

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
FACULDADE DE MEDICINA

**LILIAN CAROL GONDIM RIZZIOLLI**  
**MAYARA RAUSSA DA SILVA OLIVEIRA**

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES PORTADORES DE  
MUCOPOLISSACARIDOSES ATENDIDOS NA UNIDADE DE  
OTORRINOLARINGOLOGIA EM UM HOSPITAL REFERÊNCIA NO NORTE DO  
BRASIL.**

Belém  
2017

**LILIAN CAROL GONDIM RIZZIOLLI  
MAYARA RAUSSA DA SILVA OLIVEIRA**

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES PORTADORES DE  
MUCOPOLISSACARIDOSES ATENDIDOS NA UNIDADE DE  
OTORRINOLARINGOLOGIA EM UM HOSPITAL REFERÊNCIA NO NORTE DO  
BRASIL.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para  
obtenção do grau em Medicina pela Universidade Federal  
do Pará.

Orientador: Prof. Dr.: Francisco Xavier Palheta Neto.

Belém

2017

**LILIAN CAROL GONDIM RIZZIOLLI  
MAYARA RAUSSA DA SILVA OLIVEIRA**

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES PORTADORES DE  
MUCOPOLISSACARIDOSES ATENDIDOS NA UNIDADE DE  
OTORRINOLARINGOLOGIA EM UM HOSPITAL REFERÊNCIA NO NORTE DO  
BRASIL.**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em Medicina pela  
Universidade Federal do Pará.**

**Banca Examinadora:**

---

Orientador: Prof. Dr. Francisco Xavier Palheta Neto / Universidade Federal do Pará

---

Avaliadora: Prof<sup>ª</sup>. Me. Angélica Cristina Pezzin Palheta / Universidade Federal do Pará

---

Avaliadora: Jéssica Ramos Tavares / Universidade Federal do Pará

**Aprovado em:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Conceito:** \_\_\_\_\_

## **DEDICATÓRIA**

A Deus, por sempre me dar Seu amor incondicional, por ter me capacitado para a elaboração deste trabalho, e por me moldar a cada dia em uma versão melhor de mim.

Ao meu pai, a minha mãe, à Fernanda e ao Carmo pelo apoio em todos os momentos de minha vida, me ajudando a seguir em frente sempre, me incentivando a ser forte, sendo exemplos de seres humanos que têm, acima de tudo, o amor a Deus e ao próximo, e mostrando que esforço e determinação são as maiores qualidades para alcançar qualquer objetivo.

À simples existência da Sarah, que me motivou e me deu esperanças para o futuro.

Ao Kaio, pelo amor a mim ofertado, pelo apoio em todos os momentos de dificuldade, pelo incentivo quando foi necessário e por sua amizade.

E a todos aqueles que me ajudaram e apoiaram de alguma forma, familiares e amigos, por meio de palavras de incentivo, com presentes, apoio emocional ou por qualquer outro gesto de carinho ofertado.

**Lilian C. G. Rizzioli**

Dedico a Deus todo meu esforço e determinação, por sua grandiosa bondade para comigo e por seu infinito amor, onde nunca me faltou consolo e fé de que todas as coisas cooperariam para meu bem.

Aos meus pais, Christina e Lucival, por todo incentivo desde muito cedo, pelo trabalho árduo para me oferecer o melhor ao seu alcance e pela compreensão com tantas ausências necessárias nesses anos de formação. Sem eles nunca teria trilhado o caminho certo até aqui, sempre foram meus guias, minha grande motivação nas atribulações e fonte de um amor inesgotável e incondicional.

Ao Hylbber, que em todo tempo foi meu amor e meu amigo, por suas palavras de ânimo, por sempre acreditar em mim e por oferecer conforto e abrigo quando as forças precisavam ser renovadas. Não poderia ter alguém melhor ao meu lado pro resto da vida.

Aos meus familiares e amigos, meu constante apoio, e a todos aqueles que de alguma forma contribuíram e fizeram parte dessa jornada.

**Mayara R. S. Oliveira**

## **AGRADECIMENTOS**

Não há como não prestar o primeiro agradecimento a Deus, aquele que por toda a jornada caminhou conosco com todo o seu amor e bondade, sendo sempre nossa maior fonte de força e motivação, nosso melhor consolo.

A Cristina, Josânia, Fernanda, Lucival, Eder e Carmo, nenhuma palavra seria suficiente para agradecermos por toda a compreensão por nossas ausências e distâncias, pelo apoio nos momentos de desânimo e por sempre acreditarem que seríamos capazes de conquistar cada objetivo almejado.

Aos amigos, os que já existiam e os que surgiram no decorrer do percurso, os que viveram a rotina conosco e os que apenas escutaram nossos relatos, a todos os que tantas vezes ajudaram a tornar a faculdade mais prazerosa agradecemos.

Também somos gratas a todos os pacientes que não somente contribuíram para nossa formação acadêmica, mas que, ao mesmo tempo, sempre foram o maior estímulo de nossa abnegação.

Ao nosso orientador, Prof. Dr. Francisco Xavier Palheta Neto, agradecemos por ter nos inspirado e incitado a perseguirmos a excelência constantemente e por sua dedicação e confiança.

À nossa tão amada Universidade Federal do Pará, nos orgulhamos em ser parte dessa grandiosa história e em tê-la como casa durante seis anos de nossas vidas. Agradecemos por termos a grande oportunidade e o privilégio de sermos suas filhas.

*"A função do médico é curar. Quando ele não pode curar, precisa aliviar. E quando não pode curar nem aliviar, precisa confortar... O médico precisa ser especialista em gente."*

*(Oliver Holmes)*

## RESUMO

As mucopolissacaridoses (MPSs) são um conjunto de doenças raras caracterizadas pela deficiência de enzimas lisossômicas levando ao acúmulo de glicosaminoglicanos (GAGs) em órgãos e tecidos. São crônicas, degenerativas e debilitantes, com acometimentos sistêmicos generalizados significativos. Podem ser classificadas em sete tipos de acordo com a enzima deficiente, sendo cada categoria dotada de suas próprias evidências clínicas, genéticas e bioquímicas. Suas principais manifestações otorrinolaringológicas incluem anomalias respiratórias, distúrbios do sono e da fala, infecções das vias aéreas superiores (IVAS) de repetição, macroglossia, hipoacusia, hipertrofia de tonsilas, respiração oral, entre outras. O presente trabalho trata-se de um estudo clínico e epidemiológico, observacional e transversal que objetiva relatar as manifestações otorrinolaringológicas presentes nos pacientes com MPSs atendidos em hospital de referência em Otorrinolaringologia no Norte do Brasil entre Junho e Dezembro de 2016. Na coleta dos dados, utilizou-se protocolo de pesquisa elaborado pelos autores, o qual foi aplicado em 10 pacientes acompanhados no hospital referido. Observou-se predomínio do gênero masculino, idade média de 14,6 anos, sendo a maioria natural de outros estados brasileiros e possuindo ensino fundamental incompleto como grau de escolaridade. Sete (70%) pacientes possuíam pelo menos um familiar também portador da síndrome, todavia apenas um (10%) indivíduo estudado era filho de pais consanguíneos. Na avaliação otorrinolaringológica, os achados mais frequentes foram: fácies sindrômica para sinais, hipoacusia para sintomas, presença de pólipos nasais e otalgia foram, respectivamente, o sinal e sintoma de menor significância. Analisando os tipos de MPSs individualmente, os achados otorrinolaringológicos observados em todos foram: fácies sindrômica, hipertrofia de amígdalas, hipoacusia, infecções das vias aéreas superiores de repetição e distúrbios do sono; a MPS-II foi o tipo com maior número de portadores no estudo e com mais manifestações otorrinolaringológicas. Conclui-se que a clínica otorrinolaringológica é amplamente observada nos portadores de MPSs, muitas vezes sendo o primeiro sinal da doença, daí a importância do otorrinolaringologista, principalmente aquele que cuida da faixa etária pediátrica, pois esses pacientes são encaminhados com frequência por essas afecções, cabendo ao profissional relacionar tais acometimentos com outros sinais e sintomas das MPSs, podendo realizar um diagnóstico precoce da síndrome e interferir positivamente em seu prognóstico.

**Palavras-chave:** mucopolissacaridoses, doenças raras, otorrinolaringologia.

## ABSTRACT

Mucopolysaccharidoses (MPSs) are a group of rare diseases characterized by the deficiency of lysosomal enzymes leading to the accumulation of glycosaminoglycans in organs and tissues. They are chronic, degenerative and debilitating, with significant generalized systemic compromises. They can be classified into seven types according to the deficient enzyme, each category having its own clinical, genetic and biochemical evidence. Its main otorhinolaryngological manifestations include respiratory anomalies, sleep and speech disorders, repetitive upper respiratory tract infections (IVAS), macroglossia, hypoacusis, tonsil hypertrophy, oral breathing, among others. The current monograph is a clinical and epidemiological, observational and cross-sectional study that aims to describe the otorhinolaryngological manifestations present in patients with MPSs attended at a referral hospital in Otorhinolaryngology in the North of Brazil between June and December 2016. In the data collection, a research protocol elaborated by the authors was used, which was applied in 10 patients followed at the referred hospital. A predominance of males was observed, with a mean age of 14.6 years, being the natural majority of other Brazilian states and having incomplete primary education as a schooling degree. Seven (70%) patients had at least one family member also with the syndrome, however, only one individual studied was son of consanguineous parents. In the otorhinolaryngological evaluation, the most frequent findings were: syndromic facies for signs, hearing loss for symptoms, presence of nasal polyp and otalgia were, respectively, the sign and symptom of lower significance. Analyzing the MPS types individually, the otorhinolaryngological findings observed in all of them were syndromic facies, tonsil hypertrophy, hearing loss, recurrent upper airway infections and sleep disorders; the MPS-II was the type with the largest number of patients in the study and with more otorhinolaryngological manifestations. It is concluded that otorhinolaryngological clinic is widely observed in patients with MPSs, often being the first sign of the disease, so it's clear the importance of the otorhinolaryngologist, especially the one who takes care of the pediatric age group, since these patients are referred frequently for these conditions, it is up to the professional to relate such affections to other signs and symptoms of MPSs and to perform an early diagnosis of the syndrome and positively interfere with their prognosis.

**Keywords:** mucopolysaccharidoses, rare diseases, otorhinolaryngology.

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> - Distribuição dos valores absolutos e percentuais relativos à naturalidade dos indivíduos com mucopolissacaridoses atendidos em hospital referência entre Junho e Dezembro de 2016.....	34
<b>Quadro 2</b> - Manifestações otorrinolaringológicas por tipo de mucopolissacaridose nos indivíduos atendidos em hospital referência entre Junho e Dezembro de 2016.....	39

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b> - Distribuição percentual por gênero dos indivíduos portadores de mucopolissacaridoses em hospital referência entre Junho e Dezembro de 2016.....	34
<b>Gráfico 2</b> - Divisão percentual referente ao grau de escolaridade dos pacientes avaliados em hospital referência entre Junho e Dezembro de 2016.....	35
<b>Gráfico 3</b> - Valores absolutos, referente à presença ou ausência de antecedentes familiares de mucopolissacaridoses de acordo com seus tipos em hospital referência entre Junho e Dezembro de 2016.....	36
<b>Gráfico 4</b> - Tipos de mucopolissacaridoses detectados na amostra analisada em hospital referência entre Junho e Dezembro de 2016.....	37
<b>Gráfico 5</b> - Sinais otorrinolaringológicos e suas respectivas frequências em hospital referência entre Junho e Dezembro de 2016.....	37
<b>Gráfico 6</b> - Sintomas otorrinolaringológicos e frequências em hospital referência entre Junho e Dezembro de 2016.....	38

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Classificação das mucopolissacaridoses.....	19
<b>Tabela 2</b> - Número de casos de mucopolissacaridoses de diferentes países/territórios em um determinado período.....	21
<b>Tabela 3</b> - Terapia de reposição enzimática para mucopolissacaridoses dos tipos I, II e VI: regime de uso (dose, periodicidade e tempo de infusão).....	29

## LISTA DE ABREVIATURAS

AF	Antecedentes familiares
BCTMA	Brometo de Cetil-Trimetil-Amônio
BHE	Barreira hematoencefálica
CPAP	Aparelho de pressão positiva do ar
DDL	Doenças de depósito lisossômico
DR	Doenças raras
EFC	Ensino fundamental completo
EFI	Ensino fundamental incompleto
EMC	Ensino médio completo
EMI	Ensino médio incompleto
ESC	Ensino superior completo
ESI	Ensino superior incompleto
EIM	Erros inatos do metabolismo
EV	Endovenoso
GAG	Glicosaminoglicano
HCPA	Hospital das Clínicas de Porto Alegre
HUBFS	Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICS	Instituto de Ciências da Saúde
IVAS	Infecções das vias aéreas superiores
MPS	Mucopolissacaridose
MS	Ministério da Saúde
MT	Membrana timpânica
OMS	Organização Mundial da Saúde
SNC	Sistema nervoso central
SUS	Sistema Único de Saúde
TCC	Trabalho de Conclusão de Curso
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TCH	Transplante de células-tronco hematopoiéticas
TRE	Terapia de reposição enzimática
UFPA	Universidade Federal do Pará
VAS	Vias aéreas superiores

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
1.1. Problema .....	14
1.2. Hipóteses .....	14
1.3. Justificativa.....	15
1.4. Objetivo geral.....	15
1.5. Objetivos específicos.....	15
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>16</b>
<b>3. CASUÍSTICA E MÉTODO</b> .....	<b>31</b>
3.1. Tipo de Pesquisa .....	31
3.2. População e amostra do estudo .....	31
3.2.1. Critérios de inclusão .....	31
3.2.2. Critérios de exclusão.....	31
3.2.3. Coleta de dados.....	31
3.3. Aspectos éticos.....	32
3.3.1. Avaliação dos riscos.....	32
3.3.2. Avaliação dos benefícios.....	32
3.4. Aplicação de protocolo.....	33
3.5. Análise dos dados .....	33
<b>4. RESULTADOS</b> .....	<b>34</b>
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	<b>40</b>
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	<b>49</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>50</b>
<b>APÊNDICE A - PROTOCOLO DE PESQUISA</b> .....	<b>61</b>
<b>APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA ADULTOS</b> .....	<b>63</b>
<b>APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MENORES DE IDADE</b> .....	<b>65</b>
<b>APÊNDICE D - ARTIGO ORIGINAL</b> .....	<b>67</b>
<b>ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO</b> .....	<b>71</b>

## 1. INTRODUÇÃO

As mucopolissacaridoses (MPSs) são doenças genéticas raras crônicas, degenerativas, debilitantes e progressivas, com manifestações complexas. Podem ser entendidas como doenças de depósito lisossômico (DDL) decorrentes da deficiência de uma das enzimas lisossômicas envolvidas na degradação de glicosaminoglicanos (GAGs), que são mucopolissacarídeos sulfatados. Desta maneira, apresentam acometimento multissistêmico principalmente em nível de sistema esquelético, sistema cardiopulmonar, fígado, baço, pele, córnea, cérebro e meninges (TAGUCHI & MARONE, 2012; VIEIRA, 2007).

É possível classificá-las em sete tipos distintos de acordo com a enzima deficiente no organismo do indivíduo portador da mutação, sendo que cada categoria apresenta evidências clínicas, genéticas e bioquímicas diferentes umas das outras (BRUNONI & PEREZ, 2013; TURRA & SCHWARTZ, 2009; VIEIRA, 2007; VOGEL, 2013).

As principais manifestações otorrinolaringológicas encontradas nas MPSs costumam incluir anomalias respiratórias, apneia do sono, roncos, infecções do trato respiratório inferior, infecções das vias aéreas superiores (IVAS) de repetição, macroglossia, hipoacusia, otorreia, perda auditiva neurossensorial, rinite crônica, disfunção da tuba auditiva, hipertrofia de tonsilas palatinas, hipertrofia de tonsilas adenoideanas e de tonsilas faríngeas, estreitamento progressivo e difuso das vias aéreas, distúrbios da fala, respiração oral, obstrução nasal, entre outras (BICALHO *et al.* 2011; CHOW *et al.* 2012; TAGUCHI & MARONE, 2012).

De acordo com Castro *et al.* (2007) há grande dificuldade em estimar a prevalência das MPSs por conta da escassez de estudos populacionais básicos e de dados epidemiológicos disponíveis na literatura. Além disso, ocorre divergência sobre a incidência das MPSs encontrada na literatura, variando entre os países cujos dados epidemiológicos foram possíveis de serem obtidos. Também relatam que a incidência e a prevalência das MPSs no Brasil ainda não são conhecidas. Em seu estudo, referem que somente o estado do Rio Grande do Sul possui dados sobre a incidência das MPSs. Schwartz *et al.* (2002) descrevem as seguintes incidências: MPS I 1/330.000 nascidos vivos; MPS II 1/205.000 meninos nascidos vivos; MPS IVA 1/275.000 nascidos vivos; MPS VI 1/550.000 nascidos vivos.

Em relação aos dados epidemiológicos das MPSs no estado do Pará, Castro *et al.* (2007) revelaram as seguintes incidências obtidas em seu estudo na região: 1/1.440.000 nascidos vivos para MPS I; 1/960.005 nascidos vivos e 1/483.564 meninos nascidos vivos para MPS tipo II; 1/960.005 para MPS VI e 1/411.430 para tipos não classificados. Para a

incidência de todos os tipos de MPSs, de modo geral, considera-se sua incidência no estado de 1/192.000 nascidos vivos.

Por ser uma enfermidade sindrômica rara, para um manejo adequado dos pacientes são necessárias a identificação, a compreensão e correta abordagem das manifestações multissistêmicas dessas doenças, as quais influenciam diretamente as perspectivas clínicas e psicossociais dos pacientes afetados. Há indicações de que a detecção precoce dos casos, eventualmente pela triagem neonatal, venha a contribuir para melhorar tais perspectivas (GIUGLIANI *et al.*, 2010).

Sabe-se que o peso social das doenças raras é grande, afetando familiares e outros conviventes, principalmente quando os portadores sofrem de formas mais graves, incapacitantes ou difíceis de controlar (PORTUGAL, 2008). Desta maneira, o Governo Federal do Brasil percebeu a real e urgente necessidade de criar medidas para aumentar a atenção dada às enfermidades raras, como as MPSs, instituindo a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e criando as Diretrizes Para Atenção Integral às Pessoas Com Doenças Raras no Sistema Único De Saúde (SUS), no ano de 2014, no sentido de reduzir o sofrimento dos afetados e o ônus emocional sobre os pacientes e seus familiares, permitindo ao gestor de saúde a racionalização de recursos.

## **1.1. Problema**

**1.1.1.** Que manifestações otorrinolaringológicas são mais frequentes nos portadores de MPSs no HUBFS?

**1.1.2.** Qual é o perfil epidemiológico dos portadores atendidos no HUBFS?

**1.1.3.** Qual é o tipo de MPS mais frequente nos portadores avaliados

## **1.2. Hipóteses**

**1.2.1.** As manifestações otorrinolaringológicas mais comumente encontradas nos pacientes com MPSs são as anomalias respiratórias e infecções repetidas das vias aéreas superiores (VAS), macroglossia, hipertrofia de adenoides e de amígdalas, bem como apneia do sono, otites de repetição e hipoacusia.

**1.2.2.** A região Norte possui grande território, característica dispersão habitacional, e apresenta inadequado serviço de saúde no interior de seus estados, carecendo, a população dessa região, de atendimento especializado e resolutivo para doenças como as MPSs. Quando esses pacientes procuram o serviço de saúde na capital de seu estado, muitas vezes encontram-se em faixa etária elevada, na qual o início das intervenções terapêuticas pode

surtir pouco ou nenhum efeito. Também costumam carecer de aconselhamento genético e acompanhamento educacional adequado.

**1.2.3.** Segundo registros de um banco de dados brasileiro, entre os anos de 2004 e 2006 foram atendidos 249 pacientes com diagnóstico de mucopolissacaridoses, entre os quais 82 apresentavam o tipo II da doença, caracterizando-se como o tipo mais frequente; da mesma forma, em estudo anterior realizado no Pará, a MPS-II também foi o tipo mais frequente.

### **1.3. Justificativa**

Há poucos estudos sobre as MPSs no estado do Pará, visto tratar-se de uma doença rara, sendo possível notar como essas doenças ainda são negligenciadas e preteridas no meio científico. Crê-se que o presente estudo, ao identificar as manifestações otorrinolaringológicas e traçar o perfil epidemiológico dos pacientes, será importante para enriquecer a literatura regional, de forma a ampliar o conhecimento sobre essas síndromes, resultando em promover o diagnóstico precoce e interferindo positivamente sobre o prognóstico dos portadores.

### **1.4. Objetivo geral**

Relatar as manifestações otorrinolaringológicas presentes nos pacientes com MPSs atendidos no HUBFS.

