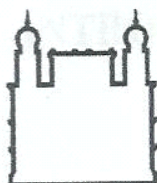


**Fundação Oswaldo Cruz**  
**Instituto Nacional de Saúde da Mulher,**  
**da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**A DOENÇA LARÍNGEA, TRAQUEAL E  
BRÔNQUICA NAS MUCOPOLISSACARIDOSES:  
ESTUDO ENDOSCÓPICO**

**Paulo Pires de Mello**

**Rio de Janeiro**  
**Março / 2018**



**Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,  
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**A DOENÇA LARÍNGEA, TRAQUEAL E  
BRÔNQUICA NAS MUCOPOLISSACARIDOSES:  
ESTUDO ENDOSCÓPICO**

**Paulo Pires de Mello**

Dissertação apresentada à Pós-graduação  
em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e  
da Mulher como pré-requisito para a obtenção  
do título de Mestre em Ciências.

**Orientadora: Dafne Dain Gandelman Horovitz**

**Rio de Janeiro  
Março / 2018**

## CIP - Catalogação na Publicação

Mello, Paulo Pires de.

A doença laríngea, traqueal e brônquica nas mucopolissacaridoses: estudo endoscópico / Paulo Pires de Mello. - Rio de Janeiro, 2018.  
86 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2018.

Orientadora: Dafne Dain Gandelman Horovitz.

Bibliografia: f. 73-78

1. mucopolissacaridose. 2. doença laríngea. 3. doença traqueal. 4. doença brônquica. 5. broncoscopia flexível. I. Título.

## AGRADECIMENTOS

A Dra Dafne Dain Gandelman Horovitz pela incansável orientação ao longo de toda esta jornada e pelos valiosos ensinamentos na construção de uma dissertação.

A Dra Annelise Lopes Barth pela disponibilidade e apoio em momentos decisivos do trabalho.

A Dra Mariana Pires de Mello Valente. Sua presença foi fundamental para que pudéssemos realizar a parte prática da pesquisa.

Ao Dr. Guilherme Milward, *in memoriam*, por todos os ensinamentos e pela oportunidade de dar sequência ao seu trabalho na Instituição.

A Dra Danielle de Araújo Torres, uma das idealizadoras do projeto.

Aos anestesistas da Área da Criança e do Adolescente Cirúrgico do IFF, especialmente à Dra Mariana Mendes Bumachar e ao Dr Marcus Vinicuis Martins Novaes pelo valioso auxílio na avaliação endoscópica dos pacientes.

A Dra Eloane Gonçalves pela importante colaboração nos cálculos da dissertação.

Aos estagiários do Serviço de Endoscopia Respiratória Pediátrica do Fernandes Figueira pela fraternal convivência e estímulo em diferentes momentos.

Ao amigo Fernando Luiz Garcia Lopes, fundamental na formatação da dissertação.

Ao meu pai, Luiz Fernando, exemplo de dignidade e de caráter a serem seguidos na vida e na Medicina.

A minha mãe, Acácia, pelo carinho e incentivo de sempre.

A Marcela, companheira carinhosa e prestativa do meu dia-a-dia.

Aos meus filhos, Maria Fernanda e Gustavo, razão literalmente de tudo na minha vida.

**ABREVIATURAS**

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BIPAP	Bi-level positive airway pressure
BF	Broncoscopia flexível
CPAP	Continuos positive airway pressure
CS	Sulfato de condroitina
DDL	Doenças de depósito lisossômico
DL	Doença laríngea
DLTB	Doença laringotraqueobrônquica
DS	Sulfato de dermatan
DTB	Doença traqueobrônquica
EIM	Erros inatos do metabolismo
FDA	Food and Drug Administration
GAG	Glicosaminoglicano
HS	Sulfato de heparan
ICV	Intracerebroventricular
IFF	Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira
IT	Intratecal
MPS	Mucopolissacaridose
PFP	Prova de função pulmonar
QS	Sulfato de queratan

SAOS	Síndrome da apneia obstrutiva do sono
SNC	Sistema nervoso central
TC	Tomografia computadorizada
TCTH	Transplante de células- tronco hematopoiéticas
TRE	Terapia de reposição enzimática

## LISTA DE QUADROS, FIGURAS E TABELAS

Figura 1 – Pacientes com MPS tipo VI.....	23
Quadro 1 – Classificação dos diferentes tipos de MPS.....	24
Figura 2 – Máscara laríngea.....	35
Figura 3 – Broncofibroscópio.....	35
Figura 4 – Variáveis laríngeas.....	39
Figura 5 – Variáveis traqueobrônquicas.....	40
Figura 6 – Fluxograma de classificação da DLTB nas MPS .....	42
Figura 7 – Distribuição de pacientes por tipo de MPS.....	43
Figura 8 – Percentual de achados clínicos no grupo total de MPS .....	44
Figura 9 – Distribuição dos tipos de tratamento nos pacientes MPS .....	45
Figura 10 – Percentual de achados endoscópicos laríngeos no grupo total de MPS .....	46
Figura 11 – Percentual de achados traqueobrônquicos no grupo total de MPS .....	47
Figura 12 – Distribuição da gravidade de DLTB na MPS (geral).....	48
Tabela 1 – Associação entre idade e gravidade da DLTB .....	48
Tabela 2 – Associação entre tempo de TRE e gravidade da DLTB .....	49
Tabela 3 – Associação entre idade início da TRE e gravidade da DLTB ...	50
Tabela 4 – Características gerais dos pacientes com MPS .....	51
Figura 13 – Paciente com MPS I com comprometimento supraglótico .....	54
Figura 14 – Distribuição da gravidade de DLTB nos pacientes MPS I .....	55
Figura 15 – Infiltração importante traqueal por GAG em paciente MPS II..	56



Figura 16 – Distribuição da gravidade de DLTB nos pacientes MPS II .....	57
Figura 17 – Distribuição da gravidade de DLTB nos pacientes MPS III .....	58
Figura 18 – Deformidade traqueal proximal em paciente MPS IV-A .....	59
Figura 19 – Distribuição da gravidade de DLTB nos pacientes MPS IV-A	60
Figura 20 - Distribuição da gravidade de DLTB nos pacientes MPS VI .....	62
Tabela 5 – Resumo dos principais achados endoscópicos da DLTB de acordo com o tipo de MPS .....	62

## RESUMO

As mucopolissacaridoses (MPS) são doenças geneticamente determinadas, originadas da deficiência de enzimas que degradam glicosaminoglicanos (GAG); a não degradação destas substâncias gera o acúmulo das mesmas no tecido conjuntivo em vários órgãos e sistemas do organismo, inclusive na laringe, traquéia e brônquios. Os sintomas respiratórios são conseqüentemente comuns nestes pacientes, podendo ser o primeiro sintoma descrito e infelizmente a doença respiratória causa frequente de óbito. A laringe pode ser acometida notadamente em topografia supraglótica e a árvore traqueobrônquica pode se mostrar estreita, tortuosa, obstruída por acúmulo de GAG e invariavelmente com traqueobroncomalácia associada. A broncoscopia flexível (BF) é o método semiótico de escolha para diagnóstico de tais alterações, além de facilitar a intubação nas cirurgias sob anestesia geral destes pacientes, considerados como pertencentes ao grupo da “via aérea difícil”. Foi realizado um estudo transversal, tendo como metodologia a revisão dos prontuários e das BF dos pacientes acompanhados no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF) sem restrições quanto à idade, aos subtipos da doença ou ao fato de estarem ou não sob tratamento específico; foram excluídos da análise relacionada a doença laríngea, traqueal e brônquica (DLTB) aqueles pacientes submetidos precocemente ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) antes da manifestação mais evidente de características clínicas da doença. Este trabalho teve como objetivo principal a avaliação da DLTB dos pacientes com diagnóstico de MPS através da BF. Os objetivos específicos foram, a descrição das características clínicas da população estudada, a descrição da DLTB nos pacientes com MPS da instituição, a comparação entre os diferentes tipos de MPS em relação a DLTB, a correlação da DLTB com o tempo de evolução da doença (idade do paciente) e a correlação da mesma com a terapia de reposição enzimática (TRE) e seu início de tratamento. Os dados colhidos referiram-se ao tipo de MPS, idade, altura, peso, idade ao diagnóstico, cirurgia antes do diagnóstico bioquímico da doença e sinais e sintomas respiratórios associados; em relação a DLTB, foram avaliadas e descritas as principais alterações endoscopicamente encontradas na laringe, traquéia e brônquios destes pacientes; por falta de uniformização da classificação da DLTB em literatura, criou-se uma classificação própria e subgrupos da mesma: (DLTB ausente, leve a moderada, moderada a grave e grave). Foram avaliados resultados de 30 exames endoscópicos e apenas 4 pacientes (13,33%) desses apresentaram exame normal, 9 pacientes (30%) doença leve a moderada, 12 pacientes (40%) doença moderada a grave e 5 pacientes (16,67%) doença grave. Finalmente, na associação entre o tempo de evolução da MPS e a DLTB, observou-se que a doença respiratória é significativamente mais grave nos pacientes mais velhos. O tempo prolongado de TRE não impediu a progressão da DLTB, entretanto a idade de início desta terapia pode ser fator crucial na DLTB, uma vez que os pacientes que iniciaram tratamento tardiamente estão piores quando comparados aos que iniciaram mais precocemente.

**Palavras-chave:** mucopolissacaridose, doença laríngea, traqueal e brônquica, broncoscopia flexível.

## ABSTRACT

The mucopolysaccharidoses (MPS) are genetically determined diseases, originated from a deficiency of enzymes that degrade glycosaminoglycans (GAG); the non degradation of these substances raises the accumulation in the connective tissue in various organs and body systems, including the larynx, trachea and bronchi. Respiratory symptoms are therefore common in these patients, and may be the first symptom described. Unfortunately, the respiratory disease is a frequent cause of death. The larynx can be affected notably in supraglottic topography and the tracheobronchial tree could prove narrow, tortuous, obstructed by accumulation of GAG and invariably associated with tracheobronchomalacia. The flexible bronchoscopy (BF) is the semiotic method of choice for diagnosis of such changes and facilitates intubation during surgery under general anesthesia in these patients, considered as belonging to the group of "difficult airway". We conducted a cross-sectional study with review of medical records and patients' BF accompanied at the National Institute of women's health, child and adolescent Fernandes Figueira (IFF) without restriction of age, the subtypes of disease or to the fact of whether or not under specific treatment. Patients undergoing early hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) before manifestation of clinical features disease. were excluded from the analysis related to laryngeal, tracheal and bronchial disease (DLTB). This study had as main objective the evaluation of the DLTB of patients with diagnosis of MPS by BF. Specific objectives were the description of the clinical characteristics of the study population, the description of the DLTB in patients with MPS, the comparison between the different types of MPS about the DLTB, the correlation of the DLTB with the time of evolution of disease (age of the patient) and the correlation with enzyme replacement therapy (ERT) and your home treatment.. The data collected have referred to the MPS type, age, height, weight, age at diagnosis, surgery before the biochemical diagnosis of the disease and respiratory signs and symptoms associated with; about DLTB, were evaluated and described the main changes endoscopically found in the larynx, trachea and bronchi of these patients; the absence of a uniform classification of the DLTB in literature led us to create our own: (absence of disease, mild to moderate, moderate to severe and severe). We evaluated 30 endoscopic examinations results and only 4 patients (13.33%) of these showed normal examination, 9 patients (30%), mild to moderate disease, 12 patients (40%) moderate to severe disease and 5 patients (16.67%) serious illness. Finally, with the association between the time of evolution of the MPS and the DLTB, it was observed that the respiratory disease is significantly more severe in older patients. The long period of ERT did not prevent the progression of the DLTB, however the age of onset of this therapy can be crucial factor in DLTB, since patients who began treatment late are worse when compared to those who started as early.

**Key words:** mucopolysaccharidosis, laryngeal, tracheal and bronchial disease, flexible bronchoscopy.

**SUMÁRIO**

1 – INTRODUÇÃO .....	14
2 – OBJETIVOS .....	17
2.1 – OBJETIVO GERAL.....	17
2.2 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
3 – JUSTIFICATIVA .....	18
4 – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	20
4.1 – ASPECTOS GERAIS.....	20
4.2 – TRATAMENTO .....	25
4.2.1 – TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (TCTH) .....	25
4.2.2 – TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA (TRE).....	26
4.3 – DOENÇA LARÍNGEA, TRAQUEAL E BRÔNQUICA NAS MPS .	28
4.4 – TRATAMENTO DA OBSTRUÇÃO DAS VIAS AÉREAS NAS MPS .....	32
4.5 – DIFICULDADES ANESTÉSICAS.....	34
5 - MATERIAIS E MÉTODOS .....	37
5.1 - TIPO DE ESTUDO, LOCAL E AMOSTRA.....	37
5.2 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	37
5.3 - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	37
5.4 - QUESTÕES ÉTICAS.....	37
5.5 – METODOLOGIA .....	38
6 – RESULTADOS .....	43

7 – DISCUSSÃO .....	63
8 – CONCLUSÃO.....	72
9 – BIBLIOGRAFIA .....	73
ANEXOS:	
ANEXO 1 – FICHA DE ENTREVISTA.....	79
ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO DA BRONCOSCOPIA .....	81
ANEXO 3 – TERMO DE CONSENTIMENTO DA ANESTESIA.....	82
ANEXO 4 – FICHA DE BRONCOSCOPIA .....	83
ANEXO 5 – VARIÁVEIS ENDOSCÓPICAS .....	85
ANEXO 6 – VARIÁVEIS CLÍNICAS .....	86

## 1 - INTRODUÇÃO

As Mucopolissacaridoses (MPS) representam um grupo de doenças hereditárias progressivas originadas da deficiência de enzimas lisossômicas que degradam os glicosaminoglicanos (GAG). Esta falha na degradação leva ao acúmulo destas substâncias incompletamente catabolizadas no tecido conjuntivo ao longo do corpo, especialmente nos ossos, sistema nervoso central e periférico, fígado, vasos sanguíneos, pele, cartilagem, vias aéreas, válvulas cardíacas e córneas<sup>1</sup>. O acúmulo destes produtos parcialmente degradados causa alteração em nível celular, tecidual e orgânico; como os GAG primários possuem distribuição praticamente universal ao longo do corpo, as manifestações podem ser variadas e frequentemente multissistêmicas, sendo a morte antes da fase adulta um desfecho comum<sup>1</sup>.

As MPS pertencem ao grupo denominado de doenças do depósito lisossômico (DDL), erros inatos do metabolismo (EIM) causados pelo acúmulo de substâncias no interior das células. As DDL compreendem um grupo de mais de 50 doenças, divididas de acordo com a substância acumulada e conhecidas como, além das MPS, mucopolipidoses, esfingolipidoses, glicoproteinoses e glicogenoses<sup>2</sup>.

A primeira descrição clínica de uma MPS foi publicada em 1917<sup>3</sup>. A classificação atual foi proposta por MC Kusick e Neufeld<sup>4</sup> e subdivide essas desordens em sete subtipos baseados em aspectos clínicos e resultados laboratoriais. Em 1996, foi descrito um novo tipo de MPS, classificada como IX, causada pela deficiência da enzima hialuronidase. A deficiência enzimática define o subtipo da doença, mas não seu prognóstico, uma vez que a mesma deficiência enzimática pode ser responsável por diferentes graus de comprometimento. Com exceção da Síndrome de Hunter (MPSII), com herança ligada ao cromossomo X, as demais são herdadas em padrão autossômico recessivo. Ocorrem em todos os grupos étnicos e sua incidência é estimada em 1,9-4,5 /100.000 nascidos vivos<sup>5</sup>.

O curso desse grupo heterogêneo de doenças é crônico e progressivo, sendo o espectro clínico variável. Algumas características são comuns, como a presença de dismorfismos faciais, o envolvimento sistêmico, as organomegalias e a disostose múltipla, geralmente ausentes ao nascimento. Em maior ou menor grau, a audição, visão, função cardiovascular, permeabilidade das vias aéreas e mobilidade articular podem estar comprometidas. Diante de uma suspeita clínica de MPS, alguns exames complementares podem auxiliar na investigação clínico-laboratorial inicial como radiografias do esqueleto, ecocardiograma e avaliação oftalmológica. É a dosagem enzimática no sangue periférico (plasma ou leucócitos) que define a doença ou a análise da mutação nos respectivos genes responsáveis pela mesma<sup>5</sup>.

Os sintomas respiratórios são comuns neste grupo de pacientes, podendo ser o primeiro sintoma descrito e a doença respiratória ser causa relativamente frequente de óbito. Pacientes sem diagnóstico da doença podem ser encaminhados para especialistas que tratam das doenças das vias aéreas. Pode haver acometimento das vias aéreas superiores, inferiores e doença pulmonar obstrutiva. Espessamento glótico e supraglótico, além de anormalidades da árvore traqueobrônquica podem ser encontrados. A traquéia pode tornar-se estreita, tortuosa ou obstruída por acúmulo de GAG. O reconhecimento precoce do comprometimento das vias aéreas nestes pacientes é importante e pode auxiliar na estimativa do prognóstico do mesmo<sup>1</sup>.

Uma peculiaridade dos pacientes com MPS é a dificuldade de submetê-los a procedimentos anestésicos para realização de cirurgias; a laringoscopia e a intubação nestes pacientes são frequentemente difíceis pela presença de anormalidades craniofaciais, pescoço curto, rigidez da articulação temporomandibular, macroglossia e pelo acometimento laríngeo, traqueal e brônquico. Em contrapartida, há frequentemente a necessidade de realização de procedimentos cirúrgicos nestes pacientes para correção das manifestações sistêmicas da doença. O exame das vias aéreas, broncoscopia flexível (BF), é o padrão-ouro na informação sobre o status desta via aérea comprometida e o

broncofibroscópio flexível deve estar disponível para uma intubação sempre tecnicamente difícil.

O Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF) é referência no atendimento a este grupo de doenças; existem atualmente 32 pacientes em acompanhamento regular, fazendo dessa população uma amostra de significativo valor para o estudo da doença laríngea, traqueal e brônquica, uma vez que o acometimento do trato respiratório reflete em grande parte a própria evolução natural da doença.

Através da aplicação de questionários aos responsáveis, revisão dos prontuários e das BF que vem sendo realizadas dentro da rotina da avaliação e acompanhamento destes pacientes, este trabalho permitiu conhecer o estado atual da doença laríngea, traqueal e brônquica deste grupo, ainda efetivamente desconhecida em nossa instituição e também pouco descrita na literatura médica. Considerando que a sobrevida global dos pacientes com MPS tem aumentado por conta das novas estratégias terapêuticas e que a doença respiratória obstrutiva é causa frequente de morte, reconhecer seu estado atual é um possível passo para tentar tratá-los, avaliar a própria evolução natural da doença e tornar mais seguro o acesso às vias aéreas nos procedimentos cirúrgicos sob anestesia geral.



## **2 – OBJETIVOS**

### **2.1 - OBJETIVO GERAL**

Avaliar a doença laríngea, traqueal e brônquica dos pacientes com diagnóstico de MPS acompanhados no IFF através de exame endoscópico das vias aéreas (broncoscopia flexível)

### **2.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1 - Descrever as características clínicas da população estudada.
- 2 – Descrever a doença laríngea, traqueal e brônquica dos pacientes com diagnóstico de MPS em seguimento no centro de referência do IFF.
- 3 - Comparar os diferentes tipos de MPS em relação à doença laríngea, traqueal e brônquica
- 4 – Associar a doença laríngea, traqueal e brônquica com o tempo de evolução da doença.
- 5 – Associar a doença laríngea, traqueal e brônquica com o tempo de TRE e com a idade de início de tratamento.

