS, inclusive na MPS VI, levam um risco aumentado para progressiva obstrução das vias aéreas e síndrome de apnéia do sono. Os problemas respiratórios são citados como principais motivos de internações hospitalares.^{1,9}

Nas bases de dados investigadas, foi encontrado um resumo em que uma redução significativa na força muscular respiratória foi detectada usando a manovacuometria.¹⁹ Nesse estudo envolvendo sete pacientes com MPS VI, o nível de dispneia durante as atividades de vida diária também foi avaliado, resultando em um índice de Borg de 7, indicando uma intensa dispneia durante as atividades diárias.¹⁹ Na MPS VI, a função pulmonar e a capacidade ventilatória podem ser diretamente afetadas pela baixa estatura e displasia esquelética,^{9,25} interferindo nos valores da P1máx. Esse fato pode justificar os

valores mais baixos encontrados em nosso estudo. Apesar da importância deste estudo, algumas limitações devem ser mencionadas. Primeiro, os questionários PEDI e MIF utilizados para avaliar a funcionalidade não são específicos para pacientes com MPS. Em segundo lugar, as perguntas foram feitas diretamente ao paciente com o acordo de seus pais ou responsáveis e, em alguns casos (no caso das crianças menores) diretamente para o pai ou responsável. Em terceiro lugar, o tamanho da amostra era pequeno. No entanto, ao nosso conhecimento, este é o maior estudo realizado no Brasil com o objetivo de avaliar capacidade funcional, nível de independência funcional e força muscular respiratória em pacientes com MPS VI.

Em conclusão, o presente estudo demonstra que os indivíduos com MPS tipo VI apresentaram

redução significativa da capacidade funcional e da força dos músculos respiratórios (pressão inspiratória máxima e pressão expiratória máxima) e em um terço dos pacientes houve atraso do nível de independência funcional. Em razão do envolvimento multissistêmico dos pacientes com MPS VI é importante o acompanhamento interdisciplinar, para prevenir, diagnosticar e tratar precocemente suas complicações. Desta forma, a avaliação multiprofissional é essencial no atendimento a essa população onde o tratamento e a reabilitação, de forma geral, devem buscar a funcionalidade do indivíduo. A independência funcional que está ligada fortemente a qualidade de vida é o objetivo da equipe de reabilitação responsável pelo tratamento de pacientes com MPS VI.

Referências

- Mizuno CA, Figueiredo JB, Teza ITV. Aspectos clínicos da mucopolissacaridose tipo VI. *Rev Soc Bras Clin Med.* 2010; 8 (4): 356–61.
- Costa-Motta FMM, Acosta AX, Abé-Sandes K. Genetic studies in a cluster of mucopolysaccharidosis type VI patients in Northeast Brazil. *Mol Genet Metab.* 2011; 104: 603-7.
- Pinto R, Caseiro C, Lemos. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *European journal of human genetics: EJHG.* 2004; 12: 87-92.
- Coelho JC, Wajner M, Burin MG. Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. *Eur J Pediatr.* 1997; 156: 650-4.
- Vieira T, Schwartz I, Muñoz V. Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis? *Am J Med Genet.* 2008; 146: 1741-7.
- Azevedo ACMM, Schwartz I, Kalakun L. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clin Genet.* 2004; 66 (3): 208-13.
- Guarany NR, Schwartz IVD, Guarany FC. Functional capacity evaluation of patients with mucopolysaccharidosis. *J Pediatr Rehab Med.* 2012; 5: 37–46.
- Matos MA, Barreto R, Penha CE. Amplitude de movimentos em pacientes com mucopolissacaridose (MPS-I, MPS-II E MPS-VI), após um ano de terapia de reposição enzimática. *Rev Baiana Saúde Pública.* 2010; 4 (1): 60-1.
- Berger KI, Fagundes SC, Giugliani R. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. *J Inherit Metab Dis.* 2013; 36: 201–10.
- Giugliani R, Federhen A, Rojas MVM. Terapia de reposição enzimática para as mucopolissacaridoses I, II e VI: recomendações de um grupo de especialistas brasileiros. *Rev Assoc Med Bras.* 2010; 56: 257-77.
- Solanki G, Alden TD, Burton BK. A multinational, multi-disciplinary consensus for the diagnosis and management of spinal cord compression among patients with mucopolysaccharidosis VI. *Mol Genet Metab.* 2012; 107 (1-2): 15-24.
- Mancini MC. Inventário de Avaliação Pediátrica de Incapacidade (PEDI). In Manual da versão Brasileira adaptada (Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI). Editora UFMG. 2005; p.17-22.
- Riberto M, Miyazaki MH, Jucá SSH. Validação da Versão Brasileira da Medida de Independência Funcional. *Acta Fisiatrica.* 2004; 11: 3–7.
- Scarpa M, Almássy Z, Beck M. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6: 2-18.
- American Thoracic Society. Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Resp Crit Care Med.* 2002; 166 (1) : 111–7.
- Swiedler S, Beck M, Bajbouj M. Threshold effect of urinary glycosaminoglycans and the walk test as indicators of disease progression in a survey of subjects with Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux–Lamy syndrome). *Am J Med Genet.* 2005; 134A(2): 144-50.
- Carvalho EM, Isem MRM, Lima PA. Força muscular e mortalidade na lista de espera de transplante de fígado. *Rev Bras Fisioter.* 2008; 12 (3): 235-40.
- Naso FCD, Pereira JS, Dias AS. Correlações entre variáveis respiratórias e funcionais na insuficiência cardíaca. *Rev Portug Pneumol.* 2009; XV(5): 875-90.
- Silva APZB, Taques PIDPP, Silva EKR. Avaliação da força muscular respiratória e da expansibilidade torácica em crianças e adolescentes portadores de Mucopolissacaridose tipo VI. *AssoBraFIR Ciência.* 2012; 3(Supl.): 44. Disponível em: www.uel.br/revistas/uel/index.php/rebrafis/article/download/13991/11807
- Santuz P, Baraldi E, Filippone M. Exercise performance in children with asthma: is it different from that of healthy controls? *Eur Respir J.* 1997; 10 (6): 1254-60.
- Priesnitz CV, Rodrigues GH, Stumpf CS. Reference values

- for the 6-min walk test in healthy children aged 6-12 years. *Pediatric Pulmonol.* 2009; 44 (12): 1174-9.
22. Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S. Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *J Cardiopulm Rehabil.* 2001; 21 (2): 87-93.
 23. Wilson SH, Cooke NT, Edwards RH. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in caucasian adults and children. *Thorax.* 1984; 39 (7): 535-8.
 24. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res.* 1999; 32: 703-17.
 25. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics.* 2007; 120 (2): 405-18.
 26. Lin SP, Shih SC, Chuang CK. Characterization of pulmonary function impairments in patients with mucopolysaccharidoses-changes with age and treatment. *Pediatric Pulmonol.* 2013; 49 (3): 277-84.
 27. Cardoso-Santos A, Azevedo ACMM, Fagundes S. Mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome): assessment of joint mobility and grip and pinch strength. *J Pediatr.* 2008; 84 (2): 130-5.
 28. Pereira JO, Gabriela M, Moreira DA. Mucopolissacaridose tipo VI: evolução natural, importância diagnóstica e terapêutica. *Rev Neurocienc.* 2011; 19 (2): 329-38.
 29. Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Pediatrics.* 2005; 115 (6): 681-9.

Recebido em 16 de Outubro de 2017

Versão final apresentada em 19 de Janeiro de 2018

Aprovado em 28 de Janeiro de 2018