

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

AVALIAÇÃO DO EFEITO DA TERAPIA DE
REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA NA CAPACIDADE
FUNCIONAL DE PACIENTES COM
MUCOPOLISSACARIDOSE

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

NICOLE RUAS GUARANY

Porto Alegre, Brasil
2011

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DA TERAPIA DE
REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA NA CAPACIDADE
FUNCIONAL DE PACIENTES COM
MUCOPOLISSACARIDOSE**

Nicole Ruas Guarany

Orientador: Roberto Giugliani
Co-orientadora: Ida Vanessa Doederlin Schwartz

A apresentação desta dissertação é exigência do
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas:
Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título
de Mestre

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE**

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

20/06/2011

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Dra. Carolina Fischinger Moura de Souza

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Prof^ª. Dra. Lavínia Schuler Faccini

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof^ª. Dra. Neusa Sica da Rocha

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Roberto Giugliani pela confiança e oportunidade de realizar este estudo.

A minha co-orientadora Ida Vanessa Doerdelein Schwartz por toda dedicação, incentivo e apoio na construção deste trabalho. Você foi essencial no meu aprendizado na docência e pesquisa.

Às equipes do Serviço de Genética Médica e de Fisiatria e Reabilitação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre por todo suporte e disponibilidade em todos os momentos.

À minha família pelo incansável apoio, compreensão e carinho nos momentos em que estive ausente.

Ao meu marido Fábio Coelho Guarany por ter sido o incentivador primeiro deste trabalho. Obrigada pelas opiniões sinceras, pelas críticas construtivas e por comemorar junto a mim cada etapa vencida.

Aos meus alunos queridos do curso de Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Pelotas pela compreensão quando muitas vezes estive ausente. Vocês são o incentivo para me tornar uma Terapeuta Ocupacional cada vez melhor.

A todos os pacientes e familiares por terem concedido a participação neste estudo.
O objetivo sempre foi tornar a vida de vocês o melhor possível.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul pela oportunidade de concretizar a pós-graduação.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa de mestrado.

Dedico este trabalho aos meus pais
e irmãs amadas e àquele que torna
a minha vida muito mais feliz:

Meu amor, Fábio.

*"Nosso maior desejo na vida é
encontrar alguém que nos faça
fazer o melhor que
pudermos".*

Ralph Waldo Emerson

RESUMO

Introdução: As mucopolissacaridoses (MPS) são doenças genéticas raras causadas pela atividade deficiente de enzimas lisossômicas que afetam o catabolismo de glicosaminoglicanos, o que leva ao seu acúmulo no organismo e a um quadro clínico multisistêmico. As manifestações clínicas geram limitações nas tarefas cotidianas.

Objetivos: Avaliar a capacidade funcional e a amplitude de movimento articular (ADM), e o efeito da Terapia de Reposição Enzimática (TRE) em ambas as variáveis, em um grupo de pacientes com MPS acompanhados por um centro de referência em doenças lisossômicas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil. **Métodos:** Estudo prospectivo, longitudinal, com amostragem por conveniência. Utilizou-se o Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI) e a Medida de Independência Funcional (MIF) para avaliar funcionalidade, e a goniometria para avaliar ADM. Foram realizadas três avaliações em 0, 6 e 12 meses após inclusão no estudo (Momento 1, Momento 2 e Momento 3). Para fins de análise, os pacientes foram divididos em três grupos: Grupo 1: pacientes sem TRE; Grupo 2: pacientes em TRE antes e após inclusão no estudo; Grupo 3: pacientes em TRE após inclusão no estudo. **Resultados:** 21 pacientes foram incluídos: Grupo 1=7 (MPS II, MPS III-B, MPS IV-A); Grupo 2=6 (MPS I; MPS IV) e Grupo 3=8 (MPS I, MPS II, VI), mediana de idade de 10,5 anos, 18,5 anos e 2 anos; e intervalo interquartil de 9-14,5 anos, 11,5-21,75 anos e 1,5-5 anos, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para ADM. Encontrou-se diferença para a área de autocuidado do PEDI para o Grupo 3 ($p=0,05$), a melhora clínica na ADM foi observada somente para este grupo. No teste MIF o Grupo 2 apresentou melhores escores em todos os domínios avaliados. Houve correlação positiva entre a área de autocuidado do PEDI e flexão de punho ($r=,718$). **Discussão/Conclusão:** A TRE parece promover a manutenção da ADM e funcionalidade. No entanto, é difícil avaliar se isso decorre da TRE, da melhora clínica geral proporcionada pelo tratamento, ou da combinação destes fatores. A preservação da funcionalidade é um desafio no tratamento clínico destes pacientes e a manutenção do desempenho ocupacional deve ser definida como objetivo a ser alcançado.

Palavras-chave: Mucopolissacaridoses, Terapia de Reposição Enzimática, Capacidade Funcional, e Amplitude de Movimento Articular.

ABSTRACT

Introduction: The mucopolysaccharidoses (MPS) are rare genetic disorders caused by a deficiency in lysosomal enzymes that affect the catabolism of glycosaminoglycans and cause their accumulation, resulting in a multisystemic clinical picture. Their clinical manifestations result in limitations to perform daily life tasks.

Objectives: To evaluate functional capacity, joint range of motion (ROM), and the effect of enzyme replacement therapy (ERT) in both variables in patients with MPS followed at the reference center for lysosomal disorders at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

Methods: The present was a prospective, longitudinal study with convenience samples. The Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI) and the Functional Independence Measure (FIM) were used to evaluate functionality, and goniometry was used to evaluate ROM, at three moments (study allocation, and 6 and 12 months after study inclusion). For the analysis, three groups were formed, as follows: Group 1 (patients without ERT); Group 2 (patients on ERT before and after study inclusion), and Group 3 (patients that initiated ERT after study inclusion). **Results:** 21 patients were included: 7 in Group 1 (MPS II: 3, MPS III-B: 2, MPS IV-A: 2); 6 in Group 2 (MPS I: 3; MPS VI: 3), and 8 in Group 3 (MPS I: 3, MPS II: 4, MPS VI: 1). A statistically significant difference was found in the area of self-care of the PEDI for Group 3 ($p=0,05$), and clinical improvement in ROM was seen only in Group 3. Group 2 showed higher scores in all domains evaluated by the FIM. No statistically significant difference was found between the groups for ROM in the three moments evaluated. There was a positive correlation between the area of self-care of the PEDI and wrist flexion ($r=0.718$). **Discussion/Conclusion:** ERT seems to promote maintenance of ROM and functionality. However, it is difficult to evaluate whether or not

this is due to ERT, to the general clinical improvement resulting from the treatment, or the combination of both. The preservation of functionality is an increasing challenge in the treatment of these patients, and maintenance of occupational performance should be defined as an objective to be reached by therapies used.

Keywords: Mucopolysaccharidosis, enzyme replacement therapy, functional capacity, joint range of motion.

LISTAS DE FIGURAS

Corpo do trabalho

Quadro 1: Classificação e características clínicas das Mucopolissacaridoses.....	20
Quadro 2: Estudos que fazem referência ao desenvolvimento neuropsicomotor e/ou desempenho ocupacional de pacientes com MPS.....	39
Quadro 3: Valores de Referência de Amplitude de Movimento Articular.....	48

Artigo Inglês

Figure 1: Mean scores found in the evaluation of functional capacity by the PEDI Protocol - Group 3 (n=8).....	83
Figure 2: Mean scores found in the evaluation of functional capacity by the FIM Protocol – Groups 1 (n=7) and 2 (n=6).....	83
Figure 3: Mean scores found in the evaluation of functional capacity by the FIM Protocol – stratified by groups – Groups 1 (n=7) and 2 (n=6)	84

Artigo Português

Figura 1: Valores médios encontrados na avaliação da capacidade funcional pelo protocolo PEDI – Grupo 3.....	103
Figura 2: Valores médios encontrados na avaliação da capacidade funcional pelo protocolo MIF – Grupo 1 e 2.....	103
Figura 3: Valores médios encontrados na avaliação da capacidade funcional estratificada por grupos (Grupos 1 e 2).....	104

LISTA DE TABELAS

Artigo Inglês

Table 1: Clinical, biochemical, and epidemiological characteristics and treatment of the mucopolysaccharidose..... 77

Table 2: Characteristics of the sample included in the study..... 78

Table 3: Means of Joint Range of Motion found in the present study..... 79

Artigo Português

Tabela 1: Características clínicas, bioquímicas, epidemiológicas e tratamento das Mucopolissacaridoses 100

Tabela 2: Características da amostra incluída no estudo..... 101

Tabela 3: Médias de Amplitude de Movimento Articular encontradas 102

LISTA DE ABREVIATURAS

MPS: Mucopolissacaridose

MPS I: Mucopolissacaridose I

MPS II: Mucopolissacaridose II

MPS III: Mucopolissacaridose III

MPS IV: Mucopolissacaridose IV

MPS VI: Mucopolissacaridose VI

MPS VII: Mucopolissacaridose VII

MPS IX: Mucopolissacaridose IX

GAG: Glicosaminoglicanos

EIM: Erros Inatos do Metabolismo

AVD: Atividades de Vida Diária

AVP: Atividades de Vida Prática

TRE: Terapia de Reposição Enzimática

TMO: Transplante de Medula Óssea

TCTH: Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

ADM: Amplitude de Movimento

SNC: Sistema Nervoso Central

MIF: Medida de Independência Funcional

PEDI: Pediatric Evaluation of Disability Inventory

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

GPPG: Grupo de Pesquisa em Pós-Graduação

IDS: Iduranato-2-sulfatase

IDUA: α -L-Iduronidase

SUMÁRIO

	Página
1 Introdução	19
2 Revisão da Literatura	24
2.1 Mucopolissacaridose I.....	24
2.2 Mucopolissacaridose II.....	25
2.3 Mucopolissacaridose III.....	27
2.4 Mucopolissacaridose IV.....	29
2.5 Mucopolissacaridose VI.....	29
2.6 Mucopolissacaridose VII.....	30
2.7 Mucopolissacaridose IX.....	31
3.Tratamento das Mucopolissacaridoses	32
3.1 Transplante de Medula Óssea e Transplante de Células Hematopoiéticas.....	32
3.2 Terapia de Reposição Enzimática.....	33
3.3 Terapia Gênica.....	35
3.4 Terapia da Inibição da Síntese do Substrato.....	35
3.5 Tratamento de Suporte.....	36
4. Mucopolissacaridose e Capacidade Funcional	37
5. Terapia Ocupacional	42
6. Justificativa	43
7. Objetivos	44
7.1 Objetivo Geral.....	44
7.2 Objetivos Específicos.....	44
8. Métodos	45
8.1 Amostra.....	46
8.2 Critérios de Inclusão.....	46

8.3 Critérios de Descontinuidade.....	46
8.4 Delineamento.....	47
8.5 Aspectos Éticos.....	47
8.6 Instrumentos.....	47
8.7 Análise Estatística.....	51
9. Referências.....	52
10. Artigo em Inglês.....	62
Introduction.....	65
Material and Methods.....	66
Results.....	68
Discussion.....	69
Conclusion.....	72
References.....	74
11. Artigo em Português.....	85
Introdução.....	87
Material e Métodos.....	88
Resultados.....	90
Discussão.....	92
Conclusão.....	95
Referências.....	97
12. Conclusões.....	108
13. Considerações Finais e Perspectivas.....	110
APÊNDICE.....	111
APÊNDICE A- Anamnese.....	111
APÊNDICE B- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Infantil.....	112
APÊNDICE C- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Adulto.....	116

ANEXOS	120
ANEXO A- Medida de Independência Funcional.....	120

Introdução

As doenças de depósito lisossômico estão em um grupo de mais de 50 doenças hereditárias causadas pela deficiência de enzimas envolvidas na degradação de vários compostos. Cada doença de armazenamento lisossômico é causada por uma ou mais mutações em genes específicos, o que resulta em diminuição ou supressão da atividade enzimática relacionada e acúmulo de compostos nos lisossomos (ALBANO *et al.*, 2000; BANECKA *et al.*, 2007).