### 3 – JUSTIFICATIVA

As MPS representam um grupo de doenças hereditárias progressivas originadas das deficiências enzimáticas na via de degradação dos GAG. Esta falha causa acúmulo de mucopolissacarídeos incompletamente catabolizados no tecido conjuntivo, cursando com alteração celular, tecidual e orgânica<sup>1</sup>. As vias aéreas, incluindo laringe, traquéia e brônquios, são locais comuns destes depósitos causando invariavelmente alterações anatomofuncionais e sintomas associados. O envolvimento respiratório é progressivo, podendo resultar em morbidade e mortalidade, além de dificuldade de intubação com possíveis complicações anestésicas.

A avaliação laringotraqueobrônquica destes pacientes não é uniforme, sendo incompleta através somente de anamnese, exame físico e radiografia do tórax, principalmente em condições pré-operatórias<sup>6, 7, 8, 9</sup>. Assim, faz-se necessária uma avaliação mais completa das vias aéreas, tanto para quantificar o grau de comprometimento das mesmas pela evolução natural da própria doença, como para prever a dificuldade do manejo das vias aéreas em procedimentos cirúrgicos sob anestesia geral. Após a introdução da terapia de reposição enzimática, indivíduos com este diagnóstico estão sobrevivendo mais tempo, até a idade adulta, aumentando a probabilidade de se apresentarem em hospitais terciários com problemas respiratórios fazendo-se necessário um amplo entendimento da evolução da doença das vias aéreas dos mesmos.

A BF é o exame mais adequado para fornecer informações quanto ao acometimento das vias aéreas destes pacientes. Trinta e dois pacientes foram submetidos ao exame endoscópico das vias aéreas. Este trabalho tem o propósito de informar sobre a doença laríngea, traqueal e brônquica destes pacientes. Apesar do surgimento de opções de tratamento para as MPS, como a TRE e o TCTH, o acometimento das vias aéreas permanece em vários subtipos. A obstrução das vias aéreas é um sinal da progressão da doença e tem uma prevalência significativa na mortalidade destes pacientes. Considerando que as terapias atuais são capazes de retardar a progressão da doença das vias aéreas, mas não detê-las e que, estes pacientes em questão

estão subestimados do ponto de vista de doença laríngea, traqueal e brônquica, a BF propõe fornecer essas valiosas informações.

O conhecimento da doença laríngea, traqueal e brônquica neste grupo é um dos possíveis parâmetros na avaliação da mensuração da efetividade do tratamento instituído, objetivando a melhora da qualidade de vida destes pacientes do ponto de vista respiratório e o consequente aumento da sobrevivência dos mesmos. De fato, há acometimento de vias aéreas nesta doença e até o presente momento pouco conhecemos a este respeito em nossos pacientes. Há pouca informação sobre a influência do tratamento instituído nesta síndrome e sua influência na doença laríngea e traqueobrônquica, assim como também se o tempo de evolução da doença determina necessariamente uma piora da doença nestas topografias.

## 4 - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 4.1- ASPECTOS GERAIS

Datam de 1917 os primeiros relatos de MPS quando Charles Hunter descreveu dois irmãos de 8 e 10 anos de idade com alterações esqueléticas e que na sua avaliação apresentavam algum distúrbio endócrino; ambos haviam sido submetidos a adenoamigdalectomia e apresentavam perda auditiva. Além disso, tinham em comum o fato de suas condições clínicas terem se deteriorado com o tempo<sup>10</sup>.

Em 1919, Hurler descreveu dois casos que pareciam se tratar de outra nova síndrome; os pacientes apresentavam opacidade da córnea, baixa estatura, nariz em sela, deficiência intelectual e hérnias umbilical e inguinal, além de contratura dos dedos e limitação dos movimentos de outras articulações. Esta nova síndrome foi chamada de Hurler.

Quando as síndromes de Hunter e Hurler foram descritas, pouco se sabia sobre sua fisiopatologia. O termo MPS só foi sugerido em 1952, após identificação de grandes quantidades de GAG (antes chamados de mucopolissacarídeos) em amostras de pacientes com síndrome de Hurler<sup>11</sup>.

Em 1964 surgiu o conceito de que as MPS eram causadas por defeito enzimático que levava ao acúmulo de GAG não degradados ao invés de sua produção em excesso<sup>12, 13</sup>. A partir de então, os pesquisadores focaram sua atenção na identificação das deficiências enzimáticas subjacentes a cada tipo de MPS.

As MPS resultam da deficiência de uma das enzimas lisossômicas participantes da via catabólica dos GAG; estes são polímeros complexos de proteína – carboidratos que formam um dos componentes principais do tecido conjuntivo corporal. Quatro grupos principais de GAG podem ser reconhecidos de acordo com os açúcares que os compõem, o tipo de ligação entre eles, o número e a ligação de grupamentos sulfato: ácido hialurônico, sulfato de

condroitina (CS) e sulfato de dermatan (DS), sulfato de heparan (HS) e sulfato de queratan (KS)<sup>14</sup>. Há um ciclo fisiológico lento e constante de metabolização destas moléculas dependentes das enzimas lisossômicas. Caso uma ou mais destas enzimas estejam deficientes devido a um erro genético, o processo cíclico normal não poderá ocorrer e inicia-se o acúmulo de GAG degradados de forma incompleta<sup>15, 16</sup>.

As MPS são classificadas como enzimopatias; a maioria das enzimas é produzida em quantidades significativamente além das necessidades bioquímicas mínimas, de modo que os heterozigotos são clinicamente normais. Uma vez que a função de uma enzima é a de converter um substrato em um produto, as consequências fisiopatológicas das enzimopatias podem ser atribuídas ao acúmulo do substrato, à deficiência do produto ou a alguma combinação dos dois. A diversidade de substratos sobre os quais as enzimas atuam é enorme e o genoma humano contém mais de 5000 genes que codificam enzimas<sup>2</sup>.

Uma importante distinção pode ser feita entre os defeitos enzimáticos em que o substrato é uma molécula pequena, tal como fenilalanina, que pode ser prontamente distribuída por todos os fluidos do corpo por difusão ou transporte e defeitos nos quais o substrato é uma macromolécula, tal como GAG, que permanece preso em sua organela ou célula. A alteração patológica das doenças macromoleculares está confinada ao tecido em que o substrato se acumula. Em contraste, o local da doença nos distúrbios das moléculas pequenas é muitas vezes imprevisível; o substrato não metabolizado ou seus derivados podem mover-se livremente ao longo do corpo, danificando células que podem não ter nenhuma relação com a enzima afetada<sup>2</sup>.

As manifestações clínicas das MPS são variadas e multissistêmicas uma vez que os GAG primários (DS, HS, KS e ácido hialurônico) possuem distribuição praticamente universal ao longo do corpo. O acúmulo de GAG é progressivo e disseminado pelo tecido conjuntivo de múltiplos sistemas corporais, podendo levar à doença óssea, cardíaca, cerebral, hepática, vascular, dermatológica, respiratória, cartilaginosa, auditiva e visual<sup>17</sup>. Todos os tipos, exceto o III, desenvolvem problemas respiratórios numa fase inicial<sup>18</sup>.

Sete tipos clínicos de MPS foram classificados até o momento de acordo com a deficiência enzimática, sendo 11 defeitos enzimáticos possíveis. Todas tem herança autossômica recessiva, exceto a MPS II (Síndrome de Hunter) que ocorre por uma herança ligada ao cromossomo X – Quadro 1. Dentro de um mesmo tipo pode-se verificar ainda considerável heterogeneidade tanto a nível genético quanto clínico. Por exemplo, a variante mais grave da MPS I é conhecida como Síndrome de Hurler e a variante mais branda conhecida como Síndrome de Scheie. A variante Hurler-Scheie é como se denomina o fenótipo intermediário<sup>17</sup>.

A suspeita da MPS está baseada na apresentação clínica, a qual, por ser em geral exuberante, permite que a maioria das crianças seja diagnosticada nos primeiros 3-4 anos nas formas mais graves. Características faciais podem incluir macrocefalia, protrusão ou depressão do osso frontal, hipertelorismo ocular, achatamento do dorso nasal, espessamento dos lábios, hiperplasia gengival, dentes separados, macroglossia e opacidade da córnea. Há crescimento lento, hérnia umbilical e inguinal, deformidades ósseas, hepatoesplenomegalia, disacusia e rigidez articular<sup>19, 20</sup> – Figura 1. Na suspeita clínica, a investigação deve prosseguir com a pesquisa dos GAG urinários. A análise da excreção urinária de GAG foi o primeiro método diagnóstico disponível para MPS e continua sendo utilizado como teste diagnóstico preliminar. Os testes quantitativos (dosagem de GAG) são considerados precisos, porém isoladamente não auxiliam no esclarecimento do tipo de MPS. Um resultado positivo é bastante sugestivo de MPS, porém falsos negativos podem ocorrer devido à uma baixa sensibilidade do teste. Assim, uma dosagem de GAG urinário negativa não deve excluir o diagnóstico de MPS em caso de forte suspeita clínica. As análises da atividade enzimática em leucócitos, plasma ou fibroblastos são definitivas para um tipo específico de MPS e representam na atualidade o padrão-ouro para o diagnóstico<sup>21</sup>. Uma vez que as enzimas lisossômicas estão presentes em todas as células do organismo, exceto nos eritrócitos maduros, a deficiência enzimática pode ser determinada em vários tipos celulares. O diagnóstico ainda no período pré-natal é possível com análises de vilosidades coriônicas, líquido amniótico ou sangue do cordão umbilical em situações de história familiar positiva.



Figura 1: Pacientes com MPS tipo VI.  
Fonte: <http://www.sandiegobiotechnology.com>, 2012

Quadro 1 – Classificação dos diferentes tipos de MPS

Tipo MPS	Epônimo	Enzima Deficiente	Gene		Herança	GAG
MPS I	Hurler & Scheie	$\alpha$ –L-iduronidase	IDUA	4p16.3	AR	DS e HS
MPS II	Hunter	Iduronato-2-sulfatase	I2S	Xq28	LX	DS e HS
MPS IIIA	Sanfilippo A	Heparan <i>N</i> -sulfatase (sulfamidase)	SGSH	17q25.3	AR	HS
MPS IIIB	Sanfilippo B	<i>N</i> -acetil- $\alpha$ -glicosaminidase	NAGLU	17q21.2	AR	HS
MPS IIIC	Sanfilippo C	Acetil-CoA: $\alpha$ -glicosaminida <i>N</i> -acetiltransferase	HGSNAT	8p11.2-p11.1	AR	HS
MPS IIID	Sanfilippo D	<i>N</i> -acetilglicosamina6-sulfatase	GNS	12q14.3	AR	HS
MPS IVA	Morquio A	Galactosamina-6-sulfatase	GALNS	16q24.2	AR	QS e SC
MPS IVB	Morquio B	$\beta$ -galactosidase	GLB1	3p22.3	AR	QS
MPS VI	Maroteaux-Lamy	<i>N</i> -acetilgalactosamina 4-sulfatase (arilsulfatase B)	ARSB	5q14.1	AR	DS
MPS VII	Sly	$\beta$ -Glicuronidase	GUSB	7q11.21	AR	DS, HS e SC
MPS IX	Natowicz	Hialuronidase	HYAL1	3p21.31	AR	H

MPS: mucopolissacaridose; AR: autossômico recessivo; LX: ligado ao X; GAG: glicosaminoglicano; DS: dermatan sulfato; HS: heparan sulfato; QS: queratan sulfato; SC: sulfato de condroitina; H: ácido hialurônico



## 4.2 - TRATAMENTO

Até alguns anos atrás, a única opção terapêutica disponível para as MPS era o tratamento sintomático para as diferentes manifestações da doença em múltiplos órgãos e sistemas. O acompanhamento individualizado tende a diagnosticar complicações da evolução da doença e fornecer os cuidados necessários. Diretrizes e protocolos de seguimento específicos foram desenvolvidos para várias das MPS<sup>22, 23</sup>, assim como para complicações específicas como doenças das vias aéreas<sup>24</sup>, a displasia do quadril<sup>25</sup> e a compressão medular<sup>26</sup>. Atualmente, o paciente com MPS deve ser abordado necessariamente de forma multidisciplinar. Em contrapartida, o tratamento específico refere-se à correção do defeito genético ou enzimático através do transplante ou da reposição enzimática respectivamente.

### 4.2.1- TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (TCTH)

Por definição, o transplante poderia fornecer células metabolicamente competentes, visando corrigir as deficiências enzimáticas no receptor. Vários mecanismos podem contribuir para um efeito benéfico nos pacientes com DDL. Primeiro, a substituição de células deficientes em determinada enzima por células normais seria importante, principalmente para doenças nas quais o sistema mononuclear fagocítico é afetado. Em segundo lugar, enzima seria transferida a partir de células enzimaticamente normais do doador para células deficientes através do contato direto célula-célula. O transplante também seria eficaz por promover liberação de enzima no plasma, por exemplo pela desintegração de leucócitos do doador. O último importante mecanismo seria o gradiente de concentração de produto não degradado entre os tecidos e o compartimento plasmático, que poderia resultar na quebra de substrato circulante por enzimas lisossômicas em leucócitos e macrófagos teciduais do doador<sup>27</sup>.

Estudos em animais mostraram que a enxertia bem sucedida resulta na correção bioquímica do defeito enzimático em vários tecidos, como por exemplo, nas células sanguíneas e no tecido hepático. Em relatos de TCTH em pacientes com doença metabólica, esta correção se refletiu na redução da concentração do produto depositado em amostras de sangue e urina.

Atualmente, o TCTH tem sido usado no tratamento de várias DDL mostrando diversos graus de sucesso. Tem sido mais estudado para o tratamento da forma grave da MPS I. Os desfechos neurológicos melhoraram e a sobrevivência destes pacientes aumentou consideravelmente em comparação aos controles históricos<sup>28</sup>. A eficácia do TCTH na MPS I depende de vários fatores como o momento da intervenção, a fonte da célula doadora e o grau de enxertia. É consenso mundialmente de que o TCTH é o tratamento de primeira linha para os pacientes com MPS I do tipo Hurler antes de 2,5 anos e sem comprometimento neurológico grave<sup>29</sup>.

A indicação de TCTH é menos clara nos fenótipos mais brandos da MPS I, síndromes de Hurler/Scheie e Scheie devido ao curso mais lento da doença. Resultados menos convincentes foram obtidos nos outros tipos de MPS. Na MPS tipo II, ou síndrome de Hunter, o TCTH se mostrou capaz de melhorar as manifestações viscerais, mas as respostas neurológicas foram inconsistentes. Nos pacientes com MPS IV-A, a principal manifestação é a disostose múltipla que leva a deformidades esqueléticas importantes que, até o momento, não parecem melhorar com TCTH. Os benefícios relatados com o TCTH nas MPSVI incluem a resolução da hepatoesplenomegalia, estabilização da função cardiopulmonar, melhora na acuidade visual e na mobilidade articular. Entretanto, a recomendação atual é que ele só deve ser considerado em caso de falha ou intolerância a TRE<sup>29</sup>.

#### **4.2.2- TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA (TRE)**

Os primeiros estudos clínicos sobre terapia de reposição enzimática em pacientes com DDL foram realizados no início dos anos 1970. Importantes

obstáculos foram encontrados após os primeiros experimentos: 1) incapacidade de produzir e purificar quantidades suficientes de enzimas lisossômicas, 2) incapacidade de direcionar enzimas administradas exogenamente para tecidos específicos e sítios celulares das doenças, principalmente para o SNC e 3) a falta de modelos animais de DDL humanas para avaliar os efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos da administração da enzima.

A demonstração, no início dos anos 1990 de que a TRE para a doença de Gaucher tipo 1 era segura e bem tolerada, e que a enzima conseguia reverter anos de acúmulo de substrato, forneceu a primeira “prova de conceito” da TRE em DDL sem envolvimento neurológico. Em meados dos anos de 1990, os pesquisadores tinham grande quantidade de enzima recombinante disponível e modelos animais específicos para desenvolver a TRE para outras doenças<sup>30</sup>.

A TRE tornou-se comercialmente disponível para o tratamento da MPS I em 2003, da MPS VI em 2005, da MPS II em 2006 e da MPS IV-A em 2014 (FDA, EMA, ANVISA). Utilizadas uma vez por semana, as enzimas reconhecidas são capazes de impedir o acúmulo lisossômico de GAG e com isso amenizar muitos sintomas da doença. E entretanto, a TRE endovenosa não oferece benefício direto para o SNC uma vez que a enzima não atravessa a barreira hemato-encefálica<sup>31, 32</sup>.

A maioria dos agentes farmacológicos não é capaz de penetrar no cérebro em quantidades suficientes para exercer benefício terapêutico. Assim, um dos maiores desafios no tratamento de doenças que afetam o SNC é a falta de métodos convenientes e eficazes capazes de permitir a chegada de agentes terapêuticos ao cérebro<sup>29</sup>.

As duas principais vias de administração medicamentosa no SNC são a intratecal (IT) e a intracerebroventricular (ICV). Ambas vias de administração podem ser eficazes para a entrada de medicação no SNC, sendo que dispositivos de liberação IT teriam duas vantagens em relação às injeções ICV: 1) eles são percebidos como menos invasivos e 2) eles tem sido usados com sucesso há anos em tratamentos para dor e espasticidade. Além disso, o contato da enzima administrada através do liquor com as meninges conferiria a

via IT uma terceira vantagem sobre a administração ICV que seria o tratamento de complicações medulares como a compressão medular<sup>31, 33</sup>.

Estudos clínicos com o uso da TRE por via IT estão atualmente em andamento para 4 diferentes tipos de MPS com envolvimento neurológico, MPS I, MPS II, MPS IIIA e MPS IIIB<sup>34</sup>.

### **4.3 - DOENÇA LARÍNGEA, TRAQUEAL E BRÔNQUICA NAS MPS**

Os sintomas respiratórios são comuns neste grupo de pacientes podendo inclusive ser o primeiro sintoma descrito. Pacientes sem diagnóstico da doença podem ser encaminhados para especialistas que tratam doenças das vias aéreas. Em um estudo realizado no Brasil em 2008, aproximadamente 59,2% dos pacientes com MPS foram submetidos ao menos a um tipo de cirurgia antes do diagnóstico bioquímico estabelecido, sendo as herniorrafias e as adenoamigdalectomias as principais intervenções realizadas<sup>5</sup>.

O envolvimento respiratório nas MPS inclui doença das vias aéreas superiores, inferiores e doença pulmonar extratorácica. A evolução não é uniforme e varia de caso para caso. Envolvimento específico obstrutivo das vias aéreas superiores pode se manifestar através de fossa nasal estreita, macroglossia, e hipertrofia adenotonsilar. A primeira revisão das manifestações otorrinolaringológicas na MPS foi feita por Simmons<sup>16</sup>; o grupo resumiu este tipo de acometimento nas MPS I,II,III,IV e VI, sendo a hipertrofia adenotonsilar achado dito universal. Embora sintomas como distúrbios do sono e hipertrofia adenoamigdaliana sejam comuns em pacientes pediátricos, a suspeita de MPS deve estar aumentada na presença de outras manifestações concomitantes como hepatomegalia, opacidade das córneas, hérnias e doença valvular cardíaca. O acúmulo de GAG nas fossas nasais, rinofaringe e orofaringe, juntamente com as características dismórficas típicas, dentre as quais hipoplasia do terço médio da face e anormalidades dentárias, estão associados à secreção nasal espessa e rinite crônica persistente<sup>19</sup>.

