

A TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA PODE MUDAR A FREQUÊNCIA DE INTERVENÇÕES MÉDICAS NA MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO I? UM ESTUDO RETROSPECTIVO E EXPLORATÓRIO

*CAN ENZYME REPLACEMENT THERAPY CHANGE THE FREQUENCY OF MEDICAL INTERVENTIONS IN MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I? AN EXPLORATORY RETROSPECTIVE STUDY*

Fernanda Hedges de Bitencourt<sup>1</sup>, Mayna Yaçanã Borges de Ávila<sup>2</sup>,  
Mônica Vinhas de Souza<sup>1</sup>, Taiane Alves Vieira<sup>3</sup>,  
Ida Vanessa Doederlein Schwartz<sup>2,4</sup>

Clin Biomed Res. 2014;34(1):11-20

1 Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre (RS), Brasil.

2 Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brasil.

3 Serviço de Bioética, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brasil.

4 Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre (RS), Brasil.

**Autor correspondente:**

Ida Vanessa Doederlein Schwartz  
E-mail: ischwartz@hcpa.ufrgs.br  
Porto Alegre, RS, Brasil

Apoio: edital MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT 033/2007; FIPE/HCPA.

**RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** A mucopolissacaridose tipo I (MPS I) é uma doença lisossômica (DL) para a qual está disponível a terapia de reposição enzimática (TRE) com laronidase.

**OBJETIVO:** caracterizar o efeito da TRE em pacientes com MPS I avaliados por um único centro de referências para DL a partir da análise da frequência de intervenções médicas.

**MÉTODOS:** Estudo retrospectivo e exploratório com comparações pré e pós-intervenção. O número/ano/paciente de consultas, medicamentos usados, internações, cirurgias e exames realizados, foi obtido por meio de revisão de prontuário médico. Essas variáveis foram, então, comparadas entre dois períodos: pré-TRE e pós-TRE.

**RESULTADOS:** Nove pacientes (graves=3, atenuados=6) foram incluídos no estudo. A mediana de idade de início da TRE foi 9 anos e a mediana de duração da TRE foi 4 anos. Em média, os pacientes realizaram 90% das infusões previstas para o período. Somente o número de cirurgias/ano/paciente foi dependente do tempo de doença ( $p=0,0004$ ) e da gravidade do fenótipo ( $p=0,014$ ). Com relação às comparações pré e pós-TRE, as variáveis que apresentaram diferença significativa (média do número/ano/paciente) foram: exames (pré-TRE=10,2±2,7; pós-TRE=22,5±2,1;  $p=0,005$ ) e internações (pré-TRE=0,05±0,04; pós-TRE=0,30±0,11;  $p=0,013$ ).

**CONCLUSÃO:** Nossos dados sugerem que a TRE não alterou a história natural da MPS I em relação aos desfechos analisados. Este achado pode ser devido à idade relativamente avançada de início do tratamento no nosso centro.

**Palavras-chave:** mucopolissacaridose tipo I; terapia de reposição enzimática.

**ABSTRACT**

**BACKGROUND:** Mucopolysaccharidosis type I (MPSI) is a lysosomal disorder (LSD) which can be treated with enzyme replacement therapy (ERT) with laronidase.

**AIM:** To describe the effect of ERT on MPSI patients evaluated at a single referral center for LSD by assessing the frequency of medical interventions.

**METHODS:** An exploratory, retrospective study with pre- and post-intervention assessments. We reviewed medical records to collect data on the number of medical appointments/year/patient, medications used, hospital admissions, surgeries, and exams performed. These variables were then compared between the pre- and the post-ERT periods.

**RESULTS:** Nine patients (severe=3; attenuated=6) were included in the study. The median age for the start of ERT was 9 years, and the median time on ERT was 4 years. On average, patients received 90% of the infusions predicted for the study period. Only the number of surgeries/year/patient was found to be dependent on length of disease ( $p=0.0004$ ) and on severity of phenotype ( $p=0.014$ ). Regarding pre- and post-ERT comparisons, there was a significant difference (mean number/year/patient in exams (pre-ERT,  $10.2\pm 2.7$ ; post-ERT,  $22.5\pm 2.1$ ;  $p=0.005$ ) and hospital admissions (pre-ERT,  $0.05\pm 0.04$ ; post-ERT,  $0.30\pm 0.11$ ;  $p=0.013$ ).

**CONCLUSION:** Our data suggest ERT didn't alter the natural history of MPSI the outcomes assessed in this study. This may be due to the relatively advanced age of patients when they started treatment at our Center.

*Keywords:* Mucopolysaccharidosis type I; enzyme replacement therapy.