As mucopolissacaridoses (MPS) são doenças genéticas raras causadas pela atividade deficiente de enzimas lisossômicas específicas que afetam o catabolismo de glicosaminoglicanos (GAGs). Esta deficiência promove o acúmulo de GAGs no organismo resultando em sinais e sintomas que levam a um quadro clínico multisistêmico. Até o momento 11 defeitos enzimáticos foram identificados causando sete tipos diferentes de MPS. As MPS são herdadas de modo autossômico recessivo, com exceção somente da MPS II que é ligada ao cromossomo X (NEUFELD; MUENZER, 2001).

Estimar a incidência das MPS é difícil, uma vez que é uma doença rara e não existe a obrigatoriedade de registro pelos sistemas de saúde, principalmente no Brasil. Devido à grande variabilidade de manifestação clínica, o diagnóstico muitas vezes é complexo ou ignorado, podendo ocorrer uma subestimação da frequência de alguns tipos de MPS (NELSON, 1997; BAEHNER *et al.*, 2005).

Alguns estudos internacionais apresentam variabilidade quanto à incidência das MPS, de maneira geral, entre 1,9 a 4,5/100.000 nascimentos (NEUFELD; MUENZER, 2001; BAEHNER *et al.*, 2005; POORTHUIS *et al.*, 1999) No ano de 1997, no Brasil, entre os diagnósticos de erros inatos do metabolismo (EIM) as doenças de armazenamento

lisossômico representaram 59,8% do total, sendo 54,5% representada pelas MPS (COELHO *et al*, 1997).

Quadro 1. Classificação e características clínicas das MPS.

Doença	Epônimo	Enzima Deficiente	Magnitude da Sintomatologia	Incidência
MPS I	Scheie	A-L-iduronidase	Atenuada	1:100.000
	Hurler-Scheie		Intermediária	(Meikle et al. 1999a)
	Hurler		Grave	
MPS II	Hunter	Iduronato-2-sulfatase	Atenuada	1:162.000
			Grave	(Meikle et al. 1999a)
MPS III-A	Sanfilippo A	Heparan-N-sulfatase	Atenuada	1:128.000
			Grave	(Meikle et al. 1999a)
MPS III-B	Sanfilippo B	α -N-acetilglucosaminidase	Atenuada	1:135.000
			Grave	(Meikle et al. 1999a)
MPS III-C	Sanfilippo C	Acetil-Coa: α -glucosaminide acetiltransferase	Atenuada	1:1.407.000
			Grave	(Meikle et al. 1999a)
MPS III-D	Sanfilippo D	N-acetilglucosamina 6-sulfatase	Atenuada	1:1.056.000
			Grave	(Meikle et al. 1999a)
MPS IV-A	Morquio A	N-acetilgalactosamina-6-sulfatase	Atenuada	1:201.000
			Grave	(Meikle et al. 1999a)
MPS IV- B	Morquio B	β -galactosidase	Atenuada	1:715.000
			Grave	(Meikle et al. 1999a)
MPS VI	Maroteaux-Lamy	Arilsulfatase B	Atenuada	1:248.000 (Meikle et al. 1999a)
MPS VII	Sly	B-glucuronidase	Atenuada	1:2.111.000
			Grave	(Meikle et al. 1999a)
MPS IX	Natowicz	Hialuronidase	Leve	1 caso

As manifestações clínicas surgem após o nascimento e se desenvolvem de forma progressiva. São comuns as MPS algumas características como face infiltrada,

macroglossia, opacificação de córnea, hepatoesplenomegalia, alterações cardíacas e respiratórias, baixa estatura, alterações esqueléticas, contraturas musculares, rigidez articular, alterações sensoriais, atraso de desenvolvimento, regressão neurológica são as características mais comuns (NEUFELD; MUENZER, 2001).

Os sintomas geralmente são observados precocemente, mas o diagnóstico é realizado, na maioria dos casos, tardiamente (AZEVEDO *et al.*, 2004; VIJAY; WRAITH, 2005; SCHWARTZ *et al.*, 2007). A MPS não possui cura, mas existem tratamentos que podem repor a enzima deficiente, retardar a progressão da doença, melhorar anormalidades sistêmicas e proporcionar maior qualidade de vida aos pacientes.

Os principais tratamentos de referência específicos são:

- Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas/ Transplante de Medula Óssea
- Terapia de Reposição Enzimática
- Terapia de Inibição da Síntese de Substrato
- Terapia Gênica

Existem ainda outros tratamentos caracterizados como de suporte, onde os pacientes são acompanhados por médicos pediatras, neurologistas, cardiologistas, fisiatras, pneumologistas entre outros, assim como por profissionais da área de reabilitação como terapeutas ocupacionais, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, psicólogos, nutricionistas e dentistas. Estes tratamentos visam à melhora dos sintomas clínicos, manter as funções clínicas existentes e orientar os pacientes e familiares.

As manifestações clínicas, principalmente alterações músculo-esqueléticas, neurológicas, cardíacas e respiratórias, causam diversas limitações nas atividades do cotidiano destes pacientes. O desenvolvimento de doenças crônicas durante a vida pode

resultar em uma perda contínua de funções orgânicas e biológicas que podem levar a incapacidade funcional.

Quando há limitações e dificuldades para a realização das atividades cotidianas se tem o prejuízo na capacidade funcional de gerir a própria vida (RABELO *et al.*, 2005; SILVA *et al.*, 2005).

As Atividades de Vida Diária (AVD) são aquelas relacionadas com o cuidado do sujeito com o seu próprio corpo e incluem as atividades de: *higiene pessoal e autocuidado* (cuidar dos cabelos e unhas, realizar limpeza oral, etc), *banho* (lavar o corpo e os cabelos, abrir recipientes, manter as posições para o banho e realizar transferências), *alimentação* (servir-se de comida e bebida), *comer* (capacidade de levar o alimento à boca, mastigar e engolir), *vestuário* (selecionar roupas e acessórios adequados, vestir e despir-se tanto roupas quanto sapatos), *controle de esfíncteres* (capacidade de controlar os esfíncteres), *uso do vaso sanitário* (manejo de roupas, limpeza e cuidados íntimos), *mobilidade funcional* (realizar mudanças de posição e transferências, deambulação), *cuidado com equipamentos pessoais* (limpeza de aparelhos orais, auditivos, órteses e próteses), *atividade sexual, dormir e descansar* (MANCINI; MELLO, 2007).

As Atividades de Vida Prática (AVP) são aquelas necessárias para interação do indivíduo com o ambiente: *cuidado com o outro, cuidado com animais de estimação, criar e cuidar de filhos, uso de equipamentos de comunicação* (telefone, computador, sinais em Braille, libras ou comunicação alternativa), *mobilidade na comunidade* (uso de transporte público ou privado), *gerenciamento financeiro, cuidado e manutenção da saúde, estabelecimento e gerenciamento do lar, preparação de refeições e limpeza, cuidados com a segurança e em situação de emergência, fazer compras* (MANCINI; MELLO, 2007).

A capacidade funcional representa a independência para realizar atividades básicas do cotidiano que necessitem de habilidades motoras e cognitivas. Qualquer limitação que impeça o sujeito de realizar uma função determina a necessidade de auxílio, seja de um cuidador ou de equipamentos que facilitem a realização das atividades (GIACOMIN, 2005; TRELHA, 2005). O status funcional é representado pelos comportamentos do cotidiano necessários para manter as atividades de vida diária e engloba as áreas física, cognitiva e social. (MELLO; MANCINI, 2007).

A habilidade ou inabilidade de realizar as AVD e AVP pode ser utilizada como medida de mensuração da incapacidade do sujeito. Identificar a presença de limitações no desempenho das atividades e restrições na participação social, quer por limitações funcionais, barreiras arquitetônicas ou exclusão social auxilia no melhor processo de desenvolvimento desses pacientes possibilitando que sejam acompanhados e estimulados (COELHO, 2007).

2. Revisão da Literatura

2.1. Mucopolissacaridose I

A MPS I é causada pela atividade deficiente da enzima α -L-iduronidase (IDUA) e é classificada em três síndromes clínicas (Hurler, Hurler-Scheie e Scheie) classificadas conforme o nível de gravidade podendo ser grave, intermediária ou atenuada (MATTE *et al.*, 2003; VIJAY; WRAITH, 2005; MOORE *et al.*, 2008).

Síndrome de Hurler: Forma grave da doença, apresenta pouca ou nenhuma atividade da α -L-iduronidase. A expectativa de vida é de menos de 10 anos e o óbito ocorre, geralmente, na 1ª década de vida. As características clínicas são: face infiltrada, retardo mental progressivo, turvação da córnea, obstrução das vias aéreas, doenças cardíacas, hepatoesplenomegalia e deformidades ósseas. (TAYLOR *et al.*, 2008).

Síndrome de Hurler-Scheie: Forma intermediária com características clínicas semelhantes à Síndrome de Hurler, mas com início mais tardio. Além disso, apresentam pouco ou nenhum retardo mental. A expectativa de vida gira em torno da 2ª década de vida e idade adulta. (HALEY *et al.*, 2006).

Síndrome de Scheie: Forma mais atenuada, os sintomas surgem mais tarde e progridem lentamente, possuem inteligência normal e sobrevivem até a idade adulta (PASTORES *et al.*, 2007; SOLIMAN *et al.*, 2007).

Contudo, nem sempre estes fenótipos são claramente delineados, uma vez que pode haver sobreposição e variabilidade entre os sintomas apresentados, tanto em relação à gravidade quando à progressão da doença.

Os principais sintomas pré-diagnóstico encontrados em um estudo recente são atraso para fala e para o controle esfinteriano (VIEIRA *et al.*, 2008). Os pacientes com

MPS I apresentam diversas anormalidades esqueléticas e que geralmente, segundo os estudos atuais, não são modificadas substancialmente com os tratamentos disponíveis. Os pacientes apresentam giba toracolombar, displasia acetabular, subluxação de quadril, redução da mobilidade das articulações e rigidez articular que interferem progressivamente na mobilidade dos pacientes (NEUFELD; MUENZER, 2001; PASTORES; MEERE, 2005; TOLAR; ORCHARD, 2006).

Os estudos sobre o tema, até o momento, apresentam resultados contraditórios. Alguns demonstram que a Terapia de Reposição Enzimática auxiliou no aumento da amplitude de movimento articular (ADM) de articulações como ombro, cotovelo, quadril e joelho, outros estudos referem não haver encontrado a mesma associação (KAKKIS *et al.*, 2001; WRAITH *et al.*, 2004; WRAITH *et al.*, 2007; COX-BRINKMAN *et al.*, 2007). Estes estudos apresentam aumento na amplitude de movimento, mas não relatam se este incremento na ADM interferiu na capacidade funcional para as atividades cotidianas dos pacientes, pois não relatam o uso de avaliação específica para este fim.