Na laringe podemos encontrar aumento dos tecidos moles supraglóticos, espessamento das bandas ventriculares e das pregas vocais, assim como deformidade da cartilagem cricóide e epiglote, levando algumas vezes o paciente ao desconforto respiratório com necessidade de traqueostomia<sup>17</sup>. A mucosa das aritenóides, quando flácida, prolapsa para a luz laríngea causando estridor e algumas vezes disfagia, configurando a laringomalácia. Em alguns pacientes, as pregas vocais verdadeiras não podem ser examinadas adequadamente pois o tecido supraglótico redundante não permite. A hipertrofia das falsas pregas vocais também pode reduzir o espaço glótico, sendo uma das razões para apneia obstrutiva do sono em pacientes com MPS. Não há padronização na determinação de alterações da mucosa da laringe na endoscopia rígida ou flexível realizadas nestes pacientes. A classificação de Cormack-Lehane, usada para descrever a laringe na intubação, mostrou-se insuficiente pois só descreve a visão do espaço glótico durante a laringoscopia direta<sup>35</sup>.

A obstrução intratorácica é também uma complicação comum, sendo o acometimento das vias aéreas inferiores primariamente causado por traqueomalácia e redução do calibre traqueal que se desenvolvem com o passar do tempo pela infiltração submucosa e cartilaginosa por GAG, podendo ocorrer espessamento de toda árvore traqueobrônquica. A traquéia destes pacientes pode se revelar estreita, tortuosa ou obstruída por tecidos moles. A mesma pode ter sua parede espessada por fibrose, inflamação e tecido de granulação. Dependendo do local e da quantidade da obstrução, os pacientes podem apresentar estridor, dispnéia, cianose, disfagia e tosse<sup>15, 17</sup>. A obstrução progressiva com infecções respiratórias e pneumonias podem gerar hipoxemia e insuficiência respiratória aguda. Complicação cardíaca secundária a obstrução respiratória é uma importante causa de mortalidade nestes pacientes<sup>17</sup>.

Em alguns casos, o estreitamento da traquéia foi atribuído a complicações da intubação orotraqueal ou da traqueostomia; a broncoscopia pode revelar formação excessiva de tecido de granulação se projetando para o lúmen da cânula na fase expiratória do ciclo respiratório. Desconforto respiratório por estreitamento da traquéia é um grave problema que pode resultar em morte. A

avaliação laríngea, traqueal e brônquica é de suma importância em pacientes com MPS, tanto no diagnóstico da extensão da doença como também antes da anestesia geral. A BF informa sobre este acometimento e é um método efetivo tanto no pré-operatório como no pós-operatório (auxílio na extubação)<sup>36</sup>.

A traquéia pode assumir diferentes formatos nos pacientes com MPS. Há o formato em D, onde o diâmetro transversal é maior que o diâmetro anteroposterior pelo colapso da mesma nesta última direção; formato em W, onde a traquéia se torna elíptica com largo diâmetro anteroposterior, maior que o transversal; formato em O pela presença de discreto espessamento membranoso (posterior) e finalmente o formato em C com diâmetros anteroposterior e transversal semelhantes. Se o diâmetro e o formato da traquéia puderem ser avaliados antes de uma intubação orotraqueal, a injúria local será menor e possivelmente evitada, com importante redução de intercorrências peroperatórias e pós-operatórias, principalmente pela escolha adequada de um tubo orotraqueal de menor diâmetro do que o habitual para o paciente em questão<sup>36</sup>.

A obstrução das vias aéreas é frequentemente grave e progressiva, podendo levar muitas vezes à morte. A gravidade do comprometimento respiratório varia com o tipo de MPS. De acordo com Yeung e cols<sup>37</sup>, a obstrução das vias aéreas clinicamente significativa foi encontrada em 70% dos pacientes, sendo a traqueostomia necessária em 11%. Para Soni Jasziel e cols<sup>38</sup>, mais de 16% das crianças com MPS irão necessitar de uma traqueostomia, seja como consequência de uma obstrução completa das vias aéreas, seja como falha de extubação após uma anestesia geral. Nestes pacientes, a traqueostomia está associada a significativa morbidade, a qual pode em parte ser atribuída a anormalidades traqueobrônquicas. A realização deste procedimento é tecnicamente desfavorável (traquéia estreita, pescoço curto, acometimento da coluna cervical e dificuldade de extensão do pescoço).

A avaliação da doença laríngea, traqueal e brônquica deve começar pela história clínica e realização de exame físico; a polissonografia é o padrão-ouro para diagnóstico da apneia obstrutiva do sono. Mais de 90% dos pacientes com MPS desenvolvem apneia obstrutiva do sono documentada por achados

polissonográficos<sup>39</sup>. Prova de função pulmonar é útil para quantificar a progressão da obstrução das vias aéreas extra e intratorácica. O RX de tórax pode sugerir alteração no formato da traquéia quando há redução do seu diâmetro transversal, entretanto a redução do diâmetro anteroposterior não é detectado na radiografia convencional. A tomografia de tórax com reconstrução fornece informações valiosas sobre as possíveis deformidades torácicas assumidas pela traquéia e brônquios, além de permitir a mensuração dos diâmetros transversal e anteroposterior nestes locais. Entretanto, a TC, sem estudo dinâmico (inspiração forçada X expiração forçada), não informa a respeito de possível traqueomalácia presente nestes pacientes; além disso, pode haver subestimação da extensão crânio-caudal de uma estenose traqueal. Assim, é a BF o exame que fornece as maiores informações sobre a doença nestas topografias; documenta os depósitos nas vias aéreas, avalia a dinâmica da laringe em suas funções respiratória, fonatória e esfinteriana, detecta as deformidades traqueobrônquicas e é fundamental na avaliação da traqueobroncomalácia e na sua associação com a dinâmica do ciclo respiratório. Apesar da traqueomalácia usualmente se referir ao colapso da via aérea pelo enfraquecimento da cartilagem de suporte, ela também pode ocorrer pela redução do diâmetro anteroposterior consequente ao espessamento da parede posterior da traquéia por depósito local de GAG. O exame endoscópico permite este diagnóstico.

#### 4.4-TRATAMENTO DA OBSTRUÇÃO DAS VIAS AÉREAS NAS MPS

Um dos aspectos mais desafiadores neste grupo de doenças é o manejo das vias aéreas. Em todas as MPS, acúmulo de GAG pode resultar em distorção da anatomia das vias aéreas e de sua fisiologia. O envolvimento respiratório é frequentemente progressivo e pode resultar em morbidade e mortalidade precoces na infância, particularmente na presença de estresse e esforço. Problemas técnicos nas vias aéreas de pacientes com esta síndrome são relatados rotineiramente. Extensão do pescoço pode não ser possível por anormalidades ortopédicas como hipoplasia do odontóide e estreitamento do forame magno, com grande risco de tetraplegia pós-operatória.

O uso de pressão positiva contínua (CPAP) ou dois níveis de pressão positiva (BIPAP) para manter a permeabilidade das vias aéreas tem sido benéfico para alguns pacientes, embora nem sempre tolerada pelo grupo pediátrico. Por permitir pressão positiva durante o ciclo respiratório, o CPAP age como um *stent* dinâmico, impedindo colapso de uma via aérea já reduzida especialmente na inspiração. A traqueostomia pode ser necessária em alguns casos para tratamento da apneia obstrutiva do sono que não responde a CPAP ou nas formas graves de acometimento laríngeo. Também pode ser necessária como procedimento de emergência em caso de complicações anestésicas durante algum procedimento cirúrgico<sup>20</sup>.

O tratamento da obstrução das vias aéreas em pacientes com MPS tem alcançado sucesso apenas parcial; a adenoamigdalectomia isolada pode não ser suficiente para resolver a obstrução destes pacientes pelo caráter multifatorial de sua fisiopatologia. O acúmulo de GAG em adenoides e amígdalas faz destas estruturas linha-alvo para indicação cirúrgica em grande parte dos pacientes<sup>16</sup>.

Em pacientes com MPS, a traqueostomia está associada à significativa morbimortalidade, que pode em parte ser atribuída às anormalidades traqueobrônquicas. Pode ser tecnicamente difícil de ser realizada pelas características anatômicas destes pacientes (traquéia estreita, retroesternal,



pescoço curto e acometimento da coluna cervical). Tais características anatômicas levam a um aumento nas taxas de decanulização acidental e mortalidade associada<sup>19, 37</sup>. A obstrução da cânula de traqueostomia é comum pelo excesso de secreção, típica nestes pacientes. O reposicionamento ou a troca de cânula é sempre muito difícil tecnicamente em pacientes com as peculiaridades anatômicas como as deste grupo. A BF pode ser necessária para garantir uma via aérea pérvia, pois é através dela que se confirma a posição adequada da cânula de traqueostomia e a patência traqueobrônquica<sup>37</sup>.

O envolvimento distal da traquéia e dos brônquios por depósito de GAG pode demandar utilização de *stent* traqueobrônquico ou de cânulas de traqueostomias ajustáveis, isto é, que possam ter comprimento suficiente para ultrapassar a zona de obstrução. *Stents* nas vias aéreas são utilizados na população pediátrica no manejo da traqueobroncomalácia e em estenoses pós-transplante. Há descrição de *stent* metálico traqueal na MPS, mas ainda há pouca informação de desfechos a longo prazo. As três maiores complicações atribuídas aos *stents* são: formação de tecido de granulação, impactação de muco e migração. A ressecção de lesões obstrutivas traqueais pode ser feita a laser, porém os resultados são de curta duração. Há sempre o risco de ruptura da traquéia, impactação de muco, formação de granulação pós-operatória e hemoptise<sup>40,41,42</sup>.

Os tubos em T de Montgomery já tem um papel bem estabelecido em casos complexos de estenoses laringotraqueais e vem sendo defendidos como uma alternativa segura, viável e bem tolerada às cânulas de traqueostomia em pacientes com MPS que necessitem de uma abordagem definitiva. Foram sugeridos em estenoses em múltiplos níveis traqueais. Entre suas vantagens estaria a fácil fonação, utilização de um mecanismo normal de troca de calor e umidade, função de *stent* da via aérea distal e melhora da traqueomalácia. Entretanto, não são isentos de complicações, e uma vez que também podem obstruir, devem ser trocados periodicamente; além disso sua utilização requer uma laringe funcional e livre de obstruções, o que nem sempre é factível nos pacientes com MPS<sup>38</sup>.

Apesar do surgimento de opções de tratamento para a MPS como a TRE e o TCTH, o acometimento do trato respiratório permanece e pode não involuir. A obstrução das vias aéreas permanece como causa significativa de mortalidade nesta doença<sup>17</sup>. A avaliação endoscópica deve ser realizada periodicamente e em unidades com experiência neste raro espectro de doenças. Com o aumento da sobrevida destes pacientes, avanços nas técnicas de ventilação mecânica e nos cuidados domiciliares, especialistas em vias aéreas estão crescentemente assistindo pacientes com MPS, sendo necessário um conhecimento pleno da doença nestes níveis.

#### **4.5- DIFICULDADES ANESTÉSICAS**

O manejo das vias aéreas é uma das maiores responsabilidades dos anestesiólogos, sendo essencial a avaliação completa das mesmas antes do início de uma anestesia. Falha na ventilação e hipóxia são as principais razões para dano neurológico e podem levar à morte pacientes com dificuldade em vias aéreas<sup>43</sup>. As complicações anestésicas ocorridas durante os procedimentos cirúrgicos nos pacientes com MPS são associadas a obstrução das vias aéreas, com subsequente dificuldade da ventilação e oxigenação. A laringoscopia e a intubação são frequentemente difíceis nestes pacientes pela presença de anormalidades craniofaciais, pescoço curto, rigidez da articulação temporomandibular, macroglossia, depósitos na laringe além de deformidade na traquéia<sup>37</sup>.

Além das características previamente mencionadas, alguns pacientes apresentam instabilidade da coluna cervical, sendo recomendável evitar a hiperextensão do pescoço, o que complica indiscutivelmente a laringoscopia e a subsequente intubação; movimentos do pescoço durante a intubação estão associados com o risco de compressão medular e consequente quadriparesia. Uma pesquisa sobre complicações respiratórias nesse grupo de pacientes no Royal Manchester Children's Hospital (Manchester, Reino Unido) mostrou uma incidência global de 25% de intubações difíceis e uma taxa de 8% de fracasso

de intubação<sup>44</sup>. É recomendável garantir ventilação espontânea até a intubação nestes pacientes pois sangramento de algum depósito anormal nas vias aéreas com colapso das mesmas pode ser danoso ao paciente.

A presença de um especialista em via aérea difícil, que tenha familiaridade com as dificuldades de intubação e facilidades na utilização do broncofibroscópio é aconselhável. A indução de respiração espontânea com um agente volátil, o uso de máscara laríngea (Figura 2) e o broncofibroscópio (Figura 3) são recomendados para guiar as intubações mais difíceis. A dificuldade de ventilação por máscara laríngea pelo próprio depósito de mucopolissacarídeos em orofaringe, língua, assoalho da boca, epiglote e ligamentos ariepiglóticos sugerem a escolha de um tubo orotraqueal sempre de menor diâmetro.



Figura 2: Máscara laríngea



Figura 3: Broncofibroscópio

Apesar de serem pacientes de difícil manejo das vias aéreas durante a indução anestésica, chegam a ter até 1/3 mais de indicação de procedimentos cirúrgicos do que a população geral. Em particular, sintomas respiratórios e obstrução das vias aéreas podem necessitar de intervenção cirúrgica. Miringotomias, adenoamigdalectomias e herniorrafias são muito comuns nos pacientes com MPS. De acordo com o registro internacional de pacientes com MPS II, tubos de ventilação são inseridos em 50% dos pacientes (idade média 3,5 anos), adenoidectomia em 47% dos pacientes (idade média 3,5 anos) e amigdalectomia em 35% dos pacientes (idade média 4,8 anos)<sup>45</sup>. O conhecimento prévio da doença laríngea, traqueal e brônquica é fundamental para que futuros problemas sejam antecipados no contexto da intubação e da extubação. A broncoscopia flexível antecipa estas dificuldades e informa aos anestesistas o grau de dificuldade a ser encontrada. Um recente registro encontrou aproximadamente 20% de mortes associadas com cirurgia em pacientes com MPS I diretamente relacionada com a obstrução de vias aéreas e dificuldade de intubação<sup>22</sup>. Sendo assim, a complexidade do procedimento anestésico requer a ponderação dos riscos e benefícios da realização ou não de um procedimento cirúrgico qualquer nestes pacientes.

## **5 - MATERIAIS E MÉTODOS**

### **5.1 – TIPO DE ESTUDO, LOCAL E AMOSTRA**

Estudo transversal, realizado com pacientes com diagnóstico de MPS atendidos e acompanhados no IFF no período compreendido entre maio de 2016 e dezembro de 2017.

### **5.2 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Pacientes com diagnóstico de MPS submetidos ao exame completo da laringe, traquéia e brônquios (BF).

### **5.3 - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Pacientes com diagnóstico de MPS que, por alguma intercorrência clínica ou anestésica, não tenham realizado o exame completo proposto; pacientes com diagnóstico de MPS submetidos a TCTH antes dos 6 meses de vida.

### **5.4 - QUESTÕES ÉTICAS**

Todos os pacientes com diagnóstico de MPS acompanhados no IFF estão incluídos no projeto de pesquisa cadastrado no CEP sob número CAAE 0074.0.008.00-11, aprovado em 16/12/2011, sob a denominação “Seguimento

clínico das doenças de depósito lisossômico: história natural, protocolos clínicos e terapêuticos”. Este projeto segue ativo com emenda no CEP já aprovada até 2021. Quando inseridos na coorte, a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido permite o acesso a dados de prontuários dos pacientes. O protocolo clínico seguido inclui avaliações periódicas dos pacientes de acordo com recomendações clínicas referendadas na literatura médica para a doença em questão (número de parecer 1.827.932).

## **5.5- METODOLOGIA**

Foi efetuada revisão de dados registrados em prontuário referentes à avaliação de vias aéreas de pacientes com MPS acompanhados no serviço de genética do IFF no período compreendido entre maio de 2016 e dezembro de 2017.

Dentro da rotina estabelecida para seguimento periódico das MPS, os pacientes e seus respectivos responsáveis são atendidos no ambulatório do Serviço de Endoscopia Respiratória Pediátrica do IFF. Inicialmente, são submetidos a uma anamnese onde o especialista preenche uma ficha de entrevista com dados gerais e ênfase nos sinais e sintomas respiratórios, além da história patológica progressiva referente a procedimentos anestésicos prévios (anestesia geral e dificuldades de intubação e extubação). São pesquisados também a modalidade de tratamento seguida pelo paciente, se TRE, TCTH ou nenhum tratamento específico. Esses dados são anexados ao prontuário do paciente (Anexo 1).

Após anamnese e preenchimento da ficha de entrevista, o médico orienta o paciente e seu responsável sobre a BF a ser realizada, sobretudo sobre seus benefícios e seus possíveis riscos.

A seguir, um membro da equipe de anesthesiologistas do IFF também orienta o paciente e seu responsável sobre a anestesia geral, seus benefícios como suporte para realização do exame endoscópico e seus possíveis riscos. Antes de entrar no centro cirúrgico, local de realização do exame, o responsável pelo

paciente assina um termo de consentimento livre esclarecido tanto para equipe de Endoscopia Respiratória Pediátrica quanto um para equipe de Anestesiologia (Anexo 2 e Anexo 3).

A BF dos pacientes é realizada no centro cirúrgico. Inicialmente, realiza-se a nasofaringolaringoscopia flexível sob anestesia local com xilocaína geleia a 2% instilada nas fossas nasais e na faringe, cateter de oxigênio por uma das fossas nasais e monitorização com oxímetro. Introduce-se o videobroncoscópio Olympus MF160, 3,5mm pela fossa nasal contralateral a do cateter de oxigênio. O aparelho ultrapassa a fossa nasal e a rinofaringe, repousando na hipofaringe para que a laringe seja examinada.

Em relação a laringe, algumas variáveis são analisadas como presença de deformidade do órgão, laringomalácia, presença de redundância dos tecidos supraglóticos, mobilidade das pregas vocais e infiltração de GAG local – Figura 4. Após o exame da laringe sob anestesia local e assistência ventilatória, realiza-se a BF sob anestesia geral. O anestesista realiza a indução anestésica sob máscara facial utilizando sevoflurano (indução com concentração alveolar mínima de 8 e manutenção 2), punciona veia periférica em membro superior e através desse acesso faz infusão de lidocaína (1,5 mg/kg), fentanil (2 mcg/kg) e propofol (1-2 mg/kg) para finalmente introduzir uma máscara laríngea pela cavidade oral do paciente compatível com seu tamanho. A anestesia geral é mantida pela máscara laríngea com sevoflurano e ventilação espontânea.

<b>VARIÁVEIS LARÍNGEAS</b>
1 – DEFORMIDADE LARÍNGEA
2 – LARINGOMALÁCIA
3 – REDUNDÂNCIA DOS TECIDOS SUPRAGLÓTICOS
4 – MOBILIDADE DAS PREGAS VOCAIS
5 – INFILTRAÇÃO DE GAG LOCAL

Figura 4 – Variáveis laríngeas avaliadas na BF.

Introduz-se pela máscara laríngea o videobroncoscópio Olympus MF160 3,5 mm, onde realiza-se uma BF sob anestesia geral. A laringe é novamente examinada e a seguir procede-se a avaliação da traquéia e dos brônquios principais. Avalia-se a presença ou não de deformidade e o tipo de deformidade traqueal, obstrução do lúmen por provável depósito, avaliação dos diâmetros transversal e anteroposterior e de sua relação, presença de traqueomalácia e sua relação com a respiração espontânea, o mesmo ocorrendo com os brônquios principais – Figura 5.

