



**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**  
**CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ**

**FIOCRUZ**

**Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina  
Investigativa**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**AVALIAÇÃO DO COMPROMETIMENTO AUDITIVO EM PACIENTES  
COM MUCOPOLISSACARIDOSE**

**CIBELE GOMES BICALHO**

**Salvador – Brasil**

**2015**

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**  
**CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ**

**Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina  
Investigativa**

**AVALIAÇÃO DO COMPROMETIMENTO AUDITIVO EM PACIENTES COM  
MUCOPOLISSACARIDOSE**

**CIBELE GOMES BICALHO**

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Angelina Xavier Acosta

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa para a obtenção do grau de Mestre.

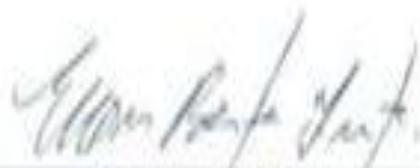
**Salvador – Brasil**  
**2015**

"AVALIAÇÃO DO COMPROMETIMENTO AUDITIVO EM PACIENTES COM  
MUCOPOLISSACARIDOSE"

CIBELE GOMES BICALHO

FOLHA DE APROVAÇÃO

COMISSÃO EXAMINADORA



---

Dr. Edson Baltus Freitas  
Professor  
FMB/UFPA



---

Dra. Viviane Sampaio Bouventura de Oliveira  
Pesquisadora  
CPqGM/FIOCRUZ

## **AGRADECIMENTOS**

Meu especial agradecimento à Prof. Angelina Xavier Acosta, minha orientadora, que me incentivou e tornou esses 2 anos mais fáceis e prazerosos. Assim como toda equipe da genética do COM-HUPES, equipe multiprofissional, dedicada e atenta à melhor assistência possível aos seus pacientes.

Aos professores e residentes do serviço de otorrinolaringologia do COM-HUPES, local onde o atendimento foi realizado, onde tive o prazer de fazer a minha formação como otorrinolaringologista e pretendo continuar a somar no serviço. Em especial ao Dr Edson Bastos por ter contribuído muito na minha formação na otologia e ter participado da banca que avaliou cuidadosamente a minha dissertação, ao Dr Marcus Lessa por ter participado da minha qualificação, dando contribuições valiosas para a conclusão deste trabalho e ao Dr Álvaro Muinos, um grande incentivador, professor e orientador na otologia e na minha formação profissional e pessoal.

Ao professor Maurício Cardeal, estatístico que me ajudou a enxergar a valiosa contribuição do meu trabalho de acordo com suas limitações.

Aos professores Guilherme Ribeiro, Viviane Boaventura e Mittermayer Galvão, membros da banca examinadora, por terem atendido ao convite para desempenhar este papel, dispondo de seu tempo e conhecimento para analisar este trabalho

Aos meus pais, meu porto seguro, obrigada por ter apostado em mim desde sempre. Aos meus irmãos, companheiros de caminhada.

Ao meu marido, meu melhor amigo, companheiro, obrigada por me mostrar outros horizontes e me fazer voltar a acreditar, quando desacreditada.

Aos profissionais, professores e à equipe da biblioteca da Fundação Gonçalo Moniz, esse centro de excelência, onde tenho orgulho de ter sido aluna de iniciação científica quando estudante de graduação e de concluir o Mestrado.

BICALHO, Cibele Gomes. Avaliação do comprometimento auditivo em pacientes com mucopolissacaridose. 51 f. il. Dissertação (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2015.

## RESUMO

**Introdução:** Mucopolissacaridose (MPS) é um conjunto de doenças raras causadas pela deficiência de enzimas lisossômicas levando ao acúmulo de glicosaminoglicanos (GAG) em órgãos e tecidos, responsáveis pelo quadro clínico multissistêmico, crônico e progressivo. O comprometimento auditivo é frequente. **Objetivo:** Avaliar manifestações auditivas de pacientes com MPS. **Metodologia:** Estudo descritivo, série de casos do comprometimento auditivo de pacientes com MPS. Foi realizada avaliação retrospectiva através de revisão de prontuário e avaliação prospectiva de dezembro de 2012 a outubro de 2014. Foram analisados a primeira e a última avaliação otorrinolaringológica (ORL) e audiológica realizada. **Resultados:** A principal queixa auditiva foi a hipoacusia. A perda auditiva estava presente em quase todos os pacientes, sendo que a perda auditiva condutiva foi a mais frequente, especialmente nos pacientes com MPS VI. **Conclusão:** A perda auditiva é muito frequente em pacientes com MPS, devendo o acompanhamento audiológico ser realizado precocemente.

**Palavras-chave:** Mucopolissacaridose, Audição, Otorrinolaringologista, Perda auditiva

BICALHO, Cibele Gomes. Auditory impairment in patients with mucopolysaccharidosis. 51 f. il. Dissertação (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2015.

## ABSTRACT

**Introduction:** Mucopolysaccharidosis (MPS) is a set of rare diseases caused by deficiency of lysosomal enzymes leading to accumulation of glicosaminoglicanos (GAG) in tissues and organs responsible for the multisystemic clinical, chronic and progressive symptoms. **Objective:** To describe the profile of otorhinolaryngological clinical examination and audiology tests of patients with MPS disease. **Methods:** Study of case series. The evaluation was performed, at the beginning, in 31 patients with MPS I, II, IIIA, IV and VI. **Results:** The most common hearing complaint was hearing loss and it was confirmed by audiology tests in almost 100% of patients, mostly with conductive hearing loss. **Conclusions:** It is important to evaluate the complaints, physical examination and audiology tests in MPS disease. Otorhinolaryngologist should be part of professional group that follow these patients in order to better monitor their hearing and provide early hearing rehabilitation.

**Keywords:** Mucopolysaccharidosis, Otorhinolaryngology, Hearing, Hearing Loss

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> - Esquema de corte lateral do osso temporal	13
<b>Figura 2</b> - Algoritmo de acompanhamento dos pacientes no estudo	28
<b>Quadro 1</b> - Tipo de perda auditiva. Classificação de Silman e Silverman.	15
<b>Quadro 2</b> - Grau de perda auditiva. Classificação de Northen e Downs.	15
<b>Quadro 3</b> - Grau de perda auditiva. Classificação de Lloyd e Kaplan.	16
<b>Quadro 4</b> - Classificação bioquímica da Mucopolissacaridose	20

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> –Pacientes avaliados e exames realizados	29
<b>Tabela 2</b> - Primeira e última avaliação conforme tipo de Mucopolissacaridose	32
<b>Tabela 3</b> - Frequência de hipoacusia por tipo de Mucopolissacaridose	33
<b>Tabela 4</b> - Frequência de achados na Otoscopia	34
<b>Tabela 5</b> - Audiometria em cada tipo de Mucopolissacaridose e frequência de Otite Média Serosa (Primeira audiometria)	35
<b>Tabela 6</b> - PEATE em cada tipo de Mucopolissacaridose (limiar auditivo e condução nervosa)	36
<b>Tabela 7</b> - Audiometria tonal e PEATE em pacientes com Mucopolissacaridose	37

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

EIM	Erro Inato do Metabolismo
MPS	Mucopolissacaridose
GAG	Glicosaminoglicano
COM-HUPES	Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos
OMS	Otite Média Serosa
TV	Tubo de Ventilação
MT	Membrana Timpanica
AASI	Aparelho de Amplificação Sonora Individual
TRE	Terapia de Reposição Enzimática
MAE	Meato Auditivo Externo
PEATE	Potencial Auditivo Evocado de Tronco Encefálico
EOA	Emissões Otoacústicas
VO	Via óssea
VA	Via aérea
dB	Decibéis
LRF	Limiar de Reconhecimento de Fala
LDV	Limiar Detecção de Voz
IRPF	Índice de Reconhecimento de Fala
HOS	Hunter Outcome Survey
ORL	Otorrinolaringológica
OD	Orelha Direita
OE	Orelha Esquerda

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b>	11
2	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	13
2.1	<b>AUDIÇÃO</b>	13
2.1.1	<b>Aparelho auditivo e audição</b>	13
2.1.2	<b>Perda auditiva</b>	14
2.1.3	<b>Avaliação audiológica</b>	14
2.1.3.1	<i>Audiometria tonal, vocal, imitanciometria</i>	14
2.1.3.2	<i>PEATE</i>	17
2.1.3.3	<i>EOA</i>	17
2.1.4	<b>Causas da perda auditiva</b>	18
2.2	<b>MUCOPOLISSACARIDOSE</b>	19
2.2.1	<b>Epidemiologia</b>	21
2.2.2	<b>Quadro Clínico</b>	21
2.2.2.1	<i>Perda auditiva nas MPS</i>	22
2.2.2.2	<i>Diagnóstico de MPS</i>	23
2.2.2.3	<i>Tratamento</i>	23
3	<b>OBJETIVOS</b>	25
3.1	<b>GERAL</b>	25
3.2	<b>3.2 ESPECÍFICOS</b>	25
4	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	26
4.1	<b>DELINEAMENTO DO ESTUDO</b>	26
4.1.1	<b>Casuística</b>	26
4.1.2	<b>Critérios de inclusão</b>	26
4.1.3	<b>Critérios de exclusão</b>	26
4.1.4	<b>Aspectos éticos</b>	27
4.1.5	<b>Fonte e coleta de dados</b>	27
4.1.6	<b>Exames audiológicos</b>	30
4.1.7	<b>Análise dos dados</b>	31
5	<b>RESULTADOS</b>	32
6	<b>DISCUSSÃO</b>	38
7	<b>CONCLUSÕES</b>	41

<b>REFERÊNCIAS</b>	42
<b>APÊNDICES</b>	45
<b>ANEXO</b>	51

## 1 INTRODUÇÃO

Os erros inatos do metabolismo (EIM) são distúrbios de natureza genética que geralmente correspondem a um defeito enzimático capaz de acarretar a interrupção de uma via metabólica. Os EIM compreendem alguns subgrupos de doenças, entre eles estão classificados as doenças lisossômicas, destacando a mucopolissacaridose (MPS). MPS é um conjunto de doenças raras causadas pela deficiência de enzimas lisossômicas, levando ao acúmulo de glicosaminoglicanos (GAG) em órgãos e tecidos, responsável pelo quadro clínico multissistêmico, crônico e progressivo. Já foram identificados onze defeitos enzimáticos que causam sete tipos diferentes de MPS (MUENZER, 2011; WRAITH, 1995).

A incidência global das MPS é de 3,4 – 4,5 em 100.000 nascidos vivos (BAEHNER et al., 2005). A MPS II é o tipo mais frequente, seguido pela MPS I (NELSON, 1997; NELSON et al., 2003). No Brasil, a MPS II tem maior prevalência, seguida pela MPS I e VI. Sendo que a MPS VI tem frequência elevada quando comparada com outros países, principalmente na região Norte – Nordeste (TERNES; FERNANDES; MPS, 2008). Na Bahia, na cidade de Monte Santo, existe um aglomerado de MPS VI, com incidência de 1:5000 nascidos vivos (COSTA-MOTTA et al., 2011), estes pacientes são acompanhados no Serviço de Referência, no Complexo Hospitalar Universitário Edgard Santos (COM – HUPES).

Cada tipo de MPS é considerado heterogêneo tanto geneticamente como clinicamente. Os sinais clínicos estão frequentemente ausentes ao nascimento, e progressivamente, podem ser notados: atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, dismorfismo facial, displasia esquelética, hipoacusia, complicações respiratórias e cardiovasculares frequentes (WRAITH, 1995).

O acompanhamento otorrinolaringológico é essencial para estes pacientes, pois os mesmos apresentam comprometimento de vias aéreas superiores e auditivo. Em 30% dos casos o atendimento otorrinolaringológico precede o diagnóstico definitivo (WOLD et al., 2010).