2.2 Mucopolissacaridose II

A MPS II, Síndrome de Hunter, é causada pela deficiência da enzima iduronato-2-sulfatase (IDS), com conseqüente acúmulo de GAG nos lisossomos. Ocorre quase exclusivamente em meninos, por ser ligada ao cromossomo X, no entanto, já foram relatadas mulheres afetadas com quadro clínico bastante similar ao dos meninos (NEUFELD; MUENZER, 2001).

As manifestações clínicas são semelhantes a MPS I com envolvimento multisistêmico crônico e progressivo, inclusive do sistema nervoso central (SNC), podendo ser classificada como forma grave (neuronopata) ou atenuada (não-neuronopata). Assim

como a progressão da doença, sua expressão fenotípica abrange um amplo espectro de gravidade clínica (NEUFELD; MUENZER, 2001; SCHWARTZ *et al.*, 2007; AL SAWAF *et al.*, 2008).

A idade de surgimento dos sintomas é variável. O recém-nascido apresenta desenvolvimento normal, mas dentro de alguns anos torna-se física e, na maior parte dos casos, mentalmente comprometido (BAENHER *et al.*, 2005).

Na forma grave, os sintomas surgem entre os 2 e 4 anos de idade e a regressão neurológica ocorre entre os 6 e 8 anos, resultando em severo retardo mental. O óbito ocorre, geralmente, na 1ª ou 2ª década de vida devido à complicações cardíacas e respiratórias (NEUFELD; MUENZER, 2001; JONES *et al.*, 2008; TOKIC *et al.*, 2007).

Na forma atenuada da doença os sintomas aparecem mais tardiamente e o envolvimento neurológico é inexistente ou mínimo e sobrevivem até a idade adulta (SCHWARTZ *et al.*, 2007; NEUFELD; MUENZER, 2001; JONES *et al.*, 2008).

Entre as características clínicas estão alterações músculo-esqueléticas, oftálmicas, cardíacas e respiratórias, hepatomegalia, hérnias umbilicais e inguinais, otites de repetição normalmente com déficit auditivo associado (SCHUMACHER *et al.*, 2008; MARTIN *et al.*, 2008, WRAITH *et al.*, 2008; SANJURJO-CRESPO, 2007).

Do ponto de vista neurológico, cerca de dois terços dos pacientes apresenta atraso de desenvolvimento e/ou regressão neurológica. As alterações de comportamento como hiperatividade e agressividade são comuns na forma grave da doença (SCHWARTZ *et al.*, 2007). Hidrocefalia comunicante, compressão da medula espinhal e síndrome do túnel do carpo também podem ocorrer (MARTIN *et al.*, 2008).

Estudos indicam que, além de atraso de desenvolvimento em ambas as formas da doença, quando há o envolvimento neurológico os pacientes, quando crianças, apresentam

dificuldade no controle de tronco e na deambulação, a fala surge em um tempo superior quando comparado com crianças com desenvolvimento normal (PINTO *et al.*, 2006; VIEIRA *et al.*, 2008; KATO *et al.*, 2007).

A mobilidade destes pacientes é restrita devido à rigidez e contraturas articulares ocasionada pelo acúmulo de GAGs nestas regiões. Dentre as articulações mais gravemente afetadas estão as metacarpofalangianas e interfalangianas, punho, cotovelo, joelho e tornozelo. As limitações de movimento destas articulações prejudicam a mobilidade, locomoção e a realização de tarefas que necessitem habilidades motoras mais específicas.

Um estudo identificou que dentre 22 pacientes, 16 apresentaram atraso para iniciar a fala, 8 atraso para o controle esfinteriano e 4 atraso para iniciar a deambulação sem apoio, demonstrando atraso importante no desenvolvimento neuropsicomotor (VIEIRA *et al.*, 2008).

A avaliação da capacidade funcional de 27 pacientes entre 5 e 41 anos, através do protocolo de Medida de Independência Funcional (MIF), identificou que os indivíduos com fenótipo grave apresentaram maior dificuldade em realizar atividades do cotidiano do que seus controles, crianças em desenvolvimento normal. Os pacientes com a forma atenuada apresentaram escores próximos dos controles normais (KATO *et al.*, 2007).

2.3 Mucopolissacaridose III

A MPS III, Síndrome de Sanfilippo, é causada pela degradação deficiente do heparan sulfato. Esse comprometimento é devido à disfunção de uma entre quatro enzimas: Heparan N-sulfatase, N-acetilglucosaminidase, acetil-CoA:glicosaminide-acetiltransferase ou N-acetilglucosamina-6-sulfatase, relacionadas as mucopolissacaridoses III-A, III-B, III-

C e III-D, respectivamente (NEUFELD; MUENZER, 2001; FELDHAMMER *et al.*, 2009; LAU *et al.*, 2008).

No Brasil, até o momento não se têm dados de incidência, mas parece haver um sub-diagnóstico da doença em função do envolvimento do SNC e não apresentar manifestações ósteo-articulares, já que nos outros tipos de MPS o envolvimento físico apresenta-se mais importante, o que poderia facilitar a suspeita diagnóstica (VIEIRA *et al.*, 2008).

De todas as MPS, a MPS III é a que apresenta anormalidades físicas mais leves. Alterações cardíacas são raras e há leve aumento de baço e fígado, sem causar problemas. As principais complicações são a regressão neurológica e os distúrbios de comportamento.

A diferença clínica entre os quatro tipos de MPS III é pequena, pois o GAG acumulado é o mesmo. No entanto, considera-se a MPS III-A mais grave com início mais precoce, mais rápida progressão dos sintomas e menor sobrevida. Na MPS III-B, os pacientes podem sobreviver até a 3ª ou 4ª década de vida, enquanto as MPS III-C e MPS III-D parecem ser mais heterogêneas (NEUFELD; MUENZER, 2001; MOOG *et al.*, 2007).

A evolução da doença se dá de forma variável, as manifestações clínicas surgem entre os dois e seis anos de idade com a presença de atraso de desenvolvimento, hiperatividade, distúrbios de comportamento e do sono, por fim, regressão neurológica (VALSTAR *et al.*, 2008; MOOG *et al.*, 2007).

A mobilidade articular dos pacientes não é prejudicada até que a regressão neurológica ocorra, a partir deste momento, a dependência para realizar as atividades do cotidiano intensifica-se, a dificuldade para acompanhar as atividades escolares e relacionar-se socialmente também aumenta (MOOG *et al.*, 2007; UCAR *et al.*, 2009). Até o momento a funcionalidade dos pacientes com MPS III não foi descrita na literatura.

2.4 Mucopolissacaridose IV

A MPS IV, Síndrome de Morquio, é causada pela degradação deficiente do queratan sulfato. Duas deficiências enzimáticas resultam nesta doença e produzem um espectro de manifestações clínicas bastante amplo. Os pacientes caracterizam-se, em geral, por apresentarem tronco curto, nanismo, displasia óssea e inteligência normal (NEUFELD; MUENZER, 2001).

A MPS IV-A é causada pela atividade deficiente da enzima N-acetilgalactosamina-6-sulfatase e acomete ambos os sexos da mesma maneira. As manifestações clínicas surgem entre 18 e 24 meses de idade, com baixa estatura, opacidade da córnea, hepatomegalia, alterações cardíacas, déficit sensorial e alterações esqueléticas como nanismo, cifose, hiperlordose, escoliose, deformidade das vértebras e hiperextensão de articulações (OBANDO; MONTROYA, 2007; CHAVES *et al.*, 2003).

A inteligência está preservada durante toda a vida. Com as manifestações clínicas controladas, a doença geralmente estabiliza-se na adolescência com sobrevida até a 4ª década de vida ou mais (CHAVES *et al.*, 2003).

Na MPS IV-B há deficiência na atividade da enzima β -galactosidase. Foi inicialmente considerada a forma mais leve da MPS IV, com progressão da displasia óssea e baixa estatura menos acentuadas do que na MPS IV-A. No entanto, estudos subseqüentes indicam que o quadro clínico da MPS IV-B pode ser tão grave quanto o apresentado pelos pacientes com MPS IV-A (NEUFELD; MUENZER, 2001).

2.5 Mucopolissacaridose VI

A MPS VI, Síndrome de Maroteaux-Lamy, é causada pela deficiência da enzima N-acetilgalactosamina-4-sulfatase, ou arilsulfatase B (ARSB).

O desenvolvimento pode ser normal nos primeiros anos de vida, estagnando ao redor dos 6 ou 8 anos. A maioria dos indivíduos evolui para óbito na 2ª ou 3ª década de vida e o envolvimento cardíaco é responsável por grande parte da morbimortalidade destes pacientes (TAN *et al.*, 1992; AZEVEDO *et al.*, 2004; DILBER *et al.*, 2002; HAMARTZ *et al.*, 2004).

As principais manifestações clínicas são desaceleração do crescimento, deformidades ósseas, rigidez articular e obstrução das vias aéreas superiores. Enquanto o envolvimento somático assemelha-se aos pacientes com MPS I, porém, os pacientes com MPS VI possuem inteligência normal (HAMARTZ *et al.*, 2006).

As aquisições cognitivas nos pacientes com MPS VI podem ser prejudicadas pelos déficits sensoriais (auditivo e visual) e pelas limitações físicas.

2.6 Mucopolissacaridose VII

A MPS VII, Síndrome de Sly, é uma doença genética extremamente rara, causada pela deficiência de β -glucuronidase. Diferentemente das outras MPS, a MPS VII pode se manifestar ainda no período pré-natal através da hidropsia fetal (NEUFELD; MUENZER, 2001).

Os fetos com a Síndrome de Sly apresentam a transnuscência nucal aumentada e grande crescimento intra-uterino que acelera o desenvolvimento ósseo. Esta manifestação, em sua forma grave, pode levar à morte em alguns meses. Na forma atenuada, os pacientes apresentam atraso de desenvolvimento e podem sobreviver até a adolescência (NEUFELD; MUENZER, 2001).

As manifestações clínicas são retardo do crescimento, retardo mental grave, face infiltrada, hepatoesplenomegalia, turvação da córnea, cardiopatia, macrocefalia,

hidrocefalia, hérnia inguinal e rigidez articular. A disostose múltipla parece ser menos intensa do que em outras MPS. O primeiro caso comprovado foi identificado na Índia (NAMPOOTHIRI *et al.*, 2008; NEUFELD; MUENZER, 2001). Não foram encontrados estudos que avaliassem a funcionalidade destes pacientes ou a evolução natural da doença.

2.7 Mucopolissacaridose IX

Até o momento um único paciente foi identificado com MPS IX. Apresenta dismorfia craniofacial, baixa estatura, amplitude de movimento articular sem limitações e inteligência normal. Exames radiográficos identificaram nódulos bilaterais intra-articulares e em tecidos moles, com erosão acetabular. Estas manifestações clínicas são conseqüências da deficiência de hialuronidase e do acúmulo de GAGS nas cartilagens e fluído sinovial (NEUFELD; MUENZER, 2001).