Várias enzimas lisossômicas agem sequencialmente na degradação dos glicosaminoglicanos (GAGs), componentes da membrana celular e da matriz extracelular. A atividade deficiente de cada uma dessas enzimas associa-se a um tipo específico de doença lisossômica (DL), coletivamente chamado de mucopolissacaridoses (MPS), as quais são caracterizadas pelo acúmulo intralisossomal e aumento da excreção urinária de GAGs. Este acúmulo anormal compromete a função celular e orgânica, levando a um grande número de manifestações clínicas, as quais são progressivas e afetam múltiplos órgãos (1). As MPS, como a maioria dos Erros Inatos do Metabolismo (EIM), são herdadas de modo autossômico recessivo, com a exceção da MPS II, ou Síndrome de Hunter, na qual a herança é ligada ao cromossomo X(1).

A MPS I é causada pela atividade deficiente da enzima  $\alpha$ -L-iduronidase (E.C. 3.2.1.76, IDUA), que é responsável pela clivagem dos resíduos de ácido idurônico dos GAGs heparan e dermatan sulfato. A incidência mundial da MPS I é estimada em aproximadamente 1/100.000 recém-nascidos (2-7). Segundo o Registro Internacional, até setembro de 2009 existiam 845 pacientes com MPS I identificados em todo o mundo, sendo 71 pacientes brasileiros (8).

A MPS I é tradicionalmente classificada em três formas fenotípicas: forma grave ou síndrome de Hurler (OMIM ID: 607014), forma intermediária/moderada ou síndrome de Hurler-Scheie (OMIM ID: 607015) e forma atenuada ou síndrome de Scheie (OMIM ID: 607016). Esses distintos fenótipos diferem entre si com base na presença de comprometimento neurológico, na velocidade de progressão da doença e na gravidade do acometimento dos órgãos-alvo (1). Entretanto, devido à alta heterogeneidade da MPS I e à sobreposição de sintomas em pacientes, parece mais adequado classificar os pacientes em forma atenuada e forma grave (9).

Não existe tratamento curativo para a MPS I. As opções terapêuticas disponíveis incluem intervenções realizadas no nível do fenótipo clínico (sintomático ou de suporte, tais como cirurgias para correção de hérnias) ou no nível da proteína mutante (tratamento específico, como o transplante de células hematopoiéticas [TMO] e a terapia de reposição enzimática [TRE]) (10). O interesse crescente no estudo da MPS I associado à avaliação de tecnologias em saúde (ATS) é explicado pelo advento da TRE, uma modalidade de tratamento de alto custo (custo estimado em crianças, £139.563; em adultos, £258.201) (11) que foi aprovada pelas agências regulatórias dentro do quadro de medicamentos órfãos.

ATRE para MPS I é realizada pela administração intravenosa semanal de laronidase, uma proteína análoga à  $\alpha$ -iduronidase humana produzida a partir de células de ovário de hamster chinês (CHO) (12). A TRE com laronidase foi aprovada pelas autoridades regulatórias nos Estados Unidos (13) e na Europa (14) em 2003 e no Brasil em 2005, apesar de esta ainda não ter sido incluída em nenhuma das listas de dispensação de medicamentos do Sistema Único de Saúde (SUS). Ensaio clínico demonstraram que a laronidase melhora a capacidade respiratória, a hepatoesplenomegalia, a mobilidade articular e a capacidade de deambulação dos pacientes (15), mas ainda há dúvidas sobre o tamanho do efeito dessa terapia (11), a idade ótima de início do tratamento (16-18) e se a mesma é indicada para todos os fenótipos (16,17,19). Além disso, algumas manifestações clínicas, como valvulopatia e disostose múltipla, aparentemente não são revertidas pela terapia (20).

O objetivo deste estudo foi caracterizar o efeito da TRE sobre desfechos que ainda não foram investigados em estudos anteriores e que podem contribuir para futuras pesquisas sobre custo-efetividade.

## MÉTODOS

Estudo retrospectivo, exploratório, pré e pós-intervenção de uma amostra de pacientes com MPS I tratados em um centro brasileiro de genética médica, localizado em um hospital público universitário, o qual fornece tratamento gratuito como parte de um sistema nacional de saúde e que é centro de referência do tratamento e acompanhamento de DL. Nosso centro é responsável pelo diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes oriundos de diversos estados brasileiros e países da América Latina. Além do atendimento aos pacientes em nível ambulatorial (o ambulatório específico para MPS foi criado em 1997), o centro também acompanha pacientes que recebem TRE e atua como centro participante de estudos clínicos internacionais envolvendo as MPS (21).

O centro onde foi realizado o estudo é capaz de executar uma ampla variedade de exames diagnóstico para MPS I, incluindo testes de triagem urinários (os quais, durante o período de estudo, consistiam-se em teste do azul de toluidina, cromatografia de GAGs e dosagem de GAGs) e medida da atividade da IDUA em plasma/leucócitos/fibroblastos desde os anos 1990.