Dentre as principais manifestações clínicas otorrinolaringológicas está a hipoacusia. De acordo com estudo publicado em 2010, cerca de 80% dos pacientes possuem perda auditiva mista, 14% neurossensorial e 14% condutiva. A principal patologia otológica encontrada em orelha média é a otite média serosa (OMS), responsável por perda auditiva tipo condutiva (WOLD et al., 2010). Dados em relação ao comprometimento auditivo são escassos na literatura e não se sabe bem como essas manifestações se instalam e como conduzir o manejo desses pacientes.

A perda auditiva deve ser abordada de acordo com o topodiagnóstico. No passado foi preconizada conduta expectante, hoje se sabe que deve haver uma intervenção, pois a hipoacusia pode afetar o desenvolvimento cognitivo dos pacientes. No caso dos pacientes com OMS, há a opção de tratamento cirúrgico com a inserção de tubo de ventilação (TV) na membrana timpânica (MT). Nos casos em que não há OMS ou otites crônicas é recomendado o uso de aparelho de amplificação sonora individual (AASI) (CHO et al., 2008; MOTAMED; THORNE; NARULA, 2000; WOLD et al., 2010) .

O tratamento das MPS era inicialmente sintomático e paliativo, baseado em uma equipe multidisciplinar, com a participação de diversas especialidades médicas como cardiologia, pneumologia, anestesia, ortopedia, otorrinolaringologia, oftalmologia, neurocirurgia, entre outros, bem como, profissionais da fisioterapia, terapia ocupacional, psicologia, e fonoaudiologia (PASTORES et al., 2007). Atualmente, além da equipe multidisciplinar, já há uma terapia específica para os tipos I, II, IV e VI, a terapia de reposição enzimática (TRE) que consiste na administração periódica, por via venosa, da enzima específica deficiente no paciente. Este tratamento vem proporcionando bons resultados na melhora na função pulmonar, diminuição da excreção urinária de GAG e da hepatomegalia e melhora da apneia do sono (HENDRIKSZ et al., 2014; WRAITH et al., 2004).

Este estudo se propõe a caracterizar o comprometimento auditivo em pacientes com MPS do estado da Bahia, com o objetivo de melhorar a compreensão sobre esta rara patologia.

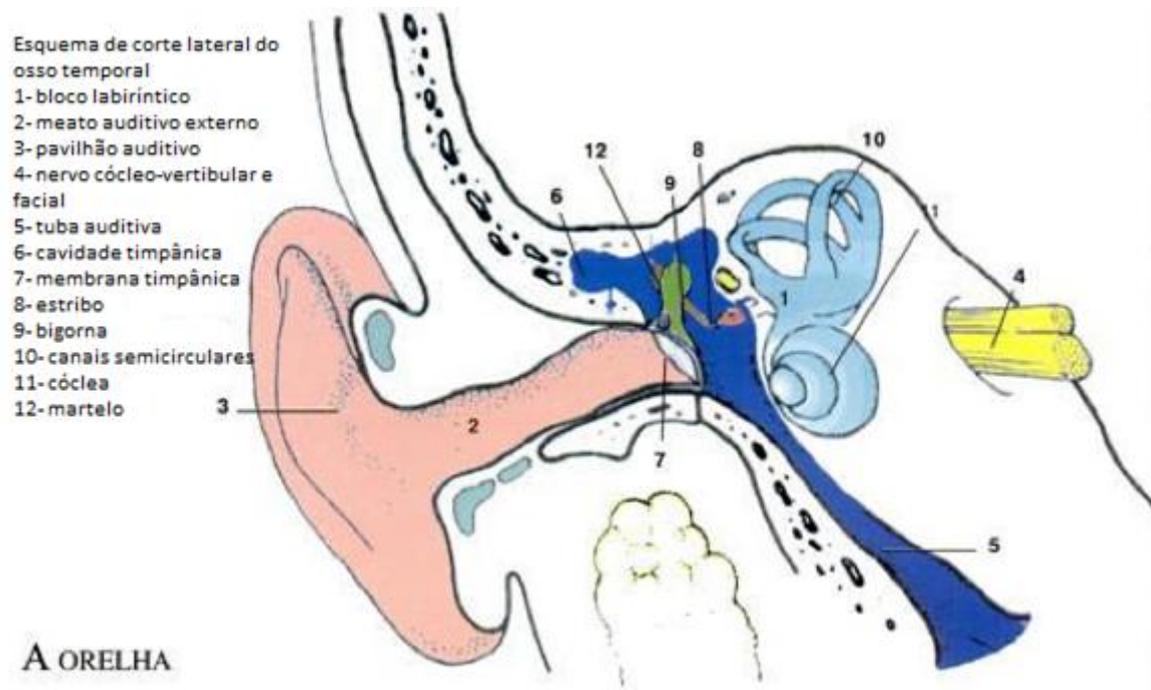
## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 AUDIÇÃO

#### 2.1.1 Aparelho auditivo e audição

A audição e suas alterações estão intimamente ligadas à anatomia e fisiologia do sistema auditivo. A Figura 1 mostra as estruturas do aparelho auditivo de acordo com corte coronal da mastoide (BENTO, 1998). A orelha externa compreende o pavilhão auditivo, meato auditivo externo (MAE) e termina na MT. A MT separa a orelha externa da orelha média. A orelha média é uma cavidade preenchida por ar que se conecta a rinofaringe através da tuba auditiva. Medialmente à orelha média está a orelha interna. Três ossículos (martelo, bigorna e estribo), conhecidos como cadeia ossicular, conectam a MT à janela oval que é a entrada da orelha

**Figura 1** - Esquema de corte lateral do osso temporal



A audição envolve uma série de eventos. O som entra no MAE e faz vibrar a MT. Essas vibrações são concentradas pela cadeia ossicular na janela oval, onde a vibração dos ossículos é transmitida ao líquido intracoclear. O movimento do líquido intracoclear desencadeia um impulso nervoso no epitélio neural do labirinto membranoso. Os neurônios periféricos que estão distribuídos neste epitélio recebem a informação gerada na célula para transmiti-la ao córtex cerebral (BENTO, 1998; GELFAND, 2011).

### 2.1.2 Perda auditiva

De acordo com o European Health Report 2005, a perda auditiva afeta quase 2% da população europeia (THE EUROPEAN..., 2005). No Brasil é relatada prevalência de 5,2% a 6,8% da população (CRUZ et al., 2009). A investigação da perda auditiva é realizada a partir das informações em relação à localização da lesão responsável pela perda auditiva ou topodiagnóstico, através de exame clínico e exames audiológicos complementares.

### 2.1.3 Avaliação audiológica

A avaliação da condição auditiva de um indivíduo inclui exames audiológicos básicos (audiometria tonal, audiometria vocal e imitanciometria), estes são considerados exames mínimos necessários para avaliação da audição do indivíduo e auxiliar no topodiagnóstico das lesões do sistema auditivo. Alguns exames complementares contribuem com informações mais detalhadas sobre a audição e sistema auditivo como o exame de potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) e o exame de emissões otoacústicas (EOA) (GELFAND, 2011).

A audiometria tonal e vocal são avaliações subjetivas. Os exames de imitanciometria, de EOA e de PEATE são considerados exames objetivos.

#### 2.1.3.1 Audiometria tonal, vocal, imitanciometria

A audiometria tonal identifica a presença da perda auditiva e afere o limiar auditivo por via óssea (VO) e por via aérea (VA). Esses procedimentos não somente quantificam a audição, mas também auxiliam na determinação do local da lesão e da natureza do problema. Os limiares auditivos são registrados em um gráfico, onde as frequências estão no eixo das

abscissas (entre 250 e 8000 Hz) e os valores de intensidade no eixo das ordenadas, entre -10 e 120 decibéis (dB).

O Conselho de Fonoaudiologia publicou, em 2013 (MANUAL, 2013), documento com orientação quanto ao uso de classificações para emissão de laudo da audiometria. De acordo com o documento foi aconselhado que os laudos fossem emitidos de acordo com as seguintes classificações:

Silman e Silverman em 1997: a audiometria tonal pode identificar três tipos de perda auditiva: perda auditiva condutiva, quando há alteração na orelha externa e/ou média; perda auditiva neurossensorial, quando há alteração na orelha interna e/ou nervo auditivo; e perda auditiva mista que significa presença concomitante de perda auditiva condutiva e neurossensorial. No Quadro 1 podem ser visualizados estes critérios.

**Quadro 1** - Tipo de perda auditiva. Classificação de Silman e Silverman.

<b>Tipo de Perda</b>	<b>Crítérios</b>
Condutiva	Limiares de VO $\leq$ 15 dB, VA $>$ 25 dB, GAP aéreo ósseo $\geq$ 15 dB
Neurossensorial	Limiares de VO $>$ 15 dB, VA $>$ 25 dB, GAP aéreo-ósseo $\leq$ 10 dB
Mista	Limiares de VO $>$ 15 dB, VA $>$ 25 dB, GAP aéreo-ósseo $\geq$ 15 dB

**Fonte:** MANUAL, 2013

Northern e Dows em 1984, para crianças menores que sete anos, o grau de perda auditiva é mensurado pela média tritonal de 500, 1000 e 2000 Hz, conforme Quadro 2.

**Quadro 2-** Grau de perda auditiva. Classificação de Northen e Downs.

<b>Média tritonal (500, 1000 e 2000 Hz)</b>	<b>Grau</b>
$\leq$ 15 dB	Normal
16 – 25 dB	Discreta ou Mínima
26 – 40 dB	Leve
41 – 65 dB	Moderada
66 – 95 dB	Severa
$\geq$ 96 dB	Profunda

**Fonte:** MANUAL, 2013

Lloyde e Kaplan em 1978, para pacientes com idade superior a sete anos: o grau de perda auditiva pode ser obtido de acordo com a media tonal de 500, 1000 e 2000 kHz, conforme classificação no Quadro 3.

**Quadro 3** -Grau de perda auditiva. Classificação de Lloyde e Kaplan.

<b>Média tritonal (500, 1000, 2000 Hz)</b>	<b>Grau</b>
≤ 25 dB	Normal
26 – 40 dB	Leve
41 – 55 dB	Moderada
56 – 70 dB	Moderadamente severa
71 – 90 dB	Severa
≥ 91 dB	Profunda

**Fonte:** MANUAL, 2013

A audiometria vocal tem como objetivo avaliar a habilidade de perceber e reconhecer os sons da fala em limiares mínimos de audição e em limiares de conforto. Os destes que compõem a audiometria vocal são: limiar de reconhecimento de fala (LRF), limiar de detecção de voz (LDV) e índice de reconhecimento de fala (IRPF).

A imitanciometria é parte integrante da audiometria convencional, pode ser definida como a medida das circunstâncias físicas em que o som atinge a orelha média. Através da imitanciometria, pode-se verificar objetivamente se a membrana timpânica possui movimentos normais e se a pressão aérea encontra-se semelhante nos seus dois lados, indicando bom funcionamento da tuba auditiva e cadeia ossicular. Trata-se de um exame rápido, indolor, de fácil realização tanto em crianças como em adultos, permitindo obter medidas objetivas sem a necessidade de uma resposta comportamental. A imitanciometria envolve a timpanometria e a pesquisa de reflexo de estapédio. O termo timpanometria representa a medida de imitância acústica que verifica a variação da complacência do sistema mediante uma pressão do MAE semelhante à pressão atmosférica. A timpanometria é representada graficamente por uma curva que mostra a mobilidade da membrana (CALDAS NETO et al., 2011). Desta forma serão obtidos os seguintes timpanogramas:

- a) Tipo A: normal. Ao se modificar em positiva e negativa a pressão no conduto, há um pico de complacência igual que se encontra a nível zero;
- b) Tipo Ar: Apresenta complacência diminuída, significando rigidez da cadeia ossicular;
- c) Tipo Ad: Não se obtém pico de complacência apesar de haver aumento da mobilidade simétrica. É sugestiva de desarticulação de cadeia ossicular;

- d) Tipo B: não há ponto de máxima complacência e não há simetria ou se testar pressões positivas e negativas. É observada em pacientes com o sistema muito rígido, como presença de líquido ou massa na orelha média;
- e) Tipo C: O pico de complacência se dá em pressões negativas (menores que 100 mm H<sub>2</sub>O). É sugestiva de disfunção tubária.