<b>VARIÁVEIS TRAQUEOBRÔNQUICAS</b>
1 – DEFORMIDADE TRAQUEAL
2 – OBSTRUÇÃO ENDOLUMINAL DA TRAQUÉIA
3 – DEFORMIDADE BRÔNQUICA
4 – OBSTRUÇÃO ENDOLUMINAL DOS BRÔNQUIOS

Figura 5 – Variáveis traqueobrônquicas avaliadas na BF

O exame endoscópico é gravado e reavaliado por pelo menos três endoscopistas diferentes concomitantemente. Após rever o exame, o médico assistente preenche uma ficha previamente formulada sobre os achados endoscópicos (Anexo 4). A doença laríngea (DL) é classificada pelos três endoscopistas em conjunto como ausente, leve, moderada e grave, de acordo com as alterações observadas e a ela são atribuídos pontos (0, 1, 2 e 3 respectivamente). O mesmo ocorre com a doença traqueobrônquica (DTB) que também é classificada em ausente, leve, moderada e grave e também a ela são atribuídos os pontos (0, 1, 2 e 3 respectivamente). A seguir, as pontuações da DL e da DTB são somadas e um *score* definitivo é obtido para a doença laringotraqueobrônquica (DLTB) que é classificada em ausente (0), leve a moderada (1 e 2 pontos) moderada a grave (3 e 4 pontos) e grave (5 e 6 pontos) – Figura 6. É anexado laudo da avaliação no prontuário do paciente. Além disso, esses dados são passados para uma planilha elaborada no Excel para análise estatística das variáveis endoscópicas (Anexo 5) e clínicas (Anexo



6) dos pacientes com MPS e suas correlações estatísticas com o tipo de tratamento instituído e com o tempo de evolução da doença.

Os dados do prontuário foram registrados em uma ficha de coleta padronizada. Foi realizada uma análise descritiva das características clínicas da população estudada. Em seguida, realizou-se análise descritiva da DLTB no grupo geral e por subtipos de MPS e uma comparação entre eles em relação à doença endoscópica respiratória. Por fim, foi feita uma análise de associação entre a DLTB e o tempo de evolução da doença, o tempo de terapia de reposição enzimática e a idade de início do tratamento desta terapia. Para tal utilizou-se o Teste Exato de Fisher, mais adequado do que o teste Qui-quadrado quando o tamanho da amostra é pequeno.

### SCORE DE GRAVIDADE DA DOENÇA LARINGOTRAQUEOBRÔNQUICA (DLTB)

Doença laríngea (DL)	Ausente	0	Doença traqueobrônquica (DTB)	Ausente	0
	Leve	1		Leve	1
	Moderada	2		Moderada	2
	Grave	3		Grave	3



Doença laringotraqueobrônquica (DLTB)	Ausente	0
	Leve a Moderada	1 e 2
	Moderada a Grave	3 e 4
	Grave	5 e 6

#### Doença Laríngea (DL)

Ausente (0) - Exame inalterado

Leve (1) - Edema discreto da mucosa supraglótica e hipertrofia leve das falsas pregas vocais

Moderada (2) - edema moderado da mucosa supraglótica e hipertrofia moderada das falsas pregas vocais, sem obstrução respiratória

Grave (3) - Edema da mucosa supraglótica com projeção da mesma para a luz laríngea na inspiração causando obstrução respiratória.

#### Doença traqueobrônquica (DTB)

Ausente (0) - Exame inalterado

Leve (1) - Distorção arquitetural leve de um dos diâmetros traqueobrônquicos, anteroposterior ou transversal, sem obstrução importante da luz

Moderada (2) - Distorção arquitetural de um dos diâmetros, anteroposterior ou transversal, com obstrução da luz moderada

Grave (3) - Traqueomalácia grave associada e/ou obstrução endoluminal por depósito de GAG

Figura 6 – Fluxograma de classificação da doença laringotraqueobrônquica nas MPS

## 6 - RESULTADOS

Trinta e dois pacientes foram submetidos ao exame endoscópico das vias aéreas e dois deles foram excluídos, ambos pertencentes ao grupo das MPS II, ambos com diagnóstico pré-natal de MPS e submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas muito precocemente(até 3 meses de vida). Assim, os 30 pacientes restantes foram assim divididos: 06 MPS I, 08 MPS II, 02 MPS III, 03 MPS IV e 11 MPS VI – Figura 7.

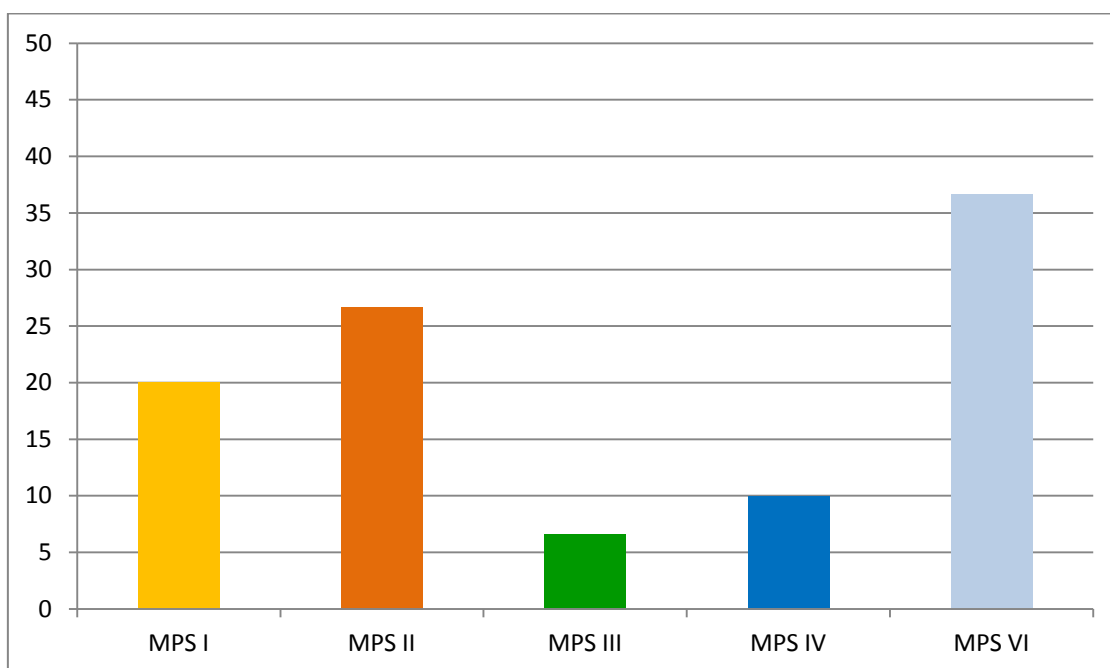


Figura 7 – Distribuição de pacientes por tipo de MPS

O grupo avaliado foi então formado por 21 pacientes do sexo masculino (70%) e 09 pacientes do sexo feminino (30%), tendo em média 11,10 anos de idade (variância de 1 a 39 anos), 25,43 kg de peso (variância de 10 a 55kg), 111,13 cm de altura (variância de 84cm a 152 cm) e 4,14 anos de idade ao diagnóstico (variância de 3 meses a 32 anos).

Do ponto de vista clínico, sem acesso a dados polissonográficos, 80 % apresentavam roncos e 53,34% apneia do sono. Em contrapartida, somente 16,67% apresentavam algum tipo de estridor e 26,67% algum grau de dispnéia. Episódios de cianose foram referidos em 9 pacientes do grupo(30%), dois

deles relacionando os episódios com o momento da infusão enzimática e os sete restantes relacionando-os com sintomas respiratórios – Figura 8.

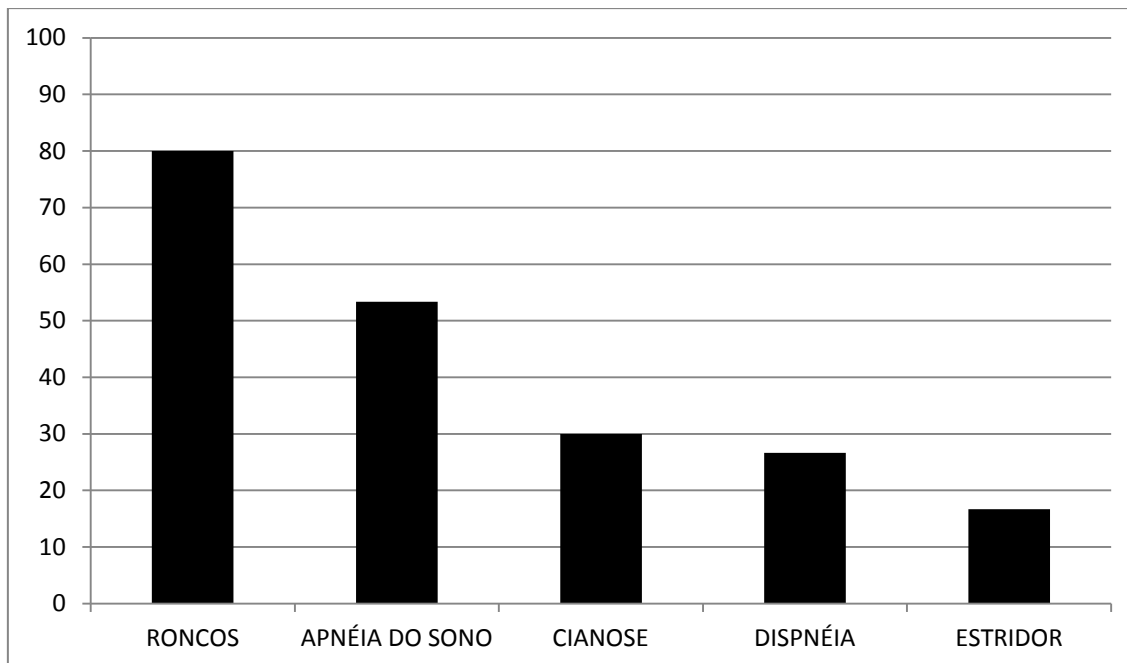


Figura 8 – Percentual de achados clínicos no grupo total de MPS

A média de pneumonias referida pelos responsáveis durante a entrevista foi de 1,57 episódios por paciente (variância de 0 até 11 episódios). Em relação a procedimentos cirúrgicos realizados antes do diagnóstico da doença, 23,33% dos pacientes necessitaram de algum procedimento cirúrgico antes do diagnóstico de MPS ser confirmado.

Dos 30 pacientes, 24 (80%) foram submetidos a tratamento por reposição enzimática com um tempo médio de 6,43 anos, sendo 4 MPS I, 8 MPS II, 3 MPS IV-A e 9 MPS VI (variância de 2 a 12 anos). Apenas uma paciente MPS I (3,33%) foi submetida a TCTH aos 8 meses. Dos 5 pacientes restantes, dois são MPS III, não havendo terapia enzimática para os mesmos e os outros três tinham diagnóstico recente da doença quando foram submetidos a BF e não tinham iniciado nenhum tipo de tratamento (um paciente com MPS I e dois pacientes com MPS VI) – Figura 9.

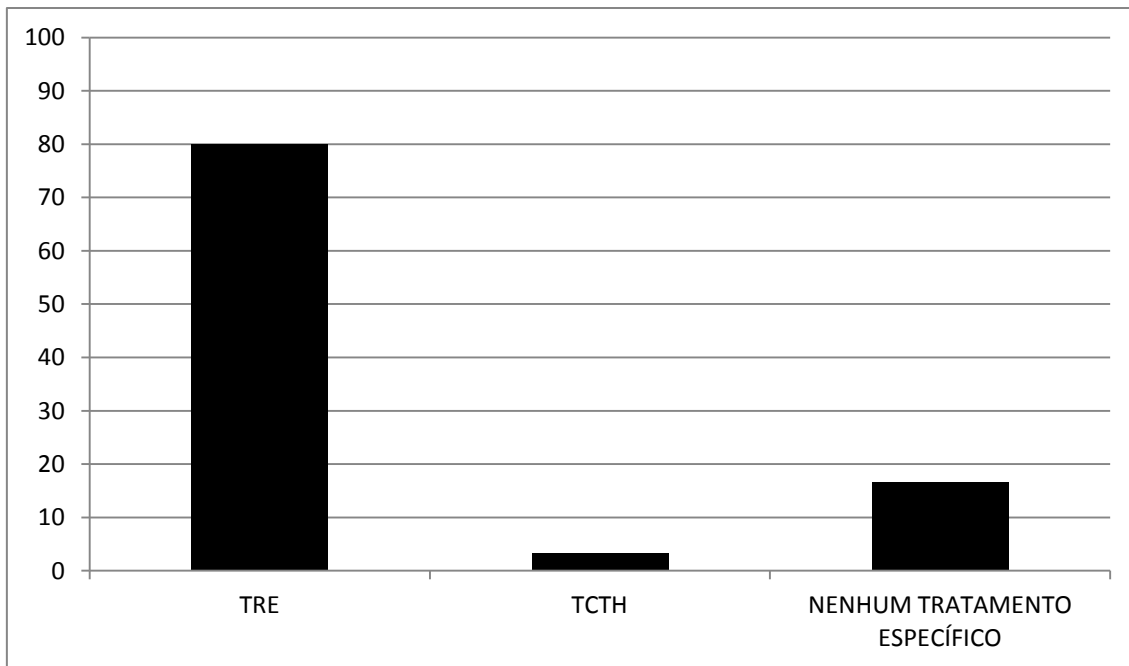


Figura 9 – Distribuição dos tipos de tratamento nos pacientes MPS estudados

Endoscopicamente, 36,67% apresentavam algum grau de deformidade laríngea, todos na supraglote (edema das aritenóides, espessamento das falsas pregas vocais e edema pós-cricóide), poupando as pregas vocais e a subglote. A redundância dos tecidos supraglóticos ocorreu em 63,33% dos pacientes e o espessamento da epiglote, por vezes sem sustentação da cartilagem, ocorreu em 56,67%. A laringomalácia ocorreu em 10 dos 30 pacientes (33,33%). A mobilidade laríngea esteve preservada em todos os pacientes – Figura 10.

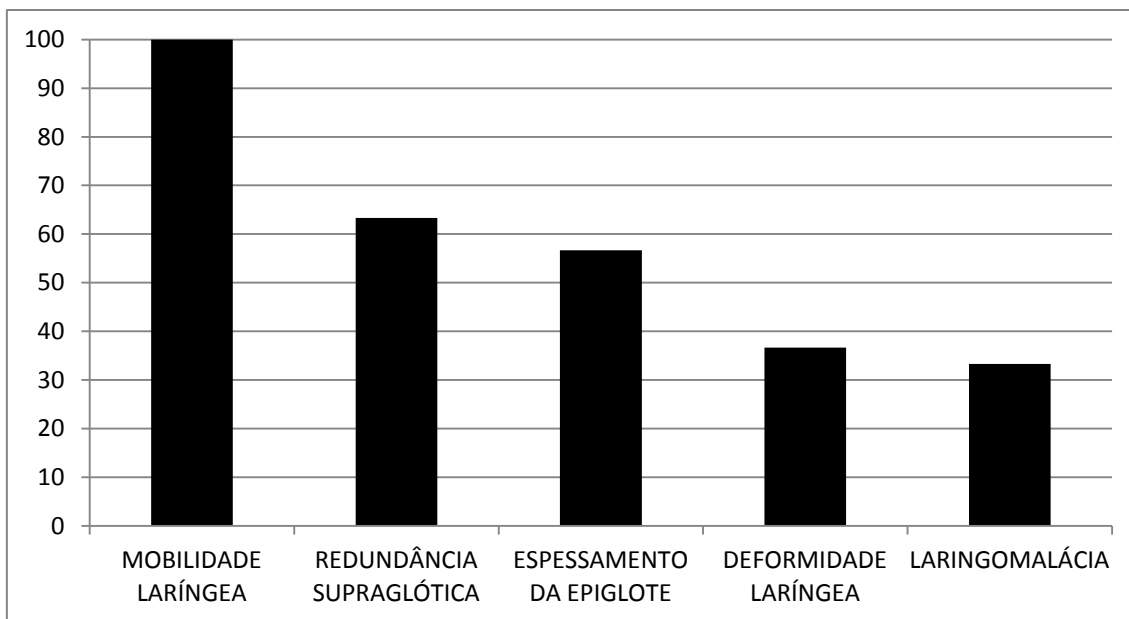


Figura 10 – Percentual de achados endoscópicos laríngeos no grupo total de MPS

Quatro dos nossos pacientes foram submetidos a traqueostomia (13,33%), sendo um deles MPS I e os outros três MPS II. A única traqueostomia de urgência foi a do paciente MPS I; procedimento realizado durante uma complicação de uma cirurgia eletiva (hérnia inguinal e túnel do carpo) com dificuldade de intubação na indução anestésica. As demais traqueostomias foram realizadas de forma eletiva por doença avançada da laringe (todos os pacientes com a forma neuronopática da MPS II).

A deformidade traqueal, difusa ou segmentar, caracterizada endoscopicamente por alteração do diâmetro anteroposterior da traquéia ou do diâmetro transversal da mesma, com consequente traqueomalácia associada, esteve presente em mais da metade dos nossos pacientes (53,33%), o mesmo não ocorrendo majoritariamente nos brônquios principais, que só apresentaram algum tipo de deformidade em 13,33% dos pacientes. A obstrução endotraqueal e endobrônquica por provável depósito de GAG ocorreu em 4 pacientes examinados (13,33%) sendo causa de morte em dois deles, ambos com MPS II, forma neuronopática – Figura 11.

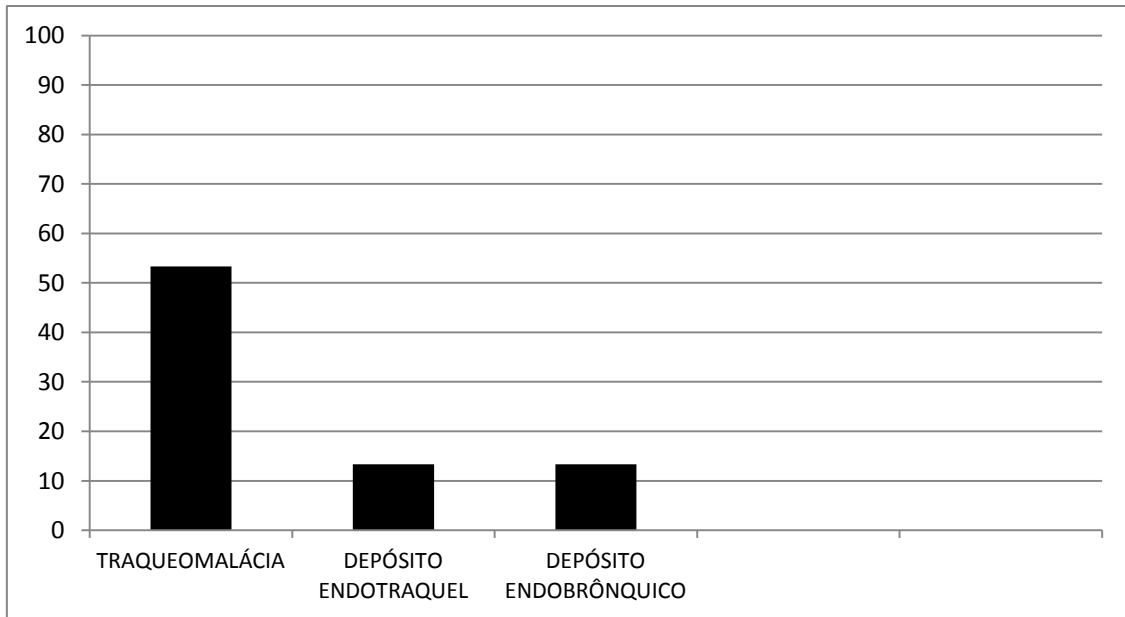


Figura 11 – Percentual de achados traqueobrônquicos no grupo total de MPS

Após reavaliação de todos os exames por três endoscopistas de nosso grupo, os pacientes foram assim classificados em relação a DLTB (soma da doença laríngea com a doença traqueobrônquica): 4 pacientes (13,33%) não apresentavam nenhuma alteração ao exame endoscópico, todos do grupo das MPS VI; 9 pacientes (30%) apresentavam doença leve a moderada, 12 pacientes (40%) apresentavam doença moderada a grave e finalmente 5 pacientes (16,67%) apresentavam doença grave (três com MPS II, forma neuronopática e 2 com MPS VI) – Figura 12.