3. Tratamento das Mucopolissacaridoses

O catabolismo dos glicosaminoglicanos pode ser restaurado ou normalizado com o auxílio de tratamentos disponibilizados para algumas formas de MPS. A enzima deficiente pode ser administrada diretamente (Reposição Enzimática), ou indiretamente (Transplante de Medula Óssea ou de Células Tronco Hematopoiéticas), ou ainda, por células autólogas modificadas geneticamente para expressar a enzima (Terapia Gênica). No caso de transplante de medula óssea, acredita-se que células do doador-derivados podem fornecer enzima não só através de secreção, mas também pelo contato direto com células receptoras (NEUFELD; MUENZER, 2001).

3.1 Transplante de Medula Óssea (TMO) e Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH)

O TMO/TCTH tem sido realizado em pacientes com MPS com o objetivo de corrigir a deficiência enzimática (BOELENS *et al.*, 2007). Este é um procedimento de alto risco com alta taxa de morbidade/mortalidade, mas muitos estudos indicam que este tratamento pode mudar a história natural da doença, aumentando a expectativa de vida e melhorando muitas anormalidades sistêmicas (VELLODI *et al.*, 1997; WRAITH *et al.*, 2007). Sua indicação depende do tipo de MPS, do quadro clínico, idade e comprometimento neurológico (MUENZER *et al.*, 2009; WYNN *et al.*, 2009).

MPS I

A principal indicação é para os pacientes com a forma grave da doença, devendo ser realizado antes dos dois anos de idade, pois neste período o TCHT parece modificar de forma significativa o comprometimento cognitivo. Além da dificuldade de encontrar um doador compatível, é difícil prever, no início da doença, quais pacientes desenvolverão a

forma grave, nos quais vale a pena correr os riscos associados a este procedimento (MUENZER *et al.*, 2009).

Este procedimento pode estagnar o déficit neurológico, impedir a morte precoce por doença cardíaca ou hepática, melhorar as alterações oftalmológicas e prolongar a sobrevivência destes pacientes. Apesar disto, o TMO/TCTH não corrige as deformidades esqueléticas. Os resultados dos transplantes realizados mais recentemente mostram um significativo progresso neste procedimento, com sobrevivência acima de 70% (BOELENS *et al.*, 2007).

MPS II

O tratamento com TCHT não tem sido indicado aos pacientes com MPS II, principalmente pela falta de resultados que demonstrem benefícios quanto ao déficit neurológico e pela alta taxa de morbi-mortalidade do procedimento, apesar de poder proporcionar benefícios em relação a outras questões clínicas (VELLODI, *et al.*, 1999; ZAREBA, 2007).

MPS VI

Este procedimento é considerado uma alternativa terapêutica para MPS VI, mas nestes pacientes prefere-se utilizar a Terapia de Reposição Enzimática (TRE), pois os riscos do TCHT parecem não superar os benefícios deste procedimento neste tipo de MPS (GIUGLIANI *et al.*, 2007).

3.2 Terapia de Reposição Enzimática (TRE)

A Terapia de Reposição Enzimática (TRE) é um tratamento que consiste na administração periódica, por via venosa, da enzima específica deficiente no paciente.

A primeira TRE para tratamento de uma mucopolissacaridose foi para MPS I, aprovada para uso no Brasil em 2005, sendo subseqüentemente aprovadas a TRE para MPS II (2007) e MPS VI (2009). No momento não existe TRE para os outros tipos de MPS. No Brasil, a maioria dos pacientes com MPS I, II e VI vem obtendo este tratamento por via judicial. As infusões do medicamento são usualmente realizadas em centros de atendimento especializados nesta doença. A principal desvantagem deste tratamento é que a enzima quando fornecida via endovenosa não atravessa a barreira hemato-encefálica, não produzindo qualquer efeito sobre o SNC (WRAITH, 2006; COMAN *et al.*, 2007; BAGEWADI *et al.*, 2008).

MPS I

Para os pacientes com MPS I a reposição enzimática é feita com a α -L-Iduronidase recombinante (laronidase). Estudos pré-clínicos e clínicos de Fase I, II, III e IV demonstraram que a administração desta terapia pode trazer benefícios aos pacientes como diminuição da hepatoesplenomegalia, aumento de estatura e peso, diminuição de GAGs na urina e aumento da capacidade cardiorespiratória (KAKKIS *et al.*, 2001; WRAITH, 2005; DIB; PASTORES, 2004; COX-BRINKMAN *et al.*, 2007).

MPS II

A TRE para MPS II é feita pela administração de idursulfase. Os estudos realizados demonstraram redução da excreção de GAGs urinários, redução da hepatoesplenomegalia, aumento da capacidade cardiorespiratória e melhora na mobilidade articular do cotovelo, mas não houve impacto ou melhora no comprometimento do SNC (MUENZER *et al.*, 2007; MUENZER *et al.*, 2006).

MPS VI

A TRE para o tratamento de MPS VI é realizada pela administração de uma forma recombinante da enzima N-acetilgalactosamina 4-sulfatase, denominada de galsulfase. Estudos realizados observaram redução da excreção de GAGs pela urina, melhora na capacidade funcional para locomoção e subida em escadas, além de uma sensação de melhora na rigidez e dor articular. Um estudo mais recente identificou melhora na função pulmonar após tratamento com TRE. (HARMATZ *et al.*, 2005; HARMATZ *et al.*, 2008).

3.3 Terapia Gênica

A Terapia Gênica consiste na introdução de uma cópia normal do gene (através de vetores virais ou não virais) dentro do organismo, visando aumentar a síntese da enzima e permitir que esta seja produzida em quantidades suficientes. Estudos com terapia gênica (pré-clínicos) tem sido realizados para MPS I, MPS II, MPS III-A, MPS III-B, MPS VI e MPS VII (BECK, 2007).

3.4 Terapia de Inibição da Síntese do Substrato

Este tratamento baseia-se na utilização de pequenas moléculas que agem como inibidores da síntese de compostos que não podem ser degradados devido à atividade enzimática deficiente (BECK; WRAITH, 2007). Isto é, proporciona a restauração do equilíbrio entre a síntese e a degradação destes compostos. Se esta molécula inibitória ultrapassar a barreira hemato-encefálica pode corrigir também as alterações do SNC, não somente as manifestações clínicas em tecidos somáticos (BANECKA *et al.*, 2007).

3.5 Tratamento de Suporte

Este tipo de tratamento visa uma intervenção multidisciplinar, já que em função das características clínicas da doença serem progressivas há a necessidade de acompanhamento regular por diversas profissões da saúde para verificar potenciais alterações nas condições clínicas e prevenir a mortalidade precoce (MUENZER *et al*, 2009 WRAITH; CLARKE, 2006).

Considera-se tratamento de suporte todos os outros tratamentos que visem à melhora da qualidade de vida dos pacientes, a manutenção de sua condição clínica, funcionalidade e interação social. Fazem parte desta equipe médicos pediatras, neurologistas, cardiologistas, fisiatras, pneumologistas entre outros, assim como profissionais da área de reabilitação como terapeutas ocupacionais, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, psicólogos, nutricionistas e dentistas.

4. Mucopolissacaridose e Capacidade funcional

A capacidade funcional é resultante da interação entre a saúde física, saúde mental, independência nas atividades cotidianas, integração social, suporte familiar e independência econômica. A capacidade de uma pessoa cuidar de si mesmo é altamente relacionada à funcionalidade deste indivíduo. Pressupõe-se que objetivando a recuperação funcional de cada pessoa se promoverá a independência destes sujeitos e se proporcionará melhor qualidade de vida. Atingir a independência tem sido atualmente o objetivo de diversos tratamentos reabilitadores e é a capacidade funcional para realizar suas atividades que vêm se destacando nos estudos realizados sobre o assunto (GIACOMIN et al., 2005; MELLO; MANCINI, 2007).

A correlação entre a gravidade da doença e o comprometimento funcional tem sido documentado principalmente através de instrumentos validados para este fim como avaliações de funcionalidade para as atividades cotidianas, medidas de qualidade de vida e métodos específicos para avaliação de componentes ósteo-musculares como a goniometria. A ADM é considerada a quantidade de movimento possível para uma articulação sendo classificada em ativa (arco de movimento através do qual a articulação passa quando movida pelos músculos que atuam sobre ela) ou passiva (arco de movimento através do qual a articulação passa quando movida por força externa) (RODRIGUES; ALVES, 2007).

As direções e os limites de movimento para cada articulação são determinados pela integridade da estrutura articular e dos tecidos correspondentes. Essencialmente a ADM normal varia de pessoa para pessoa, quanto à estrutura óssea, desenvolvimento muscular,

gordura corporal, integridade ligamentar, sexo, idade, execução ativa ou passiva do movimento (RODRIGUES; ALVES, 2007).

Através da identificação da amplitude de movimento das articulações observa-se a dificuldade do paciente em realizar determinados movimentos ativa ou passivamente. No entanto, estudos indicam que esta técnica não consegue medir a forma como estes sujeitos desempenham e participam das atividades do dia-a-dia (DUARTE; BORDINI, 2000).

A amplitude de movimento das articulações e as habilidades motoras, muitas vezes são utilizadas como parâmetros para definir a capacidade funcional, com desenvolvimento normal ou com potenciais dificuldades. Já que é na limitação funcional, ou seja, durante o desempenho de atividades e tarefas da rotina diária que a incapacidade é manifestada (GAJDOSIK; BOHANNON, 1987).

O acúmulo de GAGs não degradados nos lisossomos das células do tecido conjuntivo é considerado o responsável pela maioria das manifestações musculoesqueléticas dos pacientes com MPS (ALDENHOVEN *et al.*, 2009)

No entanto, apesar da extrema importância que a avaliação da capacidade funcional representa para os pacientes com Mucopolissacaridose, em virtude de importantes manifestações clínicas que prejudicam esta área, existem ainda poucos estudos que descrevem a performance motora e funcional destes pacientes desde o início dos sintomas da doença ou de seu diagnóstico. Embora a preservação da mobilidade seja um desafio emergente no tratamento clínico destes pacientes, poucos estudos indicam a necessidade de intervenção das equipes de reabilitação no tratamento destes pacientes.

Alguns estudos documentam que avaliar o desempenho físico dos pacientes com MPS é bastante difícil, principalmente por serem utilizados métodos pouco sensíveis à

medição da melhora na funcionalidade, como a goniometria. No entanto, há relatos de que a melhor maneira clínica de avaliar a gravidade da doença é através da funcionalidade do paciente (WRAITH *et al.*, 2004; BECK, 2010).

O quadro abaixo destaca alguns estudos e desfechos relacionados à funcionalidade em pacientes com Mucopolissacaridose.