#### 2.1.3.2 PEATE

O PEATE é um método objetivo de avaliação da audição e considerado um potencial precoce muito utilizado na prática clínica. Este potencial avalia a integridade da via auditiva desde o nervo auditivo até o tronco encefálico e ocorre durante os 12 primeiros milissegundos (ms) a partir do início da estimulação acústica. É um método muito utilizado na avaliação de neonatos e de indivíduos difíceis de serem avaliados por meio de procedimentos audiológicos convencionais. Este exame determina o nível mínimo de resposta auditiva, podendo também ser utilizado na caracterização do tipo de perda auditiva, da localização topográfica da lesão em nervo auditivo ou em tronco encefálico (GELFAND, 2011; CALDAS NETO et al., 2011). Uma série de sete ondas ou potenciais pode ser registradas a partir da derivação de eletrodos frente – lóbulo ou frente – mastoide, as cinco primeiras são as mais importantes: I e II: geradas no nervo coclear, latência de 1,5 ms; III: núcleos cocleares, latência de 3,5 ms; IV e VI: lemnisco lateral superior, latência de 5,5 ms (CALDAS NETO et al., 2011)

#### 2.1.3.3 EOA

As emissões otoacústicas são sons emitidos pelas células ciliadas externas e captados no conduto auditivo externo. Sua presença significa integridade das células ciliadas, trata-se de um exame objetivo e baixo custo, com diagnóstico precoce da perda auditiva. Sua ausência indica necessidade de investigação das vias auditivas. As emissões otoacústicas evocadas podem ser transientes ou por produtos de distorção, esta última se dá quando são utilizados dois tons puros. O exame é utilizado para avaliação da integridade coclear. A presença das emissões otoacústicas ocorre se o limiar do indivíduo estiver normal, até 20 dB. Alterações em orelha média podem influenciar ou impedir sua detecção. Presença de ruídos externos ou provocados pelo paciente podem ser detectados pelo aparelho, impedindo a gravação das EOA (CALDAS NETO et al., 2011).

#### 2.1.4 Causas da perda auditiva

A perda auditiva pode ser congênita ou adquirida, e quando não identificada na infância pode ocasionar deficiências na fala e linguagem ao longo da vida. Após avaliação clínica e audiológica é possível determinar a presença de perda auditiva e localizar o topodiagnóstico (PALUDETTI et al., 2012; PARVING, 1982).

A perda auditiva condutiva pode ocorrer devido ao acometimento de orelha externa e/ou orelha média, é mais frequente em crianças e está usualmente associada às patologias inflamatórias em orelha média. A causa mais comum de perda auditiva condutiva adquirida em crianças é a OMS, acometendo cerca de 20% das crianças aos 2 anos. Na OMS há acúmulo de líquido em orelha média, sem sinais inflamatórios (PALUDETTI et al., 2012). Outras causas de perda auditiva condutiva são malformações congênitas em orelha externa e/ou média, cerume em MAE, exostose óssea em MAE, perfuração em MT e patologias inflamatórias em orelha média como colesteatoma ou otite média aguda (PALUDETTI et al., 2012; PARVING, 1982).

A perda auditiva neurosensorial ocorre devido a uma falha na transdução da vibração em impulso neural na cóclea. A perda auditiva congênita é usualmente secundária à perda auditiva neurosensorial, ocorre 1.2 a 1.7 casos a cada 1000 nascidos vivos. A prevalência da perda auditiva neurosensorial aumenta a partir dos 6 anos de idade principalmente devido causas adquiridas de perda auditiva como a meningite, atraso no desenvolvimento da perda auditiva genética ou atraso no diagnóstico (KRAL; O'DONOGHUE, 2010). A estimativa da prevalência da perda auditiva neurosensorial em pacientes com idade menor que 18 anos é 6 em cada 1000 indivíduos (BILLINGS; KENNA, 1999).

A perda auditiva neurosensorial congênita pode ser genética ou não genética. Entre as causas congênitas adquiridas no período pré - natal estão consumo de bebida alcoólica durante a gravidez, infecções (citomegalovírus, rubéola, sífilis, herpes, toxoplasmose), complicações associadas ao fator Rh sanguíneo, prematuridade, diabetes gestacional, anoxia e exposição a drogas ototóxicas durante a gestação. Em 50% dos casos a perda auditiva congênita está ligada a fatores genéticos. Destes, 30% são ligados a síndromes como síndrome de Alport, Usher ou Waardenburg e 70% dos casos são não – sindrômicos. As principais causas adquiridas de perda auditiva neurosensorial são infecções, meningite, uso de drogas ototóxicas, trauma, exposição à ruído (AMERICAN, 2007; CRUZ et al., 2009; PALUDETTI et al., 2012).

A perda auditiva mista envolve a combinação dos dois tipos de perda auditiva (PALUDETTI et al., 2012).

## 2.2 MUCOPOLISSACARIDOSE

As MPS são um grupo de distúrbios metabólicos causados por deficiências em enzimas lisossômicas específicas. Estas deficiências lisossômicas resultam no acúmulo de GAG que interferem na função celular resultando em diferentes sinais e sintomas clínicos, conforme o tipo de GAG acumulado (WRAITH, 1995). O tipo de GAG acumulado depende da deficiência enzimática específica, de acordo com a qual é realizada a classificação do tipo de MPS, mostrada no Quadro 4 (MUENZER, 2004).

Com exceção da MPS II, as MPS tem herança autossômica recessiva. Na MPS II a herança é ligada ao cromossomo X, afetando principalmente homens (MUENZER, 2004; 2011).

São sete tipos de MPS: I, II, III, IV, VI, VII, IX. Dois dos sete tipos (MPS III e IV) têm subtipos, que indicam origens genéticas diferentes para a mesma apresentação clínica (MUENZER, 2004).

Cada tipo de MPS pode causar uma variedade de sinais e sintomas, como é o caso da MPS I. Os fenótipos relativos à MPS I podem se apresentar como Síndrome de Hurler, Hurler-Scheie e Scheie. Sendo que a Síndrome de Hurler é a forma mais agressiva da doença e a Síndrome de Scheie, a forma mais atenuada. Existem mais de 100 mutações no gene da  $\alpha$ -L-iduronidase que podem causar a MPS I. A MPS I, assim como outras formas de MPS, apresenta um continuum de apresentações clínicas da forma mais atenuada até a mais agressiva (MUENZER, 2011). Muitos fatores podem contribuir para esta apresentação clínica heterogênea: o tipo de mutação, o grau de deficiência de atividade enzimática, fatores ambientais, e outros, desconhecidos, fatores genéticos (MUENZER, 2004)

Pacientes com MPS II também podem apresentar características atípicas causadas por deleções parciais ou completas de outros genes localizados no cromossomo X adjacentes ao gene da iduronato sulfatase. O espectro de apresentação clínica da doença é menor para os diferentes subtipos de MPS III, com a maioria dos pacientes apresentando sintomas graves da doença (MUENZER, 2004).

Na MPS IV e VI os pacientes podem apresentar grande variedade de sintomas de instalação progressiva (GIUGLIANI et al., 2010; HENDRIKSZ et al., 2014).

O fenótipo na MPS VII pode variar desde hidropsia fetal até um fenótipo Hurler com sintomas de gravidade moderada na idade adulta (WRAITH, 1995).

**Quadro 4** -Classificação bioquímica da Mucopolissacaridose

MPS	Epônimo	GAG acumulado	Enzima Deficiente	Localização Genética
I	Hurler, Hurler - Scheie ou Scheie	HS + DS	$\alpha$ -duronidade	4p16.3
II	Hunter	HS + DS	Idunorato sulfatase	Xq28
III A	Sanfilippo A	HS	Heparan sulfatase	17q25.3
III B	Sanfilippo B	HS	A-N-acetilglicosaminidase	17q21.1
III C	Sanfilippo C	HS	Acetil CoA: $\alpha$ -glicosaminidio acetiltransferase	14q21
III D	Sanfilippo D	HS	N-acetilgalactosamina-6-sulfatase	12q14
IV A	Morquio A	QS	Galactose 6 sulfatase	16q24.3
IV B	Morquio B	QS	$\beta$ -galactosidade	3p21.3
VI	Maroteaux Lamy	DS	N-acetilgalactosamina-4-sulfatase	5q11-q13
VII	Sly	HS + DS	B- glicuronidase	7q21.11
IX	Natowicz	AH	Hialuronidase	3p21.3

Legenda: DS: Dermatan Sulfato; HS: Heparan Sulfato; QS: Queratan Sulfato, AH: Ácido hialurônico.

**Fonte:** Giugliani et al., 2010; Muenzer, 2004

### 2.2.1 Epidemiologia

De acordo com estudos internacionais, a incidência global das MPS é de 3,4 – 4,5 em 100.000 nascidos vivos (BAEHNER et al., 2005). No Brasil, esses dados são desconhecidos. Atualmente a rede MPS Brasil disponibiliza métodos diagnósticos para estas patologias em território nacional, facilitando o melhor conhecimento acerca da prevalência dessas doenças, tendo identificado cerca 500 novos casos de MPS entre abril de 2004 e abril de 2010(DORNELLES et al., 2014). A frequência relativa a cada tipo de MPS no Brasil indica que a MPS II é a mais frequente, seguida pela MPS I e MPS VI (GIUGLIANI, 2012).

A MPS I, como a maioria das doenças lisossômicas, é herdada de modo autossômico recessivo e tem uma incidência de aproximadamente 1 em 100 mil nascidos vivo (MEIKLE et al., 1999; PASTORES et al., 2007).

MPS II apresenta uma incidência de aproximadamente 0,31 a 0,71 por 100 mil nascidos vivos (BAEHNER et al., 2005; NELSON, 1997; NELSON et al., 2003), sendo encontrada quase exclusivamente em meninos.

A MPS VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy) é uma doença autossômica recessiva, causada pela deficiência da enzima N-acetilgalactosamina-4-sulfatase, ou arilsulfatase B (ARSB). A incidência estimada para a MPS VI é de 0,23 por 100 mil nascidos vivos. Na Bahia, na cidade de Monte Santo, existe um aglomerado de MPS VI, com incidência de 1:5000 nascidos vivos. A alta incidência na cidade de Monte Santo deve-se à alta consanguinidade na região(COSTA-MOTTA et al., 2011).

### 2.2.2 Quadro Clínico

De maneira geral, a MPS I, II e VII têm apresentação clínica similar, apesar de hidropisia fetal, resultando em morte fetal ou neonatal, seja a manifestação mais comum da MPS VII. Após o período neonatal os pacientes com a forma severa da MPS I, II e VII manifestam grande comprometimento cognitivo e físico. Apresentam anormalidade esquelética e conseqüentemente, grande restrição de mobilidade e de crescimento. Estes pacientes podem ter ainda diminuição da acuidade visual, hipoacusia, apneia do sono e diminuição da função pulmonar, infecções respiratórias de repetição, cardiopatia, hepatoesplenomegalia, hérnia umbilical, diarreia crônica, hidrocefalia e compressão medular (MUENZER, 2011).

A principal causa de morbimortalidade dos pacientes com MPS I é a insuficiência respiratória, com restrição da capacidade pulmonar causada pela obstrução de vias aéreas superiores (WRAITH et al., 2004).

Crianças com MPS II geralmente se apresentam normais ao nascimento e desenvolvem os sinais e sintomas da doença entre os 2 e 4 anos. Dismorfismo facial, hepatoesplenomegalia, contratura articular, obstrução de vias aéreas superiores e comprometimento cardíaco são os sinais e sintomas clássicos destes pacientes (KEILMANN et al., 2012).