### **1.5. Objetivos específicos**

- Relatar as manifestações clínicas otorrinolaringológicas.
- Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de MPSs.
- Relacionar as manifestações otorrinolaringológicas com os tipos de MPS.
- Identificar o tipo de MPS mais frequente.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

Apesar de não haver uma definição única para as doenças raras, elas podem ser entendidas, de acordo com critérios europeus, como enfermidades cuja incidência seja inferior a cinco por 10 mil habitantes, e que preencham as seguintes características clínicas: serem crônicas, degenerativas, debilitantes e associadas à diminuição da expectativa de vida. Embora individualmente raras, somam-se cerca de seis mil doenças que afetam aproximadamente 55 milhões de pessoas na União Europeia e nos Estados Unidos da América (EUA) (BOY & SCHRAMM, 2009).

Segundo o Programa Nacional para Doenças Raras de Portugal, estima-se que em seu conjunto, as doenças raras (DR) ou doenças órfãs afetem até 6% da população, o que extrapolando, significa que existirão até 600.000 pessoas com essas doenças em Portugal. Se forem levadas em consideração essas estimativas e trouxer essa realidade para a população brasileira, chegar-se-á à conclusão de que possam existir cerca de 12 milhões de cidadãos com alguma doença rara no país.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) entende as doenças raras como aquelas que afetam 65 pessoas a cada 100.000 indivíduos, significando um portador para cada 2.000 indivíduos ou menos. Também relatam que seu número exato não é conhecido, mas que se estima a existência de 6.000 a 8.000 tipos diferentes de DR, e que 80% delas decorrem de fatores genéticos, sendo as demais, consequências de causas ambientais, infecciosas, imunológicas, entre outras.

Sabe-se que o peso social das DR é grande, afetando familiares e outros conviventes, principalmente quando os portadores sofrem de formas mais graves, incapacitantes ou difíceis de controlar. Conjugam-se, assim, fatores desfavoráveis como a raridade, a gravidade e a diversidade das DR, que as tornam particularmente pouco vulneráveis às intervenções do setor da saúde. Daí ter surgido a necessidade de serem lançadas iniciativas específicas para o controle destas doenças na comunidade, como foi criada na União Europeia a “*Rare Diseases Task Force*”, e nos EUA o “*US Office of Rare Diseases*” (PORTUGAL, 2008).

Da mesma maneira, no Brasil, o Governo Federal percebeu a real e urgente necessidade de criar a Portaria Nº 199 de 30 de Janeiro de 2014, que instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprovou as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e instituiu incentivos financeiros de custeio para as DR. Dessa maneira, essa portaria tem os seguintes objetivos: reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e

das manifestações secundárias e melhorar a qualidade de vida dos portadores de enfermidades raras, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno redução de incapacidade e cuidados paliativos.

As MPSs são consideradas doenças órfãs por conta de sua baixa incidência e alta morbimortalidade (HERNÁNDEZ, 2013). E dentre as aproximadamente 6.000 doenças raras existentes (BOY & SCHRAMM, 2009), as MPSs podem ser entendidas como doenças de depósito lisossômico (DDL) decorrentes da deficiência de enzimas lisossômicas envolvidas na degradação de glicosaminoglicanas (GAGs), que são mucopolissacarídeos sulfatados. Isso significa que são doenças de armazenamento (TAGUCHI & MARONE, 2012).

Visto que os erros inatos do metabolismo (EIM) são geneticamente determinados por desordens que afetam vias metabólicas da biotransformação no corpo e são resultantes da deficiência de atividade de enzimas essenciais, deficiências de cofatores ou ativadores enzimáticos, ou defeito no transporte de determinado composto, as MPSs constituem-se em EIM por deficiência de enzimas lisossômicas específicas para cada subtipo dessa doença rara, levando a um comprometimento sistêmico do indivíduo portador da enfermidade (MUSTACCHI & PERES, 2000).

Alberts (2010) relata que os lisossomos correspondem a compartimentos celulares limitados por membranas e preenchidos por enzimas hidrolíticas que controlam a digestão intracelular de macromoléculas, como as GAGs, existindo aproximadamente 40 tipos dessas enzimas e sendo elas hidrolases ácidas.

Doenças de armazenamento nos lisossomos são causadas por defeitos genéticos. Por exemplo, uma mutação em um gene estrutural que codifica uma hidrolase lisossômica específica afeta uma ou mais dessas enzimas e as torna deficientes ou ausentes. Isso promove o acúmulo excessivo e progressivo dos substratos não digeridos nos lisossomos e traz diversas consequências patológicas especialmente em nível de sistema nervoso (ALBERTS, 2010).

As MPSs são heranças autossômicas recessivas, sendo somente o subtipo II, Síndrome de Hunter, caracterizado como herança recessiva ligada ao X, de acordo com Vogel (2013). Na verdade, Brunoni & Perez (2013) esclarecem que grande parte das doenças metabólicas hereditárias são autossômicas recessivas, ou seja, possuem risco de recorrência de 25% a cada gestação de pais heterozigotos. Já no que se refere às heranças ligadas ao X, como a MPS-II, e sendo a mãe portadora da mutação, essas possuem chance de recorrência de 50% a cada gestação para o gênero masculino e de 50% das filhas serem portadoras e repassarem a mutação a seus filhos.

De acordo com Vogel (2013), as MPSs são DR com manifestações complexas, sendo seus sintomas clínicos resultado do acúmulo de mucopolissacarídeos no organismo do indivíduo acometido. Há comprovação por estudos histoquímicos celulares de que ocorre o aumento da vacuolização pela grande quantidade de material estocado em células como fibroblastos, hepatócitos, células de Kupffer, células do retículo do baço e linfonodos, leucócitos, células epiteliais dos glomérulos renais e células nervosas.

As MPSs possuem curso crônico e progressivo, apresentando acometimento multissistêmico, sendo que suas principais alterações ocorrem em nível de sistema esquelético, sistema cardiopulmonar, fígado, baço, pele, córnea, cérebro e meninges (VIEIRA, 2007).

Vogel (2013) também ressalta que esses distúrbios foram classificados em sete categorias principais, sendo algumas divididas em subcategorias de acordo com evidências clínicas, genéticas e bioquímicas, sendo elas: tipo I H (Hurler), I S (Scheie), I H/S (Composto Hurler-Scheie); tipo II A (Hunter grave), II B (Hunter brando); III A (Sanfilippo A), III B (Sanfilippo B), III C (Sanfilippo C), III D (Sanfilippo D); IV (Morquio); VI A (Maroteaux-Lamy, forma clássica), VI B (Maroteaux-Lamy, forma branda) e VII (Sly). Brunoni & Perez (2013) e Vieira (2007), também relatam a existência do subtipo IX (Natowicz), não presente na classificação feita por Vogel (2013).

Já Turra & Schwartz (2009) apresentam a classificação entre as MPSs usando como critério a enzima deficiente, representando, dessa maneira, suas respectivas etiologias, de acordo com Chaves *et al.* (2003): MPS I (deficiência de  $\alpha$ -L-iduronidase), MPS II (deficiência de iduronato-sulfatase), MPS III-A (deficiência de heparan-N-sulfatase), MPS III-B (deficiência de  $\alpha$ -N-acetil-glicosaminidase), MPS III-C (deficiência de acetil-CoA- $\alpha$ -glicosamina acetiltransferase), MPS III-D (deficiência de N-acetil-glicosamina- 6-sulfatase), MPS IV-A (deficiência de galactose 6-sulfatase), MPS IV-B (deficiência de  $\beta$ -galactosidase), MPS VI (deficiência de N-acetil-galactosamina 4-sulfatase), MPS VII (deficiência de  $\beta$ -glicuronidase) e MPS IX (deficiência de hialuronidase).

Segue tabela demonstrando os tipos de MPSs, seus respectivos epônimos, suas etiologias de acordo com a enzima lisossomal deficiente e os mucopolissacarídeos acumulados no organismo dos indivíduos portadores.

**Tabela 1** - Classificação das mucopolissacaridoses.

Tipos de MPSs	Epônimos	Enzimas deficientes	GAGs urinários
I	Hurler		DS / HS
	Hurler-Scheie	$\alpha$ -L-iduronidase	
	Scheie		
II	Hunter	Iduronato-2-sulfatase	DS / HS
III	Sanfilippo A	Heparan-N-sulfatase	HS
	Sanfilippo B	$\alpha$ -N-acetilglicosaminidase	
	Sanfilippo C	Acetil-CoA: $\alpha$ -glicosamina acetiltransferase	
	Sanfilippo D	N-acetilglicosamina 6-sulfatase	
IV	Morquio A	Galactose 6-sulfatase	QS
	Morquio B	$\beta$ -Galactosidase	
VI	Maroteaux-Lamy	N-acetilgalactosamina 4-sulfatase	DS / CS
VII	Sly	$\beta$ -Glicuronidase	DS / HS
IX	Natowicz	Hialuronidase	AH

DS: Dermatan sulfato; HS: Heparan sulfato; QS: Queratan sulfato; CS: Chondroitin sulfato; AH: Ácido hialurônico.

Fonte: NEUFELD, E.F.; MUENZER J. The mucopolysaccharidosis. **The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease**. New York: McGraw-Hill Co, 2001. p.3421-3452.

Há grande dificuldade em estimar a prevalência das MPSs, haja vista a escassez de estudos populacionais básicos e de dados epidemiológicos disponíveis na literatura. Ocorre ainda divergência sobre a incidência das MPSs encontrada na literatura, variando entre os países cujos dados epidemiológicos foram possíveis de serem obtidos (CASTRO *et al.*, 2007).

Van de Kamp (1979) analisou as incidências da MPS III no período de 1945 a 1969 apenas na Holanda, tendo encontrado o valor de 1/73.000, sendo a proporção encontrada a de seis para o tipo A, dois para o B e três para o C.

Estudo realizado por Schaap & Bach (1980) em Israel, entre 1967 e 1975, revelou incidência de 1/34.000 para MPS II; o que mostra um maior número de casos para o mesmo tipo de MPS nessa região se comparado à incidência encontrada no Reino Unido por Young & Harper (1982), que foi de 1/132.000, e a da Columbia Britânica citada anteriormente.

Lowry *et al.* (1990), em seu estudo sobre MPSs na província de Columbia Britânica, no Canadá, entre os anos de 1952 e 1986, encontraram as seguintes incidências: 1/144.000 para a MPS IH; 1/1.300.000 para a MPS IS; 1/111.000 para a MPS II; 1/324.000 para a MPS III-A; 1/216.000 para a MPS IV-A; 1/1.300.000 para a MPS VI e MPS VII.

Nelson (1997) estudou os casos de MPSs na Irlanda do Norte de 1958 a 1985, encontrando a incidência de 1/76.000 para a MPS IH; 1/280.000 para a MPS IH/S; menos de 1/840.000 para a MPS IS; 1/72.000 para a MPS II; 1/280.000 para a MPS III dos tipos A e B, sendo os valores encontrados de A, o dobro dos de B; 1/76.000 para a MPS IV-A; menor que 1/840.000 para a MPS VI e 1/840.000 para a MPS VII.

A incidência e prevalência das MPSs ainda não são conhecidas no Brasil. Entretanto, o Rio Grande do Sul é o único estado que possui informações sobre a incidência das MPSs, tendo sido encontrados os seguintes dados: MPS I, 1/330.000 nascidos vivos; MPS II, 1/205.000 meninos nascidos vivos; MPS IVA, 1/275.000 nascidos vivos; MPS VI, 1/550.000 nascidos vivos (CASTRO *et al.* 2007; NEUFELD & MUENZER, 2001; VIEIRA, 2007).

No Brasil existe a Rede MPS, uma parceria de centros brasileiros que atendem pacientes com MPSs, coordenada pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e que possui os seguintes objetivos: aumentar a disponibilidade de informação sobre essas enfermidades, facilitar o acesso dos pacientes aos centros de diagnósticos e tratamento, formar um registro geral de casos e estimular iniciativas de pesquisa na área. Desta maneira, somando-se a quantidade de pacientes atendidos e seus respectivos subtipos de MPS, têm-se a estimativa da epidemiologia da doença no país.

Dessa maneira, de acordo com a Rede MPS Brasil, entre os períodos de abril de 2004 e setembro de 2006, foram realizados 161 novos diagnósticos, que podem ser somados a outros 88 portadores com diagnóstico prévio e comprovadamente vivos. Sendo assim, no total de 249 casos encontrados no país, 60 eram portadores de MPS-I; 82, de MPS-II; 31, de MPS-III (sete para o tipo III A, 14 para o tipo III B e 10 para o tipo III C); 15, de MPS-IV (11 para o tipo IV A e 4 para o tipo IV B); 57, de MPS-VI; quatro, de MPS-VII.

Estudo de Federhen *et al.* (2016) relatou um total de 600 pacientes diagnosticados com MPSs no Brasil entre 1994 e 2012; sendo 138 casos de MPS-I, 220 casos de MPS-II, 65 casos de MPS-IV e 177 casos de MPS-VI.

Khan *et al.* (2017) realizaram estudo epidemiológico das MPSs no Japão e na Suíça entre os anos de 1982-2009 e 1975-2008, respectivamente, realizando comparação entre seus resultados com o número de casos da doença em outros países, incluindo o Brasil (Tabela 2).

**Tabela 2** - Número de casos de mucopolissacaridoses de diferentes países/territórios em um determinado período.

País	Período de Estudo	Número de casos de MPSs
Tunísia	1970-2005	196
Japão	1982-2009	467
Arábia Saudita	1983-2008	28
Coreia do Sul	1994-2013	147
Taiwan	1984-2004	130
Austrália	1980-1996	188
Austrália Ocidental	1969-1996	18
República Checa	1975-2008	119
Dinamarca	1975-2004	33
Estônia	1985-2006	15
Alemanha	1980-1995	474
Irlanda do Norte	1958-1985	34
Noruega	1979-2004	45
Polônia	1970-2010	392
Portugal	1982-2001	353
Suécia	1975-2004	52
Suíça	1975-2008	41
Holanda	1970-1996	331
Colúmbia Britânica	1969-1996	20
Brasil	1994-2012	1069

Fonte: KHAN, S.A. *et al.* Epidemiology of mucopolysaccharidoses. **Mol. Gen. and Met.**, v.121, n.3, p.227-240, jul. 2017.

Já em relação aos dados epidemiológicos das MPSs no estado do Pará, estudo realizado por Castro *et al.* (2007) revela a presença de 22 portadores da doença rara entre o ano de 1986 e 2005, sendo seus valores específicos por tipo de MPS listados a seguir: MPS I, com três casos; MPS II, com cinco casos; MPS VI, com quatro casos; e subtipo não classificado, com dez casos. No mesmo estudo fez-se a estimativa do perfil epidemiológico das MPSs no estado, tendo sido encontradas as seguintes incidências: 1/1.440.000 nascidos vivos para MPS I; 1/960.005 nascidos vivos e 1/483.564 meninos nascidos vivos para MPS tipo II; 1/960.005 nascidos vivos para MPS VI e 1/411.430 para subtipos não classificados. Para os tipos de MPSs, de maneira geral, considera-se 1/192.000 nascidos vivos a sua incidência no estado.

Segundo Mustacchi & Peres (2000), os mucopolissacarídeos resultantes da não degradação lisossômica por deficiência enzimática, são depositados no organismo e acumulam-se nos mais diversos tecidos, a saber: hepatoesplênico, nervoso, ósseo, cartilaginoso, glandular, cardiovascular, oftalmológico, otorrinolaringológico, entre outros. Provocando diversos sinais e sintomas característicos dessas síndromes.

As principais manifestações otorrinolaringológicas encontradas nas MPSs costumam incluir anomalias respiratórias, apneia do sono, roncos, infecções do trato respiratório inferior, infecções repetidas das vias aéreas superiores (VAS), macroglossia, hipoacusia, otorreia, perda auditiva neurosensorial, rinite crônica, disfunção da tuba auditiva, hipertrofia de tonsilas palatinas, adenoideanas e faríngeas, estreitamento progressivo e difuso das vias aéreas, distúrbios da fala, respiração oral, obstrução nasal, entre outras (BICALHO *et al.*, 2011; CHOW *et al.*, 2012; TAGUCHI & MARONE, 2012).

Para a síndrome de Hurler (MPS-I H), as crianças não apresentam anomalias aparentes ao nascimento, desenvolvendo os traços típicos da doença no decorrer dos anos, com sinais como características faciais grosseiras e macroglossia chamando a atenção médica para a suspeita da doença (CINGI *et al.*, 2014). Algum grau de perda auditiva é provavelmente universal, usualmente pela combinação de problemas condutivos e neurosensoriais (KARIYA *et al.*, 2012). A respeito da clínica otorrinolaringológica, manifestações comuns são: hipoacusia, otorreia, otites de repetição, hipertrofia adenotonsilar, rinosinusite recorrente, distúrbios da fala, roncos, respiração bucal e obstrução nasal (DUALIBI *et al.*, 2016).

Já o atraso no desenvolvimento é usualmente aparente entre os 12 e 24 meses, com o limite de idade funcional de dois a quatro anos, seguido por deterioração progressiva (NEUFELD & MUENZER, 2001).

A síndrome de Hurler-Scheie (MPS-I H/S), é caracterizada pelo envolvimento somático progressivo, podendo causar prejuízo e perda de função da região afetada. Alguns pacientes com esse subtipo têm micrognatia que cria a fâcies grosseira característica. Surdez progressiva também é comum. A obstrução das VAS contribui grandemente para a mortalidade desses pacientes (NEUFELD & MUENZER, 2001).

A síndrome de Scheie corresponde à forma benigna de MPS I, e apresenta inteligência preservada. É caracterizada por características faciais grosseiras e doença obstrutiva das vias aéreas, que pode levar à apneia obstrutiva do sono, e eventualmente, provocar a necessidade de traqueostomia por conta disso. Surdez também tem sido reportada em alguns pacientes, mas sua etiologia ainda é desconhecida (DUALIBI *et al.*, 2016; NEUFELD & MUENZER, 2001)

A síndrome de Hunter (MPS-II) compreende duas entidades clínicas reconhecidas, leve e grave, representando duas extremidades de um largo espectro de gravidade. Esses espectros da síndrome são classificados por suas manifestações clínicas, haja vista que a atividade da iduronato sulfatase é igualmente deficiente em ambas as formas. A forma grave da síndrome de Hunter tem características similares à síndrome de Hurler, enquanto que a forma leve é análoga da síndrome de Scheie ou de Hurler/Scheie, com uma longa sobrevida, lenta progressão da deterioração somática e preservação da inteligência (GUILLEN-NAVARRO *et al.*, 2013; KHAN *et al.*, 2017).

O tipo grave da síndrome de Hunter é caracterizado por face grosseira, baixa estatura e retardo mental. O início da enfermidade usualmente se dá entre dois e quatro anos de idade, com progressivo envolvimento neurológico e somático. Infecções recorrentes no ouvido e progressiva diminuição auditiva ocorrem na maioria dos pacientes. Doença obstrutiva das vias aéreas também está entre as causas usuais de morte (NEUFELD & MUENZER, 2001).

A forma leve da síndrome de Hunter é caracterizada pela preservação da inteligência e pela sobrevivência até a idade adulta, mas com evidentes envoltimentos somáticos. Características somáticas similares com aquelas observadas em pacientes afetados pela forma grave da síndrome de Hunter podem ser desenvolvidas, mas com uma taxa de progressão reduzida (KHAN *et al.*, 2017). Prejuízo auditivo é provavelmente universal e aparelhos auditivos são benéficos. Geralmente os pacientes têm sobrevivido até a quinta ou sexta décadas de vida, sendo 87 anos a maior sobrevida reportada (HOBOLTH & PEDERSEN, 1978); entretanto, a morte pode acontecer no início da idade adulta ou mesmo no final da adolescência, usualmente por obstrução das vias aéreas associada a outros comprometimentos sistêmicos graves (NEUFELD & MUENZER, 2001).

Achados otorrinolaringológicos são frequentes na MPS-II, dentre os usualmente encontrados, têm-se: infecções das vias aéreas superiores (IVAS) de repetição, macroglossia, hipertrofia adenoideana e amigdaliana, hipoacusia, otorreia e fácies grosseira, entretanto ainda com traços de familiares (CINGI *et al.*, 2014)

Pacientes com a síndrome de Sanfilippo (MPS-III) compõem um grupo diverso bioquimicamente, mas clinicamente similar. Tais pacientes são classificados em quatro subtipos baseados na deficiência das enzimas heparan N-sulfatase (MPS-III A),  $\alpha$ -N-acetilglicosaminidase (MPS-III B), acetil-CoA- $\alpha$ -glicosamina acetiltransferase (MPS-III C) e deficiência de N-acetil-glicosamina-6-sulfatase (MPS-III D), sendo essas quatro, enzimas requeridas para a degradação do mucopolissacarídeo heparan sulfato, deficiência comum aos quatro subtipos dessa síndrome. Variações fenotípicas existem entre os pacientes com síndrome de Sanfilippo, mas em menor escala que em outras MPSs (VALSTAR *et al.*, 2008).