Figura 12 – Distribuição da gravidade de DLTB nos pacientes MPS (geral)

Na associação entre tempo de evolução das MPS, mensurada pela idade do paciente em anos, com a DLTB, observou-se que significativamente a doença respiratória é mais grave nos pacientes mais velhos ( $p=0,003$ ). A idade foi dividida em três categorias (até 5 anos, entre 6 e 12 anos e maior que 12 anos); aproximadamente 93,3% dos pacientes com mais de 12 anos tem doença moderada a grave ou grave enquanto que 100% dos pacientes com menos de 5 anos tem doença leve a moderada ou ausente (Tabela 1).

		Gravidade DLTB				Total
		Ausente	Leve a Moderada	Moderada a Grave	Grave	
Idade (anos)	até 5	2 28,6%	5 71,4%	0 0,0%	0 0,0%	7 100,0%
	6 a 12	2 20,0%	3 30,0%	4 40,0%	1 10,0%	10 100,0%
	>12	0 0,0%	1 7,7%	8 61,5%	4 30,8%	13 100,0%
Total		4 13,3%	9 30,0%	12 40,0%	5 16,7%	30 100,0%

Tabela 1 – Associação entre idade e gravidade da DLTB (Teste exato de Fisher,  $p = 0,003$ )

Dividiu-se o tempo de tratamento em três categorias: menos de 5 anos de tratamento, entre 5 e 9 anos e acima de 9 anos; 66,7% dos pacientes com



menos de 5 anos de tratamento tinham doença ausente ou leve a moderada, enquanto que entre 5 e 9 anos, 78,6% tinham doença moderada a grave ou grave e 100% dos pacientes tratados há mais de 9 anos apresentavam doença moderada a grave ou grave. Embora com teste exato de Fisher não significativo ( $p=0,224$ ), há uma nítida demonstração de que o tempo de tratamento prolongado não impediu a progressão da doença (Tabela 2).

		Gravidade DLTB				Total
		Ausente	Leve a Moderada	Moderada a Grave	Grave	
Tempo de TRE (anos)	<5	1 16,7%	3 50,0%	1 16,7%	1 16,7%	6 100,0%
	5 a 9	1 7,1%	2 14,3%	9 64,3%	2 14,3%	14 100,0%
	>9	0 0,0%	0 0,0%	2 50,0%	2 50,0%	4 100,0%
Total		2 8,3%	5 20,8%	12 50,0%	5 20,8%	24 100,0%

Tabela 2 – Associação entre tempo de TRE e gravidade da DLTB (Teste exato de Fisher,  $p = 0,224$ )

A mesma tendência foi observada em relação à idade do início da TRE e a DLTB. Os pacientes que começaram a tratar mais cedo apresentaram doença menos grave do ponto de vista endoscópico; quase metade dos pacientes (44,4%) que começaram a tratar até os 3 anos de idade tem doença leve a moderada ou ausente, enquanto que 75% dos pacientes que começaram a tratar entre 4 e 7 anos tem doença moderada a grave ou grave e 100% dos pacientes que começaram a tratar depois dos 7 anos tem doença moderada a grave ou grave (Tabela 3).

		Gravidade DLTB				Total
		Ausente	Leve a Moderada	Moderada a Grave	Grave	
Idade de Início da TRE (anos)	1 a 3	2 22,2%	2 22,2%	5 55,6%	0 0,0%	9 100,0%
	4 a 7	0 0,0%	3 25,0%	4 33,3%	5 41,7%	12 100,0%
	>7	0 0,0%	0 0,0%	3 100,0%	0 0,0%	3 100,0%
Total		2 8,3%	5 20,8%	12 50,0%	5 20,8%	24 100,0%

Tabela 3 – Associação entre idade de início da TRE e a gravidade da DLTB (Teste exato de Fisher,  $p = 0,097$ )

Segue abaixo tabela geral das principais características de todos os pacientes estudados – Tabela 4.

MPS	PACIENTES	SEXO	IDADE (ANOS)	PESO (KG)	ALTURA (CM)	IDADE AO DIAGNÓSTICO (ANOS)	TRATAMENTO PROPOSTO	IDADE DE INÍCIO DE TRATAMENTO (ANOS)	DLTB
I	AJ	M	22	31	131	11	TRE - 11 ANOS	11	Moderada a grave
I	AC	F	4	17	87	0,4	TRE - 3-8 MESES TCTH - 8 MESES	8 MESES	Leve a moderada
I	DF	M	5	13	96	2	TRE - 3 ANOS	2	Leve a moderada
I	JD	M	1	10	84	1	-	-	Leve a moderada
I	RR	M	6	18	102	1,5	TRE - 5 ANOS	1	Moderada a grave
I	SQ	F	14	32	129	2	TRE - 13 ANOS	1	Moderada a grave
II	DA	M	8	23	117	3	TRE - 4 ANOS	4	Leve a moderada
II	DB	M	5	26	115	2	TRE - 3 ANOS	2	Leve a moderada
II	JN	M	39	55	152	32	TRE - 6 ANOS	33	Moderada a grave
II	JF	M	16	36	140	6	TRE - 9 ANOS	7	Leve a moderada
II	LN	M	23	47	129	18	TRE - 5 ANOS	18	Moderada a grave
II	LG	M	12	31	124	2	TRE - 8 ANOS	4	Grave
II	MB	M	15	40	140	2	TRE - 4 ANOS (INTERROMPIDA)	5	Grave
II	VG	M	10	41	125	4	TRE - 6 ANOS	4	Grave
III	RM	F	10	33	128	4	-	-	Leve a moderada
III	PC	M	5	20	107	1	-	-	Leve a moderada
IV	KC	M	13	28	99	1,5	TRE - 6 ANOS	7	Moderada a grave
IV	BF	F	10	27	101	3	TRE - 4 ANOS	6	Moderada a grave
IV	JS	F	13	17	99	2	TRE - 6 ANOS	7	Moderada a grave
VI	AG	F	3	13	89	1	TRE - 2 ANOS	1	Normal

VI	ET	F	10	15	101	4	TRE - 6 ANOS	4	Leve a moderada
VI	ES	M	9	20	110	2	TRE - 6 ANOS	3	Moderada a grave
VI	FH	M	3	12	86	2	-	-	Normal
VI	GB	M	17	31	105	0,7	TRE - 10 ANOS	7	Grave
VI	GC	M	6	14	88	6	-	-	Normal
VI	LGV	M	14	26	98	3	TRE - 10 ANOS	4	Grave
VI	MC	M	12	20	106	3	TRE - 6 ANOS	6	Moderada a grave
VI	MC	F	9	17	107	0,5	TRE - 8 ANOS	1	Moderada a grave
VI	MM	F	12	31	131	2	TRE - 9 ANOS	3	Moderada a grave
VI	MM	M	7	19	108	1	TRE - 5 ANOS	2	Normal

TRE – Terapia de reposição enzimática

Tabela 4 – Características gerais dos pacientes MPS

A seguir descrevemos os resultados dos exames realizados por subtipo de MPS.

## **MPS I**

Seis pacientes com este diagnóstico foram submetidos ao exame das vias aéreas, sendo 4 (67,67%) do sexo masculino e 2 (33,33%) do sexo feminino. A média de idade foi 8,67 anos (variância de 1 a 22 anos), média de peso de 20,17 kg (variância de 10 a 32 kg), média de altura de 104,83cm (variância de 84 a 131cm) e 2,95 anos de média ao diagnóstico (variância de 3 meses a 11 anos).

Do ponto de vista clínico, 83,33% apresentavam roncos noturnos e 66,67% apneia do sono (dados apenas clínicos, não sendo considerada a polissonografia). Apenas um paciente apresentava cianose e dispnéia aos grandes esforços. A média de episódios de pneumonia diagnosticados e tratados foi de 2,50 (ao longo da vida), variando de 1 episódio até 7; antes do diagnóstico ser estabelecido, apenas 1 paciente (16,67%) já havia sido submetido a procedimento cirúrgico sob anestesia geral.

Em relação ao tratamento, 4 (dos 6) pacientes foram tratados por TRE, com uma média de tratamento de 5,33 anos (variando de 0 a 13 anos). Um paciente do grupo foi submetido a TCTH aos 8 meses após alguns meses de TRE; o paciente restante tinha diagnóstico recente na época da BF e portanto não havia iniciado nenhum tipo de tratamento até a realização do exame endoscópico.

Endoscopicamente, encontramos 33,33% dos pacientes com deformidade na laringe, (exclusivamente na supraglote) e laringomalácia; a redundância dos tecidos supraglóticos ocorreu em 83,33% dos pacientes, espessamento da epiglote em 50% dos casos, inclusive em um deles com prejuízo à sustentação da cartilagem. Este paciente era o único do grupo que necessitou de traqueostomia, procedimento este realizado de urgência por complicações

relacionadas à via aérea na indução anestésica (cirurgia eletiva de hérnia inguinal e túnel do carpo) – Figura 13.



Figura 13 – Paciente com MPS I com comprometimento supraglótico importante (infiltração das falsas pregas, laringe posterior e epiglote)

Não encontramos obstrução endotraqueal neste grupo por depósito de GAG, embora a deformidade do órgão estivesse presente em metade dos casos, (3 casos) sendo um deles de forma segmentar e os outros dois de forma difusa(mais de um segmento). O formato brônquico mostrou-se normal em todos os pacientes e somente um deles apresentava obstrução endobrônquica leve (16.67%) por espessamento nas paredes anteriores de ambos os brônquios principais (provável depósito).

Dos seis pacientes examinados, 3 deles (50%) foram classificados como portadores de doença leve a moderada e 3 (50%) como portadores de DLTB moderada a grave – Figura 14.

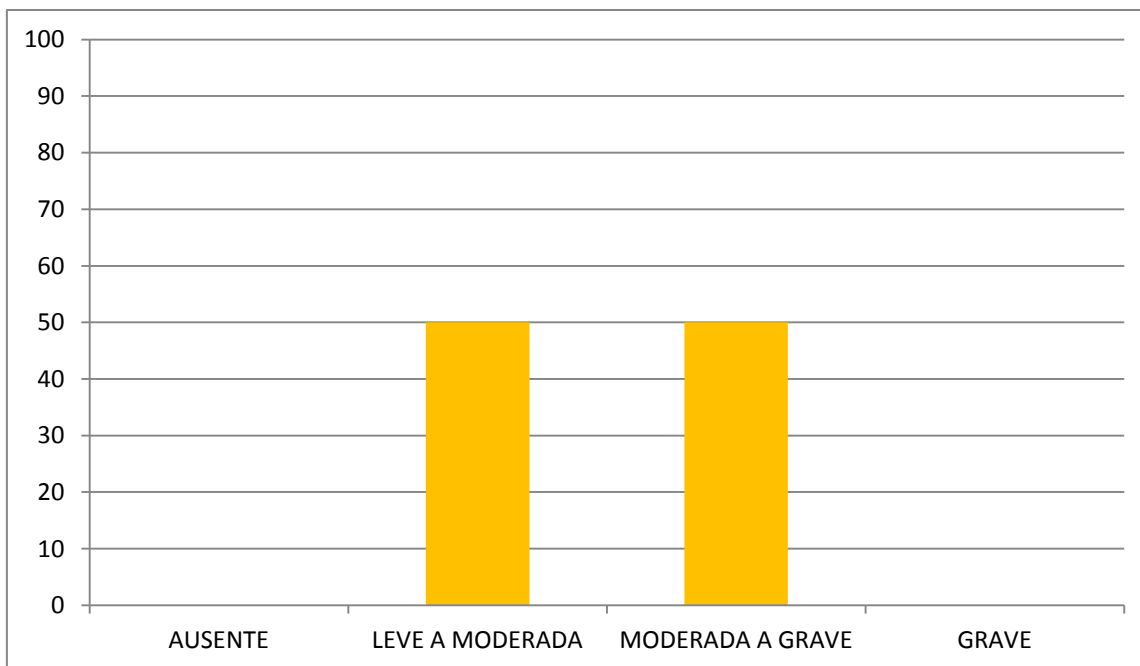


Figura 14 – Distribuição da gravidade de DLTB nos pacientes MPS I

## MPSII

Grupo composto por 8 pacientes do sexo masculino; média de idade de 16 anos (variância de 5 a 39 anos e mediana 13,5 anos) , média de peso de 37,38kg (variância de 23 a 55 kg e mediana 38 kilos), média de altura de 130,25 cm (variância de 115 a 152 cm e mediana 127 cm) e idade média ao diagnóstico de 8,62 anos (variância de 2 até 32 anos e mediana 3,5 anos).

Clinicamente, 87,50% apresentavam roncos e 50% apneia do sono (sem acesso ao estudo polissonográfico dos pacientes). Três dos oito pacientes (37,50%) apresentavam dispnéia e episódios de cianose; este subgrupo era representado pelos pacientes traqueostomizados, todos portadores da forma neuronopática da doença. A média de pneumonias diagnosticada foi 1,37 episódios (variância de 0 a 4 episódios). Metade deles havia sido submetido a procedimentos cirúrgicos sob anestesia geral antes do diagnóstico da doença ser estabelecido.

A TRE foi prescrita e utilizada para todos os pacientes do grupo ; a média de tratamento foi 5,62 anos (variância de 3 a 9 anos).

Do ponto de vista endoscópico, 62,50% apresentavam deformidade em laringe, exclusivamente na supraglote. Quatro pacientes(50%) foram diagnosticados com laringomalácia e destes, 3 apresentavam a forma grave. Em relação à redundância dos tecidos supraglóticos, 100% o apresentaram, sendo 62,50% leve e 37,50% significativo. A cartilagem epiglote estava espessada em 75% dos pacientes.

De todos os tipos de MPS estudados, a MPS II foi o que apresentou maior percentual de pacientes traqueostomizados, mais precisamente 37,50% (três deles), todos por doença avançada da laringe e hipofaringe e com a forma neuronopática da doença. Em relação à obstrução traqueal e brônquica por provável depósito de GAG, encontramos 37,50% de obstrução traqueal grave , o mesmo ocorrendo com a obstrução endobrônquica – Figura 15 . Dos outros 5 pacientes estudados, três (37,50% do total) apresentavam deformidade traqueal difusa com alteração do formato da luz do órgão. A deformidade brônquica não acompanhou a deformidade traqueal em nenhum dos casos.



Figura 15 – Infiltração importante por GAG em paciente MPS II (infiltração e distorção arquitetural da traquéia distal e do brônquio principal direito)



Em relação à classificação adotada pelo nosso grupo, obtivemos os seguintes resultados: 3 pacientes portadores de doença leve a moderada (37,50%), 2 portadores de doença moderada a grave (25%) e 3 pacientes portadores da forma grave da DLTB (37,50) – Figura 16.

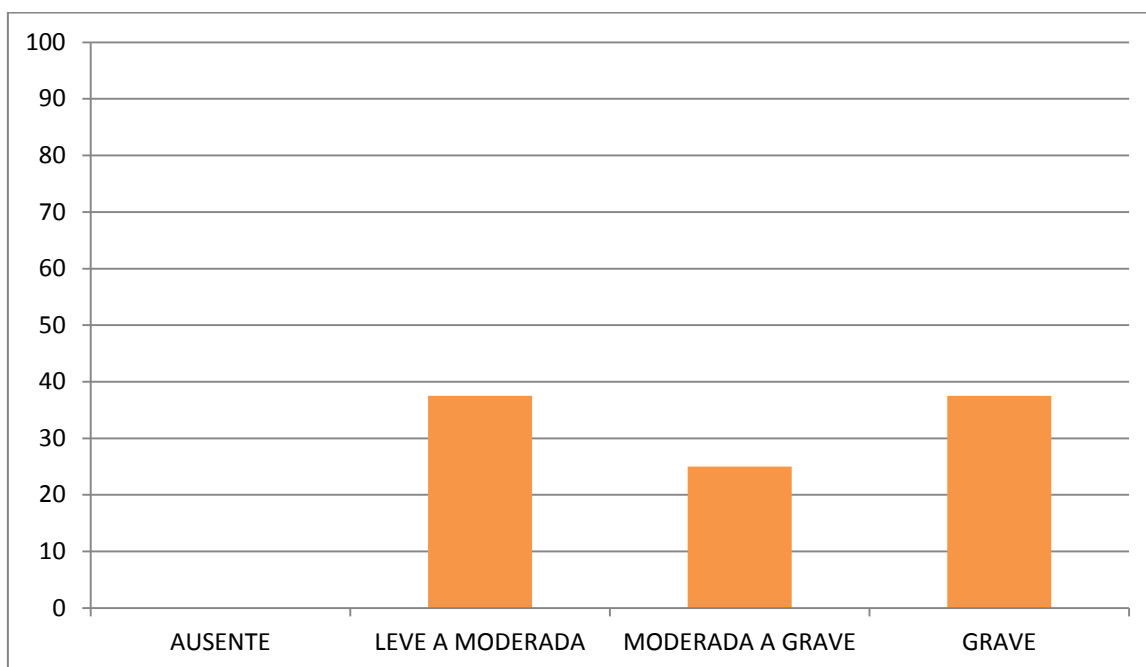


Figura 16 – Distribuição da gravidade de DLTB nos pacientes MPS II

Neste grupo ainda realizamos exames em dois pacientes submetidos a TCTH antes dos 6 meses de vida. Um deles submetido à BF aos 30 dias de vida e o outro aos 08 anos. Ambos não apresentavam nenhuma alteração endoscópica e foram classificados como DLTB ausente (embora não tenham entrado em nossos dados estatísticos)

### **MPSIII**

Dois pacientes deste grupo realizaram BF, sendo um do sexo masculino e outro do sexo feminino. Média de idade 7,5 anos (variância de 5 a 10 anos), média de peso de 26,50 kg (variância de 20 a 33 kg), média de altura de 117,50 cm (variância de 101 a 128 cm) e média de 2,37 anos ao diagnóstico (variância de 11 meses a 3 anos e 8 meses de idade).

Clinicamente, não apresentavam estridor, dispnéia e cianose. Não foram submetidos a nenhum procedimento cirúrgico sob anestesia geral antes do diagnóstico. Um paciente com 11 episódios de pneumonia e o outro sem nenhum .

Embora pouco sintomáticos do ponto de vista respiratório, ambos apresentavam deformidade laríngea supraglótica, espessamento da epiglote, assim como redundância dos tecidos supraglóticos. O exame traqueobrônquico não apresentou deformidade e /ou obstrução endoluminal.

Na classificação adotada pelo nosso grupo, os dois pacientes examinados com MPS III eram portadores da DLTB leve a moderada – Figura 17.