O último exame a ser realizado pelo centro foi a dosagem de GAGs, o qual foi implementado em 2000. A análise do gene IDUA (22) é realizada desde os anos 1990 (23). No Brasil, esses exames são subsidiados pela Rede MPS Brasil, a qual é formada por vários centros de genética médica e que recebe financiamento tanto público quanto privado (24).

Em relação à monitorização, é importante frisar que todos os pacientes acompanhados na época da realização do estudo eram infundidos no próprio centro e realizavam a totalidade (ou a grande maioria) das suas consultas com outras especialidades/internações/exames também no próprio Centro. Com relação ao acompanhamento, enfatizamos que o primeiro protocolo internacional formulado para orientar o monitoramento dos pacientes com MPS I foi somente publicado em 2009 (18), e o primeiro protocolo brasileiro foi publicado pouco tempo depois (17). Portanto, anteriormente a 2009, não havia protocolos fixos de acompanhamento, embora, de forma geral, o acompanhamento incluísse a avaliação clínica periódica dos pacientes (em frequência ditada pelo quadro clínico), e a realização (geralmente anual) de avaliação hematológica/bioquímica, oftalmológica, cardiológica (incluindo ecocardiograma e eletrocardiograma) e da doença óssea (por estudo radiológico). Após 2009, haja vista a publicação dos protocolos mencionados, outros exames foram inseridos de forma mais frequente no acompanhamento, tais como a avaliação pulmonar (por estudo do sono e espirometria), os testes de caminhada, as ressonâncias de crânio e de coluna e a dosagem urinária de GAGs.

Em relação à rotina de monitorização, os exames preconizados estiveram disponíveis, em sua maioria, durante todo o período de realização do estudo, não havendo implementação ou suspensão de métodos. As únicas exceções dizem respeito ao estudo do sono e às ressonâncias magnéticas, que passaram a ser realizados em nosso centro a partir de 2000 e de 2008, respectivamente, ainda que em uma periodicidade menor do que a recomendada, haja vista a pouca disponibilidade de vagas.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética local (número projeto 09-007).

Os critérios de inclusão encontram-se relacionados a seguir:

- diagnóstico de MPS I confirmado por meio de análise enzimática em plasma/leucócitos ou fibroblastos e/ou de análise de DNA;

- acompanhamento regular no centro desde o diagnóstico até, no mínimo, 2009 (ou antes, em caso de óbito) – tendo realizado no mínimo 5 consultas nos últimos 5 anos (de 2005 a 2009);
- não estar incluído em ensaio clínico envolvendo a TRE;
- sem história prévia de transplante de células-tronco hematopoiéticas;
- estar em TRE por pelo menos 1 ano.

Para cada paciente, as seguintes variáveis foram avaliadas por meio de revisão de prontuários: data de nascimento, número de exames realizados para diagnóstico (testes de azul de toluidina, dosagem e cromatografia de GAGs e ensaios enzimáticos), idade ao diagnóstico, idade na primeira consulta no centro, fenótipo da doença (grave ou atenuado, de acordo com a classificação realizada pelo médico), data de início da TRE, número de infusões realizadas, sobrevida, e número/tipo anual de internações, exames, cirurgias, consultas e medicamentos utilizados desde o diagnóstico até 2009 (ou até a data do óbito). Em relação ao número de medicamentos, não foram computados os medicamentos utilizados na TRE e que não são diretamente relacionados às MPS (como, por exemplo, anticoncepcionais orais).

Em relação ao número de exames realizados, considerou-se, por exemplo, hemograma ou hemograma+plaquetas como um único exame (exame hematológico), desde que realizados no mesmo dia. Em relação aos exames bioquímicos (ureia, creatinina, bilirrubinas, AST, ALT, GGT, LDH, fosfatase alcalina, colesterol, glicose, sódio, potássio, cloro, magnésio, cálcio, fósforo, albumina, globulinas e proteínas totais), estes foram considerados como um único exame (análise bioquímica) desde que feitos no mesmo dia. Em relação ao estudo radiológico, cada segmento corpóreo examinado foi considerado um exame diferente, mesmo que realizado no mesmo dia.

Para fins das análises, o primeiro ano de acompanhamento do paciente foi definido como tendo iniciado na data da primeira consulta deste em nosso centro, e o primeiro ano pós-TRE como tendo iniciado, por sua vez, no dia da primeira infusão. Foram considerados apenas os anos completos, descartando-se as informações posteriores: por exemplo, caso o período pré-TRE (período A) fosse de 3,2 anos e o pós-TRE (período B) de 2,4 anos, foram consideradas somente as informações relativas aos primeiros 3 e 2 anos, respectivamente.