É difícil distinguir individualmente os pacientes com algum dos subtipos da síndrome de Sanfilippo em graus clínicos, porque há significativa heterogenia clínica em cada desordem. No geral, o subtipo A é o mais grave, com início precoce, mais rápida progressão dos sintomas e curta sobrevida; enquanto que no subtipo B, os pacientes têm sido conhecidos por sobreviver até a terceira e quarta décadas de vida. Formas graves e leves da síndrome de Sanfilippo têm sido reportadas até mesmo dentro da mesma família (WIJBURG *et al.*, 2013).

O início das características clínicas usualmente ocorre entre dois e seis anos de idade em uma criança que previamente mostrava-se saudável, mas o início dos sintomas pode variar entre os indivíduos. Características faciais grosseiras não são componente proeminente da síndrome de Sanfilippo e alguns pacientes apresentam características faciais inalteradas quando adultos. Moderada a grave perda auditiva é comum em pacientes afetados (SUAREZ-GUERRERO *et al.*, 2016; NEUFELD & MUENZER, 2001).

Distúrbios do sono e insônia também podem ser comuns nos portadores, bem como algum grau de hipoacusia com comprometimento no desenvolvimento da fala, porém outras manifestações otorrinolaringológicas são menos descritas nesse tipo de MPS que nos demais (MAHON *et al.*, 2014).

Já a síndrome de Morquio (MPS-IV) é causada pelo defeito na degradação do GAG queratan sulfato. Duas deficiências enzimáticas resultam nessa síndrome, cada uma com um amplo espectro de manifestações clínicas: a deficiência de N-acetilgalactosamina 6-sulfatase na MPS IV-A e de  $\beta$ -galactosidase na MPS IV-B (NEUFELD & MUENZER, 2001).

Como na maioria das MPSs, os pacientes com a síndrome de Morquio costumam apresentar preservação da inteligência. Para as formas mais graves a expectativa de vida

normalmente é de 30 anos, principalmente por conta do importante comprometimento do sistema nervoso central (SNC) encontrado nessa síndrome. Dentre as manifestações otorrinolaringológicas estão perda auditiva, obstrução e/ou restrição das vias aéreas superiores, fácies sindrômica, prognatismo e macrognatismo (GIRALDO *et al.*, 2016; NEUFELD & MUENZER, 2001). Cingi *et al.* (2014) acrescentam outras manifestações, como discreta alteração facial, cáries dentárias e alterações no esmalte dentário. De acordo com Tomatsu *et al.* (2016), os portadores dessa síndrome também costumam ter uma maior incidência de anormalidades das vias aéreas, o que pode provocar aumento do risco durante anestesia e de morte por apneia obstrutiva do sono e suas complicações.

A síndrome de Maroteaux-Lamy (MPS-VI) foi reconhecida pela primeira vez em 1963 como uma síndrome Hurler-like, porém, apresentando inteligência preservada e excreção urinária apenas de dermatan sulfato (MAROTEAUX *et al.*, 1963).

Neufeld & Muenzer (2001) afirmam que a forma severa apresenta envolvimento somático similar ao que ocorre na síndrome de Hurler (MPS-I), sendo que a face pode ser suavemente afetada em alguns pacientes, mas em outros, pode assumir a característica grosseira da síndrome de Hurler. De acordo com Simmons *et al.* (2005), as manifestações otorrinolaringológicas mais comumente encontradas incluem estreitamento progressivo e difuso das vias aéreas, hipertrofia adenotonsilar e otite média. Cingi *et al.* (2014), também relatam macrocefalia, macroglossia, IVAS de repetição, apneia obstrutiva do sono e testa proeminente.

A síndrome de Sly (MPS-VII) possui como enzima deficiente a  $\beta$ -Glicuronidase, provocando o armazenamento de Dermatan ou Heparan sulfato (WOLD *et al.*, 2010). Cimaz & La Torre (2014) também acrescentam Chondroitin sulfato como GAG armazenado.

Constitui-se como uma doença extremamente rara, possuindo menos de 200 pacientes diagnosticados, revelando apresentação clínica extremamente heterogênea (HARMATZ *et al.*, 2016).

É caracterizada por duas extremidades de manifestações clínicas: leve e neonatal. Os pacientes se enquadram em um amplo e variável espectro clínico. A forma severa neonatal é a mais comum (NEUFELD & MUENZER, 2001). Entretanto, a forma neonatal possui apresentação heterogênea, podendo se manifestar por morte intrauterina. Tal espectro clínico corresponde a uma das poucas doenças de armazenamento lisossomal com manifestações clínicas intrauterinas ou presentes ao nascimento (SIMMONS *et al.*, 2005).

A maioria dos pacientes que sobrevivem além do período neonatal apresenta variabilidade no início e na severidade de outros sintomas. Na forma severa, os pacientes

apresentam características *Hurler-like*, como pneumonia de repetição nos primeiros anos de vida e retardo no desenvolvimento. Há ainda uma apresentação leve de aparecimento tardio (após os quatro anos de idade), que se caracteriza por ausência de dano cognitivo (DE KREMER *et al.*, 1992). Simmons *et al.* (2005) não relatam a presença de manifestações otorrinolaringológicas para a MPS-VII. Entretanto, Cimaz & La Torre (2014) referem que fácies sindrômica constitui-se como manifestação comum. Já Cingi *et al.* (2014) revelam a presença de fácies sindrômica, macrocefalia, proeminência frontal, IVAS de repetição e perda auditiva nesses pacientes.

A literatura reporta apenas um caso de MPS IX, também chamada de Deficiência de Hialuronidase ou Síndrome de Natowicz. Seus principais achados foram otites de repetição, fenda palatina e preservação da inteligência. (NATOWICZ *et al.*, 1996; NEUFELD & MUENZER, 2001). Gomes *et al.* (2011) e Cingi *et al.* (2014) não relatam a presença de manifestações otorrinolaringológicas para essa síndrome.

Por serem doenças que possuem amplo espectro de apresentações clínicas, o diagnóstico das MPSs por vezes é tardio, principalmente em se tratando de portadores sem comprometimento cognitivo. Até mesmo os que apresentam dano cognitivo e somático grave podem demorar meses após o início dos sintomas para serem diagnosticados, o que acaba provocando danos irreversíveis e graves prejuízos para esses pacientes (CIMAZ & LA TORRE, 2014). Prejuízos muitas vezes irreversíveis (VIANA 2010).

Lin *et al.* (2017) relatam o diagnóstico tardio de um paciente portador de MPS-II que apresentava diversas queixas otorrinolaringológicas como: fácies sindrômica, IVAS de repetição, rinorreia purulenta, roncos, hipertrofia de amígdalas, atraso na fala, prejuízo auditivo entre outras, tendo sofrido duas intervenções cirúrgicas por médico otorrinolaringologista antes do diagnóstico. Mesmo apesar desse paciente ter sido atendido frequentemente por suas queixas, seu diagnóstico não foi suspeitado por esse especialista, mas sim, por médico pediatra.

Segundo Torres *et al.* (2016), as MPSs costumam acometer precocemente as estruturas da cabeça e pescoço dos portadores, o que promove usualmente IVAS de repetição, perda auditiva, atraso no desenvolvimento da fala e da linguagem, hipertrofia adenoideana severa, distúrbios do sono, entre outros acometimentos respiratórios, como as primeiras manifestações dessas síndromes. Esses autores relatam que o médico otorrinolaringologista é, entre outros, o primeiro especialista a avaliar os portadores antes do diagnóstico das MPSs. Apesar disso, revelam que esses profissionais não têm contribuído para o diagnóstico precoce, o que poderia levar à introdução também precoce do tratamento específico,

prevenindo danos irreversíveis. Para tanto, os autores também referem que seria necessário o treinamento desses especialistas quanto ao diagnóstico precoce das MPSs, visto que exercem papel fundamental no prognóstico desses pacientes.

Para se realizar a triagem diagnóstica para as MPSs, antes é necessário que haja suspeita clínica pelo profissional da saúde, seguida por realização de exames específicos bioquímicos, genéticos e/ou da atividade de enzimas lisossomais, associados à outros exames complementares diagnósticos e pela avaliação sistêmica da presença de comprometimento orgânico apresentado por meio de consulta com especialistas médicos (MARTINS, 2002).

A investigação bioquímica das MPSs é iniciada através de testes diagnósticos urinários nos possíveis portadores. Para isso, são utilizados o teste com Brometo de Cetil-Trimetil-Amônio (BCTMA), o teste com Azul de Toluidina e as análises quantitativa e qualitativa dos GAGs urinários encontrados (NEUFELD & MUENZER, 2001; VIANA, 2010).

Os testes com BCTMA e Azul de Toluidina são preliminares e avaliam a possível presença de GAGs na amostra urinária colhida. Já nas análises quantitativa e qualitativa pode-se avaliar o tipo de GAG excretado e, assim, verificar qual o tipo de MPS relacionado ao mucopolissacarídeo encontrado. A análise quantitativa compreende a dosagem de GAGs encontrados em comparação a indivíduos saudáveis, enquanto que a cromatografia de GAGs em camada delgada corresponderia ao teste de análise urinária qualitativa (NEUFELD & MUENZER, 2001; VIANA, 2010).

O diagnóstico definitivo e padrão-ouro das MPSs pode ser realizado por meio da mensuração da atividade das enzimas lisossomais deficientes em cada tipo de MPSs, por amostras coletadas do plasma sanguíneo, de leucócitos ou de fibroblastos da pele dos pacientes em análise, nos quais, a atividade enzimática é acentuadamente deficiente, ou seja, inferior a 1% do normal (CHOW *et al.*, 2012; MARTINS, 2002; PINTO, 2005).

Estudo genético molecular também pode ser utilizado como método confirmatório para diagnosticar as MPSs em pacientes do sexo masculino com um fenótipo incomum ou nos quais os resultados dos testes enzimáticos lisossomais são inconclusivos (LEHMAN *et al.*, 2011; SCARPA *et al.*, 2011). Em casos suspeitos da doença rara durante a gestação, a amniocentese e a biópsia das vilosidades coriônicas permitem o diagnóstico das MPSs durante o período pré-natal, por meio da mensuração da atividade enzimática fetal nas células amnióticas ou no tecido da vilosidade coriônica (CHOW *et al.*, 2012; NEUFELD & MUENZER, 2001; PINTO, 2005).

Demora significativa para o diagnóstico de alguns tipos de MPSs pode ocorrer por fatores como o início tardio dos sintomas devido às discretas características somáticas e radiográficas apresentadas, ou por alta incidência de resultados falsos negativos na análise quantitativa e qualitativa de GAGs urinários, como ocorre no diagnóstico da MPS-III (NEUFELD & MUENZER, 2001).

Para o tratamento das MPSs, Valayannopoulos & Wijburg (2011) e Munzer (2004), acreditam na eficiência de uma equipe multidisciplinar coordenada por um médico que possua experiência no manejo de pacientes acometidos por essas complexas síndromes, para que seja levada em consideração toda a amplitude de áreas acometidas, sem se esquecer da carga psicossocial que essas doenças crônicas trazem ao paciente e seus familiares.

Vieira (2007) relata que diversas medidas de suporte podem ser realizadas para os portadores a fim de amenizar os sintomas da doença, tais como: tratamento medicamentoso para doenças cardiovasculares, respiratórias e neurológicas; prescrição de aparelho auditivo e de equipamentos de suporte respiratório, como o aparelho de pressão positiva do ar (CPAP); realização de cirurgias, como adenoidectomia e amigdalectomia, frequentemente encontradas nos portadores.

As MPSs podem ser abordadas terapêuticamente pela equipe médica através do tratamento de suporte formado por equipe de especialistas e efetuando intervenções necessárias. Especificamente, as MPSs podem ser tratadas por meio da terapia de reposição enzimática (TRE) por infusão da enzima específica deficiente; e pelo transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCH), células capazes de produzir a enzima deficiente e de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), possuindo a vantagem de tratar o SNC. Há também a terapia gênica, que ainda está em desenvolvimento e sua eficácia ainda é incerta, consistindo na criação de genes produtores da enzima deficiente e posterior inoculação dos mesmos nos portadores de MPSs (NEUFELD & MUENZER, 2001; TOLAR *et al.*, 2008).

A TRE tem a vantagem, em relação ao TCH, de ser uma terapêutica menos arriscada e apropriada a um maior número de pacientes. Em contrapartida, tem a desvantagem de não atravessar a BHE, característica que o TCH possui (VIEIRA, 2007).

De acordo com Giugliani *et al.* (2010), o transplante de células tronco hematopoiéticas/transplante de medula óssea foi proposto na década de 80, mas ainda é indicado para pacientes portadores da forma grave de MPS-I diagnosticados antes dos dois anos de idade, pela possibilidade de prevenção ou retardo do dano cognitivo característico dessa síndrome. Entretanto, esse tipo de tratamento não é indicado para os portadores das demais formas de MPS-I, nem para os portadores de MPS-II e MPS-VI. Para esses tipos, a

TRE endovenosa e periódica é a opção terapêutica recomendada e disponível no Brasil. Para a MPS-IV A, a TRE está em desenvolvimento clínico, e há perspectivas para o tratamento da MPS-III A e para o déficit cognitivo da MPS-II, a qual seria tratada através da infusão da enzima diretamente no SNC do portador. Cimaz & La Torre (2014) relatam que também está em desenvolvimento TRE para os outros tipos de MPS-III, para a MPS-IV B e para a MPS-VII. Não há perspectivas para a elaboração de tratamento específico para a MPS-IX.

**Tabela 3** - Terapia de reposição enzimática para mucopolissacaridoses dos tipos I, II e VI: regime de uso (dose, periodicidade e tempo de infusão).

MPS I	
Medicamento e fabricante	Aldurazyme® (Genzyme Corporation)
Apresentação	Frascos com 2,9 mg/5mL (0,58 mg/mL)
Dose padrão e via de administração	0,58 mg/kg, via intravenosa
Periodicidade	Semanal (7 +/- 3 dias)
Tempo de infusão	Aproximadamente 3 a 4 horas
MPS II	
Medicamento e fabricante	Elaprase® (Shire HGT)
Apresentação	Frascos com 6 mg/3mL (2 mg/mL)
Dose padrão e via de administração	0,50 mg/kg, via intravenosa
Periodicidade	Semanal (7 +/- 3 dias)
Tempo de infusão	De 1 a 3 horas
MPS VI	
Medicamento e fabricante	Naglazyme® (BioMarin Pharmaceuticals)
Apresentação	Frascos com 5 mg/5mL (1 mg/mL)
Dose padrão e via de administração	1 mg/kg, via intravenosa
Periodicidade	Semanal (7 +/- 3 dias)
Tempo de infusão	Mínimo de 4 horas

Fonte: GIUGLIANI, R. *et al.* Terapia de reposição enzimática para as mucopolissacaridoses i, ii e vi: recomendações de um grupo de especialistas brasileiro. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 56, n.3, p.257-77, 2010.

Cada tipo de MPS possui prognóstico incerto, geralmente evoluindo desfavoravelmente para o óbito, sendo que as formas benignas possuem expectativa de vida média de aproximadamente 30 anos (MARTINS & FONSECA, 1992).

Valayannopoulos & Wijburg (2011) expuseram as seguintes expectativas de vida de acordo com o subtipo de MPS: tipo IH, morte na infância; tipo IS, tempo de vida normal; IH/S, morte no início da vida adulta; tipo II severo, morte antes dos 15 anos de idade; tipo II atenuado, até a vida adulta; tipo III, morte na puberdade é comum; tipo IV, a sobrevivência varia entre a infância e meia-idade; tipo VI severo, sobrevivem até final da infância ou adolescência; tipo VI atenuado, até a vida adulta; tipo VII, a sobrevivência varia entre a infância até a 4<sup>a</sup> década de vida; tipo IX, desconhecida.

Giugliani *et al.* (2010), acreditam que um melhor prognóstico dos portadores de MPSs depende da identificação, compreensão e manejo adequado das manifestações multissistêmicas e de terapias específicas. Relatam também, que há indicações de que a detecção dos casos por meio de triagem neonatal possa vir a contribuir para um melhor prognóstico. Referem que cura definitiva talvez possa ser alcançada através da terapia gênica, mas que há ainda um longo caminho a ser percorrido até a chegada desse momento.

### **3. CASUÍSTICA E MÉTODO**

#### **3.1. Tipo de Pesquisa**

Trata-se de estudo clínico e epidemiológico, observacional e transversal, executado na unidade de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza (HUBFS), entre Junho e Dezembro de 2016. Este estudo é ramificação do projeto intitulado: “Mucopolissacaridose: estudo multicêntrico em um Hospital de Referência no Norte do Brasil.”.

#### **3.2. População e amostra do estudo**

A população do estudo compôs-se de 10 pacientes portadores de MPSs, abrangendo qualquer gênero, idade ou etnia, assistidos por uma equipe multidisciplinar do HUBFS.

##### **3.2.1. Critérios de inclusão**

Integraram o estudo pacientes com diagnóstico de MPSs, atendidos no HUBFS, que aceitaram a participação nesse estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para adultos, ou, quando menores de idade, cujos responsáveis aceitaram sua participação no estudo e assinaram o TCLE específico para menores de idade, disponíveis nos Apêndices B e C, respectivamente.

##### **3.2.2. Critérios de exclusão**

Não foram inseridos indivíduos não portadores de MPSs, aqueles não acompanhados no HUBFS ou que abandonaram a assistência, os que faleceram no decorrer da pesquisa, assim como os que não concordaram com sua participação, ou quando seus responsáveis negaram a mesma.

##### **3.2.3. Coleta de dados**

Primeiramente foi apresentado aos pacientes e/ou responsáveis o TCLE e informado sobre a pesquisa ser voluntária e ter a garantia de sigilo das informações. Aqueles que concordaram com o referido termo foram submetidos à técnica de coleta composta por anamnese e exame físico otorrinolaringológico, com preenchimento do protocolo de pesquisa (disponível no Apêndice A) elaborado pelos autores no intuito de sistematizar e padronizar as

informações desejadas para análise. Investigou-se sobre aspectos epidemiológicos como gênero, idade, nível escolar e naturalidade, bem como qual tipo de MPS cada paciente é portador, se eles apresentavam antecedentes familiares de MPS e se seus genitores possuíam consanguinidade. Deu-se ênfase na procura por sinais e sintomas otorrinolaringológicos presentes nos integrantes da pesquisa.

### **3.3. Aspectos éticos**

A pesquisa envolvendo seres humanos sempre envolverá riscos, que segundo a resolução do Conselho Nacional de Saúde 466 de 12 de dezembro de 2012, tratam-se da possibilidade de ocorrer danos às dimensões física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer fase de uma pesquisa e dela decorrente. O dano, seja ele tanto associado quanto decorrente da pesquisa, pode ser de caráter imediato ou tardio, individual ou coletivo. Este trabalho tem o parecer favorável do Comitê de Ética do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará, sob o número CAAE: 54939115.0.0000.0018 (Anexo A).

#### **3.3.1. Avaliação dos riscos**

Dentre os possíveis riscos estaria a perda da confidencialidade dos dados, que foi evitada pelos pesquisadores através da nomeação dos pacientes nos protocolos por siglas de conhecimento único dos mesmos e o acesso aos protocolos restrito aos membros da equipe de pesquisa. É possível referir risco mínimo no corrente estudo, haja vista que não se realizou nenhum tipo de procedimento intervencionista ou modificador do curso biopsicossocial espontâneo dos pacientes em avaliação.

#### **3.3.2. Avaliação dos benefícios**

Quanto aos benefícios, vale citar a contribuição com a literatura nacional por meio do fornecimento de dados locais e incrementação à área de pesquisa científica pela ampliação do conhecimento tanto das doenças raras, como as mucopolissacaridoses. A caracterização clínica e epidemiológica desses pacientes proporcionaria ainda um melhor e mais precoce reconhecimento da doença e de suas repercussões clínicas, podendo, desta forma, ser identificado pelos diversos profissionais da saúde e encaminhado de imediato aos centros especializados para manejo adequado.

### **3.4. Aplicação de protocolo**

O instrumento de pesquisa utilizado foi o protocolo de pesquisa (Apêndice A), elaborado pelos autores, contendo dados sobre gênero, idade, naturalidade, peso, estatura, escolaridade, tipo de MPS, antecedentes familiares de MPSs e consanguinidade entre pais. Foram privilegiadas na anamnese as queixas otorrinolaringológicas como: hipoacusia, plenitude aural, zumbido, otalgia, hiposmia, amigdalite de repetição e outras. Utilizou-se do exame físico específico para busca de sintomas otorrinolaringológicos, a saber: alteração óssea facial, alteração dentária, macroglossia, membrana timpânica opaca, perfuração de membrana timpânica, hipertrofia de cornetos nasais, desvio septal, pólipos nasais, hipertrofia amigdaliana, alteração de palato e outros.