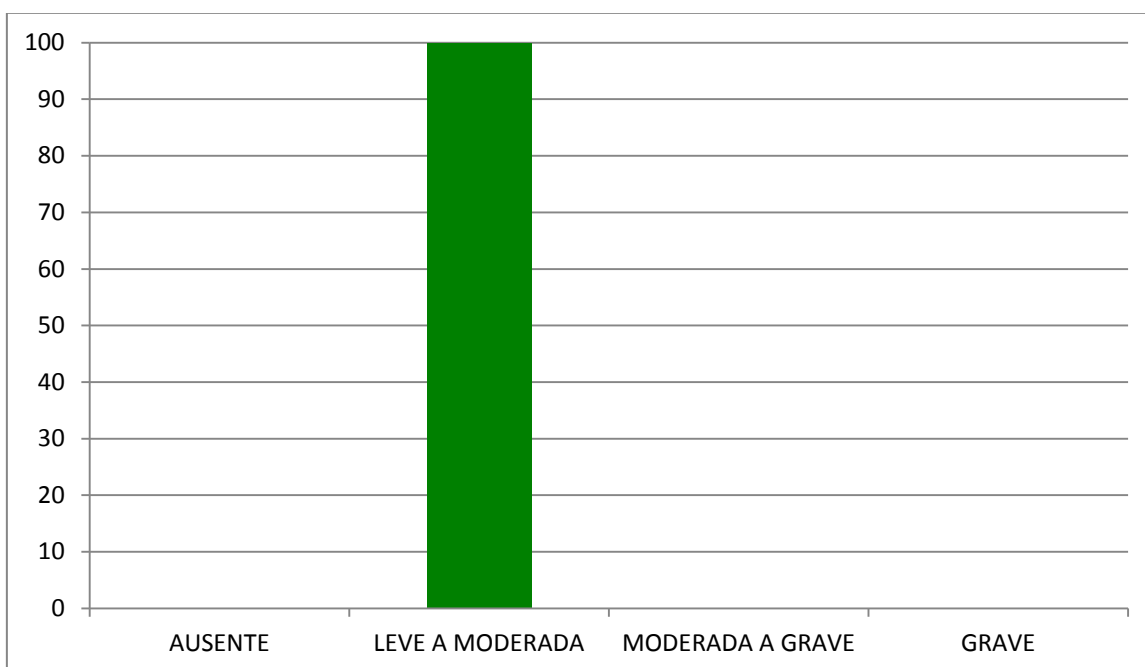


Figura 17 – Distribuição da gravidade de DLTB nos pacientes MPS III

#### **MPS IV-A**

Três pacientes com MPSIV-A foram incluídos em nossa casuística, sendo dois pacientes do sexo feminino e um do sexo masculino. Apresentavam média de: 12 anos de idade (variância de 10 a 13 anos), 24kg de peso (17- 28kg), 99,67

cm de altura (variância de 99 a 101cm) e 2,25 anos de idade ao diagnóstico (variância de 1 ano e 8 meses a 3 anos).

Este grupo apresentava algumas características clínicas posteriormente relacionadas a alterações endoscópicas específicas. Todos os pacientes apresentavam estridor em alguma fase do ciclo respiratório. Nenhum deles foi submetido a cirurgia sob anestesia geral antes do diagnóstico.

Todos foram submetidos a TRE com o tempo médio de tratamento de 5,33 anos (variância de 4 a 6 anos). Os episódios médios de pneumonia foram calculados em 0,67 episódios por paciente, mais precisamente um dos pacientes do grupo tinha sido diagnosticado com dois episódios de pneumonia e os outros dois não apresentaram nenhum.

Endoscopicamente, nenhum deles apresentou deformidade laríngea, espessamento da epiglote e/ou laringomalácia. Apenas um deles apresentou redundância dos tecidos supraglóticos leve, fazendo da doença laríngea uma exceção em pacientes deste grupo. Em contrapartida, a doença traqueal se mostrou grave. Todos os pacientes demonstraram deformidade traqueal difusa importante (mais de um segmento traqueal), com diâmetro anteroposterior maior que o transversal (traquéia com formato elíptico). A deformidade traqueal não foi acompanhada de doença brônquica de nenhuma natureza, uma vez que os brônquios principais estavam normais – Figura 18.

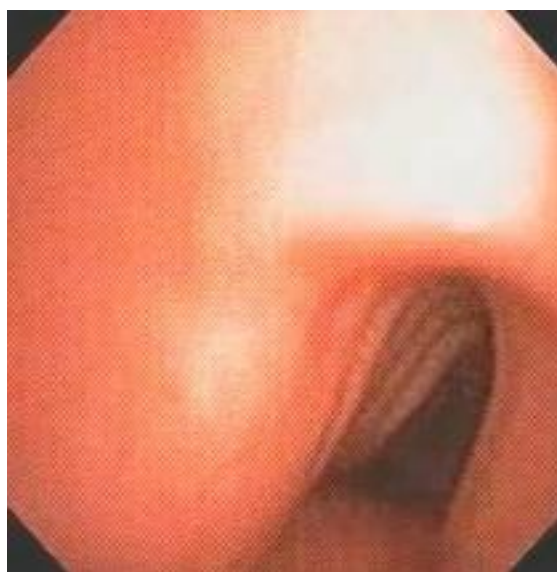


Figura 18 – Deformidade traqueal proximal em paciente MPS IV-A

Os três pacientes com MPS IV-A foram classificados com DLTB de moderada a grave – Figura 19.

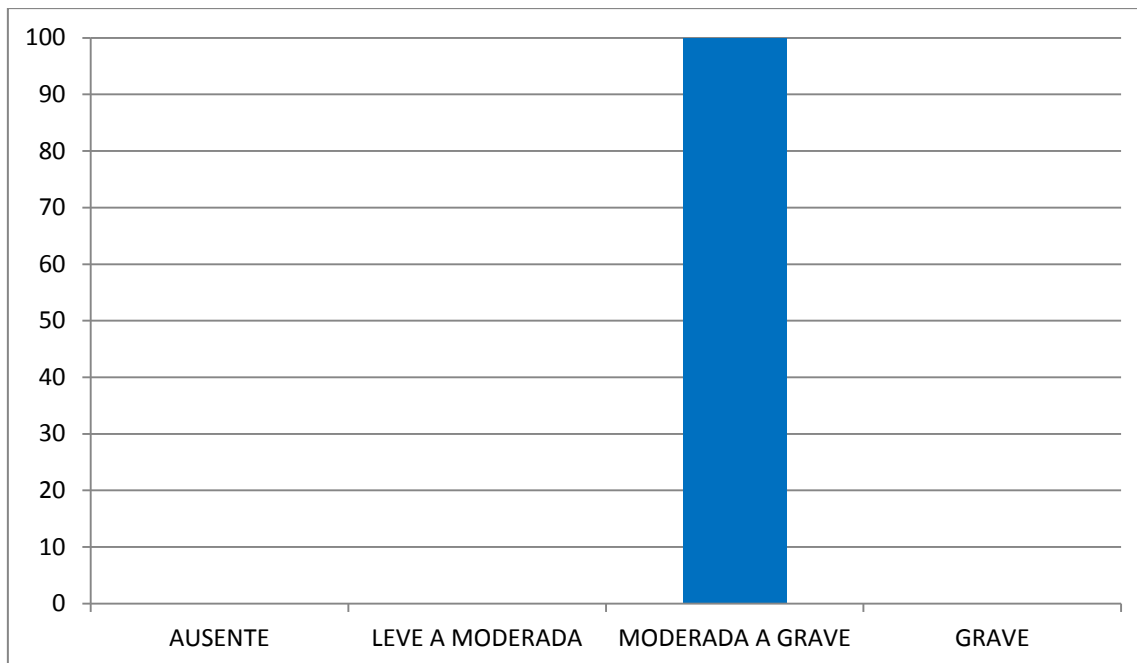


Figura 19 – Distribuição da gravidade de DLTB nos pacientes MPS IV-A

## MPS VI

Grupo composto por 11 pacientes, sendo 7 masculinos(63,64%) e 4 femininos (36,36%). Apresentavam em média: 9,27 anos de idade (variância de 3 a 17 anos), 19,82 kg (variância de 12 a 31 kg), 102,64 cm de altura (variância de 88 a 131 cm) e 2,36 anos de idade ao diagnóstico (variância de 8 meses a 6 anos).

Clinicamente, não apresentavam nenhum tipo de estridor, embora aproximadamente 82% queixavam-se de roncos e 45% de apneia dom sono (dados obtidos somente da anamnese, sem acesso a polissonografia). A dispnéia tampouco foi um sintoma comum, presente em 18,18% dos pacientes(dois pacientes). Três pacientes (27,28%) apresentaram episódios de cianose, apenas um deles relacionando-os com a infusão terapêutica enzimática venosa e os demais a algum tipo de esforço físico. Somente

18,18% do grupo havia sido submetido a cirurgia antes do diagnóstico da síndrome ser estabelecida e observamos uma média de 0,73 episódios de pneumonia por paciente (variância de 0 a 3).

A TRE foi o tratamento de escolha em 9 pacientes deste grupo (81,82%) e o tempo médio de tratamento foi 5,64 anos (variância de 0 a 10 anos). Os outros 2 pacientes foram avaliados antes do início da TRE, também prescrita.

A doença laríngea foi pouco observada endoscopicamente na MPS VI: 18,18% com deformidade laríngea, 27,27% com laringomalácia, 36,34% com redundância dos tecidos supraglóticos e a totalidade do grupo com mobilidade das pregas vocais preservada. Por outro lado, o espessamento da epiglote esteve presente em mais da metade dos pacientes (54,55%), porém apenas em dois deles sem sustentação da cartilagem no momento da inspiração configurando laringomalácia grave .

A deformidade traqueal foi o achado endoscópico mais comum neste tipo de MPS, ocorrendo em aproximadamente 64% dos pacientes, tanto de forma difusa (mais de um segmento traqueal) quanto de forma segmentar (apenas um dos segmentos). A obstrução por depósito de GAG só ocorreu em um paciente na traquéia (9,9%) e esteve ausente nos brônquios.

Em relação à classificação da DLTB adotada por nosso grupo, obtivemos os seguintes resultados: exame normal em 4 pacientes (36,36%), doença leve a moderada em 1 paciente (9,10%), doença moderada a grave em 4 pacientes (36,36%) e doença grave em 2 pacientes (18,18%) – Figura 20.

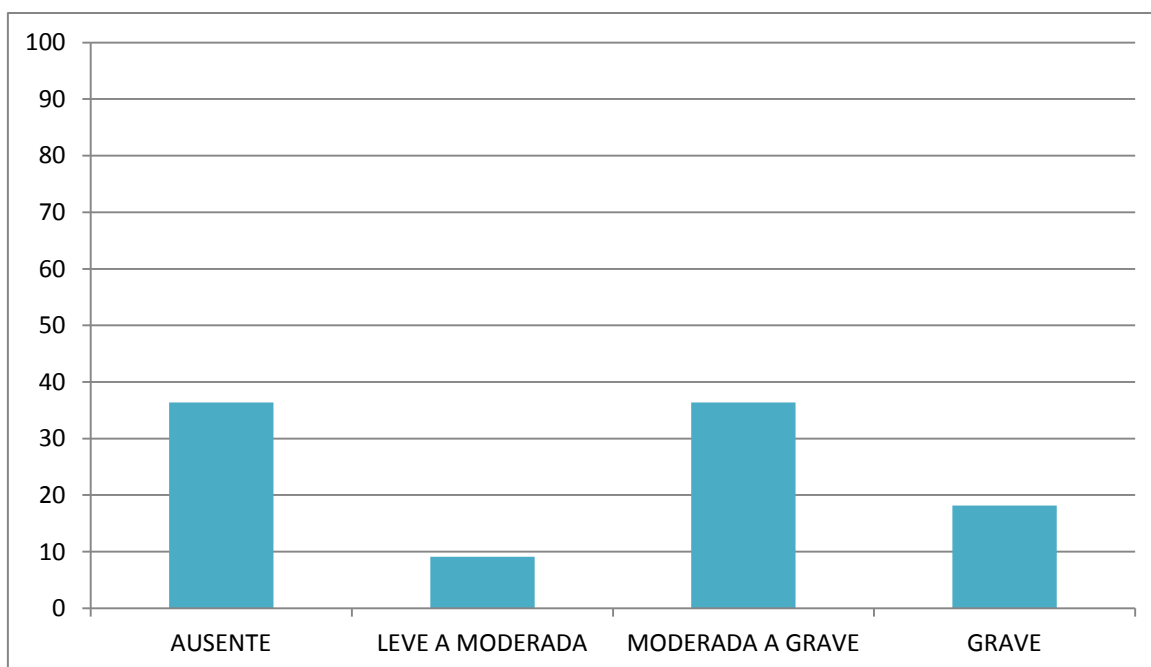


Figura 20 – Distribuição da gravidade de DLTB nos pacientes MPS VI

A seguir, resumo dos principais achados endoscópicos da DLTB de acordo com o tipo de MPS – Tabela 5.

MPS	DOENÇA ENDOSCÓPICA LARÍNGEA	DOENÇA ENDOSCÓPICA TRAQUEOBRÔNQUICA
MPS I	Redundância supraglótica (83,3%) • Espessamento da epiglote (50%) • Traqueostomia (1 paciente)	50% dos pacientes com deformidade traqueal
MPS II	Metade dos pacientes com laringomalácia; 3 com necessidade de traqueostomia	75% com doença traqueobrônquica • Óbito em 2 pacientes por complicações respiratórias
MPS III	Espessamento leve da epiglote • Deformidade laríngea leve	Sem doença traqueobrônquica
MPS IV	Sem doença laríngea	Deformidade traqueal significativa (100%)
MPS VI	Pouca doença laríngea	Deformidade traqueal em 64% dos pacientes

Tabela 5 – Resumos dos principais achados endoscópicos da DLTB de acordo com o tipo de MPS

## 7 - DISCUSSÃO

As MPS são erros inatos do metabolismo que fazem parte do grupo das doenças do depósito lisossômico, sendo resultantes da deficiência de determinadas enzimas participantes da via catabólica dos GAG. Esta falha na degradação causa acúmulo de mucopolissacarídeos incompletamente catabolizados no tecido conjuntivo ao longo do corpo, produzindo alteração da função celular, tecidual e orgânica. Pacientes normalmente nascem sem as características da doença mas progressivamente desenvolvem manifestações clínicas que variam de acordo com os subtipos.

No Brasil correspondem a 32% dos EIM e a 54% da DDL, observando-se um predomínio das MPS I, II e VI<sup>46</sup>. Trinta e dois pacientes foram submetidos a exame endoscópico das vias aéreas em nosso estudo, com duas exclusões(ambos MPSII); os 30 pacientes restantes foram assim subdivididos: 06 MPS I (20%), 08 MPS II (26,67%), 02 MPS III (6,66%), 03 MPS IV-A (10%) e 11 MPS VI (36,67%), confirmando a tendência nacional descrita acima.

As vias aéreas superiores e inferiores são locais comuns de depósito de GAG e um dos aspectos mais desafiadores no tratamento destes pacientes é o manejo das mesmas. Um defeito bioquímico causa acúmulo de GAG, resultando em distorção da anatomia e fisiologia do aparelho respiratório. O envolvimento é comumente progressivo podendo resultar em morbidade e mortalidade. O caráter progressivo da doença também se manifestou em nossos pacientes em relação à DLTB; quando avaliamos a associação entre tempo de evolução da MPS com o acometimento laríngeo, traqueal e brônquico, observamos uma nítida piora deste acometimento nos pacientes mais velhos; 93,3% dos pacientes com mais de 12 anos de idade apresentaram DLTB moderada a grave ou grave. Em contrapartida, todos os pacientes com menos de 5 anos apresentaram ao exame endoscópico doença leve a moderada ou ausente.

O envolvimento específico das vias aéreas pode se manifestar através de fossa nasal estreita, macroglossia, hipertrofia adenotonsilar, espessamento supraglótico e glótico ou comprometimento traqueobrônquico difuso por

traqueobroncomalácia, obstrução endoluminal por GAG e/ou compressão mediastinal por estes mesmos depósitos. A primeira revisão das manifestações otorrinolaringológicas na doença foi descrita por Simmons e cols<sup>18</sup>; realizaram um resumo destes achados nas MPS I, II, III, IV e VI, constatando ser a hipertrofia adenotonsilar como universal neste grupo.

A obstrução das vias aéreas em vários níveis pode levar a apneia do sono. Mais de 90% dos pacientes com MPS desenvolvem apneia do sono documentada por achados positivos em polissonografia<sup>39</sup>. Estudo brasileiro de 2014, realizado em 45 pacientes com MPS I, II, IV e VI acompanhados em um centro de pesquisa em São Paulo encontrou prevalência de 68,9% de Síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS), sendo 61,3% dos casos considerados graves. Dentre os pacientes que não preencheram os critérios para SAOS, 20% apresentaram roncos primários<sup>47</sup>. Do ponto de vista clínico (após anamnese com os responsáveis), sem acesso a dados polissonográficos, 80% de nossos pacientes apresentavam roncos e 53,34% apneia do sono. Em contrapartida, somente 16,67% apresentavam algum tipo de estridor, 26,67% algum grau de desconforto respiratório e 30% episódios de cianose, podendo sugerir algum mecanismo de adaptação à piora progressiva da doença respiratória encontrada neste grupo de pacientes e à demanda metabólica reduzida em muitos destes pacientes pela própria dificuldade de locomoção.

A piora progressiva respiratória pode tipicamente ser causada por doença em múltiplos níveis e multifatorialmente: macroglossia, espessamento difuso da mucosa laríngea, compressão extrínseca da traquéia por depósito de GAG, traqueobroncomalácia, doença intersticial pulmonar ou comprometimento diafragmático por hepatoesplenomegalia. Especialmente em pacientes neurologicamente comprometidos, distúrbios da deglutição e broncoaspiração podem agravar problemas respiratórios.

As infecções respiratórias são comuns em pacientes com MPS e devem ser tratadas e acompanhadas precocemente pois aumentam o risco de obstrução das vias aéreas<sup>48</sup>. A média de pneumonias em nosso grupo foi de 1,57 episódios por paciente; o paciente que apresentou maior número de infecções



deste tipo tinha diagnóstico de MPS III e seus sintomas eram sugestivos de pneumonia por broncoaspiração, provavelmente com episódios associados ao comprometimento neurológico e a pobre função esfinteriana da laringe, típica neste tipo de MPS.

Uma peculiaridade dos pacientes com MPS é o fato de serem submetidos a procedimentos cirúrgicos antes da realização do diagnóstico<sup>49</sup>. De acordo com o registro internacional de MPS II (Hunter Outcome Survey), tubos de ventilação são inseridos em 50% dos pacientes (idade média de 3,5 anos), adenoidectomia em 47% dos pacientes (idade média de 3,5 anos) e tonsilectomia em 35% dos pacientes (idade média de 4,8 anos)<sup>45</sup>. Em um estudo realizado no Brasil em 2008, 59,2% dos pacientes com MPS foram submetidos ao menos a um tipo de cirurgia antes do diagnóstico bioquímico ter sido estabelecido. As principais intervenções realizadas foram herniorrafias inguinais e umbilicais, adenoidectomias e tonsilectomia<sup>5</sup>. Dos nossos pacientes, embora com uma média alta de idade ao diagnóstico (4,14 anos), apenas 23,33% foram submetidos a algum procedimento cirúrgico sob anestesia geral antes do diagnóstico ser firmado bioquimicamente, havendo também um predomínio das herniorrafias e cirurgias otorrinolaringológicas (adenoamigdalectomia). Dois pacientes do grupo das MPS II tiveram diagnóstico excessivamente tardio, sendo um deles aos 18 anos e outro aos 32, o que também explica a média alta de idade ao diagnóstico no nosso grupo.