Quadro 2. Estudos que fazem referência ao desenvolvimento neuropsicomotor e/ou desempenho ocupacional de pacientes com MPS

Estudo	Delineamento	Amostra	Instrumento e/ou Intervenção	Resultados
Field <i>et al.</i>, 1994	Coorte entre 1980 e 1988	MPS I Hurler=25	Transplante de Medula Óssea	Benefício limitado para deformidades ósseas pela pobre penetração nos tecidos musculoesqueléticos.
Vieira <i>et al.</i>, 2008	Estudo de coorte	113 pacientes: MPS I, MPS II, MPS III-A, MPS III-B, MPS III-C, MPS IV-A, MPS IV-B, MPS VI, MPS VII	Entrevistas com familiares e análise de registros médicos	Início dos sintomas aos 18 meses com anormalidades esqueléticas e face infiltrada. Idade de diagnóstico: 72 meses
Cardoso-Santos <i>et al.</i>, 2008.	Estudo observacional transversal	MPS VI=28 (sem TRE)	Goniometria e dinamômetro	Comprometimento articular em ombro, cotovelo e joelho não relacionado à idade. Força de pinça inferior ao normal, correlacionada a idade.
Dusing <i>et al.</i>, 2007	Coorte prospectiva longitudinal	MPS I-Hurler=21	Peabody Developmental Motor Scales entre 1 e 6 horas após TMO	Atraso motor em relação a crianças normais, observados nos 48 meses pós-TMO.
Bjorakr <i>et al.</i>, 2006	Coorte retrospectivo	MPS I-Hurler= 44 Pós-TCHT	Vineland Adaptive Behavior Scales.	O TCHT parece promover uma lenta melhora nas áreas de função adaptativa.
Pitt <i>et al.</i>, 2008	Transversal	MPS I Hurler= 44	Entrevista semi-	As crianças sem doença

	controlado	Pós-TMO	estruturada com mães sobre comportamento e questionário de socialização. Dados comparados com os de 46 mães com filhos sem doença	participam de atividades sociais mais frequentemente. Os dados sugerem falta de competência social, tendência à inibição e retração.
Dusing <i>et al.</i>, 2006	Transversal	1 menino e 3 meninas com MPS I Hurler	Escala Peabody Developmental Motor Scales	Função motora atrasada em todos os domínios da avaliação.
Shapiro <i>et al.</i>, 1995	Coorte	3 pacientes com MPS e 3 com leucodistrofia pré e pós-TMO	Teste de QI e neuropsicológicos abertos	Síndrome de Sanfilippo e Hunter não são beneficiados pelo TMO e não é recomendado.
Visnja Tokic <i>et al.</i>, 2007	Estudo de caso	MPS I Hurler	TRE	Sugere melhora na condição física geral, humor, padrão de sono, redução da hepatoesplenomegalia, função cardíaca e acuidade visual. Melhora na mobilidade articular de punho e quadril.
Haley <i>et al.</i>, 2006	Coorte prospectiva	MPS I=10 Controles= 150 pessoas normais.	MPS Physical Performance Measure (MPS-PPM)	O tempo necessário para executar tarefas funcionais é afetado pela doença. Resultados sugerem que o instrumento pode ser útil para identificar o desempenho físico
Kato <i>et al.</i>, 2007	Estudo transversal	MPS II=27 (Sem TRE)	Medida de Independência Funcional Modificada	Escore muito inferiores para pacientes com forma grave em relação à forma atenuada. Os maiores escores foram para crianças entre 5-7 anos, e os menores para crianças com 9 anos ou mais..

Harmatz et al., 2005	Estudo Clínico Aberto multinacional	MPS VI= 10	48 semanas de TRE	Melhora no teste da caminhada e subir escadas a partir de 24 semanas, melhora na função respiratória, aumento na amplitude ativa do ombro <math><10^\circ</math>
Taylor et al., 2008	Coorte prospectiva de 8,5 anos	MPS II= 23 pós TCHT	Exames clínicos anuais multidisciplinares. Exames radiológicos	Restrição na mobilidade articular para rotação interna de quadril, joelho valgo e pés pronados.
Dumas et al., 2004	Estudo piloto trasnversal	MPS I= 10 (Sem TRE)	MPS-PPM	Instrumento sensível para avaliar dificuldades motoras
Valayannopoulos et al., 2009	Estudo de coorte retrospectivo	MPS I= 2 Scheie e Hurler-Scheie	Avaliação de QI e imagens de Ressonância magnética cerebral após terapia de reposição enzimática com laronidase	Aumento de QI nos pacientes com a forma Hurler-Scheie, melhora na ressonância magnética cerebral. Sugerem o uso de TRE com os pacientes com a forma atenuada ao invés do uso de TCHT.
Kakkis et al., 2001	Estudo de coorte	10 pacientes com MPS I	Avaliação de goniometria antes e após 1 ano de TRE	Redução de restrição articular no ombro entre 26° e 28°. Para cotovelo 7° e para extensão de joelho 3°. Melhora auto-relatada em atividades cotidianas.
Okuyama et al., 2009	Estudo de coorte	10 pacientes homens com fenótipo atenuado de MPS II	Avaliação de goniometria antes e depois do tratamento com TRE	Aumento na ADM para flexão e abdução de ombro, extensão de joelho, flexão de quadril e extensão de cotovelo (entre 8 e 15°)

5. Terapia Ocupacional

A American Occupational Therapist Association (AOTA) se refere ao Terapeuta Ocupacional como o profissional que, por meio de atividades terapêuticas, fornece ao cliente oportunidades de ações efetivas. É pressuposto desta profissão compreender a atividade humana como um processo criativo, criador, lúdico, expressivo, evolutivo, produtivo e de automanutenção (DE CARLO; LUZZO, 2004).

A Terapia Ocupacional é uma profissão da área da saúde que, tradicionalmente, atua no campo da reabilitação. No processo de reabilitação, o terapeuta ocupacional faz uso da *ação humana*, através das atividades da vida prática e cotidiana da população atendida. E utiliza-se destes recursos para assegurar a capacidade do indivíduo portador de incapacidades na realização dos papéis essenciais e prioritários para uma vida produtiva (WILLARD; SPACKMAN, 2002)

Para o Terapeuta Ocupacional, avaliar a amplitude de movimento articular possibilita verificar se a movimentação disponível da articulação possibilita o desempenho das AVD e AVP. Além das manifestações clínicas das MPS, assim como em outras doenças crônicas e progressivas, também se observam diversas incapacidades ou limitações no desempenho de atividades e tarefas do cotidiano da paciente e de sua família.

Informações sobre o desempenho nas atividades funcionais são extremamente relevantes, uma vez que as dificuldades, geralmente, constituem a principal queixa dos pacientes e familiares. Portanto, a promoção do desempenho em atividades e tarefas funcionais deve ser definida como um objetivo a ser alcançado pelas terapêuticas reabilitadoras empregadas com estes pacientes (WILLARD; SPACKMAN, 2002).

6. Justificativa

A relevância deste estudo é evidenciada pela falta de pesquisas e de estudos com desfechos significativos sobre a capacidade funcional dos pacientes com Mucopolissacaridoses. Os referenciais bibliográficos encontrados demonstram apenas achados referentes à mobilidade articular destes pacientes após os tratamentos existentes para a doença, não sendo, muitas vezes, estatisticamente significativos, e também não permitindo comprovar a melhora dos pacientes através destes tipos de tratamentos.

A avaliação da amplitude de movimento articular não demonstra ser um bom marcador para avaliar capacidade funcional íntegra para realizar as AVD e AVP, pois este instrumento mede somente a mobilidade das articulações. Desta forma não se pode mensurar a funcionalidade destes pacientes apenas com este dado, tornando-se necessárias outras avaliações específicas para a obtenção de dados sobre capacidade funcional.

Além disto, acredita-se que esta pesquisa proporcionará elementos importantes no estudo da funcionalidade dos pacientes com Mucopolissacaridose em relação à realização das suas atividades de vida diária e vida prática, sua interação com o meio em que vivem, possibilitando um maior reconhecimento de suas dificuldades e o desenvolvimento de intervenções que auxiliem na reabilitação destes pacientes e na promoção da qualidade de vida.

7. Objetivos

7.1 Objetivo Geral

Avaliar o efeito da Terapia de Reposição Enzimática na capacidade funcional dos pacientes com Mucopolissacaridose

7.2 Objetivos Específicos

- Comparar a funcionalidade dos pacientes que realizam/ realizaram TRE com aqueles que nunca fizeram o tratamento ou que não estavam fazendo no período da investigação do estudo.
- Comparar a capacidade funcional dos diferentes tipos de Mucopolissacaridose pareados por faixa etária.
- Traçar o perfil funcional dos pacientes com Mucopolissacaridoses
- Acompanhar o desenvolvimento da capacidade funcional frente à evolução da doença no mesmo período do estudo.

8. Métodos

A presente pesquisa foi realizada no Serviço de Genética Médica e no Serviço de Fisiatria e Reabilitação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Os pacientes foram avaliados, quando em acompanhamento pelo Serviço de Genética, através de avaliação goniométrica de amplitude de movimento das articulações de ombro, cotovelo, punho, quadril, joelho e tornozelo. Para critério de **melhora** da ADM considerou-se quando a variação do ângulo articular analisado (Momento 3 – Momento 1) foi igual ou superior à 10°; a **estabilidade** na ADM foi considerada quando houve aumento do ângulo articular analisado (Momento 3 – Momento 1) inferior a 10°; e considerou-se **piora** na ADM quando a variação do ângulo de movimento (Momento 3 – Momento 1) encontrado fosse menor do que observado na avaliação do momento 0.

Os instrumentos de avaliação da capacidade funcional eram diferenciados quanto à idade dos pacientes a serem analisados: Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI) para pacientes até 7 anos e 11 meses e Medida de Independência Funcional (MIF) (ANEXO A) para pacientes com 8 anos ou mais.

Todas as avaliações foram realizadas no momento de alocação (tempo zero), 06 meses após a primeira avaliação e a última avaliação após 12 meses da primeira avaliação do estudo.

Esta foi uma pesquisa de caráter quantitativo quanto às análises de dados da avaliação goniométrica e dos instrumentos PEDI e MIF. Para realização desta pesquisa escolheu-se o método de entrevistas. Este método consiste na coleta de informações relatadas fidedignamente pelo paciente e/ou pelo cuidador juntamente com a observação situacional e a documentação dos dados obtidos através das avaliações.

8.1 Amostra

Os sujeitos da amostra foram 21 pacientes acompanhados pelo Serviço de Genética Médica do HCPA e as avaliações foram realizadas no Serviço de Fisiatria e Reabilitação da mesma instituição. A amostra se caracterizou por ser de conveniência. Os pacientes somente foram avaliados após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE B e C).

8.2 Critérios de Inclusão

- Possuir diagnóstico de Mucopolissacaridose (qualquer tipo) através de dosagem enzimática e/ou genotipagem.
- Ambos os sexos a partir de 06 meses de idade
- Estar em acompanhamento no Serviço de Genética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
- Os pacientes com MPS para a qual existe Terapia de Reposição Enzimática podem, ou não, estar recebendo este tratamento.
- Assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

8.3 Critérios de Descontinuidade

- Acidente ou co-morbidade que comprometa a funcionalidade ou a realização de AVD's e AVP's.

- Não aderência às consultas no Serviço de Genética Médica e/ou Serviço de Fisiatria e Reabilitação.

8.4 Delineamento

Estudo de Coorte – estudo longitudinal prospectivo.

8.5 Aspectos Éticos

O estudo somente foi realizado após a aprovação pelo Grupo de Pesquisa em Pós-Graduação (GPPG) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e após a aceitação de participação na pesquisa com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O presente termo possui informações a respeito do estudo que será realizado, os objetivos que seriam avaliados, métodos e o risco mínimo de prejuízo a si próprio pelas informações prestadas.

8.6 Instrumentos

Realizou-se anamnese para coletar dados relacionados ao período de tratamento e acesso aos tratamentos de suporte. Para avaliação da amplitude de movimento das articulações e da capacidade funcional foram utilizados os métodos de goniometria e os protocolos PEDI e MIF.