Foi agendada consulta otorrinolaringológica de rotina para os pacientes que se enquadravam nos critérios de inclusão; no momento do atendimento explicou-se a respeito do projeto de pesquisa e de sua significância e então solicitou-se sua participação. Após aceite voluntário e assinatura do TCLE (Apêndices B e C), sob orientação de profissional médico otorrinolaringologista, realizou-se a anamnese e o exame físico com preenchimento do protocolo de pesquisa supracitado. A seguir, os dados reunidos foram apropriadamente organizados, analisados e configurados em gráficos e quadros para exposição posterior.

### **3.5. Análise dos dados**

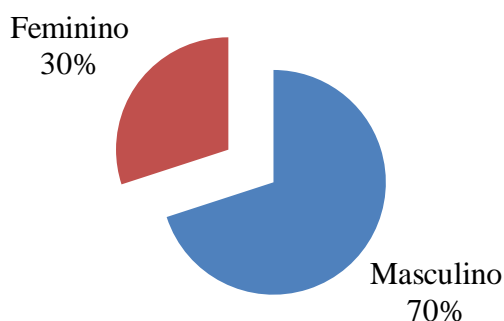
Os resultados obtidos foram tabelados por meio de recursos de informática, como o Microsoft Office Excel 2013, com objetivo de agrupar dados e elaborar gráficos, e o Microsoft Office Word 2013 para descrever as conclusões quantitativas e qualitativas adquiridas. Realizou-se uma análise estatística descritiva, sendo descritos em frequência ou porcentagens os dados nominais, bem como os ordinais, e em média, variação máxima e mínima as variáveis intervalares e de razão. Devido tratar-se de estudo de doença rara, encontrou-se escassez de casos a serem analisados; tendo um espaço amostral de 10 pacientes, não se fez necessário o uso de programas e testes estatísticos mais complexos.

A respeito do grau de escolaridade, considerou-se adequada a idade de seis anos para início do primeiro ano do ensino fundamental, assim sendo, as idades máximas para conclusão sem atraso do ensino fundamental e médio foram, respectivamente, 14 e 17 anos. Aqueles com idade acima das máximas anteriormente citadas e que ainda não haviam finalizado o grau de ensino apropriado foram classificados com atraso escolar.

#### 4. RESULTADOS

No presente estudo, foram avaliados 10 (100%) pacientes portadores de MPSs, sendo sete (70%) do gênero masculino e três (30%) do gênero feminino, com idade média de 14,6 anos, variando entre seis e 22 anos, sendo a sua maioria, sete (70%) pacientes, constituída por pacientes menores de 18 anos (Gráfico 1).

**Gráfico 1** - Distribuição percentual por gênero dos indivíduos portadores de mucopolissacaridoses em hospital referência entre Junho e Dezembro de 2016.



Fonte: Protocolo de pesquisa.

Quanto à naturalidade dos pacientes, obtiveram-se os seguintes resultados: cinco (50%) pacientes são naturais de outros estados do Brasil (Goiás e Maranhão), quatro (40%) nasceram no interior do estado do Pará (cidades de Abaetetuba, Cametá e Paragominas), sendo somente um (10%) natural da capital paraense (Quadro 1).

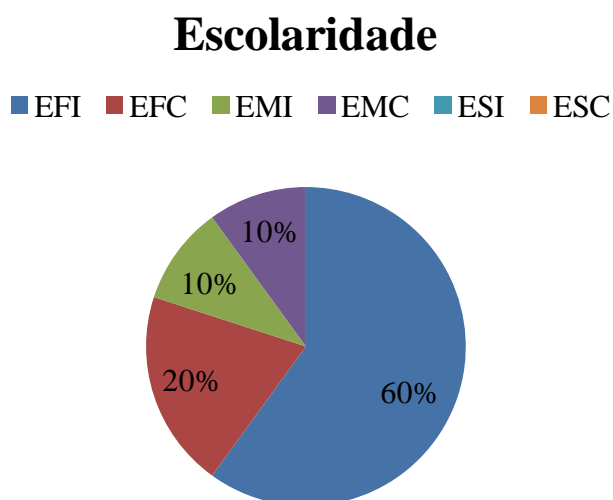
**Quadro 1** - Distribuição dos valores absolutos e percentuais relativos à naturalidade dos indivíduos com mucopolissacaridoses atendidos em hospital referência entre Junho e Dezembro de 2016.

Naturalidade	Nº de indivíduos	Percentual (%)
<b>Belém</b>	1	10
<b>Interior do estado Pará</b>	4	40
<b>Outros estados brasileiros</b>	5	50

Fonte: Protocolo de pesquisa.

A respeito do grau de escolaridade, as seguintes categorias foram incluídas na ficha protocolo de pesquisa: ensino fundamental incompleto (EFI), ensino fundamental completo (EFC), ensino médio incompleto (EMI), ensino médio completo (EMC), ensino superior incompleto (ESI) e ensino superior completo (ESC). A maior parte da amostra estudada, seis (60%) pacientes, referiu EFI como grau de escolaridade, enquanto ESI e ESC não foram observados entre os indivíduos estudados. Dentre os pacientes avaliados, seis (60%) apresentavam nível escolar compatível com a idade, enquanto que o restante, quatro (40%) portadores, demonstrava atraso escolar (Gráfico 2).

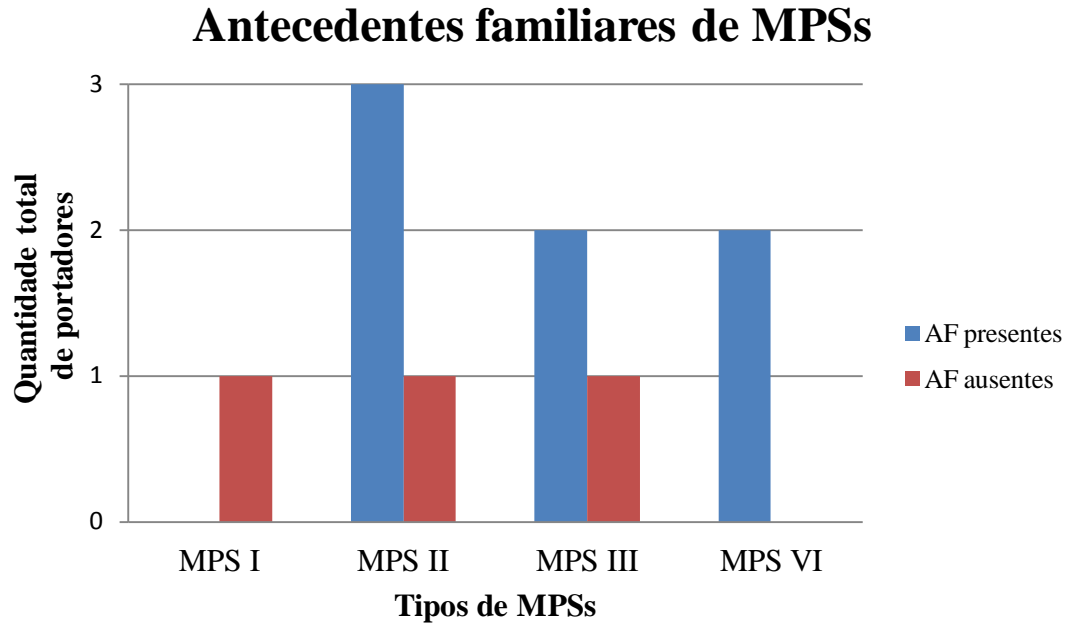
**Gráfico 2** - Divisão percentual referente ao grau de escolaridade dos pacientes avaliados em hospital referência entre Junho e Dezembro de 2016.



Fonte: Protocolo de pesquisa.

Foram encontrados antecedentes familiares (AF) de MPSs em sete (70%) casos estudados. É válido ressaltar que tais casos dividiam-se em três grupos de irmãos com o mesmo tipo de MPS em cada grupo, a seguir especificados: o primeiro constituía-se de dois irmãos, um do gênero masculino e outro do feminino, sendo ambos portadores de MPS-III A; o segundo, também em número de dois, era formado por irmãs com MPS-VI; por último, o terceiro grupo compunha-se de três irmãos do gênero masculino, onde todos portavam MPS-II (Gráfico 3).

**Gráfico 3** - Valores absolutos, referente à presença ou ausência de antecedentes familiares de mucopolissacaridoses de acordo com seus tipos em hospital referência entre Junho e Dezembro de 2016.

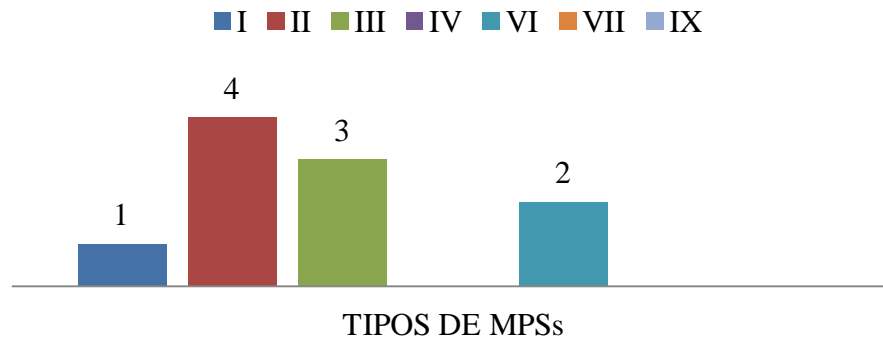


Fonte: Protocolo de pesquisa.

Quando avaliada a presença de consanguinidade entre os pais dos indivíduos estudados, observou-se apenas a frequência de uma (10%) ocorrência da mesma. Dessa forma, a grande maioria, nove (90%) pacientes, não foi caracterizada como resultante de relação consanguínea.

Dentre os tipos de MPSs verificados no espaço amostral dessa pesquisa, três dentre eles não foram encontrados, a saber: MPS-IV, MPS-VII e MPS-IX. Entre os tipos presentes, tem-se em ordem decrescente com respectivos valores absolutos e percentuais de frequência de portadores: quatro (40%) com MPS-II, três (30%) com MPS-III, sendo dois (20%) com MPS-III A e um (10%) com MPS-III B, dois (20%) com MPS-VI e um (10%) com MPS-I (Gráfico 4).

**Gráfico 4** - Tipos de mucopolissacaridoses detectados na amostra analisada em hospital referência entre Junho e Dezembro de 2016.

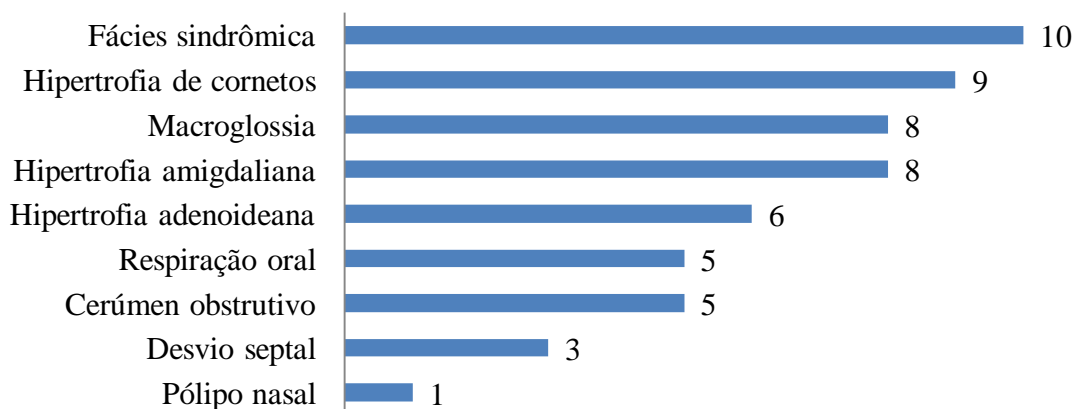


Fonte: Protocolo de pesquisa.

Na pesquisa por sinais otorrinolaringológicos obtidos nos pacientes portadores de MPSs analisados, a fácies síndrômica foi o único achado encontrado nos 10 (100%) casos estudados. Outros sinais de predomínio importante são a hipertrofia de cornetos, em nove (90%) casos, e macroglossia e hipertrofia amigdaliana, ambas observadas em oito (80%) pacientes examinados. O sinal menos frequente foi pólipos nasal, representando apenas um (10%) componente do espaço amostral. Outros sinais ainda foram observados, a saber: hipertrofia adenoideana, respiração oral, cerúmen obstrutivo e desvio septal (Gráfico 5).

**Gráfico 5** - Sinais otorrinolaringológicos e suas respectivas frequências em hospital referência entre Junho e Dezembro de 2016.

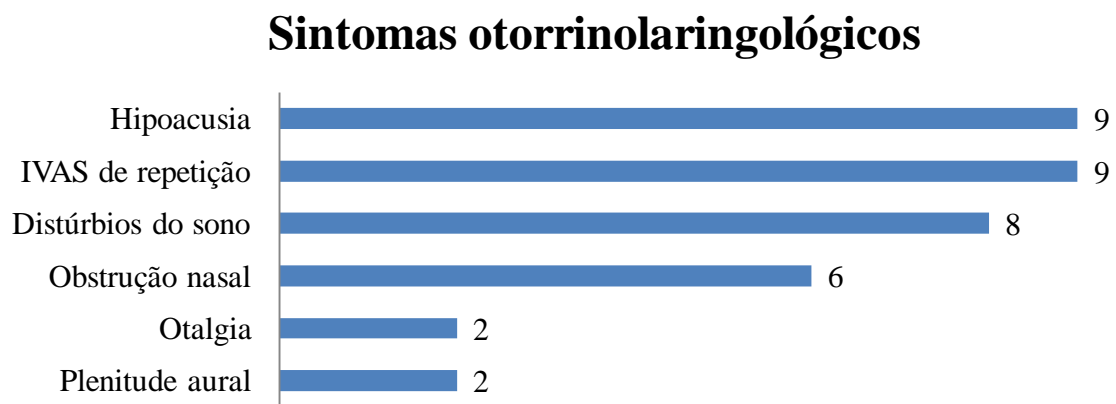
### Sinais otorrinolaringológicos



Fonte: Protocolo de pesquisa.

Tratando-se dos sintomas otorrinolaringológicos investigados no trabalho, observou-se que hipoacusia e infecções das vias aéreas superiores (IVAS) de repetição constituíram-se como os principais achados, ambos atingindo a significativa prevalência de nove (90%) pacientes. Em contrapartida, otalgia e plenitude aural foram os dados menos frequentes, correspondendo a dois (20%) casos, cada um. Além desses sintomas, distúrbios do sono e obstrução nasal também foram encontrados neste estudo (Gráfico 6).

**Gráfico 6** - Sintomas otorrinolaringológicos e frequências em hospital referência entre Junho e Dezembro de 2016.



Fonte: Protocolo de pesquisa.

A respeito das manifestações otorrinolaringológicas presentes dentre os tipos de MPSs, hipertrofia de amígdalas, respiração oral, hipoacusia, IVAS de repetição e distúrbios do sono estavam presentes em um (100%) paciente portador de MPS-I. Na MPS-II, hipoacusia, hipertrofia de cornetos e macroglossia foram encontradas em quatro (100%) pacientes. Hipertrofia de adenoide, de cornetos e de amígdalas; hipoacusia; obstrução nasal e IVAS de repetição estiveram presentes em três (100%) dos portadores de MPS-III. Nos pacientes com MPS-VI, hipertrofia de amígdalas e de cornetos, macroglossia, distúrbios do sono, IVAS de repetição, cerúmen obstrutivo, otalgia e plenitude aural foram frequentes em dois (100%) portadores. Fácies sindrômica foi encontrada nos quatro (100%) tipos de MPSs identificados (Quadro 2).

**Quadro 2** - Manifestações otorrinolaringológicas por tipo de mucopolissacaridose nos indivíduos atendidos em hospital referência entre Junho e Dezembro de 2016.

<b>Manifestações Otorrinolaringológicas</b>	<b>MPS-I</b>	<b>MPS-II</b>	<b>MPS-III</b>	<b>MPS-VI</b>
<b>Fácies sindrômica</b>	100%	100%	100%	100%
<b>Hipertrofia de cornetos</b>	0%	100%	100%	100%
<b>Hipertrofia de amígdalas</b>	100%	50%	100%	100%
<b>Hipertrofia de adenoide</b>	0%	75%	100%	0%
<b>Macroglossia</b>	0%	50%	66%	100%
<b>Respiração oral</b>	100%	50%	66%	0%
<b>Cerúmen obstrutivo</b>	0%	50%	33%	100%
<b>Desvio septal</b>	0%	50%	0%	50%
<b>Pólipo nasal</b>	0%	25%	0%	0%
<b>Hipoacusia</b>	100%	100%	100%	50%
<b>IVAS de repetição</b>	100%	75%	100%	100%
<b>Distúrbios do sono</b>	100%	75%	66%	100%
<b>Obstrução nasal</b>	0%	50%	100%	50%
<b>Otalgia</b>	0%	0%	0%	100%
<b>Plenitude aural</b>	0%	0%	0%	100%

Fonte: Protocolo de pesquisa.

## 5. DISCUSSÃO

Neste estudo, a maioria dos pacientes avaliados era do gênero masculino (70%). Esse dado é concordante com estudo realizado por Santos *et al.* (2011), que relatou a presença de 78% de portadores com esse gênero. Trabalhos realizados por Castro *et al.* (2007), Gomes *et al.* (2011) e Turra & Schwartz (2009) também concordaram com os dados desta pesquisa, os quais revelaram a presença desse gênero em cerca de 72% da amostra. Mesolella *et al.* (2013), da mesma forma que os autores já citados, também relataram frequência maior (65%) para o gênero masculino em comparação ao feminino. Em pesquisa realizada por Ferreira *et al.* (2012), ainda há relato maior da proporção encontrada para esse gênero, referindo ocorrência de 100% de indivíduos masculinos em portadores de MPS-II. Taguchi & Marone (2012) também revelaram frequência alta (90%) de indivíduos do gênero masculino em portadores de MPS-I. Em contrapartida, Bicalho *et al.* (2011) e Da Costa *et al.* (2012) relatam ocorrência de cerca de 50% de portadores do gênero masculino em seu estudo.

Dessa maneira, percebe-se que a maioria dos autores está em concordância com esta pesquisa, tendo revelado grande ocorrência de indivíduos do gênero masculino em portadores de mucopolissacaridoses, principalmente em se tratando de MPS-II. Ferreira *et al.* (2012) e Chow *et al.* (2012), relatam que a MPS-II é mais frequente no gênero masculino, sendo comumente assintomática no gênero feminino, fato esse relacionado a sua característica genética distinta das outras MPSs, a saber, ser herança genética ligada ao X. Isso posto, e sabendo que quase metade dos indivíduos dessa pesquisa são portadores de MPS-II, sendo todos do gênero masculino, é possível que a significativa ocorrência de indivíduos do gênero masculino encontrada se deva a esse fato.

Em se tratando da idade da amostra analisada, a média encontrada foi de 14,6 anos, variando entre seis e 22 anos, sendo a minoria (30%) formada por pacientes maiores de 18 anos. Valores de idade média e variação de idade, menores aos desta pesquisa foram encontrados nos seguintes estudos, quando presentes: Bicalho *et al.* (2011) encontraram média de 9,14 anos e variação de idade entre um e 20 anos; Ferreira *et al.* (2012) obtiveram somente a variação de idades, que oscilava entre cinco e 14 anos; Mesolella *et al.* (2013) obtiveram idade média de seis anos, variando de um a 16 anos as idades mínima e máxima encontradas respectivamente; Santos *et al.* (2011), encontraram idade média de 4,2 anos, variando entre um e nove anos. Já Gomes *et al.* (2011) encontraram idade média de 11 anos, tendo as idades dos portadores variado entre um e 19 anos, sendo a minoria dos pacientes (15%) maiores de 18 anos, valores esses mais próximos aos obtidos nesta pesquisa. Os dados

apresentados por Turra & Schwartz (2009) também se assemelham aos obtidos neste estudo, visto que encontraram média de idade de 11,5 anos, com variação da faixa etária entre cinco e 17,9 anos. Valores superiores foram encontrados no estudo feito por Taguchi & Marone (2012), que obtiveram idade média de 23,2 anos, com variação entre seis e 35 anos.