Todas as formas de MPS III apresentam comprometimento cognitivo e neurológico com pouco ou nenhum envolvimento somático. Há atraso no desenvolvimento cognitivo, problemas comportamentais (MUENZER, 2011).

A apresentação clínica da MPS IV caracteriza-se por displasia esquelética, hipermobibilidade articular, baixa estatura, sem alteração cognitiva (MUENZER, 2011)

Na MPS VI, há comprometimento esquelético, cardiopulmonar, ocular, hepático e cerebral. Embora estes pacientes não apresentem comprometimento da inteligência, o desenvolvimento cognitivo pode ser afetado devido à deficiência visual e auditiva (GIUGLIANI et al., 2010).

#### 2.2.2.1 *Perda auditiva nas MPS*

A prevalência de alterações audiológicas em pacientes com MPS ainda não é conhecida. Esses pacientes apresentam comprometimento neurológico com grande frequência, sendo difícil avaliação audiométrica, já que é um exame subjetivo. Série de casos foram publicados e foi encontrada perda auditiva em cerca de 80% a 100% dos pacientes (PAPSIN et al., 1998; WOLD et al., 2010). Os pacientes com MPS I, II e IV apresentam perdas auditivas mais graves (PAPSIN et al., 1998).

Estudos histopatológicos de ossos temporais na MPS I mostram grande acúmulo de GAG nos neurônios e gânglios. As alterações ósseas parecem estar limitadas a camada subperiosteal do labirinto (ZECHNER; MOSER, 1987)

Em 2012, o Hunter Outcome Survey (HOS) publicou estudo realizado com pacientes com MPS II, no qual foi avaliado grande número de pacientes, a prevalência de perda auditiva foi de 67%. Estes pacientes tinham, frequentemente, perda auditiva tipo condutiva no início do quadro e o componente neurossensorial se instalou com a idade (KEILMANN et al., 2012). Focos otoscleróticos ou áreas de reabsorção óssea em orelha média e interna podem ser

encontrados na MPS II, definida devido à deficiência de iduronato sulfatase, bloqueando a degradação de heparan e dermatan sulfato (ZECHNER; MOSER, 1987). As formas mais graves da MPS II tem maior comprometimento auditivo (CHO et al., 2008).

A OMS é um problema recorrente para estes pacientes, principalmente na MPS VI e VII e o componente condutivo da perda auditiva está frequentemente associado a esta condição. Outras possíveis causas para a perda auditiva condutiva são: MT espessa, pele de MAE espessa, depósito de material PAS + em orelha média e tuba auditiva (CHO et al., 2008), alterações ossiculares (HAYES; BABIN; PLATZ, 1980).

Em avaliação histológica do osso temporal foi observada interferência no desenvolvimento de mastoides a partir de 5 a 6 meses de idade fetal. Verificou-se diminuição da pneumatização de mastoides, cápsula ótica remanescente ao redor do canal semicircular posterior e artéria subarcuata aumentada e hiperplasia aracnoide. A hiperplasia aracnoide talvez explique a perda neurossensorial apresentada por alguns pacientes, devido à compressão nervosa no conduto auditivo interno (HAYES; BABIN; PLATZ, 1980).

A conduta, no caso da OMS, pode ser cirúrgica. O paciente pode ser submetido a inserção de TV em MT, que deve ser preferencialmente de longa duração (MOTAMED; THORNE; NARULA, 2000). Em relação à indicação cirúrgica, deve ser levado em consideração o elevado risco anestésico destes pacientes (SPINELLO et al., 2013). Pacientes com o componente neurossensorial da perda auditiva, se beneficiam do uso de AASI (HAYES; BABIN; PLATZ, 1980). Na MPS II observou-se maior benefício da intervenção nos paciente com a forma moderada de apresentação, retardando o comprometimento cognitivo (CHO et al., 2008).

#### *2.2.2.2 Diagnóstico de MPS*

A detecção de GAG na urina é o teste de triagem para diagnóstico da MPS. O padrão ouro para diagnóstico é o ensaio de atividade enzimática em cultura de fibroblastos, leucócitos, plasma ou soro. Após o diagnóstico bioquímico é realizado o sequenciamento genético a fim de identificar a mutação determinante da MPS (MUENZER, 2011).

#### *2.2.2.3 Tratamento*

O manejo dos pacientes com MPS requer acompanhamento regular e multidisciplinar. O ideal é que estes pacientes sejam acompanhados por profissionais familiarizados com a doença, já que se trata de um distúrbio raro e complexo.

Inicialmente, o tratamento era paliativo. A partir de 1980 o transplante de medula óssea começou a ser uma opção para os pacientes com o fenótipo grave da MPS I, VI e VII (MUENZER, 2011). Hoje, a principal indicação do transplante de medula óssea é para pacientes com MPS I, forma grave, antes dos 2 anos (GIUGLIANI et al., 2010).

A TRE é um tratamento que consiste na administração intravenosa periódica da enzima específica deficiente. Seu uso está aprovado para pacientes com MPS I (WRAITH et al., 2004), II e VI (GIUGLIANI et al., 2010). Este tratamento vem proporcionando bons resultados na melhora na função pulmonar, diminuição da excreção urinária de GAG e da hepatomegalia e melhora da apnéia do sono (WRAITH et al., 2004).

Existem muitas dúvidas sobre a perda auditiva na mucopolissacaridose e o otorrinolaringologista deve tomar decisões importantes e individualizadas em relação ao manejo desses pacientes. A TRE é uma terapia promissora e vem trazendo alguns benefícios já comprovados. Ainda não é possível inferir o impacto da TRE na audição. São necessários estudos para melhor compreensão da perda auditiva e o possível impacto da TRE na audição.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 GERAL**

Avaliar as alterações auditivas de pacientes com MPS.

#### **3.3 ESPECÍFICOS**

- a) Caracterizar o comprometimento auditivo (sinais e sintomas clínicos, otoscopia, avaliação audiológica) em pacientes com MPS;
- b) Avaliar a evolução do comprometimento auditivo em pacientes com MPS.

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO**

Foi realizado estudo de série de casos, descritivo do comprometimento auditivo em pacientes com MPS. O período de avaliação envolveu desde a primeira avaliação otorrinolaringológica e audiológica descrita em prontuário até o acompanhamento otorrinolaringológico e audiológico prospectivo desses pacientes de dezembro de 2012 a outubro de 2014. Foi realizada revisão de prontuário em busca da primeira avaliação audiológica descrita. Os pacientes que não tinham a primeira avaliação em prontuário, foram submetidos a esta avaliação.

#### **4.1.1 Casuística**

Amostra composta por indivíduos com MPS do Estado da Bahia e que são acompanhados no Serviço de Genética Médica do COM-HUPES/UFBA, compreendendo 31 pacientes. Esses pacientes tinham idade entre 4 a 22 anos.

#### **4.1.2 Critérios de inclusão**

Como critérios de inclusão foram estabelecidos: diagnóstico laboratorial confirmado de MPS, ter realizado avaliação audiológica com avaliação clínica e, no mínimo, 1 exame complementar, concordar em participar do estudo e ter assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

A confirmação laboratorial foi realizada por dosagem enzimática em leucócitos, direcionada para MPS.

#### **4.1.3 Critérios de exclusão**

Não concordância em participar do estudo e não ter realizado avaliação audiológica.

#### 4.1.4 Aspectos éticos

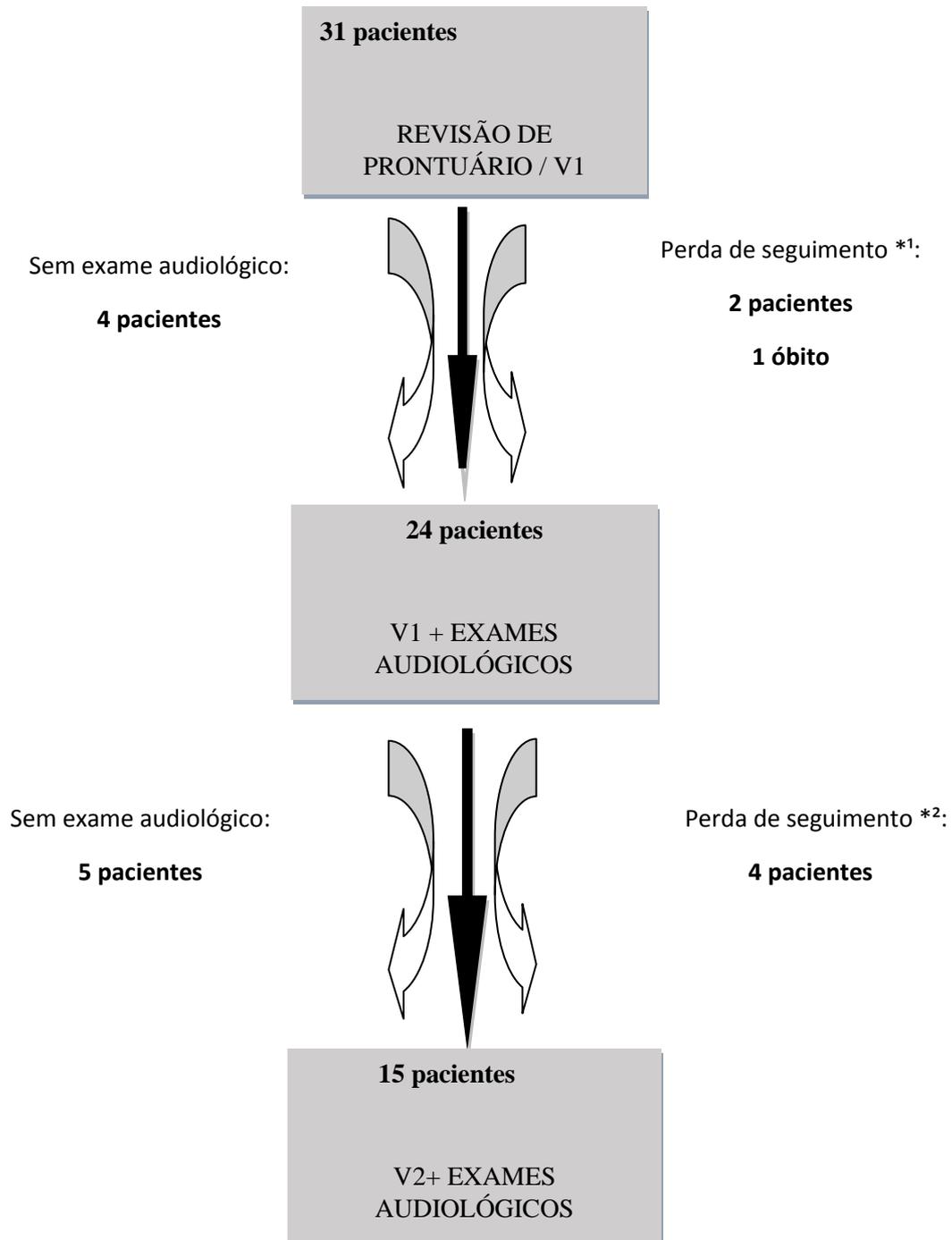
O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do COM-HUPES, como extensão de projeto já aprovado sob número de protocolo 99/10 (ANEXO A). Novos pacientes participantes ou seus representantes legais (quando menores) receberam o TCLE (APÊNDICE A), onde foram fornecidos esclarecimentos acerca da pesquisa e os procedimentos a serem realizados, bem como a total liberdade em não participar do projeto.