Os bancos de dados foram construídos em *Excel* (pacote *Office* 2012) e para a análise estatística foi utilizado o programa *SPSS* 19.0. Os aspectos descritivos foram apresentados nas formas de frequências, médias, desvios-padrão, medianas e quartis. As variáveis (número/ano/paciente) foram inicialmente testadas quanto à sua dependência em relação à gravidade do fenótipo da MPS I e com o tempo de doença (equivalente à idade do paciente); para essa análise, somente os dados do período A foram considerados, sendo utilizados modelos lineares generalizados de acordo com as seguintes distribuições: modelo de Poisson para o número/ano/paciente de consultas e o modelo de Tweedie para o número/ano/paciente de internações, cirurgias e exames.

O número/ano/paciente de consultas, internações, exames e cirurgias também foi comparado entre os períodos A e B. Essa análise também foi realizada por meio de modelos lineares generalizados com as distribuições previamente mencionadas, assim como por meio de um teste exato de Fisher. O teste de Mann-Whitney foi usado para comparar o número total de medicamentos usados no período A com o do período B. Nos casos em que foi verificada influência da gravidade do fenótipo, do tempo da doença ou de ambas variáveis, o modelo linear foi ajustado de forma a incorporar essa influência.

Para avaliar a influência da duração da TRE em relação às variáveis analisadas foram incluídos os dados relativos ao período B, e utilizados modelos generalizados lineares e o teste exato de Fisher, respeitando-se sempre as distribuições previamente descritas para cada variável.

Para todas as análises, valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

## RESULTADOS

Em 2009, 15 pacientes com MPS I estavam sendo acompanhados pelo nosso centro. Destes, somente nove (graves=3, atenuados=6) preencheram os critérios de inclusão (tabela 1), sendo que dois faleceram durante o período de estudo. Em média, os pacientes receberam 90% das infusões previstas durante o estudo.

Para o diagnóstico, cada paciente realizou em média um teste de triagem urinário (azul de toluidina, cromatografia de GAGs e dosagem de GAGs), duas medidas da atividade enzimática da IDUA (uma medida inicial e outra para confirmar o primeiro achado) e uma medida de atividade

Tabela 1: Perfil dos pacientes com MPS I incluídos no estudo (n=9).

| Variáveis  | n                |
|--|------------------|
| Sexo   |                  |
| Feminino : Masculino                               | 7 : 2            |
| Fenótipo da MPS I*                                 |                  |
| Crianças   |                  |
| Atenuado   | 1                |
| Grave  | 3                |
| Adultos  |                  |
| Atenuados  | 5                |
| Graves   | 0                |
| Idade ao diagnóstico (anos)                        |                  |
| < 2  | 2 (22,2%)        |
| 2-5  | 3 (33,3%)        |
| 6-10   | 1 (11,2%)        |
| > 10   | 3 (33,3%)        |
| Mediana (IQR 25–75)                                | 4.4 (2.7–11.2)   |
| Idade na primeira consulta no nosso centro         |                  |
| Mediana (IQR 25–75)                                | 4.2 (1.9-11.2)   |
| Idade ao início da TRE (anos)* Mediana (IQR 25-75) |                  |
| Crianças   | 7.9 (2.1-8.9)    |
| Adultos  | 27.7 (25.3-30.8) |
| Total da amostra                                   | 9 (7.9–17.4)     |
| Duração do acompanhamento pré-TRE (anos)           |                  |
| Ao menos 1 ano                                     | 9                |
| Ao menos 3 anos                                    | 7                |
| Ao menos 5 anos                                    | 5                |
| Ao menos 7 anos                                    | 3                |
| Ao menos 9 anos                                    | 2                |
| Mediana (IQR 25-75)                                | 3 (2-5)          |
| Duração do acompanhamento pós-TRE (anos)           |                  |
| Ao menos 1 ano                                     | 9                |
| Ao menos 2 anos                                    | 9                |
| Ao menos 3 anos                                    | 7                |
| Ao menos 4 anos                                    | 6                |
| Mediana (IQR 25-75)                                | 4 (3-4)          |
| Óbitos   | 1                |
| Fenótipo atenuado**                                | 1                |
| Fenótipo grave***                                  | 0                |

\*crianças= < 18 anos; adultos= ≥ 18 anos.

\*\*causa do óbito: parada respiratória após quadro de pneumonia grave.

\*\*\*causa do óbito: desconhecida.

de outra enzima (enzimas-controle). Influência do tempo de doença e da gravidade do fenótipo sobre as variáveis de interesse

Somente o número/ano/paciente de cirurgias foi dependente tanto do tempo de doença (associação inversa=0,0004) como da gravidade do fenótipo (fenótipo grave=0,42±0,10, fenótipo atenuado=0,29±0,05, p=0,014).

Devido às perdas de dados dos prontuários, a variável “medicamentos” não foi analisada em relação à influência do tempo de doença. Não encontramos nenhuma outra associação com as demais variáveis de interesse.

A Tabela 2 mostra a comparação entre os períodos A e B. Foi encontrada apenas diferença no número/ano/paciente de internações e exames nos períodos, sendo que, em ambos os casos, o número foi maior no período B.