Ao se analisar os resultados referentes à faixa etária, variação de idade e porcentagem da amostra maior que 18 anos, percebe-se que grande parte das referências utilizadas possuem valores inferiores aos obtidos neste trabalho. Viana (2010) relata que a região Norte possui grande território, característica dispersão habitacional, e apresenta inadequado serviço de saúde no interior de seus estados, carecendo, a população dessa região, de atendimento especializado e resolutivo para doenças como as MPSs. Segundo esse autor, quando esses pacientes procuram o serviço de saúde na capital de seu estado, muitas vezes encontram-se em faixa etária elevada, na qual o início das intervenções terapêuticas pode surtir pouco ou nenhum efeito. Isso pode justificar os maiores valores para idade obtidos neste estudo em comparação à maioria das pesquisas analisadas.

Também é importante ressaltar que, apesar de maior do que grande parte do encontrado pela literatura, a idade média obtida nesta pesquisa ainda é inferior ao valor projetado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para a população brasileira para o ano de 2017, que é de 31,5 anos. Isso se deve ao fato de serem, as MPSs, doenças que apresentam baixa expectativa de vida e alta morbimortalidade, muitas vezes os indivíduos portadores não chegando à idade adulta. (MARTINS & FONSECA, 1992; VALAYANNOPOULOS & WIJBURG, 2011).

Em relação à naturalidade da amostra, esta se dividiu de forma que metade pertencia ao Nordeste e Centro-oeste brasileiros (Maranhão e Goiás), 40% havia nascido no interior do estado do Pará e somente 10% era natural da capital paraense. Ferreira *et al.* (2012), em estudo realizado no estado de Alagoas, encontrou dado semelhante, porém relacionado à procedência e não à naturalidade dos pacientes, visto que somente 14,3% de sua amostra provinha da capital Maceió/AL e os 85,7% restantes eram provenientes do interior do estado. Em estudo realizado em centro referência das MPSs, o Serviço de Genética Médica do Hospital das Clínicas de Porto Alegre (HCPA), elaborado por Turra & Schwartz (2009), constatou-se que quanto à procedência, 39,2% da amostra era da região Sul, 35,1% era do Sudeste, 18,9% do Nordeste, 4,1% do Norte e 2,7% provinham do Centro-oeste.

Tendo em vista a pequena ocorrência de pacientes naturais da capital, semelhante ao estudo realizado no Nordeste brasileiro, pode-se perceber que as MPSs ocorrem mais frequentemente longe dos grandes centros, em regiões muitas vezes carentes de infraestrutura,

educação, acesso à informação e de serviços de saúde que possuem aconselhamento genético, principalmente em se tratando das regiões Norte e Nordeste brasileiras. Nessas regiões, ainda há ocorrência de maior taxa de fecundidade em comparação à média brasileira, segundo o IBGE, fato que poderia proporcionar maior chance de nascimento de portadores de MPSs, visto que, por serem doenças genéticas, aumentam sua chance de ocorrência com a frequência de nascimentos (DIETER *et al.*, 2002).

Quanto à parcela da amostra que provinha de outros estados, o estudo realizado em Porto Alegre/RS assemelhou-se a este estudo no que se refere à alta porcentagem de pacientes provindos de fora do local da pesquisa, possivelmente pelo fato de tanto o HCPA quanto o HUBFS serem referência no estudo de doenças genéticas como as MPSs. Porém, nessa pesquisa, o contingente maior da amostra ainda era pertencente à região Sul, divergindo do que ocorreu neste trabalho, no qual metade da amostra pertencia a outras regiões. Outro dado mostrado pelo estudo no HCPA foi a ocorrência de cerca de 20% de pacientes provindos do Nordeste brasileiro, semelhante ao dado obtido nesta pesquisa. Apesar disso, apenas dois autores puderam ter seus trabalhos utilizados para a comparação desse dado, e ainda de maneira pouco satisfatória, visto que não foram encontrados em outras literaturas e quando foi encontrado, na verdade se tratava da procedência, e não do local de nascimento desses indivíduos.

A respeito da escolaridade, o estudo referiu os seguintes percentuais de grau de escolaridade na amostra: 60% para ensino fundamental incompleto (EFI), 20% para ensino fundamental completo (EFC), 10% para ensino médio incompleto (EMI) e novamente 10% para ensino médio completo (EMC). Houve escassez de estudos que abordassem tal tópico; Rio *et al.* (1998) apresentaram 20% de indivíduos com EFC, 40% de indivíduos tanto para EMI quanto para EMC; enquanto Gueudeville (2013) expôs que 25% de sua amostra detinha EFI, 50% detinha EFC e 25% detinha EMI. O consenso encontrado entre todos os estudos supracitados, incluindo o presente, é que nenhum dos portadores de MPSs analisados obteve ensino superior completo ou incompleto.

O atual estudo constatou que 100% de seus componentes apresentavam vínculo escolar, mesmo dado encontrado nos estudos de Rio *et al.* (1998) e de Gueudeville (2013). Quanto ao atraso escolar, esse foi abordado apenas por Gueudeville (2013), que o apontou em 50% da sua amostra, resultado similar ao encontrado no presente trabalho, que descreveu atraso em 40% de seus indivíduos. Tal taxa está acima da média nacional encontrada em 2010 pelo Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira (INEP), que foi de 23,6% para o ensino fundamental.

Possíveis explicações para um fraco rendimento associado a repetências, atraso e mesmo abandono escolar por esses pacientes seriam o atraso neuropsicomotor comum à síndrome, perturbações comportamentais e repercussões afetivas inerentes aos portadores de qualquer doença rara, e ainda as internações recorrentes devido sua maior susceptibilidade a diversas enfermidades e necessidade de procedimentos cirúrgicos.

A pesquisa por antecedentes familiares (AF) de MPS levantou uma prevalência de 70% de antecedentes positivos no espaço amostral estudado, o que diverge dos estudos encontrados, nos quais tais antecedentes se apresentaram em menor número: Kisa *et al.* (2017) relataram um percentual de 29%, El Falaki *et al.* (2014) apresentaram frequência de 40%, enquanto Borlot (2014) se deparou com apenas 10% de episódios. Por fim, é válido citar Vieira (2007), que optou por analisar famílias e não pacientes isolados, e referiu que entre as 22 das 97 famílias entrevistadas, 22,68%, apresentavam mais de um caso de MPS; se assim fosse a análise nos pacientes do HUBFS, então haveria 50% de famílias com recorrência de MPSs entre as estudadas.

Gökdoğan *et al.* (2016), também demonstraram uma porcentagem menor de AF de MPSs entre seus pacientes, 44,4%; porém, seu estudo converge com o presente trabalho a respeito do gênero predominante na parcela de indivíduos com presença de AF; na atual pesquisa o gênero masculino correspondeu a 71,4% dessa parcela, enquanto na pesquisa de Gökdoğan *et al.* (2016) correspondia a 100%. Também é importante contemplar o fato de que em ambos os trabalhos, a recorrência da síndrome se deu em grupos de irmãos; dentre os pacientes do HUBFS havia três grupos e dentre os de Gökdoğan *et al.* (2016) dois grupos, sendo que os irmãos portavam o mesmo tipo de MPS.

Outra correlação a ser feita, é sobre o tipo MPS-II ser aquele ao qual pertence a maior quantidade de pacientes com presença de AF no estudo corrente, correspondendo a 42,85% dos casos, sendo que os tipos MPS-III e MPS-VI detiveram 28,57% cada. Esse evento também ocorreu no estudo de Borlot (2014), no qual todos os indivíduos que possuíam antecedentes positivos eram portadores de MPS-II.

Durante a pesquisa foi aventada a hipótese de que a consanguinidade entre pais elevaria a chance de gerar um indivíduo com MPS, porém tal relação não se consolidou no estudo, pois houve apenas um caso filho de pais consanguíneos, correspondendo a 10% da amostra, além de nenhum dos três grupos de irmãos já citados anteriormente ser fruto de relação consanguínea.

Contudo, ao investigar a bibliografia, essa baixa porcentagem se demonstrou incomum, pois todos os artigos lidos apresentaram um maior índice de consanguinidade

parental entre os pacientes com MPSs. Borlot (2014) apresentou um percentual de 55% de consanguinidade em seu estudo, El Falaki *et al.* (2014) relataram em 53,3% dos casos, enquanto Kisa *et al.* (2017) encontraram tal histórico em 48% de sua amostra. Já Vieira (2007) escolheu analisar famílias com um ou mais filhos afetados pelas MPSs, relatando 21% de episódios de relação consanguínea nas famílias que participaram de suas pesquisas. Azevedo (2004), em seu estudo envolvendo apenas MPS-VI, encontrou um índice de consanguinidade parental de 32%.

Ainda que abaixo da evidenciada pela literatura, a taxa de consanguinidade no corrente estudo se revelou maior que a da população brasileira, que segundo Liascovich *et al.* (2001) é de 1,6%. Isso se explica devido as MPSs, exceto a MPS-II, serem uma herança autossômica recessiva, logo é necessário que ambos os pais sejam portadores do alelo mutado e o transfiram ao indivíduo para que esse desenvolva a síndrome. Assim sendo, casais consanguíneos, por pertencerem à mesma família, têm maiores chances dos dois carregarem consigo e transmitirem à sua prole os alelos com a mutação.

Quanto aos tipos de MPSs encontrados, o mais frequente foi o II (40%), seguido pelo III (30%), VI (20%) e, por fim, pelo tipo I (10%). O tipo III foi dividido por frequência entre seus respectivos subtipos, a saber: III A (20%) e III B (10%). Castro *et al.* (2007), em estudo realizado no estado do Pará, encontraram menor frequência de MPS-II (20%), igual frequência de MPS-VI (20%), maior frequência de MPS-I (13%) e nenhuma ocorrência relatada de MPS-III. Em Salvador/BA, Bicalho *et al.* (2011), encontraram menor frequência para o tipo II (28,5%), nenhuma ocorrência para o tipo III, e maior ocorrência para os tipos VI (57,1%) e I (14,2%). Torres *et al.* (2016), em pesquisa realizado no Rio de Janeiro/RJ, relataram que a MPS-II (33%) em seu estudo foi mais frequente em comparação à MPS-I (20,8%), MPS-IVA (16,6%) e MPS-VI (29,1%), porém, sua ocorrência ainda foi inferior ao encontrado nesta pesquisa. Já Mesolella *et al.* (2013), em estudo realizado na cidade italiana de Nápoles, obtiveram amostra formada por menor frequência de MPS-II (30%), MPS-III (20%) e MPS-VI (10%), e maior frequência de MPS-I (35%). Para Madrid, Espanha, Santos *et al.* (2011) relataram menor ocorrência de MPS-II (33%) e MPS-VI (11%), maior ocorrência de MPS-I (44%) e nenhuma ocorrência de MPS-III. Para a cidade norte-americana de Durham, Da Costa *et al.* (2012) revelaram menor frequência para MPS-II (6%) e para o subtipo III A (13%), maior ocorrência de MPS-I (81%) e nenhuma ocorrência para a MPS-VI.

Ao analisar os dados sobre a frequência das MPSs e compará-los aos da literatura estudada, percebe-se que, apesar de seus tipos e subtipos serem variáveis de acordo com a região estudada pela literatura (estado do Pará, cidade de Salvador/BA, cidade do Rio de

Janeiro/RJ e os países Itália, Espanha e EUA), em todas as referências utilizadas, incluindo estudo realizado no Pará, houve menor frequência de MPS-II se comparada à encontrada nesta pesquisa, ou seja, este trabalho teve frequência maior do que todas as literaturas analisadas, a saber: regionais, nacionais e internacionais. Para a MPS-I, todos os artigos analisados mostraram frequências maiores que a encontrada neste estudo, demonstrando baixa ocorrência deste tipo de MPS no HUBFS.

Ao se comparar os dados obtidos neste estudo com estudo anterior realizado no estado do Pará, percebe-se que os valores encontrados tanto para a MPS-VI quanto para a MPS-I, são semelhantes, demonstrando a existência de possível relação regional com a frequência desses tipos de MPSs. Nos demais estudos, os dados sobre MPS-III e VI foram distintos entre si e em comparação aos dados desta pesquisa, não sendo possível analisar de forma objetiva seu significado.

Quanto aos sinais otorrinolaringológicos avaliados, fácies sindrômica foi observada em todos os casos, hipertrofia de cornetos, em 90%, macroglossia e hipertrofia amigdaliana foram observadas em 80% e hipertrofia adenoideana em 60% dos examinados. Os sinais menos frequentemente encontrados foram pólipos nasais, observado em somente 10% do espaço amostral, e desvio septal, frequente em 30% dos portadores. Respiração oral e cerúmen obstrutivo foram encontrados em metade da amostra. Bicalho *et al.* (2011), encontraram maior frequência de respiração oral em seu estudo, presente em 76%, e de macroglossia, presente em cerca de 100% dos pacientes, e menor ocorrência de cerúmen obstrutivo, observado em 1% dos portadores à direita e em 14% à esquerda. Mesolella *et al.* (2013), relatam presença de hipertrofia adenoideana em 75% e hipertrofia amigdaliana em 85% de seus pacientes, dados mais frequentes que os desta pesquisa. Tal qual encontrado neste estudo, Drago *et al.* (1997), observaram a presença de fácies sindrômica em todos os pacientes. Santos *et al.* (2011) encontraram presença de hipertrofia adenoideana em 44,4% e de macroglossia em 11,1%, menores que o encontrado neste estudo. Diferentemente do encontrado neste estudo, Turra & Schwartz (2009) relatam presença de somente 32,9% de portadores com macroglossia, entretanto, relatam presença maior de respiração oral, encontrada em 71,6%. Taguchi & Marone (2012), encontraram menor frequência de respiração oral (40%) e de hipertrofia de cornetos (30%), e nenhuma ocorrência de hipertrofia de amígdalas.

Ao comparar os dados obtidos nesta pesquisa com a literatura disponível, percebe-se que os sinais otorrinolaringológicos presentes nos portadores de MPSs são variáveis de acordo com a amostra estudada, entretanto, são frequentes nesses pacientes. De acordo com

estudo realizado por Drago *et al.* (1997), manifestações otorrinolaringológicas foram frequentes em 100% da amostra avaliada em sua pesquisa. Mesoellella *et al.* (2013), também relatam que o acometimento otorrinolaringológico dessas doenças raras são extremamente frequentes, principalmente nas MPSs I, II e VI, tipos presentes na amostra deste estudo, e que muitas vezes correspondem às primeiras manifestações dessas doenças. Em se tratando dos sinais possíveis de serem comparados, apenas dois (pólipo nasal e desvio septal) não foram observados na literatura encontrada.

Já sobre os sintomas otorrinolaringológicos, os mais prevalentes nesse estudo foram hipoacusia e infecções das vias aéreas superiores (IVAS) de repetição, ambos presentes em 90% do espaço amostral, seguidos por distúrbios do sono, relatado 80% das vezes, e obstrução nasal, com 60% de ocorrência. Enquanto isso, otalgia e plenitude aural, os menos frequentes, acometeram 20% dos pacientes. É válido ressaltar que 100% da amostra estudada relatava sintomas otorrinolaringológicos, assim como no estudo de Wold *et al.* (2010), sendo também as IVAS de repetição e a hipoacusia as maiores queixas de seus pacientes, porém em menores frequências: 44,4% e 77,7% respectivamente; outros sintomas foram distúrbios do sono, com 22,2% de ocorrência, e obstrução nasal, com somente 11,1%.

Mesoellella *et al.* (2013) também relataram sintomatologia otorrinolaringológica em 100% de sua amostra, apresentando IVAS de repetição em todos os seus pacientes; já hipoacusia ocorreu em 75% de sua amostra e distúrbios do sono em 45%. Em contrapartida, Lin *et al.* (2014) observaram maior frequência de hipoacusia que de IVAS de repetição, ocorrendo, respectivamente, em 84,6% e 69% dos pacientes. Nakarat *et al.* (2014) observaram hipoacusia em 77,2% de seus pacientes e não estudaram outras manifestações otorrinolaringológicas relatadas nesse estudo.

Os achados do artigo de Bicalho *et al.* (2011) discordaram percentualmente dos resultados desse estudo, ele encontrou as seguintes afecções: distúrbios do sono (71%), hipoacusia (45%), IVAS de repetição (38%) e rinorreia (52%), sintoma não abordado no atual estudo. Kasapkara *et al.* (2014) também encontraram distúrbios do sono como sintomatologia de maior predominância em seus pacientes, com 94,7% de frequência; seguido por IVAS de repetição com 63,2% e obstrução nasal com 47,4%. Por fim, Taguchi & Marone (2012), em sua análise exclusivamente de portadores de MPS-I, obtiveram os seguintes resultados: distúrbios do sono (70%), obstrução nasal (40%), IVAS de repetição (40%) e rinorreia (20%).

É possível perceber que os principais sintomas levantados pelo vigente estudo, IVAS de repetição, hipoacusia e distúrbios do sono, são de fato muito frequentes na literatura;

todavia, as afecções com menor prevalência, otalgia e plenitude aural, não foram descritas em nenhum dos trabalhos investigados.

Quando feita a relação entre as manifestações otorrinolaringológicas e os tipos de MPSs abordados por este estudo, foram encontradas na MPS-I com frequência de 100%: fácies síndrômica, hipertrofia de amígdalas, respiração oral, hipoacusia, IVAS de repetição e distúrbios do sono. Dualibi *et al.* (2016), relatam os seguintes achados com frequências menores que os deste estudo: obstrução nasal (71,4%), respiração oral (71,4%), IVAS de repetição (57,1%), hipoacusia (42,8%) e hipertrofia de adenoide (57,1%). Em contrapartida, macroglossia foi encontrada por esses autores com a mesma porcentagem que a deste trabalho, a saber, 100%. Ribeiro *et al.* (2015), semelhante a esta pesquisa, relataram fácies síndrômica, distúrbios do sono e respiração oral em 100% de seus pacientes; também obtiveram macroglossia e hipertrofia de adenoide em 100%, porém, tais achados não foram encontrados neste estudo para esse tipo de MPS.

Quanto à MPS-II, este estudo encontrou fácies síndrômica, hipoacusia, hipertrofia de cornetos e macroglossia em 100% dos pacientes. Já pólipos nasais foram encontrados em apenas 25% da amostra. Ribeiro *et al.* (2015), encontraram fácies síndrômica em 100%, dado semelhante ao deste estudo, enquanto macroglossia foi observada em menor frequência (75%), já respiração oral foi observada em maior porcentagem (87,5%), haja vista que, neste estudo, este sinal foi observado em apenas 50% dos portadores com MPS-II. Gönüldas *et al.* (2014) relatam a presença de hipertrofia de amígdalas, hipertrofia de adenoide e distúrbios do sono em 100% dos pacientes. Esses dados diferem do observado nesta pesquisa, a qual encontrou menor frequência para todas as manifestações supracitadas, a saber: hipertrofia de amígdalas em 50%, hipertrofia de adenoide e distúrbios do sono em 75% dos portadores desse tipo de MPS.

Nesta pesquisa, fácies síndrômica, hipertrofia de adenoide, hipertrofia de cornetos, hipertrofia de amígdalas, hipoacusia, obstrução nasal e IVAS de repetição estiveram presentes em 100% dos portadores de MPS-III. Semelhante a este estudo, Gökdoğan *et al.* (2016) também relatou a frequência de 100% desses portadores com hipoacusia. Ribeiro *et al.* (2015) relataram 100% de portadores com fácies síndrômica e 66% com respiração oral para esse tipo de MPS, ambos dados concordantes aos desta pesquisa; e 33% com macroglossia, o que corresponde à metade do achado por este estudo, que foi de 66%. Gönüldas *et al.* (2014) referem a presença de hipertrofia de amígdalas em 100% dos pacientes avaliados, semelhante ao encontrado neste estudo, e hipertrofia de adenoide em 95,6%, similar ao obtido neste estudo.

Nos pacientes com MPS-VI, fácies sindrômica, hipertrofia de amígdalas e de cornetos, macroglossia, distúrbios do sono, IVAS de repetição, cerúmen obstrutivo, otalgia e plenitude aural foram frequentes em 100% dos seus portadores. Os portadores desse tipo de MPS foram os únicos a apresentar otalgia e plenitude aural. Gönüldas *et al.* (2014) observaram 100% de ocorrência de hipertrofia de amígdalas e de adenoide em seu estudo, semelhante ao encontrado nesta pesquisa. Ribeiro *et al.* (2015) relataram a presença de 100% de fácies sindrômica, concordante com o obtido neste estudo, e 66% de macroglossia e de respiração oral, ambos dados divergentes dos encontrados nesta pesquisa, a qual obteve maior frequência de macroglossia (100%) e nenhuma ocorrência de respiração oral nesse tipo de MPS. Gökdoğan *et al.* (2016), obteve maior porcentagem de hipoacusia em seu estudo (100%) que o encontrado nesta pesquisa, que foi de 50%.