O desconhecimento das DDL por grande parte dos médicos vem sendo implicado como importante fator de atraso diagnóstico nas MPS; conseqüentemente, demora-se a se definir algum tratamento específico que poderia mudar a velocidade de progressão da doença; nossos dados confirmam a literatura consultada uma vez que tivemos uma média de idade ao diagnóstico de 4,14 anos e conseqüentemente pacientes que iniciaram tardiamente tratamento medicamentoso (TRE). Em nossa casuística, os pacientes que começaram a tratar mais cedo, tem DLTB menos grave do que os que tiveram início dito tardio. Aproximadamente, 44,4% dos pacientes que começaram a tratar antes dos 3 anos tem doença leve a moderada ou ausente, 75% dos que começaram a tratar entre 4 e 7 anos tem doença moderada a

grave ou grave e por fim , todos os pacientes que começaram a tratar depois dos 7 anos tem DLTB moderada a grave ou grave.

Não há ainda protocolo universal na determinação das alterações da mucosa laríngea quando observada na endoscopia rígida ou flexível de pacientes com MPS; a classificação de Cormack-Lehane mostrou-se insuficiente para estes pacientes uma vez que só descreve a visualização do espaço glótico<sup>36</sup>. A utilização de uma classificação padronizada para descrever tais alterações poderia ser útil na avaliação adequada do risco de intubação e extubação destes pacientes, além de auxiliar na informação sobre o curso natural da doença e na eficácia da TRE. As alterações mais graves da mucosa da laringe de pacientes com MPS foram encontradas na laringe posterior, nas aritenóides e nas falsas pregas vocais por Keilman e cols, além de serem mais comuns na MPSII<sup>49</sup>. Walker et al descreveram 34 crianças submetidas a anestesia geral para 110 procedimentos. A maior dificuldade de intubação foi encontrada em pacientes MPS II, o que foi atribuído às alterações mucosas encontradas na laringe destes pacientes<sup>50</sup>.

Morimoto e cols<sup>51</sup> realizaram o exame endoscópico de 35 pacientes durante ventilação espontânea, propondo também sua própria classificação. A laringe quando absolutamente normal era classificada como grau zero; grau 1 classificava os pacientes com edema da epiglote e do restante da supraglote, sem redundância mucosa excessiva , sem obstrução respiratória na inspiração e sem impedimento de avaliação endoscópica das pregas vocais verdadeiras pela hipertrofia das falsas pregas vocais. Finalmente, no grau 2 estavam os pacientes com redundância mucosa excessiva da supraglote, com obstrução respiratória na inspiração e com hipertrofia significativa das falsas pregas impedindo exame adequado das pregas vocais verdadeiras. Encontrou 23 pacientes (66%) com deformidade da arquitetura laríngea por depósito de GAG<sup>51</sup>.

Endoscopicamente, 36,67% de nossos pacientes apresentaram algum grau de deformidade laríngea, todos na supraglote (edema das aritenóides, espessamento das falsas pregas vocais e edema pós-cricóide), poupando as pregas vocais e a subglote. A redundância dos tecidos supraglóticos ocorreu

em 63,33% dos pacientes e o espessamento da epiglote, por vezes sem sustentação da cartilagem, ocorreu em 56,67% dos pacientes. A classificação proposta por nosso grupo divide a doença laríngea em ausente, leve, moderada e grave (Figura 6); a doença laríngea esteve ausente somente em 8 pacientes estudados (26,67%). Os 22 pacientes restantes (73,33%) tinham algum grau de doença laríngea já instalada (6 grave, 2 moderada e 14 leve).

Com a progressão da doença respiratória, a traqueostomia pode ser necessária como tratamento da obstrução respiratória causada por doença laríngea avançada ou como urgência em procedimentos anestésicos (dificuldade de intubação e de extubação). Em um estudo de 1992, 44% das crianças com MPS submetidas a adenotonsilectomia por obstrução das vias aéreas necessitaram de traqueostomia<sup>52</sup>. Este procedimento pode estar associado com significativa morbidade e mortalidade pós-operatória, em parte atribuídas a anormalidades traqueobrônquicas<sup>53, 55</sup>. Dos nossos 30 pacientes, quatro (13,33%) eram traqueostomizados, sendo um deles MPSI e os outros três MPS II. Apenas em um deles, paciente com MPSI, o procedimento foi de emergência, mais especificamente durante uma cirurgia eletiva para correção de hérnia inguinal e túnel do carpo onde não foi possível sua intubação na indução anestésica. Os outros três pacientes foram submetidos a traqueostomia eletivamente por doença avançada da laringe, todos MPS II com a forma neuronopática. Dos três pacientes MPS II traqueostomizados, dois evoluíram para óbito por doença traqueobrônquica disseminada; um deles encontra-se com doença traqueal e brônquica avançada e utilizando cânula de traqueostomia ajustável para ultrapassar depósito traqueal proximal de GAG.

Enquanto que em muitos sítios de envolvimento da doença o acúmulo de GAG causa redução da mobilidade (válvulas cardíacas, articulações e pele), na traquéia um dos resultados deste acometimento é o enfraquecimento da cartilagem de suporte resultando em colapso das vias aéreas. Um fator que pode ser responsável por esta perda de integridade estrutural da cartilagem é a inflamação associada. Em um modelo animal de MPS VI, no qual o colapso da traquéia ocorreu aos 9 meses de idade, duas formas de anti-inflamatório resultaram em aumento da luz traqueal e fortalecimento da parede da mesma

O acometimento da traquéia nas MPS pode ocorrer por traqueomalácia consequente à deformidade traqueal e enfraquecimento da cartilagem de suporte, por compressão mediastinal por depósito de GAG e por obstrução endoluminal também por depósito com reação inflamatória associada. Embora traqueomalácia inicialmente refira-se ao enfraquecimento da cartilagem de suporte, também pode ser caracterizada pelo espessamento da membrana posterior e redução do diâmetro da traquéia. De 35 pacientes estudados por Morimoto e cols<sup>51</sup> através de tomografia de tórax, 17 tinham traquéia anormal com colapso na direção transversal e/ou anteroposterior durante o ciclo respiratório<sup>51</sup>. Mais da metade de nossos pacientes (53,33%) apresentaram deformidade traqueal com alteração na relação dos diâmetros transversal e anteroposterior do órgão na avaliação endoscópica, o que não foi acompanhado pelos brônquios principais, alterados somente em 13,33% dos pacientes. A deformidade traqueal sempre esteve associada a falta de sustentação da luz do órgão com colapso durante o ciclo respiratório com consequente graus variáveis de traqueomalácia. Particularmente, todos os pacientes com MPS IV-A apresentaram DLTB moderada a grave causada exclusivamente por deformidade traqueal importante, sem doença laríngea.

A obstrução endotraqueal e endobrônquica por provável depósito de GAG só ocorreu em 4 pacientes examinados (13,33%), sendo três MPS II (os três da forma neuronopática) e um MPS VI, sendo a causa de morte em dois deles, ambos com MPS II. Ambos tiveram progressão agressiva da doença traqueobrônquica, utilizavam cânulas de traqueostomias ajustáveis para ultrapassar as áreas de obstrução causadas por estes depósitos. Considerando dois dos possíveis mecanismos fisiopatológicos principais de acometimento traqueal na MPS (deformidade traqueal com consequente traqueomalácia e obstrução endoluminal por depósito), aproximadamente 66,66% dos nossos pacientes tinham alguma forma de doença traqueal, havendo predomínio marcante da deformidade traqueal.

Pacientes com MPS podem desenvolver complicações na mucosa do trato respiratório mais frequentemente que outros pacientes quando materiais sintéticos externos como tubo endotraqueal ou cânula de traqueostomia entram em contato com a luz do órgão. Alterações granulomatosas com infiltração

linfocitária podem ocorrer no epitélio respiratório por estímulo mecânico da própria cânula de traqueostomia e principalmente pelos depósitos de GAG. Finalmente, obstrução progressiva por infecções de repetição e pneumonia podem resultar em hipoxemia grave e insuficiência respiratória aguda. Dois pacientes do grupo estudado (MPS II, forma neuronopática) apresentaram este tipo de evolução: apesar de traqueostomizados, a doença traqueobrônquica evoluiu disseminadamente e ambos morreram por complicações respiratórias. O depósito de GAG nos dois pacientes que evoluíram para óbito mostravam-se mais pronunciados na área de trauma da ponta da cânula tradicional; em ambos houve necessidade de utilização de cânula de traqueostomia ajustável.

O tratamento da obstrução das vias aéreas em pacientes com MPS tem alcançado sucesso moderado. O acúmulo de GAG em amígdalas e adenoides com conseqüente hipertrofia faz da adenoamigdalectomia uma cirurgia muito comum neste grupo de pacientes. O alívio conquistado pela cirurgia é limitado, o que pode ser entendido pela fisiopatologia multifatorial da obstrução das vias aéreas.

Apesar do surgimento de opções de tratamento para as MPS, como a TRE e o TCTH, o acometimento das vias aéreas pela doença permanece significativo em vários subtipos. As terapias atuais são capazes de retardar a progressão da doença das vias aéreas mas não de detê-la por completo<sup>40</sup>. A TRE é utilizada nos tipos I, II, IV e VI, porém problemas respiratórios significativos persistem embora a função pulmonar possa melhorar<sup>58, 59</sup>. Harmatz e cols conduziram um estudo de TRE em MPS VI e encontraram uma redução da apneia do sono em pacientes não traqueostomizados<sup>60</sup>. Dos 15 pacientes seguidos longitudinalmente por Keilmann e cols, antes e depois da terapia enzimática de reposição, não se observou um padrão uniforme no comportamento da mucosa da laringe. Alguns pacientes MPS II reavaliados endoscopicamente 6 meses após início do tratamento haviam piorado, o que foi sugerido pelo autor causado pela depleção parcial dos depósitos com conseqüente redundância da mucosa e prolapso para o interior da luz laríngea na inspiração<sup>49</sup>.

Dos 30 pacientes estudados, 24 (80%) receberam a TRE por um tempo médio de 6,43 anos (variância de 2 até 12 anos). Metade dos pacientes, apesar de

tratados, apresentavam pela classificação proposta por nosso grupo, DLTB moderada a grave (12 pacientes). Apenas dois pacientes apresentavam exame inalterado (8,32%), enquanto 5 pacientes (20,84%) apresentavam doença leve a moderada e 5 doença grave (20,84%). Embora não estejamos diante de um estudo longitudinal, onde os exames endoscópicos poderiam ser evolutivamente comparados, sugere-se que o tempo prolongado de reposição enzimática não impediu a progressão da doença. Quanto mais prolongado o tempo de tratamento, o que significa também tempo mais prolongado de doença, mais grave se encontrava a DLTB.

Desde a década de 1980, o TCTH tornou-se um método para correção das deficiências enzimáticas nas desordens lisossômicas; os resultados clínicos do transplante mostram uma correção do defeito metabólico nas deficiências enzimáticas após transferência das células normais<sup>61</sup>. Seguimento longo de pacientes após transplante mostrou redução da doença visceral, da hipertensão intracraniana, do retardo mental e do depósito de GAG circulante no líquido, pele e fígado<sup>62</sup>. A incidência de otite com efusão, disacusia sensorineural e anormalidades vocais é reduzida após TCTH. Embora possa causar alívio respiratório por citorredução e correção metabólica, pode não ser uma opção em doenças respiratórias mais avançadas.

Belani e cols<sup>63</sup> examinaram 30 pacientes anestesiados para vários procedimentos; destes 30, 15 apresentaram obstrução das vias aéreas e 28 haviam sido transplantados. Todos os pacientes que tinham respiração ruidosa, história de apneia obstrutiva do sono ou dessaturação antes do transplante mostraram redução significativa nos seus sintomas. O tamanho da orofaringe, a aparência da língua e a visualização da laringe melhoraram consideravelmente.

Da nossa amostra, uma paciente, MPS I (3,33%) foi submetida a TCTH aos 8 meses, após diagnóstico aos 3 meses; a paciente em questão já apresenta deformidade traqueal segmentar moderada (traquéia cervical) embora pouco sintomática do ponto de vista respiratório. Somente um seguimento clínico e endoscópico rigoroso poderão avaliar a evolução da DLTB na paciente transplantada. Andrea et cols<sup>17</sup> relataram 14 pacientes submetidos a

transplante; onze dos 13 que tinham sintomas respiratórios de obstrução e foram submetidos a prova de função pulmonar antes do transplante mostraram melhora destes sintomas baseados em novas provas de função após transplante. O TCTH e novas abordagens terapêuticas ainda não foram consistentemente estudados em seus efeitos sobre a doença laríngea e traqueobrônquica.

## 8 – CONCLUSÃO

A raridade das MPS nos obriga a ter cautela em nossas conclusões e acima de tudo evitarmos generalizações; questões particulares merecem estudos maiores, desenhos apropriados e acompanhamento longitudinal da doença em questão.

A doença respiratória e sua evolução por vezes fatal é de fato conhecida pela literatura; a BF mostrou-se um exame fundamental no entendimento da fisiopatologia da DLTB, além de seguro quando realizado em ambiente adequado e por profissionais capacitados.

Apenas 4 pacientes do nosso grupo estudado não apresentavam nenhuma alteração endoscópica (13,33%); os 26 pacientes restantes apresentavam algum grau de DLTB . A MPS II em sua forma neuronopática apresentou a evolução menos favorável do ponto de vista respiratório , inclusive com a maior proporção de pacientes traqueostomizados e que evoluíram para óbito por complicações respiratórias . Merece destaque também o comportamento da DLTB dos pacientes com MPS IV, uma vez que nenhum deles apresentava acometimento laríngeo , mas em contrapartida apresentaram deformidade traqueobrônquica significativa com traqueomalácia associada .

Quando associamos o tempo de evolução da doença com a DLTB, observou-se que a doença respiratória é significativamente mais grave nos pacientes mais velhos , confirmando o caráter progressivo da doença.O tempo de terapia de reposição enzimática prolongado também não impediu a progressão da doença uma vez que os pacientes tratados há mais tempo tem doença moderada a grave ou grave.Por outro lado, a idade de início de tratamento pode ser um fator crucial na DLTB, uma vez que os que tiveram início tardio de tratamento estão piores quando comparados com os pacientes que iniciaram tratamento mais precocemente.



## 9 - BIBLIOGRAFIA

- 1-Muenzer J. Mucopolysaccharidoses. *Adv Pediatr.* 1986; 33:269-302
- 2-Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases.* 8th Ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.3421-52
- 3-McKusick VA, Howell RR IE, Neufeld EF, Stevenson RE. Allelism, non-allelism and genetic compounds among the mucopolysaccharidoses: corrective factors in nosology, genetics and therapy. *Trans Assoc Am Physicians.* 1972;85:151-171
- 4-McKusick VA, Neufeld EF. The mucopolysaccharide storage diseases. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Diseases.* 5<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill Book CO; 1983:342-365
- 5-Vieira T, Schwartz I, Muñoz V, Pinto L, Steiner C, Ribeiro M, et al. Mucopolysaccharidoses in Brazil: What happens from birth to biochemical diagnosis? *Am J Med Genet A.* 2008 Jul; 146A(13):1741-7
- 6-Frei FJ, Ummerhofer W. Difficult intubation in children. *J R Soc Med* 2001;94:341-4
- 7-Infonsino A. Paediatric upper airway and congenital anomalies. *Anesthesiol Clin North Am* 2002;20:747-66
- 8-Bartz HJ, Wiesner L, Wappler F. Anaesthetic management of patients with mucopolysaccharidoses IV presenting for major orthopaedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:679-83
- 9-Eslamy HK, Newmann B. Imaging of the pediatric airway. *Paediatr Anesth* 2009;19(Suppl 1):9-23
- 10-Hunter, C. A rare disease in two brothers. *Proc. R. Soc. Med.* 10, 104-16, 1917
- 11-Brante G. Gargolism; a mucopolysaccharidosis. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 4, 43-6, 1952
- 12-Van Hoof F, Hers HG. Ultrastructure of the hepatic cells in Hurler's disease (gargolism). *C.R. Hebdomadaires \_Seances Acad. Sci.* 259, 1281-3, 1964
- 13-Fratantoni JC, Hall CW, Neufeld EF. The defect in Hurler and Hunter syndromes II: Deficiency of specific factors involved in mucopolysaccharide degradation. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 64:360-6, 1969

14-Walker RWM, Darowski M, Morris P, et al. Anaesthesia and mucopolysaccharidoses. *Anaesthesia*;49: 1078-84, 1994

15-Muenzer J. Early initiation of enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2014 Feb; 111(2) : 63-72

16-Simmons MA, Bruce IA, Penney S, Wraith E, Rothera MP. Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2005 Jan 1;589-95(jan 25). Available from: <http://investors.bmrn.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=887035>

17-Andrea H. Yeung, Morton J. Cowan, Biljana Horn, Kristina W. Rosbe. Airway Management in Children With Mucopolysaccharidoses. 2009 Feb 27;135(1): 73-79

18-Kl. Berger, S.C. Fogondes, R.Gilgliani, K.A, Hardy, K.S. Lee, C.Mc Ardle, M. Scarpa, M.J. Tobim, S.A. Ward, D.M., Hapoport, Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis, *J. Inherit. Metab. Dis.* 36 (2013). 201-210

19-Wold SM , Derkay CS, Darrow DH, Proud V. Role of the pediatric otolaryngologist in diagnosis and management of children with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009; 74(1): 27-31

20-Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management Guidelines for Mucopolysaccharidoses VI PEDIATRICS. 2007 Aug 1; 20(2): 405-18

21-Cimaz R, La Torre F. Mucopolysaccharidoses. *Curr Rheumatol Rep*(Internet). 2014 Jan(cited 2015 Jan 17); 16(1). Available from : <http://link.springer.com/10.1007/s11926-013-0389-0>

22-Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA, et al. Mucopolysaccharidoses I: Management and Treatment Guidelines. *Pediatr*, 123: 19-29, 2009a

23-Muenzer J, Beck M, Eng CM, et al. Multidisciplinary management of Hunter syndrome. *Pediatrics*, 124: 1228-39, 2009 b

24-Walker R, Belani KG, Braulin EA, et al. Anaesthesia and airway management in mucopolysaccharidosis. *J. Inherit Metab Dis*; 36: 211-9, 2013

25-Langereis EJ, Borgo A, Crushell E, et al. Treatment for hip dysplasia in patients with mucopolysaccharidosis type I after hematopoietic stem cell transplantation: results of an international consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis*; 8: 155, 2013

26-Solanki GA, Martin KW, Theroux MC, et al. Spinal involvement in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio- Brailsford or Morquio A syndrome): presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis*; 36: 339-55, 2013

- 27-Hoogerbrugge PM, Brouwer OF, Bordigoni P, et al. Allogenic bone marrow transplantation for lysosomal storage diseases. *The Lancet*; 345: 1398-402, 1995
- 28-Aldenhoven M, Boelens JJ, Van Eijk M, et al. The clinical outcome of Hunter syndrome after stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl*; 14: 485-98, 2008.
- 29-de Ru MH, Boelens JJ, Das Am, Jones SA, et al. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis*; 6: 55, 2011
- 30-Desnick JR. Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal disease. *J Inherit Metab Dis*; 27: 385-410, 2004
- 31-Kakkis E, McEntee M, Volger C, et al. Intrathecal enzyme replacement therapy reduces lysosomal storage in the brain and meninges of the canine model of MPSI. *Mol Genet Metab*; 83:163-74, 2004.
- 32-Dickson P, McEntee M, Vogler C, et al. Intrathecal enzyme replacement therapy: successful treatment of brain disease via cerebrospinal fluid. *Mol Genet Metab*; 91: 61-8, 2007
- 33-Muenzer J, Hendriksz CJ, Fan Z, et al. A phase I/II study of intrathecal idursulfatase-It in children with severe mucopolysaccharidosis II. *Genet Med* , 18: 73-81, 2016
- 34-Giugliani R, Federhen A, Vairo F, et al. Emerging drugs for the treatment of mucopolysaccharidoses *Expert Opin Emerg Drugs*;21: 9-26, 2016
- 35-Cormack RS, Lehane J. Difficult tracheal intubation in obstetrics. *Anaesthesia* 1984; 39: 1105-11
- 36-MS. Muhlebach, W.Wooten, J. Muenzer, Respiratory manifestations in mucopolysaccharidoses, *Paediatr.Resp. Rev*(2011) 133-138
- 37-Yeung AH, Cowan MJ, Horn B, Rosbe KW. Airway management in children with mucopolysaccharidoses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135:73-9
- 38-Soni –Jaiswal A, Penney SE, Jones SA, Walker R, Rothera MP, Bruce IA. Montgomery t-tubes in the management of multilevel airway obstruction in mucopolysaccharidosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*.2014 Oct: 78(10): 1763-8
- 39-Semenza GL, Pyreritz RE. Respiratory complications of mucopolysaccharidoses storage disorders. *Medicine(Baltimore)*.1988;68(4):209-219.