Em ambos os períodos, o especialista mais consultado foi o médico geneticista e a principal causa de internação, os problemas respiratórios. As cirurgias mais frequentemente realizadas no período A foram a desobstrução das vias aéreas e a correção de hérnias (sinais precoces da MPS I), enquanto as cirurgias mais realizadas no período B são decorrentes da neurodegeneração. O aumento do número de exames realizados no período B foi decorrente principalmente do aumento da solicitação de dosagem urinária de GAGs no primeiro ano de TRE (dados não apresentados). Em relação aos medicamentos, os mais prescritos em ambos os períodos foram os antibióticos (devido a infecções no trato respiratório superior).

Apenas o número/ano/paciente de exames foi dependente do tempo em TRE (associação inversa; p<0,00001). Não foi encontrada associação com as demais variáveis de interesse.

## DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo brasileiro a avaliar a efetividade da laronidase em relação a desfechos clínicos específicos, tais como o número de consultas médicas, internações, procedimentos cirúrgicos, exames e medicamentos. Na literatura internacional, o único artigo semelhante é o de Wyatt et al. (2012), realizado no Reino Unido e que avaliou de forma retrospectiva 68 pacientes com MPS I (graves=43, atenuados=25; adultos=20, crianças=48) oriundos de vários centros de tratamento. Entre estes, 24 pacientes com a forma atenuada (crianças=12, adultos=12) estavam recebendo TRE, com uma média de duração de

Tabela 2: Terapia de reposição enzimática para MPS I – Comparação entre os períodos A (sem tratamento) e B (com tratamento) (n=9).

|   | Período A   | Período B   | p     |
|---|---|---|-------|
| <b>Consultas</b>                                    |   |   |       |
| Número/ano/paciente (média ± DP)                    | 7,7 ± 1,6   | 6,3 ± 1,0   | 0,134 |
| Pacientes que tiveram consultas no período (n)      | 9   | 9   |       |
| Especialista mais consultados*                      | Geneticistas, pneumologistas, oftalmologistas                     | Geneticistas, pneumologistas, otorrinolaringologistas<br>Parte superior do formulário<br>Parte inferior do formulário |       |
| <b>Internações</b>                                  |   |   |       |
| Número/ano/paciente (média ± DP)                    | 0,05 ± 0,04   | 0,30 ± 0,11   | 0,013 |
| Pacientes que tiveram internações no período (n)    | 1 (graves=1)  | 4 (atenuados=1; graves=3)   |       |
| Principais causas de internações*                   | Broncopneumonia, bronquiolite, insuficiência respiratórias        | Febre, Broncopneumonia, efusão pleural  |       |
| <b>Cirurgias</b>                                    |   |   |       |
| Número/ano/paciente (média ± DP)                    | 0,42 ± 0,05   | 0,29 ± 0,10   | 0,438 |
| Pacientes que fizeram cirurgias no período (n)      | 6 (atenuados=3; graves=3)   | 6 (atenuados=4; graves=2)   |       |
| Cirurgias mais realizadas*                          | Adenoidectomia, herniorrafia umbilical, miringotomia              | Gastrostomia, adenoidectomia, descompressão da medula espinhal  |       |
| <b>Exames</b>                                       |   |   |       |
| Número/ano/paciente (média ± DP)                    | 10,5 ± 2,7  | 22,5 ± 2,1  | 0,005 |
| Pacientes que fizeram exames no período (n)         | 9   | 9   |       |
| Exames mais realizados*                             | Hemograma/bioquímica, ultrassonografia abdominal, raio-X de tórax | Hemograma/bioquímica, dosagem de GAGs urinários, ultrassonografia abdominal   |       |
| <b>Medicamentos</b>                                 |   |   |       |
| Pacientes que receberam medicamentos no período (n) | 9   | 9   | -     |
| Medicamentos mais prescritos*                       | Antibióticos, antiglaucomatosos, vitaminas                        | Antibióticos, analgésicos, antialérgicos  |       |

\*listados em ordem de frequência.

\*listados em ordem de frequência.

tratamento semelhante àquela apresentada por nossa amostra. Os demais pacientes haviam sido submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (11).

Wyatt et al. (2012) estimaram que o custo anual desses pacientes para o NHS (*National Health Service* - serviço nacional de saúde inglês) e para o serviço de assistência social público, incluindo os custos dos serviços hospitalares (internações, consultas, etc.) e não-hospitalares (terapia ocupacional e outras terapias), é maior em crianças

do que em adultos com MPS I. Essas estimativas basearam-se em questionários aplicados aos pacientes ou aos cuidadores e incluíam perguntas referentes ao ano anterior à aplicação. Quando somente as crianças foram analisadas, os autores não encontraram associação entre tempo em TRE e o custo total para o NHS e para o serviço social, custos hospitalares ou não-hospitalares. Para pacientes adultos, entretanto, foi encontrada associação entre o tempo em TRE e o custo total para o NHS e o serviço social (custos 21%