Em estudo análogo realizado em Salvador/BA por Bicalho *et al.* (2011), foram obtidos os seguintes dados otorrinolaringológicos por tipos de MPSs: MPS-I, obstrução nasal (66%), distúrbios do sono (66%), respiração oral (100%) e hipoacusia (33%); MPS-II, obstrução nasal (66%), distúrbios do sono (100%), respiração oral (66%), IVAS de repetição (50%) e hipoacusia (80%); MPS-VI, obstrução nasal (66%), respiração oral (75%), IVAS de repetição (41%), hipoacusia (50%) e cerúmen obstrutivo (17%). A MPS-III não esteve inclusa no estudo desses autores.

Ao se confrontar os dados de Bicalho *et al.* (2011) com os desta pesquisa, percebe-se que para a MPS-I, respiração oral foi o único dado concordante entre eles. Para a MPS-II, IVAS de repetição e hipoacusia apresentaram-se mais frequentes nesta pesquisa, enquanto obstrução nasal, distúrbios do sono e respiração oral foram observados em menor número. Já para a MPS-VI os dados foram variáveis entre os autores: obstrução nasal e respiração oral foram menos frequentes, enquanto IVAS de repetição e cerúmen obstrutivo apresentaram-se em maior número neste estudo em comparação ao estudo de Bicalho *et al.* (2011). Por fim, hipoacusia se mostrou com igual ocorrência para a MPS-VI em ambos os estudos.

## 6. CONCLUSÃO

Esta pesquisa concluiu que os portadores de mucopolissacaridoses atendidos na unidade de Otorrinolaringologia do HUBFS são predominantemente do sexo masculino, têm idade média de 14,6 anos, sendo a maioria natural de outros estados brasileiros e possuindo ensino fundamental incompleto como grau de escolaridade. A maior parte dos pacientes possui pelo menos um familiar também portador da síndrome. Apesar disso, somente um indivíduo estudado era filho de pais consanguíneos.

Na avaliação otorrinolaringológica, os sinais mais frequentemente encontrados foram: fácies síndrômica, hipertrofia de cornetos, macroglossia e hipertrofia amigdaliana. Já os sintomas mais comumente observados, foram: hipoacusia, IVAS de repetição e distúrbios do sono. A presença de pólipos nasal e otalgia foram, respectivamente, o sinal e o sintoma de menor significância.

A MPS-II foi o tipo mais frequente e na análise das manifestações otorrinolaringológicas por tipo de MPS, encontrou-se fácies síndrômica, hipertrofia de amígdalas, hipoacusia, IVAS de repetição e distúrbios do sono em todos eles; a MPS-II mostrou-se como o tipo de maior ocorrência de acometimentos otorrinolaringológicos, enquanto a MPS-I foi a de menor frequência para os mesmos; sintomas como otalgia e plenitude aural estiveram presentes somente na MPS-IV.

Por fim, conclui-se que as manifestações otorrinolaringológicas são amplamente observadas nos portadores de MPSs, muitas vezes sendo o primeiro sinal da doença, daí a importância do otorrinolaringologista, principalmente aquele que cuida da faixa etária pediátrica, pois esses pacientes são encaminhados com frequência por essas afecções, cabendo ao profissional relacionar tais acometimentos com outros sinais e sintomas das MPSs, podendo realizar um diagnóstico precoce da síndrome, interferindo satisfatoriamente no prognóstico dos portadores.

## REFERÊNCIAS

- ALBERTS, B. **Biologia Molecular da Célula**. 5.ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. p.779, 785.
- AZEVEDO, A.C.M.M. **Estudo clínico e bioquímico de 28 pacientes com mucopolissacaridose tipo VI**. Porto Alegre, 2004. 104f. Dissertação (Mestrado em Pediatria) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2004.
- BICALHO, C.G.; REZENDE, M.M.; NOGUEIRA, A.M.C.M.; PAULON, R.M.C.; ACOSTA, A.X. A importância da avaliação otorrinolaringológica de pacientes com mucopolissacaridose. **Arq. Int. Otorrinolaringol. / Intl. Arch. Otorhinolaryngol.**, v.15, n.3, p. 290-294, jul./ago./set. 2011.
- BORLOT, F. **Avaliação neurológica e de neuroimagem em pacientes com mucopolissacaridoses**. São Paulo, 2014. 144f. Dissertação (Mestrado em Pediatria) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.
- BOY, R.; SCHRAMM, F.R. Bioética da proteção e tratamento de doenças genéticas raras no Brasil: o caso das doenças de depósito lisossomal. **Cad. Saúde Pública**, v.25, n.6, p.1276-1284, jun, 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. **Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde - SUS** / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. Brasília: MS, 2014. p. 6.
- BRUNONI, D.; PEREZ, A.B.A. **Genética Médica** - Série guias de medicina ambulatorial e hospitalar. 1.ed. Barueri: Manole, 2013. p. 667, 671.
- CASTRO, N.S.S. DE; BENTES, E.S.; SOUZA I.C.N. DE; GIUGLIANI, R.; SILVA, L.C.S. DA. Estimativa do perfil epidemiológico das mucopolissacaridoses no Estado do Pará/

Epidemiological profile of mucopolysaccharidoses in the Para State, Brazil. **Pediatr. Mod.**, v.43, n.1, p. 23-28, jan-fev. 2007.

CHAVES, A.G.; TAVARES, K.B.; VAL, J.R.; MATSUYAMA, C.; RISKALLA, P.E. Síndrome de Morquio: relato de caso e revisão da literatura. **Rev Bras Otorrinolaringol.** v.69, n.2, p. 267-71, mar./abr. 2003.

CHOW, Z.; JONES, G.; COATES, H. Manifestações Otorrinolaringológicas das Mucopolissacaridoses. **X Manual de Otorrinolaringologia Pediátrica.** Disponível em <[http://www.iapo.org.br/manuals/x\\_manual\\_iapo\\_pt\\_21.pdf](http://www.iapo.org.br/manuals/x_manual_iapo_pt_21.pdf)>. Acesso em: 25 jun 2017.

CIMAZ, R.; LA TORRE, F. Mucopolysaccharidoses. **Curr Rheumatol Rep.**, v.16, n.1, p. 389, jan. 2014.

CINGI, C.; MULUK, N.B.; HANC, D. FIAHIN, E.; ACAR, M. Otolaryngological findings in mucopolysaccharidosis. **J. Med. Updates.**, v.4, n.3, p.122-129, nov. 2014.

DA COSTA, V.; O'GRADY, G.; JACKSON, L.; KAYLIE, D.; RAYNOR, E. Improvements in Sensorineural Hearing Loss After Cord Blood Transplant in Patients With Mucopolysaccharidosis. **Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v.138, n.11, p.1071-1076, nov. 2012.

DE KREMER, R.D.; GIVOGRE, I.; ARGARANA, C.E.; HLIBA, E.; CONCI, R.; BOLDINI, C.D.; CAPRA, A.P. Mucopolysaccharidosis type VII (beta-glucuronidase deficiency): a chronic variant with an oligosymptomatic severe eskeletal dysplasia. **Am. J. Med. Genet.**, v. 44, n.2, p. 145-52, sep. 1992.

DIETER, T. *et al.* **Introdução às Mucopolissacaridoses.** 1.ed. Porto Alegre: distribuição gratuita, 2002. p.1-20.

DI NATALE, P. San Filippo B disease: a re-examination of a sibship after 12 years. **J. Inherit. Metab. Dis.**, v.14, n.1, p.23-8, 1991.

DRAGO, H.; ESTEVÃO, H.; CANHA, J.; MIRANDA, C.; SANTOS, H.; DIOGO, L. Mucopolissacaridose — Experiência do Hospital Pediátrico de Coimbra. **Acta Pediatr. Port.**, v.28, n.4, p.343-47, 1997.

DUALIBI, A.P.F.F.; MARTINS, A.M.; MOREIRA, G.A.; DE AZEVEDO, M.A.; FUJITA, R.R.; PIGNATARIA, S.S.N. The impact of laronidase treatment in otolaryngological manifestations of patients with mucopolysaccharidosis. **Braz. J. Otorhinolaryngol.**, v.82, n.5, p. 522-528, sep.-oct. 2016.

EL FALAKI, M.M.; GIRGIS M.Y.; ALI, A.A.; ELMONEM, M.A.; ISMAIL H.M. Assessment of respiratory involvement in children with mucopolysaccharidosis using pulmonary function tests. **The Egyptian Journal of Medical Human Genetics.**, v.15, p. 79-85, jan. 2014.

FEDERHEN, A.; BURIN, M.; LEISTNER-SEGAL, S.; MATTE, U.; TIRELLI, K.; FACCHIN, A.; PASQUALIM, G.; BENDER, F.; RAFAELLI, C.; GIUGLIANI, R. **Minimal estimated incidence of MPS I, II, IV-A and VI in Brazil and comparison to the rest of the world.** In: R. Giugliani (Ed.), INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON MPS AND RELATED DISEASES, 14., 2016. Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening. Book of Abstracts. Germany: BONN, 2016, p. 1-82.

FERREIRA, A.C.R.G.; DE OLIVEIRA, A.C.; VEIGA, L.L.P.; SANTANA, L.D.; BARBOSA, P.B.; GUEDES, Z.C.F. Interferência da disfagia orofaríngea no consumo alimentar de indivíduos com mucopolissacaridose II. **Rev. CEFAC.**, v. 14, n. 6, p. 1184-1196, nov.-dez. 2012.

GIRALDO, L.M.; RODRIGUEZ, A.E.; SOTO, J.S.; GÓMEZ, A.S. **Clinical Characterization of Morquio Syndrome Patients and Southwestern Región on Colombia.** In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON MPS AND RELATED DISEASES, 14., 2016. Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening. Book of Abstracts. Germany: BONN, 2016.

GIUGLIANI, R. *et al.* Terapia de reposição enzimática para as mucopolissacaridoses I, II e VI: recomendações de um grupo de especialistas brasileiro. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 56, n. 3, p. 257-277, 2010.

GÖKDOĞAN, Ç.; ALTINYAY, S.; GÖKDOĞAN, O.; TUTARC, H.; GÜNDÜZ, B.; OKUR, I.; TÜMER, L.; KEMALOĞLU, W.K. Audiologic evaluations of children with mucopolysaccharidosis. **Braz. J. Otorhinolaryngol.**, v. 82, n. 3, p. 281-284, may.-jun. 2016.

GOMES, A.B.; PEREIRA, R.G.; VASSOLER, T.M.F.; ALCANTARA, L.J.L.; ZIMMERMANN, E.; SANTOS, M.L.S.F. Avaliação audiológica de pacientes com mucopolissacaridose em um hospital pediátrico. **Arq. Int. Otorrinolaringol. / Intl. Arch. Otorhinolaryngol.**, v.15, n.2, p. 203-207, Abr/Mai/Jun. 2011.

GÖNÜLDAS, B.; YILMAZ, T.; SIVRI, H.S; GUCER, K.S.; KILINÇ, K.; GENÇ, G.A.; KILIC, M.; COSKUN, T. Mucopolysaccharidosis: Otolaryngologic findings, obstructive sleep apnea and accumulation of glucosaminoglycans in lymphatic tissue of the upper airway. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.**, v. 78, n.6, p. 944-949, jun. 2014.

GUEUDEVILLE, R.S. **O papel da classe hospitalar na atenção terapêutica de alunos-pacientes com doença crônica progressiva: o caso da mucopolissacaridose.** Salvador, 2013. 131f. Dissertação (Mestrado em Educação) - Faculdade de Educação, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2013.

GUILLEN-NAVARRO, E.; DOMINGO-JIMENEZ, M.R.; ALCALDE-MARTIN, C.; CANCHO-CANDELA, R.; COUCE, M.L.; GALAN-GOMEZ, E.; ALONSO-LUENGO, O. Clinical manifestations in female carriers of mucopolysaccharidosis type II: a Spanish cross-sectional study. **Orphanet J. Rare Dis.**, v.8, n. 92, jun. 2013.

HARMATZ, P.; WANG, R.; WHITLEY, C.; BAUER, M.; CHESLER, S.; AGARWAL, S.; SONG, W.; HALLER, C; KAKKIS, E. **A Novel, Randomized, Placebo-Controlled, Blind-Start, Single-Crossover Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of UX003 (rhGUS) Enzyme Replacement Therapy in Patients With MPS VII.** In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON MPS AND RELATED DISEASES, 14., 2016.

Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening. Book of Abstracts. Germany: BONN, 2016.

HERNÁNDEZ, J. Compromiso respiratorio en mucopolisacaridosis. **Neumol. Pediatr.**, v. 8, n. 1, p. 27-33, 2013.

HOBOLTH, N.; PEDERSEN, C. Six cases of a mild form of Hunter Syndrome in five generations. Three affected males with progeny. **Clin. Genet.**, v. 121, n. 20, 1978.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Aspectos Demográficos - Informações Gerais: taxa de fecundidade.** Disponível em <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/indicadoresminimos/tabela1.shtm>>. Acesso em: 19 jul 2017.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Diretoria de Pesquisas. Departamento de População e Indicadores Sociais. Divisão de Estudos e Análises da Dinâmica Demográfica. **Projeção preliminar da população brasileira para MPS-VII de 2050 (revisão 2000).** Disponível em <[http://downloads.ibge.gov.br/downloads\\_estatisticas.htm?caminho=Projecao\\_da\\_Populacao/Revisao\\_2000\\_Projecoes\\_1980\\_2050/](http://downloads.ibge.gov.br/downloads_estatisticas.htm?caminho=Projecao_da_Populacao/Revisao_2000_Projecoes_1980_2050/)>. Acesso em: 18 jul 2017.

KARIYA, S.; SCHACHERN, P.A.; NISHIZAKI, K.; PAPARELLA, M.M.; CUREOGLU, S. Inner ear changes in mucopolysaccharidosis type I/Hurler syndrome. **Otol. Neurotol.**, v. 33, n.8, p. 1323-1327, oct. 2012.

KASAPKARA, Ç.S.; TÜMER, L.; ASLAN, A.T.; HASANOĞLU, A.; EZGÜ, F.S.; KÜÇÜKÇONGAR, A.; TUNCA, Z.; KÖKTÜRK, O. Home sleep study characteristics in patients with mucopolysaccharidosis. **Sleep Breath.**, v. 18, n.1, p. 143-149, mar. 2014.

KHAN, S.A.; PERACHA, H.; BALLHAUSEN, D.; WIESBAUER, A.; ROHRBACH, M.; GAUTSCHI, M.; MASONA, R.W.; GIUGLIANI, R.; SUZUKI, Y.; ORII, K.E.; ORII, T.; TOMATSUA, S. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. **Molecular Genetics and Metabolism.**, v. 121, n.3, p. 227-240, jul. 2017.

KISA, P.T.; KÖSE, E.; ATEŞOĞLU, M.; ARSLAN, N. Evaluation of Demographic and Clinical Characteristics of Patients with Mucopolysaccharidosis. **J. Pediatr. Res.**, v. 4, n. 2, p. 59-62, jun. 2017.

LEHMAN, T.J.A.; MILLER, N.; NORQUIST, B.; UNDERHILL, L.; KEUTZER, J. Diagnosis of the mucopolysaccharidoses. **Rheumatology**, v. 50, n.5, p. 41-48, dec. 2011.

LIN, H.Y.; CHUANG, C.K.; LEE, K.S.; LIN, S.P. Awareness of Mucopolysaccharidosis in an Otorhinolaryngologic Clinic. **Pediatr Neonatol.**, v. 58, n. 2, p. 198-199, abr. 2017.

LIN, H.Y.; SHIH, S.; CHUANG, C.K.; LEE, K.S.; CHEN, M.; LIN, H.; CHIN CHIU, P.; NIU, D.; LIN, S.P. Assessment of hearing loss by pure-tone audiometry in patients with mucopolysaccharidoses. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 111, n.4, p. 533-538, apr. 2014.

LOWRY, R.B.; APPLGARTH, D.A.; TOONE, J.R.; MACDONALD, E.; THUNEM, N.Y. An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia [Letter]. **Hum Genet.**, v. 85, n.3, p. 389-90, aug. 1990.

MAHON, L.V.; LOMAX, M.; GRANT, S. Assessment of sleep in children with mucopolysaccharidosis type III. **PLoS One.**, v. 9, n. 2, feb. 2014.

MAROTEAUX, P.; LEVEQUE, B.; MARRIE, J.; LAMY, M. Une nouvelle dysostose avec élimination urinaire de chondroïtine-sulfate B. **Presse Med.**, v. 71, n.1, p.1849-52, sep. 1963.

MARTINS, M.I.; FONSECA, M.H. Repercussões psico-sociais na criança com mucopolissacaridose. **Acta Médica Portuguesa.**, v.5, p 329-234, jan. 1992.

MESOLELLA, M.; CIMMINO, M.; CANTONE, E.; MARINO, A.; COZZOLINO, M.; DELLA CASA, R.; PARENTI, G.; IENGO, M. Management of otolaryngological manifestations in mucopolysaccharidoses: our experience. **Acta Otorhinolaryngol Ital.**, v.33, n.4, p. 267-272, aug. 2013.

MUENZER, J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. **The Journal of Pediatrics.**, v. 144, n.5, p. 27-34, may. 2004.

MUSTACCHI, Z. PERES, S. **Genética baseada em evidências: síndromes e heranças.** São Paulo: CID, 2000. p. 446-456.

NAKARAT, T.; LÄSSIG, A.K.; LAMPE, C.; KEILMANN, A. Alterations in speech and voice in patients with mucopolysaccharidoses. **Logopedics Phoniatrics Vocology.**, v. 39, n.1, p. 30-37, apr. 2014.

NATOWICZ, M.R.; SHORT, M.P.; WANG, Y.; DICKERSIM, G.R.; GEBHARDT, M.C.; ROSENTHAL, D.I.; SIMS, K.B. Clinical and biochemical manifestations of hyaluronidase deficiency. **N Engl J Med.** v. 335, p. 1029, 1996.

NELSON, J. Incidence of mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. **Hum Genet.** v. 101, p. 355, 1997.

NEUFELD, E.F.; MUENZER J. **The mucopolysaccharidosis.** The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill Co, 2001. p.3421-3452.

PINTO, L.L.C. **Um estudo sobre a história natural da mucopolissacaridose tipo II (Síndrome de Hunter) em pacientes brasileiros.** Porto Alegre, 2005. 125f. Dissertação (Mestrado em Biociências) - Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2005.

PORTUGAL. Ministério da Saúde. Direcção Geral da Saúde. Grupo de Trabalho sobre Doenças Raras. **Programa Nacional Para Doenças Raras (PNDR).** Portugal: MS, 2008.

**REDE MPS Brasil.** Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/redempsbrasil/>>. Acesso em: 25 abr. 2015.

RIBEIRO, E.M.; FONTELES, C.S.R.; FREITAS, A.B.; ALVES, K.S.S.; MONTEIRO, A.J.; DA SILVA, C.A.B. A Clinical Multicenter Study of Orofacial Features in 26 Brazilian

Patients With Different Types of Mucopolysaccharidosis. **The Cleft Palate-Craniofacial Journal**, v. 52, n. 3, p. 352-358, may 2015.

RIO, C.; MACHADO, R.S.; PINHEIRO, C.; EUSÉBIO, F.; TASSO, T.; SALGUEIRO, E.; CABRAL, A. Perfil Físico e Psicológico de Adolescentes e Adultos com Mucopolissacaridose sem Atraso Mental. **Acta Pediatr. Port.**, v. 29, n. 6, p. 557-561, nov. 1998.

SANTOS, S.; LÓPEZ L.; GONZÁLEZ, L.; DOMÍNGUEZ, M.J. Hearing Loss and Airway Problems in Children With Mucopolysaccharidoses. **Acta Otorrinolaringol. Esp.**, v. 62, n. 6, p. 411-417, nov.-dec. 2011.

SCARPA, M.; ALMÁSSY, Z.; BECK, M.; BODAMER, O.; BRUCE, I.A.; DE MEIRLEIR, L.; GUFFON, N.; GUILLÉN-NAVARRO, E.; HENSMAN, P.; JONES, S.; KAMIN, W.; KAMPMANN, C.; LAMPE, C.; LAVERY, C.A.; TELES, E.L.; LINK, B.; LUND, A.M.; MALM, G.; PITZ, S.; ROTHERA, M.; STEWART, C.; TYLKI-SZYMAŃSKA, A.; PLOEG, A.V.D.; WALKER, R.; ZEMAN, J.; WRAITH, J.E. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 72, n. 6, p. 1-18, nov. 2011.

SCHAAP, T.; BACH, G. Incidence of mucopolysaccharidoses in Israel: Is Hunter disease a “Jewish disease”? **Hum Genet**. v. 56, n.2, p. 221-223, dec. 1980.