#### 4.1.5 Fonte e coleta de dados

Foram revisados os prontuários, com preenchimento de ficha padronizada de atendimento (APÊNDICE B) de 31 pacientes com MPS em acompanhamento no COM-HUPES. Nesta revisão foram buscados dados quanto às avaliações clínicas otorrinolaringológicas e audiológicas já realizadas. A primeira avaliação clínica otorrinolaringológica foi procurada em prontuário. Quando não encontrada, foi realizada pelo médico otorrinolaringologista. Os pacientes foram acompanhados de dezembro de 2012 a outubro de 2014, sendo reavaliados por exame otorrinolaringológico, audiometria e/ ou PEATE e/ ou EOA após no mínimo 6 meses da primeira avaliação. Foram analisados os seguintes dados: idade, tipo de MPS, tempo de uso de TRE, idade de início da TRE, sintomas e sinais otológicos, resultados da avaliação audiológica. A realização desses exames não envolveu nenhum risco ao paciente, pois são exames realizados na rotina de avaliação audiológica dos pacientes com MPS. A primeira e última avaliação otorrinolaringológica e audiológica foi considerada para análise dos dados. O algoritmo da Figura 2 mostra a seleção desses pacientes.

Nenhum paciente foi submetido a procedimentos cirúrgicos, já que não existe, na cidade de Salvador, hospital que disponha da estrutura necessária para programação cirúrgica desses pacientes.

**Figura 2-** Algoritmo de acompanhamento dos pacientes no estudo



<sup>\*1</sup>: Pacientes perderam o seguimento no Serviço.

<sup>\*2</sup>: Pacientes não compareceram à avaliação otorrinolaringológica.

A tabela 1 mostra o perfil dos pacientes avaliados e os exames realizados.

**Tabela 1.** Pacientes avaliados e exames realizados

N	MPS	Idade*	TRE*	1ª av ORL	Audio tonal (1)	Audio vocal (1)	Timpanometria (1)	PEATE	2ª av ORL	Audio tonal (2)	Audio vocal (2)	Timpanometria (2)
1	VI	2	4	x	NA	NA	X	NA	X	NA	NA	X
2	I	8	27	X	X	NA	X	NA	NA	NA	NA	NA
3	VI	1	4	X	X	X	X	X	X	X	X	X
4	I	13	60	X	X	NA	X	X	X	X	X	X
5	VI	14	18	X	X	NA	X	NA	X	X	X	X
6	VI	3	0	X	NA	X	X	NA	NA	NA	NA	NA
7	VI	9	6	X	X	X	X	NA	NA	NA	NA	NA
8	VI	10	6	X	X	NA	X	NA	X	X	X	X
9	II	3	84	X	X	NA	X	NA	NA	NA	NA	NA
10	VI	5	18	X	X	NA	X	X	X	X	X	X
11	VI	2	27	X	X	NA	X	NA	X	X	X	X
12	VI	3	0	X	X	NA	X	X	X	X	X	X
13	VI	8	0	X	X	X	X	X	NA	NA	NA	NA
14	VI	12	24	X	X	NA	X	NA	X	X	NA	X
15	VI	8	27	X	X	X	X	NA	X	X	X	X
16	VI	8	30	X	X	X	X	X	X	X	X	X
17	VI	2	20	X	NA	NA	X	NA	X	X	X	X
18	II	4	24	X	X	X	X	X	X	X	X	X
19	II	10	16	X	X	X	X	NA	X	X	X	X
20	II	21	84	X	X	NA	X	X	X	X	X	X
21	II	4	0	X	NA	X	X	X	NA	NA	NA	NA
22	IVA	11	0	X	X	NA	X	NA	NA	NA	NA	NA
23	IIIA	7	0	X	NA	NA	X	NA	NA	NA	NA	NA
24	II	8	0	X	NA	NA	X	NA	NA	NA	NA	NA

\*Idade e TRE na 1º av ORL Legenda: X- realizado NA – não avaliado

#### 4.1.6 Exames audiológicos

Os exames audiológicos foram realizados no Serviço de Fonoaudiologia do COM-HUPES, e também em clínica particular, a Clioc – Clínica de Otorrinolaringologia. Os exames foram realizados na Clioc mediante cooperação técnica já que houve indisponibilidade destes exames pelo serviço de Fonoaudiologia do COM-HUPES entre março de 2013 e início de 2014, devido à incêndio ocorrido no local. Os pacientes foram conduzidos ao centro seguindo uma agenda previamente estabelecida, para realização dos exames de audiometria tonal, vocal, impedanciometria, PEATE e EOA.

##### AUDIOMETRIA

Foram realizadas audiometria tonal, vocal, impedanciometria a fim de identificar, qualificar e quantificar a perda auditiva. A perda auditiva foi classificada de acordo com a padronização estabelecida por Silman e Silverman, em 1997. O grau de perda auditiva foi obtida de acordo com a média tonal de 500, 1000 e 2000 kHz, como estabelecido por Lloyd e Kaplan em 1978 para pacientes com idade superior a 7 anos. Para crianças menores que 7 anos foi adotada a classificação estabelecida por Northern e Downs em 1984.

No Serviço de Fonoaudiologia do COM- HUPES foi utilizado o audiômetro AC 40 e o imitancímetro A27. Na Clioc, o audiômetro foi Siemens SD25 e o imitancímetro Interacustics AT235. Os equipamentos estavam devidamente calibrados e o exame foi realizado por fonoaudiólogo experiente.

##### PEATE

Para a realização do exame foram utilizados eletrodos de superfície aplicados sobre os lóbulos das orelhas ou mastoide e a frente (linha de implantação do cabelo). Trata-se de um teste objetivo, no qual não se faz necessária a sedação em adultos ou crianças cooperativas (CALDAS NETO et al., 2011).

Uma série de sete ondas ou potenciais, registrada a partir da derivação de eletrodos frente - lóbulo ou frente – mastóide durante os primeiros 12ms após estimulação sonora moderada. As cinco primeiras ondas foram avaliadas. Foi utilizado clique para estímulo sonoro com intensidade de 80 dB. Foi pesquisado também o limiar eletrofisiológico.

Foi utilizado o equipamento da marca Amplaid MK 22.

## EOA

Sons de fraca intensidade produzidos pela cóclea foram captados através de sonda no meato auditivo externo, foi utilizado o estímulo click, avaliadas as emissões otoacústicas transientes.

### 4.1.7 Análise dos dados

Foram calculadas as estatísticas descritivas (proporções, medidas de tendência central e dispersão) adequadas ao nível de mensuração das variáveis do estudo. Os dados foram armazenados e analisados em base de dados R.

Foram analisados os sintomas de acordo com a ficha pré-definida de atendimento. Em relação às queixas, o paciente e /ou responsável responderam o às perguntas do médico assistente otorrinolaringologista. A revisão de prontuário e os atendimentos subsequentes foram realizados pelo mesmo profissional. Foram considerados otites queixas como otalgia e/ ou otorréia. Para a análise foi utilizada a primeira e a última avaliação ORL.

Na análise dos dados foram considerados os dados visualizados nos exames de audiometria e/ ou a descrição em prontuário. Em relação ao grau de perda auditiva foi considerado como perda auditiva moderada os graus: perda auditiva moderada e moderadamente severa. A audição da melhor orelha foi considerada na avaliação do grau de perda auditiva.

## 5 RESULTADOS

Foram acompanhados inicialmente 31 pacientes com MPS. Entre estes, 24 fizeram avaliação audiológica. Três pacientes perderam o seguimento, todos com MPS II, dentre estes ocorreu 1 óbito. Outros quatro pacientes, 2 com MPS I e 2 com MPS II, foram excluídos pois não realizaram avaliação audiológica.

Entre os 24 pacientes que fizeram a primeira avaliação ORL, a maioria foi procedente do interior do estado da Bahia, sendo que 7 (29%) vinham da cidade de Monte Santo. Quinze pacientes (62,5%) eram do sexo feminino. Na Tabela 2 podem-se visualizar os pacientes avaliados, de acordo com o tipo de MPS na primeira e última avaliação ORL. Na primeira avaliação, 20 pacientes (83%) estavam em uso de TRE, entre os que não estavam em uso da TRE 2 tinham MPS II, 1 MPS IIIA e 1 IVA. Na última avaliação todos os pacientes faziam uso de TRE.

Na primeira avaliação ORL, a idade variou de 1 a 21 anos, com média de 7,3 anos. Entre os pacientes que faziam uso de TRE, a terapia estava em uso por 0 a 84 meses, com média de 19,9 meses. A última avaliação clínica ORL e audiológica foi realizada com 15 pacientes. O período de uso de TRE variou de 20 meses a 14,5 anos (média 5 anos).

**Tabela 2**–Primeira e última avaliação conforme tipo de Mucopolissacaridose

MPS	Primeira avaliação ORL - n (%)	Última avaliação ORL - n(%)
I	2 (8,3 %)	1(6,6 %)
II	6 (25 %)	3 (20 %)
III A	1 (4 %)	NA
IV A	1 (4 %)	NA
VI	14 (58,3 %)	11 (73,3%)
Total	24 (100 %)	15 (100%)

Em relação às queixas auditivas na primeira avaliação ORL, 37,5% relatavam hipoacusia, 37,5% tinham história de otite. Entre os pacientes com hipoacusia, cerca de 30 % notaram piora progressiva da perda auditiva. A Tabela 3 mostra a frequência de hipoacusia por tipo de MPS na primeira a última avaliação ORL. Nenhum destes pacientes fazia uso de aparelho auditivo de amplificação sonora individual ou foi submetido a colocação de tubo de ventilação. Somente um paciente teve indicação de colocação de tubo de ventilação nesta

avaliação. Na segunda avaliação ORL, a queixa de hipoacusia estava presente em 60% dos pacientes, dos quais, 80% referia estabilidade da perda auditiva. Cerca de 20% dos casos relataram otite no período. Ao comparar a primeira e a última avaliação observa-se que 100 % dos pacientes que apresentavam hipoacusia inicialmente, mantiveram a queixa posteriormente.

**Tabela 3** - Frequência de hipoacusia por tipo de Mucopolissacaridose

MPS	Hipoacusia (n/ N/ %) Primeira avaliação ORL	Hipoacusia (n/ N/ %) Última avaliação ORL
I	1/ 2 (50%)	1/ 1 (100%)
II	4/ 6 (66,6%)	3/3 (100%)
III A	0/1	NA
IV A	0/1	NA
VI	4/ 14 (28,6%)	5/ 11 (45,4%)
Total	9/ 24 (37,5%)	9/ 15 (60%)

A otoscopia inicialmente estava normal em 8 pacientes (33,3%), 1 paciente (4%) tinha perfuração de MT, 7 pacientes (29,1%) retração de MT bilateralmente e em 2, unilateralmente. Dentre os pacientes com retração de MT, somente 2 pacientes tinham OMS. Os demais pacientes apresentaram cerume no momento da otoscopia, impedindo avaliação adequada. Já na última avaliação, entre os 15 paciente avaliados somente 2 pacientes apresentaram otoscopia normal bilateralmente. A frequência de retração bilateral foi 60%. Quando avaliados os lados individualmente nota-se maior número de pacientes com otoscopia alterada. Esses dados são mostrados na Tabela 4.

A primeira audiometria foi realizada quando estes pacientes tinham de 0 a 8 anos de uso de TRE, com média de 2,3 anos. Entre as 24 audiometrias realizadas, foi realizada somente imitanciometria em 5 pacientes. Os pacientes que realizaram a audiometria tonal(18 pacientes) tinham idade entre 5 e 16 anos, com média de 10 anos. Foi detectada perda auditiva em 17 (94,4%) pacientes. Entre os pacientes que realizaram audiometria tonal, 9 (56,2%) tinham perda auditiva condutiva bilateral, 1(6,2%) perda auditiva condutiva unilateral, 2 (12%) perda auditiva mista bilateral, 2 (12%) neurosensorial bilateral, os outros 2 pacientes mostraram perda condutiva unilateral associados a perda mista e neurosensorial respectivamente. Em relação ao grau de perda auditiva, em 75% dos casos foi detectada

perda auditiva leve, 18,8% moderada, e severa em apenas 1 paciente. A timpanometria foi realizada em 23 pacientes, a curva tipo B estava presente em 50% dos casos, destes 68,3% apresentavam curva tipo B bilateral. A Tabela 5 mostra os principais dados da audiometria em cada tipo de MPS.