maiores) e entre o tempo em TRE e custos não-hospitalares (custos 38% maiores) (11). Apesar de nossos achados serem limitados pelo pequeno tamanho amostral e de existirem diferenças entre o delineamento e a sistemática de coleta de ambos os estudos, os dados apontam para a mesma direção: a TRE com laronidase parece estar associada a um aumento do número de procedimentos médicos e, portanto, ao custo do paciente para o sistema de saúde. Devido ao pequeno tamanho amostral, não foi possível verificar se esse aumento restringe-se, como no caso de Wyatt et al. (2012), aos pacientes adultos (11). Os nossos dados indicam, entretanto, que o maior custo associado à TRE é secundário ao aumento do número de internações hospitalares e de exames solicitados.

Na nossa amostra, as intervenções mais comuns envolvidas no cuidado dos pacientes com MPS I são as consultas médicas e os exames. A Academia Americana de Pediatria (American Academy of Pediatrics) sugere que o planejamento das avaliações de rotina dos pacientes com MPS seja individualizado de acordo com a idade, manifestações da doença, sua taxa de progressão, tipo de tratamento e necessidades especializadas. Neste caso, pacientes com o fenótipo grave deveriam receber um acompanhamento mais completo, incluindo monitorização neurológica, devido ao fato que estes comumente apresentam doença degenerativa progressiva e hidrocefalia (26), o que não foi evidenciado em nosso estudo. Os cuidados devem ser providenciados por uma equipe coordenada por um médico, usualmente um geneticista metabólico, mas uma equipe multidisciplinar de especialistas é geralmente necessária. Em ambos os períodos do nosso estudo, os especialistas mais consultados foram os médicos geneticistas, o que era esperado.

De acordo com Wyatt et al. (2012), 11/16 pacientes adultos tiveram algum tipo de consulta no ano anterior ao estudo, sendo que a média do custo total dessas consultas foi inferior a £90 (11). As crianças, por sua vez, realizaram uma série de avaliações de rotina e consultas com cardiologistas, ortopedistas, oftalmologistas, entre outros, gerando uma média de custo de £500 para as avaliações de rotina e de £700 para as demais consultas (11). De acordo com o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses e Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde (SIGTAP),

o valor de reembolso para cada consulta de atenção básica à saúde (p. ex. pediatria e cirurgia geral) é de R\$ 2,04 (£0,61), enquanto de atenção especializada (p. ex: genética e cardiologia) o valor é de R\$10,00 (£2,97) (29). Portanto, acreditamos que os custos com as consultas médicas não representam um grande impacto no custo total dos pacientes com MPS I.

Em relação aos exames, acreditamos que o aumento acentuado no número de dosagens urinárias de GAGs solicitadas durante o primeiro ano após o início da TRE pode ser explicado pelo fato de que os níveis de GAGs são considerados como um biomarcador da doença e da eficácia da TRE (27,28), bem como pela preocupação da equipe médica com a implementação de um regime de tratamento novo e pouco conhecido. Os níveis urinários de GAGs têm sido extensivamente utilizados em ensaios clínicos da TRE em MPS I, II e VI como marcador farmacodinâmico da atividade enzimática *in vivo* ou como um marcador da resposta ao tratamento (29). Entretanto, foi encontrada uma relação inversa entre tempo de TRE e número de exames solicitados, o que poderia ser explicado pela diminuição de solicitação de GAGs urinários após o primeiro ano da TRE.

Ainda segundo o SIGTAP (29), o único teste disponibilizado pelo SUS para o diagnóstico da MPS I é a pesquisa de GAGs na urina por um valor de R\$3,70/amostra (£1,10). Além de não serem explicitados quais os exames incluídos em tal pesquisa (se azul de toluidina, se cromatografia de GAGs, se dosagem de GAGs), esse valor corresponde a aproximadamente 2,4% dos valores cobrados por laboratórios privados para a realização de triagem orientada em urina para MPS (cromatografia/eletroforese de GAGs e dosagem de GAGs).

Conforme o estudo de Wyatt et al. (2012), as internações hospitalares realizadas por pacientes adultos e crianças perfazem quase dois terços dos custos hospitalares para o NHS (11). Em nossa amostra, as principais causas de internação estiveram relacionadas a infecções no trato respiratório. Isso era esperado, uma vez que o envolvimento respiratório é visto na maioria dos tipos de MPS, com pacientes apresentando infecções respiratórias recorrentes, obstrução das vias aéreas superiores e inferiores, traqueomalacia, doença pulmonar restritiva e apneia obstrutiva do sono. Doença respiratória progressiva pode afetar gravemente a morbidade e a mortalidade de pacientes com MPS I (30).