- 40-T.Nicolai, Airway stents in children, *Pediatr. Pulmonol.*43 (2008) 330-344
- 41-J.L Anton-Pacheco , D.Cabezali, R.Tejedor, M. Lopez, C. Luna, J.V Comas, E. de Miguel, The role of airway stenting in pediatric tracheobronchial obstruction, *Eur.J.Cardiothorac Surg.* 33(2008) 1069-1075
- 42-C.Serrano, A. Laborda, J.M. Lozano, H. Caballero, A.Sebastian, J.Lopera, M.A de Gregorio, Metallic stents for tracheobronchial pathology treatment, *Cardiovasc.Intervent.Radiol.*36(2013) 1614-1623
- 43-Rodrigues AJ, Scordamaglio PR, Palomino AM, de Oliveira EQ, Jacomelli M, Figueiredo VR. Difficult airway intubation with flexible bronchoscope. *Rev Bras Anesthesiol.*2013;63(4):358-61. Doi: 10.1016/j.bjan.2012.05.001.
- 44-Walker RWM, Rothera MR, others. A fiberoptic intubation technique for children with mucopolysaccharidoses using the laryngeal mask airway. *Pediatr Anesth.* 1997;7(5): 421-6
- 45-Keilman A, Nakarat T, Bruce IA, Molter D, Malm G. Hearing loss in patients with mucopolysaccharidoses II: data from HOS- the Outcome Survey. *J Inherit Metabol Dis* 2012; 35:343-53
- 46-Leinstein S, Giugliani R. A useful routine for biochemical detection and diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Genet Mol Biol.* 1998;21:11415-
- 47--Moreira GA, Kyosen SO, Patti CL, Martins AM, Tufik S. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with mucopolysaccharidosis types I, II and VI in a reference center. *Sleep Breath.* 2014 Dec;18(4):791-7.
- 48--Paul Harmatz, Zi Fan Yu, Roberto Giugliani, Ida Vanessa D. Schwartz, Nathalie Guffon et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: evaluation of long-term pulmonary function in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *J Inherit Metab Dis.*2010;33(1):51-60

49-Keilmann A, Bendel F, Nospes S, Lampe C, Labig Ak. Alterations of mucosa of the larynx and hypopharynx in patients with mucopolysaccharidoses. *J Laryngol Otol.* 2016;130(2) 194-200

50-Walker R, Belani KG, Braunlin EA, Bruce IA, Hack H, Hartz PR et al. Anaesthesia and airway management in mucopolysaccharidosis. *J Inher Metab Dis* 2013;36:211-19.

51-Morimoto N, Kitamura M, Kosuca M, Okuyama T. Ct and endoscopic evaluation of larynx and trachea in mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2014;112(2) 154-9 .

52-Bredenkamp JK, Smith ME, Dudley JP, Williams JC, Crumley RL, Crockett DM. Otolaryngologic manifestations of mucopolysaccharidoses. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1992;101(6): 472-478.

53-Tantinikorn W, Alper CM, Bluestone CD, Casselbrant ML. Outcome in pediatric tracheotomy. *Am J Otolaryngol.* 2003; 24(3):131-137.

54-Lewis Cw, carron JD, Perkins JA, Sie KC, Feudtner C. Tracheotomy in pediatric patients: a national perspective. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003; 129(5): 523-529.

55-Shapiro J, Strome M, Crocker AC. Airway obstruction and sleep apnea in Hurler's and Hunter's syndromes. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1985;94(5, pt 1): 458-461.

56-Schuchman EH, Ge Y, Lai, et al. Pentosan polysulfate: a novel therapy for the mucopolysaccharidoses. *PLoS One.* 2013; 8(1): e54459. doi: 10.1371 / journal.pone.0054459.

57--Eliahu E, Wolfson T, Ge Y, Jepsen KJ, Schuchman EH, Simonaro CM. Anti-TNF-alpha therapy enhances the effects of enzyme replacement therapy in rats with mucopolysaccharidosis type VI. *PLoS One.* 2011; 6(8): e22447. doi101371 / journal.pone.0022447.

58-R.Giugliani, C.Lampe, N.Guffon, D.Ketteridge,E.Leão-Teles, j.e.wraith,sa.jones, c.piscia-nichols,p.lin,a.quartel, p.hamatz.natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI(MPSVI,Maroteaux-Lamy syndrome)-10-year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI Survey Study.AM. J. Med. Genet., A 164(A)(2014) 1953-1964.

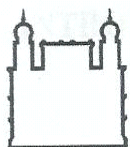
59- V. Valayannopoulos, J de Blic, N.Mahlaoui, B.Stos, F.Jaubert, D.Bonnet, A.Fischer, P.de Lonlay, Laronidase for cardiopulmonary disease in Hurler syndrome 12 years after bone marrow transplantation, Pediatrics 126(2010) e1242-e1247.

60-Harmatz P, Whitley CB, Waber L, Pais R, Steiner R, Plecko B et al.Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI(Maroteaux-Lamy syndrome) J Pediatr 2004;144:574-80.

61-Hobbs JR, Hugh-Jones K, Barret AJ, et al. Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone marrow transplantation .The Lancet 8249:709-12, 1981.

62- Hopwood JJ, Vellodi A, Scott HS.Long term clinical progress in bone marrowtransplanted mucopolysaccharidosis type I patients with a defined genotype.J Inherited Metab Dis. 1993;16(6):1024-1033.

63-Belani KG, Krivit W, Carpenter BLM, et al. Children with mucoploysaccharidosis:perioperative care, morbidity, mortality, and new findings.J Pediatr Surd.1993;28(3):403-410.

**ANEXO 1 – FICHA DE ENTREVISTA**

**Fundação Oswaldo Cruz**  
**Instituto Fernandes Figueira**  
**Pós-graduação em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher**

**Identificação:**

Nome:

Data de nascimento / idade:

Tipo de MPS: ( ) I ( ) II ( ) III ( ) IV ( ) VI ( ) VII ( ) IX

Peso:

Estatura:

**Anamnese respiratória:**

Faz barulho quando respira / estridor? ( ) sim ( ) não

Em caso positivo:

( ) quando o ar entra ( ) quando o ar sai ( ) ambos ( ) não sabe

especificar

Roncos noturnos? ( ) todas as noites ( ) eventualmente ( ) nunca

Paradas da respiração enquanto dorme / apneia?

( ) todas as noites ( ) eventualmente ( ) nunca

Tosse com frequência? ( ) sim ( ) não

Sente falta de ar? ( ) sim ( ) não

Em caso positivo:

( ) aos pequenos esforços Ex: alimentação, deitado na cama acordado

( ) aos médios esforços Ex: brincando sentado, tomando banho

( ) aos grandes esforços Ex: correndo, subindo escadas

Fica cianótico (pele, extremidades, lábios arroxeados)?

( ) sempre ( ) eventualmente ( ) nunca

Frequência de pneumonias / ano:

Já fez cirurgias? ( ) sim ( ) não

Quais?

Quantas?

Fez cirurgias antes do diagnóstico? ( ) sim ( ) não

Quais?

Quantas?

Já passou por anestesia geral? ( ) sim ( ) não

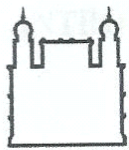
Fez broncoscopia prévia? ( ) sim ( ) não datas:

Realizou transplante de células tronco? ( ) Sim ( ) Não

Iniciou TRE? ( ) Sim ( ) Não Quando:



## ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO DA BRONCOSCOPIA



Fundação Oswaldo Cruz  
 Instituto Fernandes Figueira  
 Pós-graduação em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher

### TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO E ORIENTAÇÕES PRÉ E PÓS- EXAMES ENDOSCOPIA RESPIRATÓRIA.

1. O que é?

O procedimento é realizado para examinar as vias aéreas, através da introdução pelo nariz ou por traqueostomia de um aparelho flexível. Este aparelho possui um sistema de fibras ópticas e uma microcâmera que ilumina o interior das vias respiratórias e proporciona a visão completa. Desta forma, o exame auxilia no diagnóstico de doenças do aparelho respiratório.

2. Como é feito?

Para o preparo será necessário jejum de 8h até mesmo de líquidos. O exame é realizado com o paciente deitado em maca. Para que o mesmo não apresente desconforto durante o exame, utiliza-se a aplicação de anestésicos nas formas de spray, geleia e líquido, cujo efeito persiste por aproximadamente 45 a 60 minutos após o exame, período no qual deve-se evitar ingestão de alimentos ou líquidos para prevenção de engasgos.

3. Quais são os principais riscos?

São raras as complicações, mas pode haver:

- ✓ Dor no peito
- ✓ Náuseas e vômitos
- ✓ Em 2% dos casos podem ocorrer perfurações (como pneumotórax e sangramentos), requerendo internação e eventual tratamento cirúrgico se necessário.

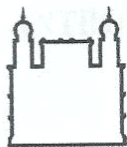
Sinais de alerta a serem observados:

- ✓ Sangramento
- ✓ Temperatura maior que 38 °C

4. Cuidados após o procedimento nas primeiras 12h

- a. Não há restrição alimentar ou ao banho após o exame.
- b. Há restrição à atividade física.
- c. Se ocorrer dor no peito após o exame o paciente deverá procurar serviço de emergência para a realização de RX de tórax avaliando-se a possibilidade de pneumotórax.

## ANEXO 3 – TERMO DE CONSENTIMENTO DA ANESTESIA



Fundação Oswaldo Cruz  
 Instituto Fernandes Figueira  
 Pós-graduação em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher

### PROCEDIMENTO ANESTÉSICO – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### PACIENTE

Nome: \_\_\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_\_\_

#### DECLARANTE

Nome: \_\_\_\_\_

Identidade No.: \_\_\_\_\_ Órgão expedidor: \_\_\_\_\_

1. Declaro que os profissionais do Instituto Fernandes Figueira me informaram que, tendo em vista o diagnóstico (ou a suspeita diagnóstica) de \_\_\_\_\_, será conveniente e indicado o procedimento cirúrgico acima especificado.

2. A proposta do procedimento que será realizado e seus benefícios me foram claramente explicados, assim como os riscos e complicações potenciais, especialmente os seguintes: \_\_\_\_\_

Tive a oportunidade de fazer perguntas, e quando as fiz, obtive respostas de maneira adequada e satisfatória. Entendo que não exista garantia absoluta sobre os resultados a serem obtidos.

3. Autorizo qualquer outro procedimento, exame ou tratamento, incluindo transfusão de sangue e hemoderivados, em situações imprevistas que possam ocorrer durante a presente cirurgia e que necessitem de cuidados diferentes daqueles inicialmente propostos.

4. Assim, declaro agora que estou satisfeito(a) com as informações recebidas e que compreendo o alcance e riscos do procedimento. Por tal razão, e nestas condições, dou o meu consentimento para que o mesmo seja realizado.

5. Também entendi que a qualquer momento e sem necessidade de dar nenhuma explicação poderei revogar este consentimento, antes que o procedimento se realize.

Rio de Janeiro, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
 (Paciente) ou (Responsável / Representante legal)

\_\_\_\_\_  
 Testemunha

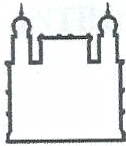
\_\_\_\_\_  
 Testemunha

#### MÉDICO INFORMANTE

\_\_\_\_\_  
 Médico, CRM

Prestei todas as informações necessárias para a realização do procedimento, conforme o termo acima.

## ANEXO 4 – FICHA DE BRONCOSCOPIA



Fundação Oswaldo Cruz  
 Instituto Fernandes Figueira  
 Pós-graduação em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher

### Broncoscopia:

#### Vegetações adenoideanas (graus):

- 1- ausentes
- 2- 1-25% ( )
- 3- 26-50% ( )
- 4- 51-75% ( )
- 4- 76-100% ( )

#### Ôstios tubários:

- 1- Livres ( )
- 2- Obstruídos ( )
- NA- Não analisados ( )

#### Deformidade em Laringe:

( ) Sim ( ) Não

#### Em caso positivo, localização:

( ) Supraglote ( ) Glote ( ) Subglote

#### Laringomalácia:

( ) Sim ( ) Não

#### Em caso positivo, graus:

( ) I, leve ( ) II, moderado ( ) III, grave

#### Redundância de tecidos supraglóticos (retrocricóide e aritenóide):

( ) ausente ( ) leve ( ) significativa, com aspiração para a luz glótica

Cordas vocais:

Mobilidade: ( ) móveis ( ) paréticas ( ) paralisadas

Espessura: ( ) normais ( ) espessadas

Epiglote:

( ) normal

( ) espessamento leve com sustentação preservada

( ) espessamento importante e/ou comprometimento estrutural

Traquéia:

-Traqueostomia: ( ) Sim ( ) Não

-Deformidade traqueal: ( ) ausente ( ) presente

Se positivo:

( ) Segmentar -- Local: ( ) superior ( ) médio ( ) inferior

( ) Difusa

-Obstrução do lúmen traqueal (provável depósito):

( ) Sim ( ) Não

-Morfologia da traquéia

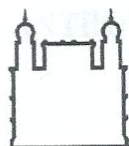
( ) Formato em "D": o diâmetro transversal é maior que o diâmetro anteroposterior devido ao colapso nesta última direção

( ) Formato em "W": traqueia elíptica com diâmetro anteroposterior maior que o transversal devido a colapso transversal

( ) Formato em "O": leve deformidade, com uma pequena região membranosa posterior

( ) Formato em "C" : diâmetros anteroposterior e transversos iguais

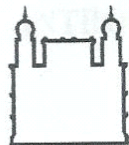
## ANEXO 5 – VARIÁVEIS ENDOSCÓPICAS



Fundação Oswaldo Cruz  
 Instituto Fernandes Figueira  
 Pós-graduação em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher

VARIÁVEIS ENDOSCÓPICAS								
<b>NOME DO PACIENTE</b>	ADJAN SALDANHA MUNIZ DA SILVA							
<b>1 - MPS</b>	X	1.1 - I	1.2 - II	1.3 - III	1.4 - IV	1.5 - VI	1.6 - VII	1.7 - IX
<b>17 - DEFORMIDADE EM LARINGE</b>		17.1 - NÃO	X 17.2 - SUPRAGLOTE	17.3 - GLOTE	17.4 - SUBGLOTE	espessamento das falsas cordas		
<b>18 - LARINGOMALÁCIA</b>		18.1 - NÃO	18.2 - LEVE	18.3 - MODERADA	X 18.4 - GRAVE			
<b>19 - REDUNDÂNCIA DE TECIDOS</b>		19.1 - NÃO	19.2 - LEVE	X 19.3 - SIGNIFICATIVO C/ ASPIRAÇÃO				
<b>20 - MOBILIDADE DAS CORDAS</b>	X	20.1 - MÓVEIS	20.2 - PARÉTICAS	20.3 - PARALISADAS	20.4 - NÃO AVALIADA			
<b>21 - EPIGLOTE</b>		21.1 - NORMAL	21.2 - ESPESSEMENTO C/ SUSTENT.	X 21.3 - ESPESSEMENTO SEM				
<b>22 - TRAQEOSTOMIA</b>	X	22.1 - SIM	22.2 - NÃO					
<b>23 - OBSTRUÇÃO TRAQEAL (PROVÁVEL)</b>	X	23.1 - NÃO	23.2 - LEVE	23.3 - MODERADA	23.4 - GRAVE			
<b>24 - DEFORMIDADE TRAQEAL</b>	X	24.1 - NÃO	24.2 - SEGMENTAR	24.3 - DIFUSA				
<b>25 - FORMATO DA TRAQEIA</b>		25.1 - NORMAL	25.2 - DIÂMETRO T > DIÂMETRO AP	25.3 - DIÂMETRO AP > DIÂMETRO T				
<b>26 - DEFORMIDADE BRÔNQUICA</b>		26.1 - SIM	26.2 - NÃO					
<b>27 - FORMATO BRÔNQUICO</b>		27.1 - NORMAL	27.2 - DIÂMETRO T > DIÂMETRO AP	27.3 - DIÂMETRO AP > DIÂMETRO T				
<b>28 - OBSTRUÇÃO ENDOBRÔNQUICA</b>		28.1 - NÃO	28.2 - LEVE	28.3 - MODERADA	28.4 - GRAVE			

## ANEXO 6 – VARIÁVEIS CLÍNICAS



Fundação Oswaldo Cruz  
 Instituto Fernandes Figueira  
 Pós-graduação em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher

VARIÁVEIS CLÍNICAS							
<b>NOME DO PACIENTE</b> ADJAH SALDANHA MUNIZ DA SILVA							
<b>1 - MPS</b>	1.1 - I	1.2 - II	1.3 - III	1.4 - IV	1.5 - VI	1.6 - VII	1.7 - VIII
<b>2 - PESO (KG):</b>							
<b>3 - ALTURA (CM):</b>							
<b>4 - IDADE DO PACIENTE:</b>							
<b>5 - IDADE AO DIAGNÓSTICO (MESES):</b>							
<b>6 - SEXO</b>	6.1 - MASCULINO	6.2 - FEMININO					
<b>7 - ESTRIDOR</b>	7.1 - NÃO	7.2 - INSPIRATÓRIO	7.3 - BIFÁSICO	7.4 - EXPIRATÓRIO			
<b>8 - RONCOS NOTURNOS</b>	8.1 - TODAS NOITES	8.2 - EVENTUALMENTE	8.3 - NÃO				
<b>9 - APNÉIA DO SONO</b>	9.1 - TODAS NOITES	9.2 - EVENTUALMENTE	9.3 - NÃO				
<b>10 - TOSSE</b>	10.1 - TODAS NOITES	10.2 - EVENTUALMENTE	10.3 - NÃO				
<b>11 - DISPNEIA</b>	11.1 - PEQUENOS ESFORÇOS	11.2 - MÉDIOS ESFORÇOS	11.3 - GRANDES ESFORÇOS	11.4 - NÃO			
<b>12 - EPISÓDIO DE CIANOSE</b>	12.1 - SIM	12.2 - NÃO					
<b>13 - PNEUMONIAS (EPISÓDIOS):</b>							
<b>14 - CIRURGIAS</b>	14.1 - ANTES DO DIAGNÓSTICO	14.2 - DEPOIS DO DIAGNÓSTICO	14.3 - NÃO				
<b>15 - TRANSPLANTE</b>	15.1 - SIM	15.2 - NÃO	DATA:				
<b>16 - TRE</b>	16.1 - SIM	16.2 - NÃO	TEMPO DE TRE (MESES):				