**Tabela 4** - Frequência de achados na Otoscopia

Otoscopia	V1 (n/ N/ %)		V2 (n/ N/ %)	
	OD	OE	OD	OE
OMS	1/ 24 (4%)	2/ 24 (8%)	1/ 15 (6%)	1/ 15 (6%)
Opacificação de MT	3/ 24 (12%)	3/24 (12%)	0/ 15	1/ 15 (6%)
Perfuração de MT	2/ 24 (9%)	1/ 24 (4%)	0/ 15	0/ 15
Retração de MT	8/ 24 (33%)	8/ 24 (33%)	10/ 15 (67%)	11/ 15 (73%)
Normal	8/ 24 (33%)	9/ 24 (37%)	4/ 15 (27%)	3/15 (20%)

Legenda: OD: orelha direita OE: orelha esquerda MT: membrana timpânica

Dentre os 17 pacientes com perda auditiva, 6 (35,2%) tinham queixa de hipoacusia. Um paciente não apresentou perda auditiva na avaliação audiológica, este relatou queixa de hipoacusia.

A segunda audiometria foi realizada em 15 pacientes, sendo que 1 paciente realizou somente imitanciometria. Os pacientes tinham entre 5 e 20 anos de idade (média 12 anos). A perda auditiva estava presente em 13(92,9%) pacientes.

Quando comparamos com a primeira audiometria, nota-se que 1 paciente apresentou normalização dos limiares auditivos, o componente neurosensorial se desenvolveu em 2 pacientes, 1 paciente com perda neurosensorial inicialmente, apresentou perda mista na segunda audiometria.. Os outros 10 pacientes que apresentavam perda auditiva condutiva bilateral ou perda auditiva mista bilateral inicialmente permaneceram com o mesmo tipo de perda auditiva.

Em relação ao grau de perda auditiva, ao comparar as duas audiometrias, 85% dos pacientes com perda auditiva leve apresentaram piora do grau de perda auditiva, apresentando perda moderada na última audiometria, todos com perda auditiva condutiva. Houve melhora do grau de perda auditiva em 1 paciente.

**Tabela 5** - Audiometria em cada tipo de Mucopolissacaridose e frequência de Otite Média Serosa (Primeira audiometria)

MPS	Perda Auditiva	Tipo de Perda Auditiva	Grau de Perda Auditiva		Imitanciometria	Otoscopia (OMS)
I	1/2 (50%)	Condutiva unilateral	Leve		<b>A</b> bilateral 1/1 (50%) <b>C</b> unilateral 1/1 (50%)	Ausente
II	4/4 (100%)	Mista bilateral 2/4 (50%) Neurosensorial bilateral 1/4 (25%) Neurosensorial condutiva 1/4 (25%)	Leve (75%) Severa (25%)	3/4 1/4	<b>C</b> bilateral 2/6 (33%) <b>C + B</b> 2/6 (33%) <b>B</b> unilateral 1/6 (16%) <b>A</b> bilateral 1/6 (16%)	Ausente
III A	NA	NA	NA		<b>A</b> bilateral	Ausente
IVA	1/1 (100%)	Condutiva bilateral	Moderada		<b>B</b> bilateral	Ausente
VI	11/11* (100%)	Condutiva bilateral 8/10 (80%) Neurosensorial bilateral 1/10 (10%) Condutiva + Mista 1/10 (10%) Leve 8/10 (80%) Moderada 2/10 (20%)			<b>B</b> bilateral 6/13 (46%) <b>Ar</b> bilateral 3/13 (23%) <b>B + C</b> 2/13 (15%) <b>C</b> bilateral 1/13 (7,6%) <b>A</b> bilateral 1/13 (7,6%)	2/13 (15%)

\* 1 paciente teve avaliação somente com audiometria vocal

Entre os 3 pacientes que apresentavam curva tipo Ar bilateral, 2 apresentaram curva tipo B bilateral na segunda avaliação. Entre os 3 pacientes com curva tipo C inicialmente, 1 apresentou curva tipo B na segunda timpanometria, e outro apresentou curva tipo A bilateral.

O PEATE foi realizado em 9 pacientes, com idade entre 5 e 17 anos (média 12 anos). O limiar eletrofisiológico foi realizado em 6 pacientes, este limiar variou de 35 a 90dB. A condução nervosa foi avaliada em 8 pacientes, sendo que a condução foi normal em 88% dos pacientes. Um paciente apresentou atraso em todas as ondas, interpicos normais. Entre os pacientes que realizaram o PEATE, 7 (77,7%) tinham perda auditiva condutiva na audiometria tonal. A Tabela 6 mostra o PEATE em relação ao tipo de MPS.

**Tabela 6** - PEATE em cada tipo de Mucopolissacaridose (limiar auditivo e condução nervosa)

MPS	N	Limiar Auditivo	Condução nervosa
I	1	NA	Normal
II	2	60 e 90 dB	Normal e Alterada*
VI	4	35, 40, 45 e 50 dB	Normal
	1	NA	Normal

\*Atraso de todas as ondas, interpicos normais. Legenda: N: número de pacientes; NA: não avaliado

Os dados relacionados à audiometria, PEATE e uso de TRE podem ser visualizados na Tabela 7.

O exame de EOA não foi possível realizar já que esses pacientes apresentam respiração muito ruidosa interferindo na conclusão da avaliação.

**Tabela 7** - Audiometria tonal e PEATE em pacientes com Mucopolissacaridose

MPS	Idade (anos) (1)	Tempo TRE (meses) (1)	Tipo de perda auditiva (1)	Grau de Perda Auditiva (1)	PEATE (limiar)	Idade (anos) (2)	TRE (meses) (2)	Tipo de perda auditiva (2)	Grau de Perda Auditiva (2)
I	13	56	C/ Normal	Normal	NA	-	-	NA	NA
I	7	24	Normal	Normal	NA	17	103	Normal	Normal
II	13	84	Mista/ Mista	Leve	NA	-	-	NA	NA
II	14	25	Mista/ Mista	Severa	90/ 80	17	64	Mista/ Mista	Severa
II	10	16	C/ NS	Leve	NA	10	25	NS/ NS	Normal *
II	16	24	NS/ NS	Leve	NA	20	60	NS/ NS	Moderada
II	13	0	NA	NA	60/ 60	-	-	NA	NA
IVA	10	0	C/ C	Moderada	NA	-	-	NA	NA
VI	13	9	C/ C	Leve	NA	17	32	C/ C	Moderada
VI	11	26	C/ C	Leve	NA	-	-	NA	NA
VI	9	6	C/C	Leve	NA	12	30	C/ Mista	Moderada
VI	5	32	C/ C	Leve	40/ 40	9	64	C/ C	Moderada
VI	10	96	C/ Mista	Moderada	NA	13	132	C/ C	Leve
VI	6	36	C/C	Leve	50/ 50	10	80	C/ C	Moderada
VI	10	26	C/ C	Leve	35/ 35	-	-	NA	NA
VI	10	20	C/ C	Leve	NA	11	36	C/ C	Moderada
VI	8	28	NS/ NS	Moderada	NA	12	71	Mista/ Mista	Moderada
VI	9	29	C/ C	Leve	45/ 45	12	74	C/ C	Leve
VI	5	68	C/ C	Leve	NA	-	-	NA	NA

\*Perda auditiva em agudos. Legenda: C – condutiva; NS – neurossensorial; NA – não avaliado

## 6 DISCUSSÃO

A prevalência de alterações audiológicas em pacientes com MPS ainda não é conhecida. Sabe-se que a hipoacusia é uma manifestação frequente, neste estudo foi relatada por pacientes e / ou responsáveis em 42,3% dos casos inicialmente, sendo que quando avaliados somente os pacientes com MPS II 71,4% referiram perda auditiva. A audiometria evidenciou perda auditiva em 94,4% dos pacientes. Esta avaliação está de acordo com estudo publicado em 2012, no qual foram avaliados pacientes com MPS II, 67,5% referiam perda auditiva e após realização de audiometria foi observado 94% de perda auditiva (KEILMANN et al., 2012). Outros estudos mostram prevalência elevada de perda auditiva em pacientes com MPS (PAPSIN et al., 1998; WOLD et al., 2010). Cerca de 11 (60%) pacientes que negaram apresentar dificuldade auditiva tinham perda auditiva quando avaliados por audiometria. A hipoacusia é um sintoma subjetivo, esse fato pode ter acontecido devido à falha na percepção da hipoacusia pelo responsável já que a perda auditiva leve estava presente em 8 (72,7%) casos.

A perda auditiva condutiva esteve presente na maioria dos pacientes (cerca de 60%), enquanto a curva tipo B foi detectada em 50% dos pacientes e a presença de líquido em orelha média foi identificada em menos de 8% dos pacientes, sugerindo que a perda auditiva encontrada pode ser devido a depósito de GAG em orelha média, sequela de otite prévia e/ ou comprometimento ossicular. No entanto, a avaliação clínica otorrinolaringológica não foi realizada no mesmo momento que os exames audiológicos, dificultando esta correlação entre otoscopia e audiometria. Estudos prévios atribuíram a perda auditiva condutiva de pacientes com MPS à presença de efusão e comprometimento ossicular em orelha média (PAPSIN et al., 1998). Provavelmente exista mais de um fator etiológico envolvido já que a inserção de tubo de ventilação em MT não normaliza a perda auditiva (MOTAMED; THORNE; NARULA, 2000; WOLD et al., 2010).

Foi verificada clinicamente presença de efusão em orelha média na minoria dos pacientes, o que pode ser explicado pela idade avançada na primeira avaliação (média 7,3 anos), pelo uso de terapia de reposição enzimática ou por espessamento na MT (CHO et al., 2008) dificultando a visualização da OMS.

Para avaliar o impacto da TRE é necessário comparação com grupo controle, conduta condenável do ponto de vista ético e difícil do ponto de vista prático, já que se trata de uma patologia rara e parear os grupos seria pouco factível. Estudo clínico prospectivo fase IV

mostrou diminuição da apnéia do sono dos pacientes com MPS I em uso de TRE, sugerindo que a terapia tenha efeito no depósito de GAG em vias aéreas superiores (GIUGLIANI et al., 2010; WRAITH et al., 2004)

A MPS II, pelo tipo de deficiência enzimática ocorrida, parece ser a mais relacionada com focos otoscleróticos em orelha média e interna (ZECHNER; MOSER, 1987). Na tentativa de esclarecer a etiológica da perda auditiva dos pacientes com MPS, foi realizada avaliação histológica do osso temporal, observando uma interferência no desenvolvimento em torno de 5 a 6 meses de idade gestacional; havendo diminuição da pneumatização da mastóide, persistência de cápsula ótica cartilaginosa adjacente ao canal semicircular posterior e aumento da artéria subarcuata (HAYES; BABIN; PLATZ, 1980).

A perda mista parece ser a mais frequente em pacientes com MPS (PAPSIN et al., 1998; SIMMONS et al., 2005). A grande frequência de perda auditiva condutiva encontrada pode ser devido ao grande número de pacientes com MPS VI, já que na MPS I, II e IV o componente neurosensorial está mais associado (SIMMONS et al., 2005). Quando avaliamos somente os pacientes com MPS II podemos perceber a maior frequência da perda auditiva mista, reforçando esta hipótese. Outro fator possivelmente associado à maior frequência de perda auditiva condutiva pode ser a não intervenção cirúrgica nesses pacientes, já que a colocação de tubo de ventilação pode diminuir o componente condutivo.