Infelizmente, a mediana de idade de início da TRE foi tardia na nossa amostra, tanto se considerarmos os pacientes adultos quanto as crianças. Na amostra de Wyatt et al. (2012), a mediana de idade de início da TRE para adultos foi de 18,7 anos e para crianças de 3,38 anos (11); essas idades são 48 e 133% menores do que aquelas observadas na nossa amostra, respectivamente. Diversos fatores podem ter contribuído para o início tardio da TRE, incluindo o atraso no diagnóstico e a falta de reembolso da laronidase no Brasil. Um estudo com 113 pacientes brasileiros com MPS mostrou que há média de atraso de 4,8 anos entre o início dos sinais/sintomas e o estabelecimento do diagnóstico (21). Além disso, a maioria dos pacientes com MPS I no Brasil adquirem a laronidase através de processos judiciais (31). Uma vez que alguns autores sugerem que quanto mais precocemente a TRE é iniciada, melhores são os desfechos do tratamento (32), o atraso no início da terapia pode ter contribuído para a falta de benefícios da TRE encontrados em nosso estudo.

Como era esperado, verificou-se também que pacientes com o fenótipo grave sofreram mais cirurgias do que aqueles com fenótipo atenuado. A maioria dos pacientes com fenótipo grave que não são submetidos ao tratamento específico evolui para óbito antes dos 10 anos de idade, devido a complicações relacionadas a dano cerebral e problemas cardiorrespiratórios (33). Sendo assim, com o advento da TRE, esses pacientes poderiam ter uma maior expectativa de vida, o que explicaria o aumento do número de cirurgias realizadas nesse grupo de pacientes. Os resultados obtidos no presente estudo mostram que a adenoidectomia, herniorrafia e miringotomia são as principais cirurgias realizadas no período A, o que está consistente com a literatura (34). No período B, descompressão da medula

espinal, gastrostomia e adenoidectomia são os procedimentos mais frequentes. Uma possível maior prevalência de compressão da medula espinal na presença da TRE foi recentemente reportada por Horovitz et al. (2011) em 4 de 7 pacientes com MPS VI (35). Esses autores hipotetizaram que a TRE aumenta a mobilidade não somente das articulações periféricas, mas também da coluna cervical, o que pode contribuir para a instabilidade cervical e levar, ou ao menos mascarar, uma compressão da medula espinal previamente existente (35).

O maior custo associado ao acompanhamento das crianças com MPS I no estudo de Wyatt et al. (2012), provavelmente reflete a predominância da forma grave da doença na idade pediátrica na sua amostra (graves pediátricos: 35/48; graves adultos: 8/20) (11). Esta comparação não foi realizada em nosso estudo devido ao pequeno tamanho amostral.

Nossos dados sugerem que, em nossa amostra, a TRE não alterou a história natural da MPS I no que diz respeito aos desfechos analisados. Isso pode ser resultante do início relativamente tardio do tratamento. Estudos adicionais são necessários para confirmar nossos achados.

## AGRADECIMENTOS

Este estudo foi parte do projeto intitulado '*Mucopolissacaridose tipo I e doença de Fabry: modelos para a análise bioética, avaliação de tecnologias em saúde e construção de políticas envolvendo medicamentos para doenças órfãs no SUS*', financiado pelo governo federal brasileiro (edital MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT 033/2007). Os autores agradecem a toda a equipe do SGM-HCPA, em especial a Andressa Federhen pelo apoio, e ao Dr. Roberto Giugliani, que é responsável pela Rede MPS Brasil. Apoio: FIPE/HCPA.