Goniometria

A goniometria é utilizada para medir e documentar a quantidade de movimento articular ativo e passivo. O teste de ADM passivo permite observar a integridade das articulações avaliadas e sua extensibilidade, já o teste de ADM ativa auxilia na verificação

da capacidade de movimento e controle do movimento pelo indivíduo. O tempo de administração do teste é de 10 a 30 minutos, variando conforme o número de articulações a serem avaliadas, cooperação do cliente, habilidade do avaliador e o grau de envolvimento da articulação (RODRIGUES; ALVES, 2007). Neste estudo todas as avaliações de goniometria foram realizadas por um mesmo avaliador.

Para determinar o prejuízo de movimentação de uma articulação, recomenda-se comparar a ADM da articulação avaliada com valores de ADM de população de mesma idade e gênero, se não for possível, sugere-se medir o membro sadio como parâmetro de normalidade. Se a extremidade contra-lateral também estiver prejudicada recomenda-se utilizar os valores de referência definidos pela Organização Mundial de Saúde (NORKIN; WHITE, 1997) (Quadro 3).

Quadro 3. Valores de referência de Amplitude de movimento articular.

Articulação	Amplitude de Movimento Articular
Ombro	
Flexão	0-180°
Extensão	0-80°
Abdução	0-180°
Rotação interna	0-90°
Rotação externa	0-90°
Cotovelo	
Flexão	0-160°
Extensão	0-10°
Punho	
Flexão	0-80°
Extensão	0-70°
Quadril	
Flexão	0-125°
Extensão	0-45°
Abdução	0-45°
Adução	0-30°
Rotação interna	0-60°
Rotação externa	0-70°
Joelho	
Flexão	0-130°
Extensão	0-10°

Tornozelo	
Dorsiflexão	0-30°
Flexão Plantar	0-50°

A validade e confiabilidade do instrumento já foram analisadas e estudos indicam que estas podem ser afetadas em função de tamanho e desenho do goniômetro, tipo de ADM avaliada, método de documentação, colocação do goniômetro, roupas volumosas e fatores ambientais (NORKIN; WHITE, 1997).

Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI)

O teste PEDI (HALEY, 1992; MANCINI, 2007) avalia o desempenho funcional de crianças com idade entre 06 meses e 7 anos e 6 meses. Esse teste foi desenvolvido na América do Norte sendo validado e adaptado à realidade sociocultural brasileira com permissão dos autores norte-americanos. O instrumento fornece informações quantitativas sobre o desenvolvimento infantil e o processo de aquisição de habilidades e independência necessárias para o desempenho de atividades e tarefas da rotina diária da criança (autocuidado, mobilidade e função social).

A pontuação do protocolo PEDI se dá pela transformação dos escores brutos em escores normativos e contínuos, que informam sobre o desempenho esperado para crianças de mesma faixa etária com desenvolvimento normal e sobre o nível de capacidade funcional da criança não se levando em consideração a faixa etária, respectivamente. Para o escore normativo a pontuação final se dá conforme abaixo:

- < 30 pontos: Atraso de desenvolvimento ou desempenho significativamente inferior ao normal.

- Entre 30 e 70 pontos: Atraso de desenvolvimento considerado dentro do padrão de normalidade
- 50 pontos: Escore médio esperado para faixa etária
- >70 pontos: Desenvolvimento ou desempenho significativamente superior ao normal.

Medida de Independência Funcional (MIF)

A escala MIF foi utilizada para traçar o perfil funcional do paciente maior de 8 anos de idade, avaliando a capacidade do paciente em relação à auto-cuidado, controle esfinteriano, mobilidade, comunicação e integração social em uma escala de um a sete. No total são avaliados 18 itens ao qual a pontuação vai de 18 pontos, o número mínimo, e 126 o número máximo (RIBERTO *et al.*, 2004).

A Escala MIF possui sub-escores em que:

- 18 pontos: Dependência Completa (assistência total)
- 19-60 pontos: Dependência Modificada (assistência de até 50% das tarefas)
- 61-103 pontos: Dependência Modificada (assistência de até 25% das tarefas)
- 104-126 pontos: Independência Completa ou Modificada

Outros dois sub-escores são utilizados: pontuação total para mobilidade (13-91) e cognição (5-35).

8.7 Análise Estatística

As variáveis com distribuição normal foram sumarizadas por média e desvio padrão, e as demais foram sumarizadas por medianas e intervalo interquartil de 25-75%. Foi realizado o Teste ANOVA para amostras repetidas para analisar as médias de ADM e o Teste não-paramétrico de Friedman para ANOVA para analisar a capacidade funcional nos três momentos do estudo. O Teste de Correlação de Spearman foi utilizado para analisar a correlação entre a ADM e capacidade funcional.

9. Referências

1. ALBANO L. M., SUGAYAMA, S. S., BERTOLA, D. R., ANDRADE, C. E., UTAGAWA, C. Y., PUPPI, F., NADER, H. B., TOMA, L., COELHO, J., LEISTNER, S., BURIN, M., GIUGLIANI, R., CHONG, A. K. **Clinical and laboratorial study of 19 cases of mucopolysaccharidoses.** Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo (2000); 55:213-8.
2. ALDENHOVEN, M., SAKKERS, R.J.B, BOELEN, J. **Musculoskeletal manifestations of lysosomal storage disorders.** Ann Rheum Dis (2009);68:1659–1665.
3. AL SAWAF, S., MAYATEPEK, E., HOFFMANN, B. **Neurological findings in Hunter disease: Pathology and possible therapeutic effects reviewed.** J Inherit Metab Dis (2008) 31:473–480
4. AZEVEDO A. C., SCHWARTZ, I. V., KALAKUN, L., BRUSTOLIN, S., LEISTNER, S., BURIN, M., BEHEREGARY, A. P., BOY, R., MABE, P., GIUGLIANI, R. **Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI.** Clin Genet (2004); 66:208-213.
5. BAEHNER F., SCHMIEDESKAMP C., KRUMMENAUER, F., MIEBACH, E., BAJBOUJ, M., WHYBRA, C. **Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany.** J Inherit Metab Dis. (2005); 28(6):1011-1017.
6. BAGEWADI, S., ROBERTS, J., MERCER, J., JONES, S., STEPHENSON, J., WRAITH, J.E.
Home treatment with Elaprase\ and Naglazyme is safe in patients with mucopolysaccharidoses types II and VI, respectively. J Inherit Metab Dis (2008) 31:733–737
7. BANECKA-JAKÓBKIEWICZ, J., WÊGRZYN, A., WÊGRZYN, G. **Substrate deprivation therapy: a new hope for patients suffering from neuronopathic forms of inherited lysosomal storage diseases.** J Appl Genet (2007), 48 (4), pp. 383–388.
8. BECK, M., WRAITH, E. **Up date on mucopolysaccharidosis type II.** Acta Paediatrica Suppl (2007) Apr; 96 (455):55.
9. BECK, M. **New therapeutic options of lysosomal storage disorders: enzyme replacement, small molecules and gene therapy.** Human Genet 2007 Mar;121(1):1-22.

10. BECK, M., MUENZER, J. SCARPA, M. **Evaluation of disease severity in mucopolysaccharidoses.** J. Pediatric Rehab. Medicine: An Interdisciplinary Approach 3 (2010) 39-46
10. BJORAKER, K. J., DELANEY, K. PETERS, C., KRIVIT, W., SHAPIRO, E. G. **Long-term Outcomes of Adaptive Functions for Children with Mucopolysaccharidosis I (Hurler Syndrome) Treated with Hematopoietic Stem Cell Transplantation.** Developmental and Behavioral Pediatrics. (2006) Vol. 27, No. 4.
11. BOELENS JJ. **Trends in haematopoietic cell transplantation for inborn errors of metabolism.** J Inherit Metab Dis. (2006) Apr-Jun;29(2-3):413-20. Review.
12. CARDOSO-SANTOS, A., AZEVEDO, A. C., FAGONDES, S., BURIN, M. G., GIUGLIANI, R., SCHWARTZ, I. **Mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome): assessment of joint mobility and grip and pinch strength.** J. Pediatr. (2008);84:130-5.
13. CHAVES, A. G., TAVARES, K. B., VAL, J. R., MATSUYAMA, C., RISKALLA, P. E. **Síndrome de Morquio: relato de caso e revisão da literatura.** Rev. Bras. Otorrinolaringol. (2003) mar./abr. V.69, n.2, 267-71.
14. COELHO, J. C, WAGNER, M., BURIN, M.G., VARGAS, C.R., GIUGLIANI, R. **Selective screening of 10.000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism.** European Journal of Pediatric, (1997), 156, pp.650-654.
15. COELHO, Z. A.; REZENDE, M. B.; **Atraso no Desenvolvimento.** In: CAVALCANTI, Alessandra; Galvão, Cláudia. **Terapia Ocupacional: Fundamentação e Prática.** Rio de Janeiro, 2007 Ed. Guanabara Koogan
16. COMAN, D. J., HAYES, I. M., COLLINS, V., SAHHAR, M., WRAITH, J.E., DELATYCKI, M. B. **Enzyme Replacement Therapy for Mucopolysaccharidoses: Opinions of Patients and Families.** The Journal of Pediatrics. 2008 May;152(5):723-7.
17. COX-BRINKMAN, J., SMEULDERS, M. J.C., HOLLAK, C. E. M., WIJBURG, F. A. **Restricted upper extremity range of motion in mucopolysaccharidosis type I: no response to one year of enzyme replacement therapy.** J Inherit Metab Dis (2007) 30:47–50
18. COX-BRINKMAN, J., TIMMERMANS, R. G. M., WIJBURG, F. A., DONKER, W. E, VAN DE PLOEG A. T., AERTS, J. M. F. G., HOLLAK, C. E. M. **Home treatment with enzyme**

replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I is feasible and safe. *J Inher Metab Dis* (2007) 30:984

19. DE CARLO, M. M. R., LUZO, M. C. M. **Terapia Ocupacional: Reabilitação Física e Contextos Hospitalares**, São Paulo, Brasil. Ed. Rocca, 2004

20. DILBER, E.; CELIKER, A.; KARAGÖZ, T.; KALKANOGLU, H. S.; **Permanent transfemoral pacemaker implantation in a child with Maroteaux Lamy syndrome.** *Pacing Clin Electrophysiol* (2002);25:1784-5.