A etiologia das perdas neurosensoriais permanece obscura, sendo sugerida possibilidade de compressão nervosa por hiperplasia de aracnóide e destruição axonal no gânglio espiral (HAYES; BABIN; PLATZ, 1980). Estudo multicêntrico com pacientes com MPS II (KEILMANN et al., 2012), notou que a frequência da perda neurosensorial aumentava com a idade, cerca de 1 dB por ano. No nosso estudos, nos pacientes com MPS tipo II que realizaram as 2 avaliações, não notamos piora do comprometimento auditivo. Esta estabilidade pode ter acontecido por um viés de seleção, já que a audiometria é um exame subjetivo e pacientes com piora na cognição não teriam resposta satisfatória, na segunda audiometria os pacientes com o fenótipo mais leve podem ter sido selecionados. Neste caso 3 pacientes com MPS II realizaram 2 audiometrias, sendo que 2 pacientes não tinham comprometimento neurológico. O menor comprometimento auditivo nas formas mais atenuadas de MPS II foi descrito (CHO et al., 2008). Outro fator é que os pacientes fazem uso de TRE, podendo haver alguma interferência na progressão do componente neurosensorial. Entre os 8 pacientes com MPS VI com audiometrias tonais realizadas em 2 momentos distintos, verificou-se piora dos limiares auditivos em 35,5% dos casos e piora do componente neurosensorial em apenas 1 paciente.

O PEATE, ao mensurar o limiar eletrofisiológico, foi compatível com os limiares auditivos encontrados na audiometria. Somente 1 paciente apresentou atraso na condução em todas as ondas, com interpicos normais. Esta alteração é compatível com perda auditiva condutiva (BENTO, 1998; GELFAND, 2011). O paciente com esta alteração apresentava perda auditiva mista bilateral severa, justificando o atraso na condução nervosa. Em estudo para avaliação de pacientes com MPS tipo II, a média de limiar auditivo com PEATE foi de 60 dB (CHO et al., 2008), este valor é compatível com o encontrado em relação aos pacientes com MPS II.

Inicialmente 31 pacientes foram selecionados para participar do estudo e durante o acompanhamento, somente 14 fizeram a segunda avaliação audiológica. A maioria dos pacientes são procedentes do interior do estado da Bahia e muitas vezes o transporte não está disponível para avaliação no hospital de referência. Notamos que a maioria dos pacientes que foram excluídos tinham MPS II. Este tipo de MPS pode estar associado a comprometimento neurológico, dificultando transporte e suporte.

Existem muitas lacunas a preencher em relação à perda auditiva na mucopolissacaridose e como conduzir o manejo destes pacientes. E TRE é uma terapia promissora e vem trazendo benefícios para a apneia do sono, e a redução da hepatoesplenomegalia (GIUGLIANI, 2012; WRAITH et al., 2004). Ainda não é possível inferir o impacto da TRE na audição, mas o otorrinolaringologista deve ser inserido nesta equipe de acompanhamento, disponibilizando reabilitação auditiva precoce para que a perda auditiva não se torne um obstáculo à inserção social deste paciente.

## 7 CONCLUSÕES

Pacientes com MPS apresentam grande comprometimento auditivo, a prevalência desta alteração encontra-se próxima de 100%.

Observamos frequência baixa de OMS nos pacientes avaliados, porém com alta incidência de perda auditiva condutiva.

Ainda não se sabe o impacto do uso de TRE nos sintomas auditivos.

## REFERÊNCIAS

- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Year 2007 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. **Pediatrics**, out. 2007.
- BAEHNER, F. et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. **Journal of Inherity. Metabolism Diseases**, n. 28, p. 1011-1117, 2005.
- BENTO, R. F. et al. **Tratado de Otologia**. São Paulo: EDUSP; Fundação Otorrinolaringologia; FAPESP, 1998.
- BILLINGS, K. R.; KENNA, M. A. Causes of pediatric sensorineural hearing loss. **Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery**, v. 125, n. 5, p. 517, maio, 1999.
- CALDAS NETO, S. et al. **Tratado de Otorrinolaringologia**. 2. ed. São Paulo: ABORL-CCF, 2011. 4 v.
- CHO, Y.-S. et al. Otologic manifestations of Hunter syndrome and their relationship with speech development. **Audiology & Neuro-Otology**, v. 13, n. 3, p. 206–12, jan. 2008.
- COSTA-MOTTA, F. M. et al. Genetic studies in a cluster of mucopolysaccharidosis type VI patients in Northeast Brazil. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 104, n. 4, p. 603–7, dez. 2011.
- CRUZ, M. S. et al. Prevalência de deficiência auditiva referida e causas atribuídas : um estudo de base populacional. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 5, p. 1123-1131, 2009.  
Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17908777>> Acesso em: 25 ago. 2014.
- DORNELLES, A. D. et al. Enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis Type I among patients followed within the MPS Brazil network. **Genetics and Molecular Biology**, v. 37, n. 1, p. 23-29, 2014.
- GELFAND, S. A. **Essentials of audiology**. New York: Thieme, 2011.
- GIUGLIANI, R. et al. Mucopolysaccharidosis I , II , and VI : brief review and guidelines for treatment. **Genetics and Molecular Biology**, v. 33, n. 4, p. 589-604, 2010.
- GIUGLIANI, R. Mucopolysaccharidoses : from understanding to treatment , a century of discoveries. **Genetics and Molecular Biology**, v. 35, n. 4, p. 924-931, 2012.
- HAYES, E.; BABIN, R.; PLATZ, C. The otologic manifestations of mucopolysaccharidoses. **The American Journal of Otology**, v. 2, n. 2, p. 65-69, out. 1980.
- HENDRIKSZ, C. J. et al. Multi-domain impact of elosufase alfa in Morquio A syndrome in the pivotal phase III trial. **Molecular Genetics and Metabolism**, p. 4-11, 2014.
- KEILMANN, A. et al. Hearing loss in patients with mucopolysaccharidosis II: data from HOS - the Hunter Outcome Survey. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 35, n. 2, p. 343-353, mar. 2012.

KRAL, A.; O'DONOGHUE, G. M. Profound deafness in childhood. **The New England Journal of Medicine**, v. 363, p. 1438-1450, 2010.

LLOYD, L. L.; KAPLAN, H. **Audiometric interpretation**: a manual of basic audiometry. 2nd ed. Needhan Heights, Massachusetts: Allyn and Bacon, 1993.

MANUAL de procedimentos em audiometria tonal limiar, logoaudiometria e medidas de imitância acústica. Elaboração, Sistema de Conselhos Federal e Regionais de Fonoaudiologia. Colaboração, Academia Brasileira de Audiologia. Brasília, DF: Conselho Federal de Fonoaudiologia, 2013.

MEIKLE, P. J. et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. **JAMA**, v. 281, n. 3, p. 249-254, jan. 1999.

MOTAMED, M.; THORNE, S.; NARULA, A. Treatment of otitis media with effusion in children with mucopolysaccharidoses. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 53, n. 2, p. 121-124, 2000.

MUENZER, J. Overview of the mucopolysaccharidoses. **Rheumatology**, Oxford, England, v. 50 Suppl 5, p. 4-12, dez. 2011.

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

NELSON, J. et al. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 123A, n. 3, p. 310-313, 15 dez. 2003.

NELSON, J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. **Human Genetics**, v. 101, p. 355-358, 1997.

NORTHEN, J. L.; DOWS, M. P. **Hearing in Children**. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1984.

PALUDETTI, G. et al. Infant hearing loss: from diagnosis to therapy. **Acta Otorhinolaryngologica Italica**, n. 32, p. 347-370, 2012.

PAPSIN, B. C. et al. Otologic and laryngologic manifestations of mucopolysaccharidoses after bone marrow transplantation. **Otolaryngology-Head and Neck Surgery**, v. 118, n. 1, p. 30-36, 1998.

PARVING, A. Epidemiology of hearing loss and aetiological diagnosis of hearing impairment in childhood. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 5, n. 1, p. 151-165, 1982.

PASTORES, G. M. et al. The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 91, n. 1, p. 37-47, may, 2007.

SILMAN, S.; SILVERMAN, C. A. Basic audiologic testing. **Auditory diagnosis**: principles and applications. San Diego: Singular Publishing Group, 1997. p. 44-52.

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

SPINELLO, C. M. et al. Review article anesthetic management in mucopolysaccharidoses. **ISRN Anesthesiology**, v. 2013, p. 10, 2013.

TERNES, D.; FERNANDES, R.; MPS, R. Mucopolissacaridoses I , II e VI: estudo epidemiológico comparativo entre as Regiões Nordeste ( NE ), Sudeste ( SE ) e Sul ( S ) do Brasil. In: ENCONTRO DE GENETICISTAS DO RIO GRANDE DO SUL, 16. Porto Alegre. 2008. **Anais...** Porto Alegre, RS, 2008.

THE EUROPEAN health report 2005: public health actions for healthier children and populations. Copenhagen, Denmark, 2005.

WOLD, S. M. et al. 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. The European health report 2005: public health action for healthier children and populations. 2005.

WRAITH, J. E. et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). **The Journal of Pediatrics**, v. 144, n. 5, p. 581-588, may. 2004.

WRAITH, J. E. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. **Archives of Disease in Childhood**, v. 72, p. 263-267, 1995.

ZECHNER, G.; MOSER, M. Otosclerosis and mucopolysaccharidosis. **Acta Otolaryngologica** Stockh, v. 103, p. 384-386, 1987.

## APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### NOME DO PROJETO DE PESQUISA:

#### **Análise de Custo-Efetividade da Terapia de Reposição Enzimática no Tratamento das Mucopolissacaridoses.**

Coordenador: Dr<sup>a</sup> Angelina Acosta  
 Centro Pediátrico Prof Hosannah de Oliveira  
 Unidade Metabólica  
 Universidade Federal da Bahia  
 Rua Padre Feijó, 29 – 3º andar  
 Bairro Canela  
 Salvador/BA CEP 40110-170  
 Tel.: (71) 3331 2027

Patrocinador: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

#### **Prezado Paciente, Prezado Pai/Mãe**

O (a) seu (sua) filho (a) ou tutelado (a) está sendo convidado (a), como voluntário (a), a participar da pesquisa ”**Análise de Custo-Efetividade da Terapia de Reposição Enzimática no Tratamento das Mucopolissacaridoses**”, sob a coordenação da Dra. Angelina Xavier Acosta.

#### ***O que são Mucopolissacaridose?***

As mucopolissacaridoses (MPS) são doenças genéticas raras que interferem na capacidade do organismo de quebrar açúcares complexos chamados mucopolissacarídeos, devido à falta ou pequena quantidade de uma substância chamada enzima que possui a função de quebrar esses açúcares. Há vários tipos de MPS a depender da enzima deficiente, deixando os mucopolissacarídeos parcialmente quebrados, também chamados de glicosaminoglicanos (GAG), que vão se acumulando-se nas células do organismo. Como esse acúmulo interfere no modo como funcionam certos órgãos e tecidos, sinais progressivos da doença vão sendo percebidos. Alguns destes sinais são: características faciais típicas, baixa estatura, barriga aumentada por causa do aumento do fígado e do baço, alterações esqueléticas e rigidez articular. Indivíduos com MPS também podem apresentar perda auditiva progressiva e deficiência visual, engrossamento das válvulas cardíacas (que levam a um declínio na função cardíaca), doença obstrutiva das vias aéreas e distúrbios do sono. Nos casos mais graves, o envolvimento do sistema nervoso central leva a um declínio intelectual progressivo. Nem todas as pessoas com MPS são afetadas pela doença da mesma forma, e a gravidade dos sintomas varia amplamente.

#### ***O que é o estudo “Análise de Custo-Efetividade da Terapia de Reposição Enzimática no Tratamento das Mucopolissacaridoses”?***

Este estudo pretende avaliar o uso das medicações, os resultados dos exames, a qualidade de vida (sua sensação de bem estar) e os custos institucionais e familiares envolvidos no tratamento das MPS.

Ao participar deste estudo, você estará ajudando a ampliar o conhecimento sobre o tratamento das MPS, sobre as modificações que a doença e o tratamento trarão para sua vida (qualidade de vida), sobre a possibilidade de se implementar ou ampliar a adoção da terapia de reposição

enzimática para o tratamento desta patologia e sobre os encargos financeiros para o SUS e para as famílias decorrentes deste tratamento.