SCHWARTZ, I.V.D.; MATTE, U.S.; ARTIGALAS, O.; BROILLO, F.; BURIN, G.M.; GIUGLIANI, R. **MPS no Brasil: Estudos clínicos e Dados Epidemiológicos**, 2002 Disponível em: < <http://www.hcpa.ufrgs.br/genetica>, [genetica@hcpa.ufrgs.br](mailto:genetica@hcpa.ufrgs.br)>. Acesso em: 22 jul 2015.

SIMMONS, M.A. *et al.* Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 69, n.5, p. 589-595, may. 2005.

SUAREZ-GUERRERO, J.L.; HIGUERA, P.J.I.G.; FLÓREZ, J.S.A.; CONTRERAS-GARCÍA, G.A. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. **Rev Chil Pediatr.**, v. 87, n. 4, p. 295-304, jul.-aug. 2016.

TAGUCHI, B.B.; MARONE, S.A.M. **Mucopolissacaridose. Avaliação qualitativa e volumétrica das tonsilas palatinas e faríngeas pré e pós terapia de reposição enzimática.** In: ENCONTRO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 17. ENCONTRO DE INICIAÇÃO EM DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO E INOVAÇÃO, 2., 2012, Campinas. Anais. Campinas: 2012.

TOLAR, J.; ORCHARD, P.J. Alpha-L-iduronidase therapy for mucopolysaccharidosis type I. **Biologics.**, v. 4, n. 2, p. 743-751, dec. 2008.

TOMATSU, S.; AVERILL, L.; THEROUX, M. **Obstructive Airway in Morquio A Syndrome, the Past, the Present and the Future.** INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON MPS AND RELATED DISEASES, 14., 2016. Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening. Book of Abstracts. Germany: BONN, 2016.

TOMATSU, S.; THEROUX, M.; MACKENZIE, W.; GOFF, C. **Morquio Syndrome Type A Airway and Anesthetic Considerations.** INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON MPS AND RELATED DISEASES, 14., 2016. Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening. Book of Abstracts. Germany: BONN, 2016.

TORRES, D. A.; VALENTE, M.P.M; DE MELLO, P.P.; BARTH, A.L.; HOROVITZ, D.D.G. **The Otorhinolaryngologist and the Early Diagnosis of Mucopolysaccharidosis.** INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON MPS AND RELATED DISEASES, 14., 2016. Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening. Book of Abstracts. Germany: BONN, 2016.

TURRA, G.S.; SCHWARTZ, I.V.D. Avaliação da motricidade orofacial em pacientes com mucopolissacaridose: um estudo transversal. **Jornal de Pediatria.**, v. 85, n. 3, jun. 2009.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO. **Mucopolissacaridoses: Manual de orientações.** In: MARTINS, A.M *et al.*. São Paulo, 2002.

VALAYANNOPOULOS, V.; WIJBURG, F.A. Therapy for the mucopolysaccharidoses. **Rheumatology**, v. 50, n.5, p.49-59, dec. 2011.

VALSTAR, M.J.; RUIJTER, G.J.; VAN DIGGELEN, O.P.; POORTHUIS, B.J.; WIJBURG, F.A. Sanfilippo syndrome: a mini-review. **J. Inherit. Metab. Dis.**, v. 31, n.2, p. 240-252, apr. 2008.

VAN DE KAMP, J.J.P. **The Sanfillipo syndrome: a clinical and genetical study of 75 patients in the Netherlands**. Leiden, 1979. Tese (Doutorado), 1979.

VIANA, G.M. **Investigação Molecular E Perfil Bioquímico De Pacientes Com Mucopolissacaridoses**. Belém, 2010. 95f. Dissertação (Mestrado em Neurociências e Biologia) - Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Belém, 2010.

VIEIRA, T.A. **História natural das mucopolissacaridoses: uma investigação da trajetória dos pacientes desde o nascimento até o diagnóstico**. Porto Alegre, 2007. 104f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2007.

VOGEL, F. **Genética Humana: Problemas e Abordagens**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p. 223-225.

WIJBURG, F.; WEGRZYN, G.; BURTON, B.; TYLKI-SZYMANSKA, A. Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) and misdiagnosis of idiopathic developmental delay, attention deficit/hyperactivity disorder or autism spectrum disorder. **Acta Paediatr.**, v. 102, n.5, p. 462-470, may. 2013.

WOLD S.M.; DERKAY, C.S.; DARROW, D.H.; PROUD, V. Role of the pediatric otolaryngologist in diagnosis and management of children with mucopolysaccharidoses. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 74, n.1, p. 27-31, jan. 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Update on 2004 Background Paper, BP 6.19 Rare Diseases. Priority Medicines for Europe and the World "A Public Health Approach to Innovation"**. In: DE VRUEH, R.; BAEKELANDT , E.R.F.; DE HAAN, J.M.H. 2013.

YOUNG, I.D.; HARPER, P.S. Incidence on Hunter's syndrome. **Hum. Genet.**, v. 60, n.4, p. 391, 1982.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A - PROTOCOLO DE PESQUISA

Nome (abreviação): \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Gênero: \_\_\_\_\_

Naturalidade: \_\_\_\_\_

Antecedentes familiares de MPS: ( ) SIM ( ) NÃO

Consanguinidade entre os pais: ( ) SIM ( ) NÃO

MPS subtipo: \_\_\_\_\_

➤ ESCOLARIDADE: ( ) Não Estuda

( ) Ensino Fundamental Completo

( ) Ensino Fundamental Incompleto

( ) Ensino Médio Completo

( ) Ensino Médio Incompleto

( ) Ensino Superior Completo

( ) Ensino Superior Incompleto

➤ QUEIXAS GERAIS:

---



---



---

➤ EXAME FÍSICO GERAL:

---



---



---

➤ ALTERAÇÕES OTORRINOLARINGOLÓGICAS

**Sintomas:** *Hipoacusia:* ( ) SIM ( ) NÃO

*Plenitude aural:* ( ) SIM ( ) NÃO

*Zumbido:* ( ) SIM ( ) NÃO

*Otalgia:* ( ) SIM ( ) NÃO

*Hiposmia:* ( ) SIM ( ) NÃO

*Amigdalite de repetição:* ( ) SIM ( ) NÃO

*Outros?* \_\_\_\_\_

**Sinais:** *Alteração óssea facial:* ( ) SIM ( ) NÃO

*Alteração dentária:* ( ) SIM ( ) NÃO

*Outros?* \_\_\_\_\_

➤ **OTOSCOPIA:** *Normal:* ( ) SIM ( ) NÃO

*Membranas timpânicas opacas:* ( ) SIM ( ) NÃO

*Perfuração de membranas timpânicas:* ( ) SIM ( ) NÃO

*Outros?* \_\_\_\_\_

➤ **RINOSCOPIA:** *Normal:* ( ) SIM ( ) NÃO

*Hipertrofia de cornetos:* ( ) SIM ( ) NÃO

*Desvio septal:* ( ) SIM ( ) NÃO

*Pólipos:* ( ) SIM ( ) NÃO

*Outros?* \_\_\_\_\_

➤ **OROSCOPIA:** *Normal:* ( ) SIM ( ) NÃO

*Hipertrofia amigdaliana:* ( ) SIM ( ) NÃO;

*Alteração de palato:* ( ) SIM ( ) NÃO; *Qual:* \_\_\_\_\_

*Macroglossia:* ( ) SIM ( ) NÃO

*Outros?* \_\_\_\_\_

## **APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA ADULTOS**

(Baseado na Resolução nº196 de 10/10/1996 do Conselho Nacional de Saúde e segundo Resolução 466 de 12/12/2012)

O Sr. (a) está sendo convidado (a) a participar da pesquisa **“Mucopolissacaridose: estudo multicêntrico em um Hospital de Referência no Norte do Brasil.”** Realizada pelos discentes Andréa Rodrigues de Sousa (avenida visconde de inhauma, 1370, ap 1206, Tel:3277-4821), Lilian Carol Gondim Rizzioli (Av. Pedro Miranda,139, Pedreira. Tel: 981829544), Mayara Raussa da Silva Oliveira (Tv. Do Chaco, 1070. Tel: 981392344), Renata Bezerra Ferraz (Rua Cônego Jerônimo Pimentel, Nº 900. Tel: 992404253) sob orientação do Profº. Dr. Francisco Xavier Palheta Neto (Av. Conselheiro Furtado, 2391 Sala 1- Cremacao-66040100, (91) 3249- 7161), CRM: 6060.

O participante da pesquisa fica ciente:

**I)** Esta pesquisa tem como objetivo caracterizar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com mucopolissacaridose atendidos no setor de otorrinolaringologia do HUBFS, identificando-os quanto às informações de idade, gênero, tipo de MPS e colhendo informações relativas às manifestações otorrinolaringológicas das MPSs. A pesquisa será realizada nos serviços de Otorrinolaringologia e de Crescimento e Desenvolvimento Infantil do HUBFS, sendo feita mediante realização de consulta e exames complementares nos pacientes com diagnóstico mucopolissacaridose. Posteriormente, os dados serão reunidos em um banco de dados eletrônico.

**II)** O participante ou voluntário da pesquisa não é obrigado a responder as perguntas contidas no instrumento de coleta dos dados pesquisa;

**III)** A participação neste projeto não irá submeter você a nenhum tipo de tratamento bem como não causará a você nenhum gasto com relação aos procedimentos médico-clínico-terapêuticos efetuados com o estudo.

**IV)** O participante ou voluntário da pesquisa tem a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração neste estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação, sem penalização nenhuma e sem prejuízo a sua saúde ou bem estar físico;

**V)** O participante ou voluntário não receberá remuneração e nenhum tipo de recompensa nesta pesquisa, sendo sua participação voluntária;

**VI)** O participante da pesquisa contribuirá para acrescentar à literatura dados referentes ao perfil epidemiológico, manifestações clínicas e formas de prevenção das MPSs.

**VII)** Pode existir baixo risco de perda da confidencialidade dos dados.

**VIII)** As perdas de confidencialidade deverão ser evitadas pelos pesquisadores através da nomeação dos pacientes nos protocolos por siglas de conhecimento único dos pesquisadores, o acesso aos protocolos apenas pelos membros da equipe de pesquisa e pela análise dos dados em conjunto, não sendo feito a análise individual dos dados dos protocolos.

**IX)** Os dados obtidos durante a pesquisa serão mantidos em sigilo pelos pesquisadores, assegurando ao participante ou voluntário a privacidade quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa;

**X)** Os resultados poderão ser divulgados em publicações científicas mantendo sigilo dos dados pessoais;

**XI)** Durante a realização da pesquisa, serão obtidas as assinaturas dos participantes da pesquisa e do pesquisador, também, constarão em todas as páginas do TCLE as rubricas do pesquisador e do participante da pesquisa;

**XII)** Caso o participante da pesquisa desejar, poderá pessoalmente, ou por meio de telefone, entrar em contato com o pesquisador responsável para tomar conhecimento dos resultados parciais e finais desta pesquisa.

*Eu, \_\_\_\_\_, residente e domiciliado na \_\_\_\_\_, portador da Cédula de identidade, RG \_\_\_\_\_, e inscrito no CPF \_\_\_\_\_ nascido (a) em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_, abaixo assinado, declaro que obtive todas as informações necessárias, bem como todos os eventuais esclarecimentos quanto às dúvidas por mim apresentadas. Desta forma concordo de livre e espontânea vontade em participar como voluntário (a) do estudo acima descrito.*

( ) Desejo conhecer os resultados desta pesquisa.

( ) Não desejo conhecer os resultados desta pesquisa.

Belém, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_

Testemunha 1: \_\_\_\_\_

(Nome / RG / Telefone)

Testemunha 2: \_\_\_\_\_

(Nome / RG / Telefone)

Nome do Responsável pela Pesquisa: \_\_\_\_\_

Assinatura Pesquisador Responsável: \_\_\_\_\_

Contato do Pesquisador: (91) \_\_\_\_\_

Em caso de dúvida com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará (CEP-ICS/UFPA) - Complexo de Sala de Aula/ICS - Sala 14 - Campus Universitário, nº 01, Guamá - CEP: 66075-110 - Belém - Pará. Tel: 3201-7735 E-mail: cepccs@ufpa.

## **APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MENORES DE IDADE**

(Segundo resolução 466 de 12/12/2012)

Seu (sua) filho (a) está sendo convidado (a) a participar da pesquisa **“MUCOPOLISSACARIDOSE: ESTUDO MULTICÊNTRICO EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NO NORTE DO BRASIL.”** Realizada pelos discentes Andréa Rodrigues de Sousa (avenida visconde de inhauma, 1370, ap 1206, Tel:3277-4821), Lilian Carol Gondim Rizziolli (Av. Pedro Miranda,139, Pedreira. Tel: 981829544), Mayara Raussa da Silva Oliveira (Tv. Do Chaco, 1070. Tel: 981392344), Renata Bezerra Ferraz (Rua Cônego Jerônimo Pimentel, Nº 900. Tel: 992404253) sob orientação do Profº. Dr. Francisco Xavier Palheta Neto (Av. Conselheiro Furtado, 2391 Sala 1- Cremacao-66040100, (91) 3249- 7161), CRM: 6060.

Esta pesquisa tem como objetivo caracterizar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com mucopolissacaridose atendidos no setor de otorrinolaringologia do HUBFS, identificando-os quanto às informações de idade, gênero, tipo de MPS e colhendo informações relativas às manifestações otorrinolaringológicas das MPSs. A pesquisa será realizada nos serviços de Otorrinolaringologia e de Crescimento e Desenvolvimento Infantil do HUBFS, sendo feita mediante realização de consulta e exames complementares nos pacientes com diagnóstico mucopolissacaridose. Posteriormente, os dados serão reunidos em um banco de dados eletrônico.

A pesquisa da forma que é realizada é de risco mínimo (risco este compatível ao que pode ocorrer todos os dias quando, por exemplo, saímos de casa). Há risco relativo à identificação dos sujeitos da pesquisa. No entanto, para diminuir esse risco o Sr. (a) e seu filho (a) não terão os nomes identificados em nenhuma publicação que pode resultar deste estudo. E se preciso for serão utilizadas apenas as iniciais do nome, utilizando de meios para manter o sigilo quanto a sua identidade. No entanto mesmo diante de todos os cuidados utilizados pelos pesquisadores, se houver de alguma forma algum dano, mesmo que mínimo, resultante da pesquisa, estes serão de responsabilidade do pesquisador, e você terá o direito a indenização.

Para participar deste estudo seu (a) filho (a) ou você não terão nenhum custo, nem receberão qualquer vantagem financeira. Se existir qualquer despesa adicional ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Vocês serão esclarecidos sobre o estudo em qualquer

aspecto que desejarem e estarão livres para participar ou recusar-se a participar. Poderão retirar consentimento ou interromper a participação em qualquer momento. A participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará em qualquer prejuízo ou modificação na forma em que são atendidos pelo pesquisador.

Os pesquisadores irão tratar da sua identidade e de seu (a) filho (a) com padrões profissionais de sigilo em todas as etapas da pesquisa. Os resultados da pesquisa estarão a sua disposição quando finalizada. Os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados coletados somente para a pesquisa que, depois de finalizada, terá seus resultados veiculados no meio acadêmico e científico. Seus nomes ou o material que indique a participação de seu (a) filho(a) não será liberado sem sua permissão.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em folha A4 frente e verso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável e a outra fornecida a você.

Eu \_\_\_\_\_, portador do documento de identidade \_\_\_\_\_, responsável por \_\_\_\_\_, fui informado(a) dos objetivos do estudo **“MUCOPOLISSACARIDOSE: ESTUDO MULTICÊNTRICO EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NO NORTE DO BRASIL.”**, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim desejar.

Declaro concordar que meu (minha) filho (a) participe deste estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer minhas dúvidas.

Belém \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2016

## APÊNDICE D - ARTIGO ORIGINAL

### Manifestações Otorrinolaringológicas das Mucopolissacaridoses em um Hospital Referência no Norte do Brasil

▪ **Francisco Xavier Palheta Neto<sup>a</sup>, Isabel Cristina Neves De Sousa<sup>b</sup>, Andréa Rodrigues de Sousa<sup>a</sup>, Jéssica Ramos Tavares<sup>a</sup>, Lilian Carol Gondim Rizziolli<sup>c</sup>, Mayara Raussa da Silva Oliveira<sup>c</sup>**

▪ <sup>a</sup> Unidade de Otorrinolaringologia, Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza, Universidade Federal do Pará, Belém, Brasil

▪ <sup>b</sup> Unidade de Atenção à Saúde da Criança e do Adolescente, Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza, Universidade Federal do Pará, Belém, Brasil

▪ <sup>c</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Pará, Belém, Brasil

---

#### Resumo

*Introdução:* As mucopolissacaridoses (MPSs) são um conjunto de doenças raras caracterizadas pela deficiência de enzimas lisossômicas levando ao acúmulo de glicosaminoglicanos (GAGs) em órgãos e tecidos. São crônicas, degenerativas e debilitantes, com acometimentos sistêmicos generalizados significativos. Suas principais manifestações otorrinolaringológicas incluem anomalias respiratórias, distúrbios do sono e da fala, infecções das vias aéreas superiores (IVAS) de repetição, macroglossia, hipoacusia, hipertrofia de tonsilas, respiração oral, entre outras.

*Objetivo:* O propósito do estudo é relatar as manifestações otorrinolaringológicas presentes nos pacientes com MPSs atendidos em hospital de referência em Otorrinolaringologia no Norte do Brasil.

*Método:* Trata-se de um estudo clínico e epidemiológico, observacional e transversal. Na coleta dos dados, utilizou-se protocolo de pesquisa elaborado pelos autores, o qual foi aplicado em 10 pacientes acompanhados no hospital referido.

*Resultados:* Na avaliação otorrinolaringológica, os achados mais frequentes foram: fácies síndrômica para sinais, hipoacusia para sintomas, presença de pólipos nasais e otalgia foram, respectivamente, o sinal e sintoma de menor significância. Analisando os tipos de MPSs individualmente, os achados otorrinolaringológicos observados em todos foram: fácies síndrômica, hipertrofia de amígdalas, hipoacusia, infecções das vias aéreas superiores de repetição e distúrbios do sono; a MPS-II foi o tipo com maior número de portadores no estudo, bem como a com mais manifestações otorrinolaringológicas.

*Conclusão:* Conclui-se que os distúrbios otorrinolaringológicos são amplamente observados nos portadores de MPSs, muitas vezes sendo o primeiro sinal da doença, daí a importância do otorrinolaringologista, principalmente aquele que cuida da faixa etária pediátrica, pois esses pacientes são encaminhados com frequência por essas afecções, cabendo ao profissional relacionar tais acometimentos com outros sinais e sintomas das MPSs, podendo realizar um diagnóstico precoce da síndrome e interferir positivamente em seu prognóstico.

*Palavras-chave:* mucopolissacaridoses, doenças raras, otorrinolaringologia.

---

## Otorhinolaringological manifestations of the mucopolysaccharidoses at a referral hospital in the North of Brazil.

### Abstract

*Introduction:* Mucopolysaccharidoses (MPSs) are a group of rare diseases characterized by the deficiency of lysosomal enzymes leading to the accumulation of glycosaminoglicans (GAGs) in organs and tissues. They are chronic, degenerative and debilitating, with significant generalized systemic compromises. Its main otorhinolaryngological manifestations include respiratory anomalies, sleep and speech disorders, repetitive upper respiratory tract infections (IVAS), macroglossia, hypoacusis, tonsil hypertrophy, oral breathing, among others.

*Objective:* The purpose of the study is to describe the otorhinolaryngological manifestations present in patients with MPSs attended at a referral hospital in Otorhinolaryngology in the North of Brazil.

*Methods:* The current study is clinical and epidemiological, observational and cross-sectional. In the data collection, a research protocol elaborated by the authors was used, which was applied in 10 patients followed at the referred hospital.

*Results:* In the otorhinolaryngological evaluation, the most frequent findings were: syndromic facies for signs, hearing loss for symptoms, presence of nasal polyp and otalgia were, respectively, the sign and symptom of lower significance. Analyzing the MPS types individually, the otorhinolaryngological findings observed in all of them were syndromic facies, tonsil hypertrophy, hearing loss, recurrent upper airway infections and sleep disorders; the MPS-II was the type with highest number of patients, as well as the one with more otorhinolaryngological manifestations.

*Conclusion:* It is concluded that otorhinolaryngological clinic is widely observed in patients with MPSs, often being the first sign of the disease, so it's clear the importance of the otorhinolaryngologist, especially the one who takes care of the pediatric age group, since these patients are referred frequently for these conditions, it is up to the professional to relate such affections to other signs and symptoms of MPSs and to perform an early diagnosis of the syndrome and positively interfere with their prognosis.