21. DUARTE, C. S., BORDIN I. A. S. **Instrumentos de avaliação.** *Rev Bras Psiquiatr* 2000;22(Supl II):55-8

22. DUMAS, H. M., FRAGALA, M. A., HALEY, S. M., SKRINAR, A. M., WRAITH, J. E., COX, G. F. **Physical performance testing in mucopolysaccharidosis I: a pilot study.** *Pediatric Rehabilitation*, (2004), Vol. 7, No. 2, 125–131

23. DUSING, S. C., THORPE, D. E., POE, D. M., ROSENBERG, A. E., MERCER, V. S., ESCOLAR, M. L. **Gross Motor Development of Children With Hurler Syndrome After Umbilical Cord Blood Transplantation.** *Physical Therapy* (2007), November-Volume 87 Number 11

24. DUSING, S. C., THORPE, D. E., POE, D. M., ROSENBERG, A. E., MERCER, V. S., ESCOLAR, M. L. **Gross motor abilities in children with Hurler syndrome.** *Developmental Medicine & Child Neurology* (2006), 48: 927–930

25. EL DIB, R.P., PASTORES, G.M. **Laronidade for treating mucopolysaccharidosis type I.** *Genetics and Molecular Research* (2007) (6) 3: 667-674

26. FIELD, R. E., BUCHANAN, J. A. F., CPPLEMANS, M. G. J., AICHROTH, P. M. **Bone-Marrow Transplantation in Hurler's Syndrome. Effect on Skeletal Development.** *The Journal of Bone and Joint Surgery* (1994) NOVEMBER, VOL 76-B, No. 6,

27. FELDHAMMER, M., DURAND, S., MRAZOVA, L., BOUCHER, R.M., LAFRAMBOISE, R., STEINFELD, R., WRAITH, J.E., MICHELAKAKIS, H., VAN DIGGELEN, O.P., HREBICEK, M. KMOCH, S. PSHEZHETSKY, A. V. **Sanfilippo Syndrome Type C: Mutation**

Spectrum in the Heparan Sulfate Acetyl-CoA: α -Glucosaminide N-Acetyltransferase (HGSNAT) Gene. HUMAN MUTATION (2009), Vol. 30, No. 6, 918–925,

28. GAJDOSIK, L. R., BOHANNON, R. W. **Clinical Measurement of Range of Motion: Review of Goniometry Emphasizing Reliability and Validity.** Physical Therapy (1987) December Volume 67 / Number 12.

29. GIACOMIN, K. C.; UCHOA, E.; LIMA-COSTA, M. F. **Projeto Bambuí: A experiência do cuidado domiciliário por esposas de idosos dependentes.** Rio de Janeiro, Brasil. Cad. De saúde Pública (2005) 21(5):1509-1518, set-out,

30. HALEY, S. M.; PINKHAM, M.A. F.; DUMAS, H. M.; NI, P; SKRINAR, A. M.; COX, G. F. **Physical Testing for Mucopolysaccharidosis Type I.** Developmental Medicine & Child Neurology (2006), 48: 576–581.

31. HALEY, S. M.; COSTER, W. J.; LUDLOW, L.H.; HALTIWANGER, J. T.; ANDRELOW, P. J. **Pediatric evaluation of disability inventory: development, standardization and administration manual.** Boston: New England Medical Center; 1992:1-300.

32. HARMATZ P, GIUGLIANI R, SCHWARTZ I, GUFFON N, TELES EL, MIRANDA CS, WRAITH E, BECK M, ARASH L, SCARPA M, YU ZF, WITTES J, BERGER KI, NEWMAN MS, LOWE AM, KAKKIS E, SWIEDLER SJ and MPS Study Group. **Enzyme Replacement Therapy for Mucopolysaccharidosis VI: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinacional Study of Recombinant Human N-Acetylgalactosamine4-Sulfatase (Recombinant Human Arylsulfatase B or RhASB) and Follow-on Open-label Extension Study.** The Journal of Pediatrics. (2006); April: 533-539.

33. HARMATZ P, KETTERIDGE D, GIUGLIANI R, GUFFON N, TELES EL, MIRANDA MC, ET AL. **Direct comparation of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of Mucopolisaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy Syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-labem clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase.** Pediatrics (2005); Jun:115 (6):e681-e689.

34. HARMATZ P. **Entering a new treatment age for mucopolysaccharidosis VI disease: a search for better markers of disease progression and response to treatment - O início de uma nova era no tratamento da mucopolissacaridose tipo VI: uma busca por melhores marcadores de evolução da doença e resposta ao tratamento.** Jornal de Pediatria (2008); 84 (2): 103-106.1

35. HARMATZ, WHITLEY, WABER, PAIS, STEINER, PLECKO ET AL. **Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy Syndrome).** J Pediatr (2004);144 (5), 574-580.
36. JONES, S. A., ALMA' SSY, Z., BECK, M., BURT, K., CLARKE, J. T., GIUGLIANI, R., HENDRIKSZ, C., KROEPFL, T., LAVERY, I., LIN, S. P., MALM, G., RAMASWAMI, U., TINCHEVA, R., WRAITH, J. E. and ON BEHALF OF THE HOS INVESTIGATORS. **Mortality and cause of death in mucopolysaccharidosis type II—a historical review based on data from the Hunter Outcome Survey (HOS).** J Inherit Metab Dis (2009) 32:534–543
37. KAKKIS ED, SCHUCHMAN E, HE X, WAN Q, KANIA S, WIEMELT S, HASSON CW, O'MALLEY T, WEIL MA, AGUIRRE GA, BROWN DE, HASKINS ME. **Enzyme replacement therapy in feline mucopolysaccharidosis I.** Mol Genet Metab (2001);72:199-208
38. KATO, T., KATO, Z., KURATSUBO, I., OTA, T., ORII, T., KONDO, N., SUZUKI, Y. **Evaluation of ADL in patients with Hunter disease using FIM score.** Brain & Development 29 (2007) 298–305
39. LAU, A. A., CRAWLEY, A. C., HOPWOOD, J. J., HEMSLEY, K. M. **Open field locomotor activity and anxiety-related behaviors in mucopolysaccharidosis type IIIA mice.** Behavioural Brain Research 191 (2008) 130–136.
40. MANCINI, M. C.; MELLO, M. A. F.; **Métodos e técnicas de Avaliação nas áreas de desempenho ocupacional.** In: CAVALCANTI, Alessandra; Galvão, Cláudia. **Terapia Ocupacional: Fundamentação e Prática.** Rio de Janeiro, 2007 Ed. Guanabara Koogan
41. MARTIN R, BECK M, ENG C, GIUGLIANI R, HARMATZ P, MUÑOZ V, MUENZER J. **Recognition and Diagnosis of Mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome).** Pediatrics (2008); Feb;121(2):e377-86. Review.
42. MATTE U, YOGALINGAM G, BROOKS D, et al. **Identification and characterization of 13 new mutations in mucopolysaccharidosis type I patients.** Mol. Genet Metab. (2003) Jan;78(1):37-43.
43. MEIKLE PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. **Prevalence of lysosomal storage disorders.** JAMA (1999); 281:249-54.

44. MOOG, U., VAN MIERLO, I., VAN SCHROJENSTEIN LANTMAN-DE VALK, H., SPAAPEN, L., MAASKANT, M. A., CURFS, L.M.G. **Is Sanfilippo Type B in Your Mind When You See Adults With Mental Retardation and Behavioral Problems?** American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics) (2007)145C:293–301
45. MOORE, D., CONNOCK, M. J., WRAITH, E., LAVERY, C. **The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK.** Orphanet Journal of Rare Diseases (2008), 3:24
46. MUENZER J, GUSCSAVAS-CALIKOGLU M, SHAWN E, MCCANDLESS SE, SCHUERTZ TJ, KIMURA A. **A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolisaccharidosis II (Hunter Syndrome).** Mol Gen Metab (2007); 90: 329-337.
47. MUENZER J, WRAITH JE, BECK M, GIUGLIANI R, HARMATZ P, ENG C, ET AL. **A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolisaccharidosis II (Hunter syndrome).** Genet Med (2006); 8 (8) 465-473.
48. MUENZER, J., BECK, M., ENG, C. M. , ESCOLAR, M. L., GIUGLIANI, R., GUFFON, N.H., HARMATZ ,P., KAMIN, W., KAMPMANN, C., KOSEOGLU, S. T., LINK, B., MARTIN, R. A., MOLTER, D. W., MUÑOZ-ROJAS, M. V., OGILVIE, J. W., PARINI, R., RAMASWAMI, U., SCARPA, M., SCHWARTZ, I. V., WOOD, R.E., WRAITH, E. **Multidisciplinary management of Hunter syndrome.** Pediatrics. 2009 Dec;124(6):e1228-39.
49. NAMPOOTHIRI, S., MAHESH, K., HIRAN, K. R., SUNITHA, V. **Sly Disease: Mucopolysaccharidosis Type VII.** Indian Pediatrics (2008) Volume 45, October 17.
50. NELSON J. **Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland.** Hum Genet (1997); 101: 355-8.
51. NEUFELD, E.F., MUENZER, J. **The Mucopolysaccharidoses.** The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases, New York, (2001), pp. 3.421-3452
52. NORKIN, C. C., WITHE, D. J. **Medida do Movimento Articular: Manual de Goniometria.** 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997.
53. OBANDO, F. S, MONTOYA, I. Z. **Aspectos clínicos y manejo integral del síndrome de Morquio.** Universita Medica (2007) VOL. 48 N° 2

54. OKUYAMA, T., TANAKA, A., SUZUKI, Y., IDA, H., TANAKA, T., COX, G. F, ETO, Y., ORII, T. **Japan Elaprased_ Treatment (JET) study: Idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II).** *Molecular Genetics and Metabolism* (2010) 99 18–25.
55. PASTORES GM, ARN P, BECK M et al. **The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I.** *Mol Genet Metab.* 2007 May;91(1): 37-47.
56. PASTORES, G.M., MEERE, P. A., **Musculoskeletal complications associated with lysosomal storage disorders: Gaucher disease and Hurler–Scheie syndrome (mucopolysaccharidosis type I)** *Curr Opin Rheumatol* (2005) 17:70–78.
57. PINTO LLC, SCHWARTZ IDV, PUGA AC, VIEIRA AT, MUÑOZ MVR, GIUGLIANI R, GRUPO DE ESTUDOS SOBRE MPS II. **Prospective study of 11 Brazilian patients with mucopolysaccharidosis II.** *J Pediatr (Rio J).*(2006;) 82:273-8.
58. PITT, C., LAVERY, C., WAGER, N. **Psychosocial outcomes of bone marrow transplant for individuals affected by Mucopolysaccharidosis Hurler Disease: patient social competency.** *Child: care, health and development*, 2009 Mar;35(2):271-80.
59. POORTHUIS BJHM, WEVERS RA, KLEIJER WJ, GROENER JEM, DE JONG JGN, VAN WEELY S ET AL. **The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands.** *Hum Genet* (1999); 105:151-6.
60. RABELO, D. F., NÉRI, A. L. **Bem- estar subjetivo e senso de ajustamento psicológico em idosos que sofreram acidente vascular cerebral: uma revisão.** São Paulo: Estudos de Psicologia, 2005, 11(2), 169-177
61. RIBERTO, M.; MIYAZAKI, M. H; JUCÁ, S. S. H; SAKAMOTO, H.; PINTO, P. P.; BATTISTELLA, L. R., **Validação da versão brasileira da Medida de Independência Funcional / Validation of the brazilian version of Functional Independence Measure.** *Revista ACTA Fisiatrica* (2004) (2) 72-76.