## REFERÊNCIAS

1. Neufeld E, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, ed.. The metabolic and molecular basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill. 2001;3421-52.
2. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999 Jan 20;281(3):249-54.
3. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics*. 2000 Jan;105(1):109-205.
4. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(6):1011-17.
5. Nelson J. Incidence of mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet*. 1997 Dec;101:355-58.
6. Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolisaccharidoses in Western Australia. *Am J Hum Genet*. 2003 Dec 15; 123(3):310-13.
7. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet*. 1996 Jul-Aug;105(1-2):151-6.
8. Muñoz-Rojas MV, Bay L, Sanchez L, van Kujick M, Ospina S, Cabello JF, Martins AM. Clinical manifestations and treatment of mucopolysaccharidosis type I patients in Latin America as compared with the rest of the world. *J Inherit Metab Dis*. 2011 Oct;34(5):1029-37.
9. Vijay S, Wraith JE. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatr*. 2005 Jul; 94(7):872-77.
10. Schwartz IV, de Souza CF, Giugliani R. Treatment of inborn errors of metabolism. *J Pediatr (Rio J)*. 2008 Aug;84 Suppl 4:S8-S19.
11. Wyatt K, Henley W, Anderson L, Anderson R, Nikolaou V, Stein K, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. *Health Technol Assess*. 2012 Oct;16(39):1-543.
12. Krivit W. Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of lysosomal and peroxisomal metabolic diseases. *Springer Semin Immunopathol*. 2004 Nov;26(1-2):119-32.
13. FDA [Internet]. US Food and Drug Administration.[acesso em 2012 June 20 Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?CFID=2607170&CFTOKEN=743456a4631b75ad-DE29D068-C9F1-7DA5-D532EDAF65B2CC75>
14. EMEA [Internet] European Medicines Agency. [ acesso em 2012 June 20 Disponível em: [:] <http://www.emea.europa.eu>.
15. Miebach E. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatr*. 2005 Mar;94(447):58-60.
16. Beck M, Bodamer OA, Clarke LA. Capturing phenotypic heterogeneity in MPS I: results of an international consensus procedure. *Orphanet Rare Dis*. 2012 Apr 23;7:22. doi:10.1186/1750-1172-7-22.
17. Vieira T, Artigalás O, Pinto LL. Mucopolysaccharidosis I, II and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biol*. 2010 Oct;33(4):589-604.
18. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA. International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I. *Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines*. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):19-29.
19. Martins AM, Dualibi AP, Norato D, et al. Guidelines for the management of mucopolysaccharidosis type I. *J Pediatr*. 2009 Oct;155(Suppl):S32-S46.
20. Giugliani R, Rojas VM, Martins AM, Valadares ER, Clarke JT, Góes JE, Kakkis ED, Worden MA, Sidman M, Cox GF. A dose-optimization Trial of laronidase (Aldurazyme) in patients with mucopolysaccharidosis I. *Mol Genet Metab* .2009 Jan; 96(1):13-9.
21. 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 1;146A(13):1741-7.
22. Scott HS, Ashton LJ, Eyre HJ, Baker E, Brooks DA, Callen DF. Chromosomal localization of the human alpha-L-iduronidase gene (IDUA) to 4p16.3. *Am J Hum Genet*. 1990 Nov;47(5):802-7.
23. Matte U, Leistner S, Lima L, Schwartz I, Giugliani R. Unique frequency of known mutations in Brazilian MPS I patients. *Am J Med Genet*. 2000 Jan 17;90(2):108-9.
24. Rede MPS Brasil [homepage na internet]. [acesso em 2012 Dec 10 ]. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/redempsbrasil/>
25. Muhlebach MS, Wooten W, Muenzer J. Respiratory manifestations in mucopolysaccharidoses. *Paediatr Respir Ver*. 2011 Jun;12(2):133-8.
26. Tomatsu S, Montañó AM, Oguma T, Dung VC, Oikawa H, de Carvalho TG, Gutiérrez ML, et al. Dermatan sulfate and heparan sulfate as a biomarker for mucopolysaccharidosis I. *J Inherit Metab Dis*. 2010 Apr 33(2):141-50.

27. Church H, Tylee K, Cooper A, Thornley M, Mercer J, Wraith E, et al. Biochemical monitoring after haemopoietic stem cell transplant for Hurler syndrome (MPSIH): implications for functional outcome after transplant in metabolic disease. *Bone Marrow Transplant.* 2007 Feb;39(4):207-10.
28. Clarke LA, Winchester B, Giugliano R, Tytki-Szymanska A, Amartino H. Biomarkers for the mucopolysaccharidoses: Discovery and clinical utility. *Mol Genet Metab.* 2012 Aug;106(4):395-402.
29. SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do Sistema Único de Saúde – SUS) [homepage na internet]. [acesso em 2012 Dec 10]. Disponível em: [sigtap.datasus.gov.br/](http://sigtap.datasus.gov.br/)
30. Boy R, Schwartz IV, Krug BC, Santana-da-Silva LC, Steiner CE, Acosta AX, et al. Ethical issues related to the Access to orphan drugs in Brazil: the case of mucopolysaccharidosis type I. *J Med Ethics.* 2011 Apr; 37(4):233-9.
31. Gabrielli O, Clarke LA, Bruni S, Coppa GV. Enzyme-replacement therapy in a 5-month-old boy with attenuated presymptomatic MPSI: 5-year follow-up. *Pediatrics.* 2010 Jan;125(1):183-7.
32. Arn P, Wraith JE, Underhill L. Characterization of surgical procedures in patients with mucopolysaccharidosis type I: findings from the MPS I Registry. *J Pediatr.* 2009 Jun;154(6):859-64.
33. Boelens JJ. Trends in haematopoietic cell transplantation for inborn errors of metabolism. *J Inher Metab Dis.* 2006;29:413-20.
34. Horovitz DD, Magalhães TS, Pena e Costa A, Carelli LE, Souza e Silva D, de Linhares e Riello AP, et al. Spinal cord compression in young children with type VI mucopolysaccharidosis. *Mol Genet Metab.* 2011 Nov;104(3):295-300.
35. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA. International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics.* 2009 Jan;123(1):19-29.

*Recebido: 21/05/2013*

*Aceito: 19/09/2013*