O Estudo observacional, multicêntrico, nacional e prospectivo de pacientes com MPS (Tipos I, II e VI). As informações serão coletadas e digitadas, se você concordar, em um banco de dados a partir das consultas e exames que você/seu filho realizam como parte do seu acompanhamento médico regular. Ao entrar na pesquisa, sua história médica (de seu filho ou filha) será documentada, incluindo o ano de diagnóstico, detalhes sobre os sinais e sintomas relacionados com a MPS e tratamentos prévios. Essas informações serão obtidas pessoalmente de você, de seu médico (de seu filho ou filha) e de seus registros médicos (de seu filho ou filha).

Você (seu filho ou filha) poderá ser solicitado a responder questionários (em papel ou no computador) para avaliar mudanças em sua qualidade de vida. O preenchimento deste questionário não é obrigatório. Se você (seu filho ou filha) considerar que alguma pergunta ocasiona constrangimento de qualquer natureza, você pode negar-se a respondê-la. Não será realizado nenhum outro exame adicional além daqueles que você realiza como parte do seu acompanhamento médico de rotina.

Seus dados pessoais (de seu filho ou filha), ou seja, as informações sobre você (seu filho ou filha), serão processados no banco de dados, com suporte computadorizado. A equipe da coordenação do projeto é responsável por esse processamento. Esses dados pessoais serão: sua (de seu filho ou filha) data de nascimento, sexo, origem étnica, diagnóstico genético (se obtido), sintomatologia da doença, seu tratamento e condições de vida relevantes ao programa de seguimento. Além disso, as iniciais de seu nome (de seu filho ou filha) e um número especial da pesquisa (como seu número de identidade [de seu filho ou filha]) serão registrados no banco de dados. Somente o médico (e a equipe deste) responsável por seu tratamento (de seu filho ou filha) terá acesso ao código que possibilita a sua identificação (de seu filho ou filha).

***Com o que você está consentindo e quais são os seus direitos?***

Seus dados pessoais (de seu filho ou filha) serão liberados em formulário anônimo, conforme anteriormente descrito, e somente para a equipe da pesquisa. O seu médico assistente (de seu filho ou filha) somente terá acesso ao banco de dados de seus próprios pacientes.

Esses dados serão utilizados exclusivamente para a realização de análises, estudos, cálculos estatísticos, etc., para seguimento da evolução dos pacientes com MPS e para melhorar seus cuidados médicos. Algumas dessas análises também serão utilizadas em publicações científicas.

Após o término deste estudo (duração aproximada de 2 anos) os dados serão armazenados no banco de dados por no mínimo 15 anos, conforme regulamentação.

Ao assinar este documento informado, você está consentindo que seus dados pessoais (de seu filho ou filha) sejam processados da maneira descrita. Seu consentimento implica que seus dados pessoais (de seu filho ou filha) possam ser liberados para a equipe médica que coordenada o estudo.

A qualquer momento, você terá o direito de acessar suas informações pessoais (de seu filho ou filha) que foram registradas no banco de dados por intermédio do médico que o(a) está tratando (a seu filho ou filha), Dra Angelina Acosta, do Centro Pediátrico Prof Hosannah de Oliveira. Você também poderá contatar o Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Climério de Oliveira/UFBA, através do telefone 33396394.

A participação nesta pesquisa é voluntária. Seu tratamento (de seu filho ou filha) não será influenciado por sua decisão de participar ou não. Você também terá o direito de, a qualquer momento, retirar sua permissão de registrar seus dados nesta pesquisa. Nesse caso, os dados já registrados permanecerão no banco de dados.

Se você tiver qualquer pergunta relativa ao Estudo “**Análise de Custo-Efetividade da Terapia de Reposição Enzimática no Tratamento das Mucopolissacaridoses**”, a Dra Angelina Acosta ficará feliz em responder-lhe. Ela pode ser encontrada no telefone (71) 3331 2027.

**Consentimento**

Concordo em participar do Estudo “**Análise de Custo-Efetividade da Terapia de Reposição Enzimática no Tratamento das Mucopolissacaridoses**”, conforme descrito neste termo.

Compreendo que a participação nesta pesquisa é voluntária e que tenho (meu filho ou filha tem) o direito de sair da pesquisa em qualquer momento. Li as informações sobre a pesquisa, e todas as minhas perguntas foram respondidas. Concordo que os dados para essa pesquisa, sem mencionar meu nome (de meu filho ou filha), podem ser enviados para avaliação, armazenamento e processamento eletrônico via Internet. Compreendo que receberei uma cópia deste Termo de Consentimento, por mim assinado.

Nome:.....  
(paciente ou representante legal)

Assinatura..... Data:.....  
(paciente ou representante legal)

### **Declaração do aplicador do Termo do Consentimento Informado**

Confirmo que o paciente acima foi informado sobre a natureza, significado e consequência desta pesquisa. As dúvidas do paciente/ familiares foram esclarecidas. Uma cópia do Termo de Consentimento foi entregue para eles.

Nome:.....  
(Aplicador do Consentimento Informado)

Assinatura..... Data:.....

### **Informações para Crianças**

#### ***Por que estamos nos encontrando com você?***

Queremos falar-lhe sobre um estudo de crianças com Mucopolissacaríose (MPS). Queremos saber se você quer participar deste estudo. A Dra Angelina Acosta e outros médicos, nas regiões Norte e Nordeste do Brasil, estão participando deste estudo.

#### ***Por que estamos fazendo este estudo?***

Queremos coletar informações sobre as MPS. Essas informações irão ajudar-nos a entender melhor a sua doença; dessa forma, esperamos melhorar seu tratamento.

#### ***O que acontecerá com você?***

Você será atendido e tratado como de costume. Você não será submetido a nenhum exame em especial; apenas os exames necessários para monitorar sua doença, os quais serão realizados nas melhores condições possíveis. Esses exames de rotina podem incluir exames de sangue comuns; imagens (tipo fotografia) de seu coração, barriga, ossos e cérebro; exames de audição, visão, respiração e de sua habilidade para mover suas extremidades. Além disso, será pedido que você responda a questionários sobre suas atividades gerais e sobre como você se sente. Você não é obrigada a responder este questionário. Se você ficar constrangido com qualquer pergunta, você pode negar-se a respondê-la. Os resultados de seus exames serão registrados em um computador (sem seu nome). Isso permitirá a realização de análises periódicas das informações coletadas de muitos pacientes como você.

#### ***Você melhorará se participar do estudo?***

Não, este estudo não fará com que você se sinta melhor em um futuro próximo. Mas os médicos esperam encontrar algo que ajudará você e outros pacientes.

#### ***Você tem alguma pergunta?***

Você pode fazer perguntas a qualquer momento. Pode fazê-las agora ou mais tarde, pode falar comigo ou com outra pessoa.

***Você tem que participar deste estudo?***

Não, você não precisa. Ninguém ficará bravo se você não quiser participar deste estudo. Basta dizer-nos. Se você quer participar do estudo, diga-nos. E, lembre-se, você pode dizer “sim” agora e mudar de idéia mais tarde. Depende de você.

Nome:.....  
(Paciente)

Nome.....  
(Aplicador)

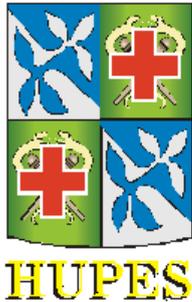
Assinatura .....

Assinatura.....

Data:.....

Data:.....

## APÊNDICE B–FICHA PADRONIZADA DE ATENDIMENTO



### ATENDIMENTO OTORRINOLARINGOLÓGICO

**Nome:**

**Procedência:**

**Data de início da TRE:**

**Data:**

**Data de nascimento:**

**MPS \_\_\_\_\_ PROTOCOLO \_\_\_\_\_ VISITA 1**

OBSTRUÇÃO NASAL S / N

- c) CONTÍNUA / INTERMITENTE
- d) LEVE / MODERADA / ACENTUADA

RONCOS S / N

- ESPORÁDICO / DIÁRIO
- LEVE / MODERADO / FORTE

RESPIRAÇÃO BUCAL S / N

- DIURNA / NOTURNA

APNÉIA S / N

- SONOLÊNCIA DIURNA
- CEFALÉIA
- SONO AGITADO
- USO CPAP – NECESSIDADE DE REGULAGEM
- TRAQUEO

RINORRÉIA S / N

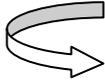
- COLORAÇÃO
- CONTÍNUA / INTERMITENTE

INFECÇÕES

- e) OMA S / N

f) AMIGDALITE S / N

g) SINUSITE S / N



FREQUÊNCIA / USO ATB / COMPLICAÇÕES

HIPOACUSIA S / N

- PROGRESSIVA
- USO AASI – NECESSIDADE DE REGULAGEM
- FATORES ASSOCIADOS : VERTIGENS , TINNITUS

ADENOAMIGDALECTOMIA PREVIA ? S / N

COLOCAÇÃO DE TV PREVIAMENTE ? S / N

OUTRAS INTERCORRÊNCIAS NO PERÍODO

## EXAME FÍSICO

### OTO

- CERUME D / E
- PERFURAÇÃO D / E
- RETRAÇÃO D / E
- OPACIFICAÇÃO D / E
- NORMAL D / E
- LIQUIDO EM OM D / E
- OUTROS \_\_\_\_\_

### RINO

- NORMAL
- EDEMA CORNETOS
- RINORRÉIA COLORAÇÃO

### OROF

- AMÍGDALAS GRAU
- MACROGLOSSIA LEVE / MODERADA / ACENTUADA
- MALLAMPATI

### TRAQUEO

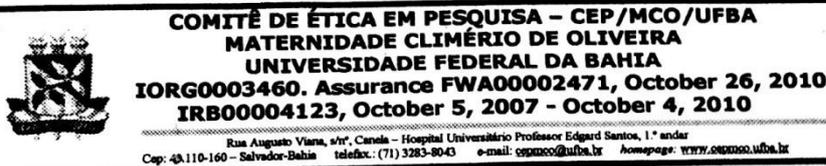
- SECREÇÃO COLORAÇÃO

### OUTROS

SD:

CONDUTA::

## ANEXO A – OFÍCIO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

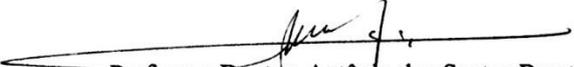
**PARECER/RESOLUÇÃO ADITIVA N.º 100/2009**

Para análise e deliberação deste Institucional a Doutora Angelina Xavier Costa Pesquisadora Responsável pelo Protocolo “Análise de Custo-Efetividade da Terapia de Reposição Enzimática no Tratamento das Mucopolissacaridoses.”, posto sob pendência em 25 de Março de 2009 através do Parecer/Resolução N.º 010/2009 deste Colegiado, encaminhou, em 23 de Abril de 2009, esclarecimentos satisfatórios aos questionamentos formulados no referido Parecer. ✓

Inexistindo no esclarecimento conflito administrativo, processual e ético que contraindique a conseqüente continuidade da pesquisa, fica a mesma **aprovada** por esta Instância. ✓

*APROVADO.*

Salvador, 27 de Maio de 2009

  
 Professor, Doutor, Antônio dos Santos Barata  
 Coordenador – CEP/MCO/UFBA

**Observações importantes.** Toda a documentação anexa ao Protocolo proposto e rubricada pelo (a) Pesquisador (a), arquivada neste CEP, e também a outra devolvida com a rubrica da Secretária deste (a) ao (à) mesmo (a), faz parte intrínseca deste Parecer/Resolução, bem como as “Recomendações Adicionais” apenas, além da **impostergável entrega de relatórios parciais e final como consta nesta liberação.**  
 (Modelo de Redação para Relatório de Pesquisa, anexo).



**Universidade Federal da Bahia**  
Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos  
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP  
Conselho Nacional de Saúde- CNS  
Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/HUPES)



O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

**Adendo Aprovado**

Em 18/01/2013

Prof. Dr. Roberto Badaró, MD, PhD  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa/HUPES