**Keywords:** mucopolysaccharidoses, rare diseases, otorhinolaryngology.

### Introdução

As mucopolissacaridoses (MPSs) são doenças genéticas raras crônicas, degenerativas, debilitantes e progressivas, com manifestações complexas, podendo ser entendidas como doenças de depósito lisossômico decorrentes da deficiência de uma das enzimas lisossômicas envolvidas na degradação de glicosaminoglicanos (GAGs). Desta maneira, apresentam acometimento multissistêmico principalmente em nível de sistema esquelético, sistema cardiopulmonar, fígado, baço, pele, córnea, cérebro e meninges<sup>1,2</sup>.

É possível classificá-las em sete tipos distintos de acordo com a enzima deficiente no organismo do indivíduo portador da mutação: I H (Hurler), I S (Scheie), I H/S (Composto Hurler-Scheie); II A (Hunter grave), II B (Hunter brando); III A (Sanfilippo A), III B (Sanfilippo B), III C (Sanfilippo C), III D (Sanfilippo D); IV (Morquio); VI A (Maroteaux-Lamy, forma clássica), VI B (Maroteaux-Lamy, forma branda); VII (Sly) e IX (Natowicz). Cada categoria apresenta evidências clínicas, genéticas e bioquímicas diferentes umas das outras<sup>3,4,2,5</sup>.

As principais manifestações otorrinolaringológicas encontradas nas

mucopolissacaridoses incluem: anomalias respiratórias; apneia do sono; roncos; infecções do trato respiratório inferior; infecções repetidas das vias aéreas superiores (VAS), como otites e sinusites; macroglossia; hipoacusia; otorreia; perda auditiva neurossensorial; rinite/rinorreia crônica; disfunção da tuba auditiva; hipertrofia de tonsilas palatinas, adenoideanas e faríngeas; estreitamento progressivo e difuso das vias aéreas; distúrbios da fala; respiração oral; obstrução nasal, entre outras<sup>6,7,1</sup>. O médico otorrinolaringologista é, entre outros, o primeiro especialista a avaliar os portadores antes do diagnóstico das MPSs, sendo necessário treinamento adequado desses especialistas quanto ao diagnóstico precoce das MPSs, visto esse exerce papel fundamental no prognóstico dos pacientes<sup>8</sup>.

O objetivo do presente estudo foi relatar as manifestações otorrinolaringológicas presentes nos pacientes com MPSs atendidos em hospital referência em Otorrinolaringologia do Norte do Brasil.

## Método

Foram avaliados 10 pacientes portadores de MPSs acompanhados na unidade de otorrinolaringologia do Hospital Universitário Bettina Ferro de Sousa (HUBFS).

Primeiramente foi apresentado aos pacientes e/ou responsáveis o termo de consentimento livre e esclarecido, sendo informados sobre a pesquisa ser voluntária e ter a garantia de sigilo das informações. Aqueles que concordaram com o referido termo foram submetidos à técnica de coleta composta por anamnese e exame físico otorrinolaringológico, com preenchimento do protocolo de pesquisa elaborado pelos autores no intuito de sistematizar e padronizar as informações desejadas para análise. Investigou-se sobre aspectos epidemiológicos como gênero, idade, nível escolar e naturalidade, bem como qual tipo de MPS cada paciente é portador, se eles apresentavam antecedentes familiares de

MPS e se seus genitores possuíam consanguinidade. Deu-se ênfase na procura por sinais e sintomas otorrinolaringológicos presentes nos integrantes da pesquisa.

Realizou-se uma análise estatística descritiva, sendo descritos em frequência ou porcentagens os dados nominais, bem como os ordinais, e em média, variação máxima e mínima as variáveis intervalares e de razão. Devido tratar-se de estudo de doença rara, encontrou-se escassez de casos a serem analisados; tendo um espaço amostral de 10 pacientes, não se fez necessário o uso de programas e testes estatísticos mais complexos.

## Resultados

Dentre os 10 pacientes portadores de MPSs avaliados, sete (70%) eram do gênero masculino e três (30%) do gênero feminino, com idade média de 14,6 anos, variando entre seis e 22 anos, sendo a maioria menor de 18 anos. Cinco (50%) pacientes eram naturais de outros estados do Brasil (Goiás e Maranhão), quatro (40%) nasceram no interior do estado do Pará (cidades de Abaetetuba, Cametá e Paragominas), sendo somente um (10%) natural de Belém.

Seis (60%) pacientes referiram como grau de escolaridade o ensino fundamental incompleto, dois (20%) referiram ensino fundamental completo, um (10%) referiu ensino médio incompleto e um (10%) ensino médio completo. Seis (60%) apresentavam nível escolar compatível com a idade, enquanto quatro demonstravam atraso escolar.

Foram encontrados antecedentes familiares (AF) de MPSs em sete (70%) casos estudados. Estes dividiam-se em três grupos de irmãos com o mesmo tipo de MPS em cada grupo, a seguir especificados: o primeiro constituía-se de dois irmãos, um do gênero masculino e outro do feminino, sendo ambos portadores de MPS-III A; o segundo, também em número de dois, era formado por irmãs

com MPS-VI; por último, o terceiro grupo compunha-se de três irmãos do gênero masculino, onde todos portavam MPS-II. Houve apenas um paciente filho de pais consanguíneos.

Entre os tipos de MPSs encontrados, tem-se em ordem decrescente de ocorrência: MPS-II (40%); MPS-III (30%), sendo dois portadores com MPS-III A e um com MPS-III B; MPS-VI (20%) e MPS-I (10%). Na pesquisa por sinais otorrinolaringológicos obtidos nos pacientes portadores de MPSs, fácies síndrômica foi o único achado encontrado nos 10 (100%) casos estudados. Outros sinais de predomínio importante são a hipertrofia de cornetos em nove (90%) casos, macroglossia e hipertrofia amigdaliana, ambas observadas em oito (80%) pacientes examinados. O sinal menos frequente foi pólipos nasal,

representando apenas um (10%) componente do espaço amostral. Outros sinais ainda foram observados, a saber: hipertrofia adenoideana (60%), respiração oral (50%), cerúmen obstrutivo (50%) e desvio septal (30%).

Tratando-se dos sintomas otorrinolaringológicos investigados, observou-se que hipoacusia e IVAS de repetição constituíram-se como os principais achados, ambos atingindo com nove (90%) pacientes. Em contrapartida, otalgia e plenitude aural foram os dados menos frequentes, correspondendo apenas a dois (20%) dos casos, cada um. Além desses sintomas, distúrbios do sono (80%) e obstrução nasal (60%) também foram encontrados nesse estudo.

As manifestações segundo o tipo de MPS estão expostas na tabela 1.

**Tabela 1** Manifestações otorrinolaringológicas por tipo de mucopolissacaridose nos indivíduos atendidos em hospital referência entre Junho e Dezembro de 2016.

<b>Manifestações Otorrinolaringológicas</b>	<b>MPS-I</b>	<b>MPS-II</b>	<b>MPS-III</b>	<b>MPS-VI</b>
<b>Fácies síndrômica</b>	100%	100%	100%	100%
<b>Hipertrofia de cornetos</b>	0%	100%	100%	100%
<b>Hipertrofia de amígdalas</b>	100%	50%	100%	100%
<b>Hipertrofia de adenoide</b>	0%	75%	100%	0%
<b>Macroglossia</b>	0%	50%	66%	100%
<b>Respiração oral</b>	100%	50%	66%	0%
<b>Cerúmen obstrutivo</b>	0%	50%	33%	100%
<b>Desvio septal</b>	0%	50%	0%	50%
<b>Pólipo nasal</b>	0%	25%	0%	0%
<b>Hipoacusia</b>	100%	100%	100%	50%
<b>IVAS de repetição</b>	100%	75%	100%	100%
<b>Distúrbios do sono</b>	100%	75%	66%	100%
<b>Obstrução nasal</b>	0%	50%	100%	50%
<b>Otalgia</b>	0%	0%	0%	100%
<b>Plenitude aural</b>	0%	0%	0%	100%

## Discussão

Dualibi et al. (2016), relatam os seguintes achados com frequências menores que os deste estudo para a MPS-I: obstrução nasal, respiração oral, IVAS de repetição, hipoacusia e hipertrofia de adenoide. Em contrapartida, macroglossia foi encontrada por esses autores com a mesma porcentagem que a deste trabalho. Ribeiro et al. (2015), semelhante a esta pesquisa, relataram fácies síndrômica, distúrbios do sono e respiração oral em 100% de seus pacientes; também obtiveram macroglossia e hipertrofia de adenoide em 100%. Porém, tais achados não foram encontrados neste estudo para esse tipo de MPS.

Quanto à MPS-II, Ribeiro et al. (2015) também encontraram fácies síndrômica em 100% desses portadores, enquanto macroglossia foi observada em menor frequência (75%). Já respiração oral foi observada em maior porcentagem por esses autores. Gönüldas et al. (2014) relatam a presença de hipertrofia de amígdalas, hipertrofia de adenoide e distúrbios do sono em 100% dos pacientes, resultados mais frequentes que os obtidos por este trabalho.

Semelhante a este estudo, Gökdoğan et al. (2016) relatou a frequência de 100% de portadores de MPS-III com hipoacusia. Ribeiro et al. (2015) relataram 100% de portadores com fácies síndrômica e 66% com respiração oral para esse tipo de MPS, ambos dados concordantes aos desta pesquisa; e 33% com macroglossia, o que corresponde à metade do achado por este estudo, que foi de 66%. Gönüldas et al. (2014) referem a presença de hipertrofia de amígdalas em 100% dos pacientes avaliados e hipertrofia de adenoide em 95,6%, similar ao obtido neste estudo.

Gönüldas et al. (2014) observaram 100% de ocorrência de hipertrofia de amígdalas e de adenoide em seu estudo, para os portadores de MPS-VI, semelhante ao encontrado nesta pesquisa. Ribeiro et al. (2015) relataram a presença de 100% de

fácies síndrômica, concordante com o obtido neste estudo, e 66% de macroglossia e de respiração oral, ambos dados divergentes dos encontrados nesta pesquisa. Gökdoğan et al. (2016) também obtiveram maior porcentagem de hipoacusia em sua pesquisa.

Em estudo análogo realizado em Salvador/BA por Bicalho et al. (2011), foram obtidos os seguintes dados otorrinolaringológicos por tipos de MPSs: MPS-I, obstrução nasal (66%), distúrbios do sono (66%), respiração oral (100%) e hipoacusia (33%); MPS-II, obstrução nasal (66%), distúrbios do sono (100%), respiração oral (66%), IVAS de repetição (50%) e hipoacusia (80%); MPS-VI, obstrução nasal (66%), respiração oral (75%), IVAS de repetição (41%), hipoacusia (50%) e cerúmen obstrutivo (17%). A MPS-III não esteve inclusa no estudo desses autores.

Ao se confrontar os dados de Bicalho et al. (2011) com os desta pesquisa, percebe-se que para a MPS-I, respiração oral foi o único dado concordante entre eles. Para a MPS-II, IVAS de repetição e hipoacusia apresentaram-se mais frequentes, enquanto obstrução nasal, distúrbios do sono e respiração oral foram observados em menor número nesta pesquisa. Já para a MPS-VI os dados foram variáveis entre os autores: obstrução nasal e respiração oral foram menos prevalentes, enquanto IVAS de repetição e cerúmen obstrutivo apresentaram-se em maior número neste estudo. Por fim, hipoacusia se mostrou com igual ocorrência para a MPS-VI em ambos os estudos.

## Conclusão

Na avaliação otorrinolaringológica, os sinais mais frequentemente encontrados foram: fácies síndrômica, hipertrofia de cornetos, macroglossia e hipertrofia amigdaliana. Já os sintomas mais

comumente observados, foram: hipoacusia, IVAS de repetição e distúrbios do sono. A presença de pólipos nasal e otalgia foram, respectivamente, o sinal e o sintoma de menor significância.

A MPS-II foi o tipo mais frequente e na análise das manifestações otorrinolaringológicas por tipo de MPS, encontrou-se fácies sindrômica, hipertrofia de amígdalas, hipoacusia, IVAS de repetição e distúrbios do sono em todos eles; a MPS-II mostrou-se como o tipo de maior ocorrência de acometimentos otorrinolaringológicos, enquanto a MPS-I foi a de menor frequência para os mesmos; sintomas como otalgia e plenitude aural estiveram presentes somente na MPS-IV.

Por fim, conclui-se que as manifestações otorrinolaringológicas são amplamente observadas nos portadores de MPSs, muitas vezes sendo o primeiro sinal da doença, daí a importância do otorrinolaringologista, principalmente aquele que cuida da faixa etária pediátrica, pois esses pacientes são encaminhados com frequência por essas afecções, cabendo ao profissional relacionar tais acometimentos com outros sinais e sintomas das MPSs, podendo realizar um diagnóstico precoce da síndrome, interferindo satisfatoriamente no prognóstico dos portadores.

### Conflitos de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

### Referências

1. Taguchi BB, Marone SAM. Mucopolissacaridose. Avaliação qualitativa e volumétrica das tonsilas palatinas e faríngeas pré e pós terapia de reposição enzimática. In: Encontro de Iniciação Científica, 17. Encontro de Iniciação em Desenvolvimento Tecnológico e Inovação, 2. Campinas, Anais. 25 e 26 de Setembro de 2012.
2. Vieira TA. História natural das mucopolissacaridoses: uma investigação da trajetória dos pacientes desde o nascimento até o diagnóstico. [dissertação] Porto Alegre (RS). UFRGS, 2007.
3. Brunoni D, Perez ABA. Genética Médica - Série guias de medicina ambulatorial e hospitalar. 1.ed. Barueri, SP: Manole, 2013. p. 667, 671.
4. Turra GS, Schwartz IVD. Avaliação da motricidade orofacial em pacientes com mucopolissacaridose: um estudo transversal. *Jornal de Pediatria* - Vol. 85, Nº 3, 2009.
5. Vogel F. Genética Humana: Problemas e Abordagens. 3ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p. 223-225.
6. Bicalho CG, Rezende MM, Nogueira AMCM, Paulon RMC, Acosta AX. A importância da avaliação otorrinolaringológica de pacientes com mucopolissacaridose. *Arq. Int. Otorrinolaringol. / Intl. Arch. Otorhinolaryngol.*, São Paulo - Brasil, v.15, n.3, p. 290-294, jul./ago./set. 2011.
7. Chow Z, Jones G, Coates H. Manifestações Otorrinolaringológicas das Mucopolissacaridoses. X Manual de Otorrinolaringologia Pediátrica [online]. Disponível em <[http://www.iapo.org.br/manuals/x\\_manual\\_iapo\\_pt\\_21.pdf](http://www.iapo.org.br/manuals/x_manual_iapo_pt_21.pdf)>, 2012, acessado em 25/06/2017 às 20:00.
8. Torres DA, Valente MPM, De Mello PP, Barth AL, Horovitz DDG. The Otorhinolaryngologist and the Early Diagnosis of Mucopolysaccharidosis. 14th International Symposium on MPS and related diseases. *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening. Book of Abstracts.* Bonn, Germany. July 14-17, 2016.
9. Dualibi APFF, Martins, AM, Moreira, GA, De Azevedo MA, Fujita RR, Pignataria SSN. The impact of laronidase treatment in otolaryngological manifestations of patients with mucopolysaccharidosis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2016;82(5):522-528.
10. Ribeiro EM, Fonteles CSR, Freitas AB, Alves KSS, Monteiro AJ, Da Silva CAB. A Clinical Multicenter Study of Orofacial Features in 26 Brazilian Patients With Different Types of Mucopolysaccharidosis. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 52(3) pp. 352-358 May 2015.
11. Gökdoğan Ç, Altınyay S, Gökdoğan O, Tutarc H, Gündüz B, Okur I, Tümer L, Kemaloglu WK. Audiologic evaluations of children with mucopolysaccharidosis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2016;82(3):281-284.
12. Gönüldas B, Yılmaz T, Sivri HS, Gucer KS, Kiliç K, Genc GA, Kilic M, Coskun T. Mucopolysaccharidosis: Otolaryngologic findings, obstructive sleep apnea and accumulation of glucosaminoglycans in lymphatic tissue of the upper airway. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 78 (2014) 944-949.

## ANEXOS

## ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO PARÁ - ICS/



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Mucopolissacaridose: estudo multicêntrico em um Hospital de Referência no Norte do Brasil.

**Pesquisador:** ANDRÉA RODRIGUES DE SOUSA

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 54939115.0.0000.0018

**Instituição Proponente:** Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará - ICS/ UFPA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.566.248

## Apresentação do Projeto:

1. INTRODUÇÃO 1.1. Definição 1.1.1. Doenças raras Apesar de não haver uma definição única para estas doenças, elas podem ser entendidas, de acordo com critérios europeus, como enfermidades cuja incidência seja inferior a cinco por 10 mil habitantes e que preencham as seguintes características clínicas: serem crônicas, degenerativas, debilitantes e associadas à diminuição da expectativa de vida. Embora individualmente raras, somam-se cerca de seis mil doenças que afetam aproximadamente 55 milhões de pessoas na União Europeia e nos Estados Unidos (BOY&SCHRAMM, 2009). Segundo o Programa Nacional para Doenças Raras de Portugal, estima-se que existam entre 5.000 e 8.000 doenças raras diferentes, afetando, no seu conjunto até 6% da população, o que extrapolando, significa que existirão até 600.000 pessoas com essas patologias no país. Se forem levadas em consideração as estimativas e trazer essa realidade para a população brasileira, chegar-se-á à conclusão de que podem existir 12 milhões de cidadãos com alguma doença rara no Brasil. Sabe-se que o peso social das doenças raras é grande, afetando familiares e outros conviventes, principalmente quando os portadores sofrem de formas mais graves, incapacitantes ou difíceis de controlar.

Conjugam-se, assim, fatores desfavoráveis como a raridade, a gravidade e a diversidade das doenças raras, que as tornam particularmente pouco vulneráveis às intervenções do setor da

Endereço: Rua Augusto Cordeiro nº 01-Sí do ICS 13 - 2º and.

Bairro: Campus Universitário do Guamá CEP: 66.075-110

UF: PA Município: BELEM

Telefone: (91)3201-7735

Fax: (91)3201-8028

E-mail: cepccs@ufpa.br

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO PARÁ - ICS/**



Continuação do Parecer: 1.595.248

- d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;
- f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;
- g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e
- h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Diante do exposto somos pela aprovação do protocolo. Devendo a pesquisadora atender as recomendações. Este é nosso parecer, SMJ.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_599330.pdf	25/02/2016 13:52:55		Acelto
Outros	Termo_de_compromisso_do_pesquisador2.pdf	25/02/2016 13:51:43	LILIAN CAROL GONDIM RIZZIOLLI	Acelto
Outros	Termo_de_compromisso_do_pesquisador.pdf	25/02/2016 13:51:02	LILIAN CAROL GONDIM RIZZIOLLI	Acelto
Outros	Termo_de_compromisso_do_orientador.pdf	25/02/2016 13:48:13	LILIAN CAROL GONDIM RIZZIOLLI	Acelto
Outros	Termo_de_aceite_do_orientador.pdf	25/02/2016 13:47:28	LILIAN CAROL GONDIM RIZZIOLLI	Acelto
Outros	Carta_de_encaminhamento_a_coordenacao_academica.pdf	25/02/2016 13:45:46	LILIAN CAROL GONDIM RIZZIOLLI	Acelto
Outros	carta_cep.jpeg	18/01/2016 20:54:31	LILIAN CAROL GONDIM RIZZIOLLI	Acelto
Outros	onus.jpeg	18/01/2016 20:54:01	LILIAN CAROL GONDIM RIZZIOLLI	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado.docx	18/01/2016 20:51:11	LILIAN CAROL GONDIM RIZZIOLLI	Acelto
Declaração de Pesquisadores	compromisso.jpeg	30/11/2015 13:02:59	ANDRÉA RODRIGUES DE SOUSA	Acelto

Endereço: Rua Augusto Corêa nº 01-Sl do ICS 13 - 2º and.  
 Bairro: Campus Universitário do Guamá CEP: 66.075-110  
 UF: PA Município: BELEM  
 Telefone: (91)3201-7735 Fax: (91)3201-8028 E-mail: cepccs@ufpa.br

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO PARÁ - ICS/



Continuação do Parecer: 1.566.248

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ANEXADO.docx	19/10/2015 22:43:34	ANDRÉA RODRIGUES DE SOUSA	Acelto
Folha de Rosto	ass_diretor.pdf	19/10/2015 22:36:06	ANDRÉA RODRIGUES DE SOUSA	Acelto

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELEM, 31 de Maio de 2016

Assinado por:

Wallace Raimundo Araujo dos Santos  
(Coordenador)

Endereço: Rua Augusto Cometa nº 01-SI do ICS 13 - 2º and.

Bairro: Campus Universitário do Guamá CEP: 66.075-110

UF: PA Município: BELEM

Telefone: (91)3201-7735 Fax: (91)3201-8028 E-mail: cepccs@ufpa.br