62. RODRIGUES, A. M; ALVES, G. B.; **Métodos e Técnicas de avaliação em componentes de desempenho.** In: CAVALCANTI, Alessandra; Galvão, Cláudia. **Terapia Ocupacional: Fundamentação e Prática.** Rio de Janeiro, 2007 Ed. Guanabara Koogan
63. SANJURJO-CRESPO P. **Mucopolissacaridosis de tipo II: aspectos clínicos.** Rev. Neurol (2007); 44 (Supl I): S3-S6.
64. SCHUMACHER R.G., BRZEZINSKA R., SCHULZE-FRENKING G., PITZ S. **Sonographic ocular findings in patients with mucopolysaccharidoses I, II and VI.** *Pediatr Radiol* (2008) May; 38 (5):543-50.
65. SCHWATRZ IVD, RIBEIRO MG, MOTA JG, TORALLES MBP, CORREIA P, HOROVITZ D, SANTOS E, MONLLEO IL, FETT-CONTE AC, OLIVEIRA SOBRINHO R, NORATO NDYJ, PAULA AC, KIM AC, DUARTE AR, BOY R, VALADARES E, DE MICHELENA M, MABE P, MARTINHAGO CD, PINA-NETO JM, KOK F, LEINSTNER-SEGAL S, BURIN MG, GIUGLIANI R. **A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II.** *Acta Paediatrica* (2007); 96:63-70.
66. SHAPIRO, E. G., LOCKMAN, L. A. BALTHAZOR, M., KRIVIT W. **Neuropsychological outcomes of several storage diseases with and without bone marrow transplantation.** *J. Inher. Metab. Dis.* (1995) 18413-429
67. SILVA, C. E. R., BRASIL, M. A. A., ANDRÉ, C. **Depressão pós-acidente vascular cerebral: Prevalência, curso, diagnóstico e psicopatologia.** Rio de Janeiro: *J. Bras. Psiquiatria* (2005); 54 (4): 318-326
68. SOLIMAN OII, TIMMERMANS RGM, NEMES A et al. **Cardiac abnormalities in adults with the attenuated form of mucopolysaccharidosis type I.** *J Inherit Metab Dis.* (2007) Oct;30(5):750-7.
69. TAN C.T., SCHAFF H.V., MILLER F.A. JR, EDWARDS W.D, KARNES P.S. **Valvular heart disease in four patients with Maroteaux-Lamy syndrome.** *Circulation* (1992);85:188-95.
70. TAYLOR, C., BRADY, P. O'MEARA, A., MOORE, D. DOWLING, F., FOGARTY, E. **Mobility in Hurler Syndrome.** *J Pediatr Orthop &* (2008) March, Volume 28, Number 2,

71. TOKIC, V., BARISIC, I., HUZZAK, N., PETKOVIC, G., FUMIC, K., PASCHKE, E. **Enzyme replacement therapy in two patients with an advanced severe (Hurler) phenotype of mucopolysaccharidosis I.** Eur J Pediatr (2007) 166:727–732.
72. TOLAR, J., ORCHARD, P.J. **α -L-iduronidase therapy for mucopolysaccharidosis type I.** Biologics: Targets & Therapy (2008):2(4) 743–751
73. TRELHA, C. S; et. al. **Capacidade funcional de idosos restritos ao domicílio do conjunto Ruy Virmond Carnascialli, Londrina/PR.** Semina Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina. (2005) jan./jun, V. 26, n. 1, p. 37-46.
74. UCAR, S. K., OZBARAN, B., DEMIRAL, N., YUNCU, Z., ERERMIS, S., COKER, M **Clinical overview of children with mucopolysaccharidosis type III A and effect of Risperidone treatment on children and their mothers psychological status.** Brain & Development (2010) Feb;32(2):156-61.
75. VALAYANNOPOULOS, V., BODDAERT, N., BARBIER, V., LE MERRER, M., CAILLAUD, C., LONLAY, P. **Cognitive and neuroradiological improvement in three patients with attenuated MPS I treated by laronidase.** Molecular Genetics and Metabolism (2010) May;100(1):20-3.
76. VALSTAR, M. J.,RUIJTER, G. J. G., VAN DIGGELEN O. P., POORTUIS, B. J., WIJBURG, F. A. **Sanfilippo syndrome: A mini-review.** J Inherit Metab Dis (2008) 31:240–252
77. VELLODI A, YOUNG EP, COOPER A et al. **Bone marrow transplantation for mucopolysaccharidosis type I: experience of two British centres.** Arch Dis Child. (1997) Feb;76(2):92-9.
78. VIEIRA, T., SCHWARTZ, I., MUÑOZ, V., PINTO, L., STEINER, C. RIBEIRO, M., BOY, R., FERRAZ, V., PAULA, A., KIM, C., ACOSTA, A., GIUGLIANI, R. **Mucopolysaccharidoses in Brazil: What Happens From Birth to Biochemical Diagnosis?** American Journal of Medical Genetics Part A (2008) 146A:1741–1747
79. 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):872-7.
80. Willard & Spackman. **Terapia ocupacional.** Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2002

81. WRAITH JE, BECK M, LANE R et al. **Enzyme Replacement Therapy in Patients Who Have Mucopolysaccharidosis I and Are Younger Than 5 Years: Results of a Multinational Study of Recombinant Human α -L-Iduronidase (Laronidase).** *Pediatrics* (2007) Jul;120;37-46.
82. WRAITH JE, CLARKE LA, BECK M, KOLODNY EH, PASTORES GM, MUENZER J, RAPOPORT DM, BERGER KI, SWIEDLER SJ, KAKKIS ED, BRAAKMAN T, CHADBOURNE E, WALTON-BOWEN K, COX GF. **Enzyme Replacement Therapy for Mucopolysaccharidosis I: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multinational Study of Recombinant Human α -L-Iduronidase (Laronidase).** *J Pediatr* (2004); 144:581-8
83. WRAITH JE, SCARPA M, BECK M, BODAMER AO, DE MEIRLEIR L, GUFFON N, LUND AM, MALM G, VAND DER PLOEG A, ZEMAN J. **Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy.** *Eur J Pediatr.* (2008);167:267-277.
84. WRAITH J.E. **The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I.** *Expert Opin Pharmacother* (2005);6(3):489-506
85. WRAITH, J.E., BECK, M., LANE, R., PLOEG, A., SHAPIRO, E., XUE, Y., KAKKIS, E. D., GUFFON, N. **Enzyme Replacement Therapy in Patients Who Have Mucopolysaccharidosis I and Are Younger Than 5 Years: Results of a Multinational Study of Recombinant Human L-Iduronidase (Laronidase).** *PEDIATRICS* (2007) July, Volume 120, Number 1,
86. WRAITH, J.E. **Limitations of enzyme replacement therapy: Current and future.** *J Inherit Metab Dis* (2006) 29:442–447
87. WYNN, R. F., WRAITH, J. E., MERCER, J., O'MEARA, A., TYLEE, K., THORNLEY, M., CHURCH, H.J., BIGGER, B.W. **Improved Metabolic Correction in Patients with Lysosomal Storage Disease Treated with Hematopoietic Stem Cell Transplant Compared with Enzyme Replacement Therapy.** *The Journal of Pediatrics.* 2009 Apr;154(4):609-11.
87. ZAREBA G. **Idursulfase in Hunter syndrome treatment.** *Drugs today.* (2007) 43(11):759-767.

10. Artigo em Inglês - Submetido ao Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine**FUNCTIONAL CAPACITY EVALUATION OF PATIENTS WITH
MUCOPOLYSACCHARIDOSIS**

Nicole Ruas Guarany^{a,e}, Ida Vanessa D. Schwartz^{b,c}, Fábio Coelho Guarany^d,
Roberto Giugliani^{a,b,c}

^a Post Graduation Program in Child and Adolescent Health, School of Medicine,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^b Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre,
Brazil.

^c Department of Genetics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto
Alegre, Brazil

^d Physiatry and Rehabilitation Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio
Grande do Sul, Brazil

^e School of Occupational Therapy, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brazil

Corresponding Author:

Ida VANessa D. Schwartz
Medical Genetics Service - Hospital de Clinicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-003 - Porto legre - RS - Brazil
tel: 55 51 33598309
fax: 55 51 3359 8010
email: ida.ez@terra.com.br

ABSTRACT

Introduction: The mucopolysaccharidoses (MPS) are rare genetic disorders caused by a deficiency in lysosomal enzymes that affect the catabolism of glycosaminoglycans and cause their accumulation, resulting in a multisystemic clinical picture. Their clinical manifestations result in limitations to perform daily life tasks.

Objectives: To evaluate functional capacity, joint range of motion (ROM), and the effect of enzyme replacement therapy (ERT) in both variables in patients with MPS followed at the reference center for lysosomal disorders at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

Methods: The present was a prospective, longitudinal study with convenience samples. The Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI) and the Functional Independence Measure (FIM) were used to evaluate functionality, and goniometry was used to evaluate ROM, at three moments (study allocation, and 6 and 12 months after study inclusion). For the analysis, three groups were formed, as follows: Group 1 (patients without ERT); Group 2 (patients on ERT before and after study inclusion), and Group 3 (patients that initiated ERT after study inclusion). **Results:** 21 patients were included: 7 in Group 1 (MPS II: 3, MPS III-B: 2, MPS IV-A: 2); 6 in Group 2 (MPS I: 3; MPS VI: 3), and 8 in Group 3 (MPS I: 3, MPS II: 4, MPS VI: 1). A statistically significant difference was found in the area of self-care of the PEDI for Group 3 ($p=0.50$), and clinical improvement in ROM was seen only in Group 3. Group 2 showed higher scores in all domains evaluated by the FIM. No statistically significant difference was found between the groups for ROM in the three moments evaluated. There was a positive correlation between the area of self-care of the PEDI and wrist flexion ($r=0.718$). **Discussion/Conclusion:** ERT seems to promote maintenance of ROM and functionality. However, it is difficult to evaluate whether or not

this is due to ERT, to the general clinical improvement resulting from the treatment, or the combination of both. The preservation of functionality is an increasing challenge in the treatment of these patients, and maintenance of occupational performance should be defined as an objective to be reached by therapies used.

Keywords: Mucopolysaccharidosis, enzyme replacement therapy, functional capacity, joint range of motion.

1. Introduction

Mucopolysaccharidoses (MPS) are rare genetic disorders caused by the deficient activity of lysosomal enzymes that affect the catabolism of glycosaminoglycans (GAGs). This deficiency promotes the accumulation of GAGs, which results in a multisystemic clinical picture characterized by degrees of variables of somatic and neurological involvement [1, 3, 2, 8, 23, 35, 30].

In general, the clinical manifestations presented by patients with MPS result in limitations to the performance of common tasks, such as showering, dressing, studying, and working. The types of MPS, pattern of inheritance, deficient enzymes, incidence of disorders, and specific treatment are described in Table 1.

There is no curative treatment for MPS. However, there are specific treatments that may correct the enzyme deficiency, delay disease progression, improve systemic abnormalities, and provide a better quality of life. Among these are enzyme replacement therapy (ERT) and Bone Marrow Transplant (BMT) [5, 23, 17, 10, 31, 36, 26]. Moreover, the so-called support treatments, conducted by several professionals in the fields of medicine and rehabilitation, are extremely important to promote the development of these patients [22].

To date, few studies have described the occupational performance of patients with MPS, and none of these studies has evaluated the impact of ERT or BMT on functional capacity [4, 20, 14, 12, 6]. The objective of the present study was to evaluate functional capacity related to the performance of daily life activities, joint range of motion (ROM), and the effect of ERT in both variables, in a group of patients with MPS followed at the reference center for lysosomal disorders at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

2. Methods

The present was a prospective, longitudinal study with a convenience sample; all patients seen at the MPS outpatient clinic of the Medical Genetics Service at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil were invited to participate. According to the inclusion criteria, patients should have a biochemical diagnosis of MPS and be above 6 months of age; as to treatment, patients could or not be on ERT at the beginning of the study but should not have undergone BMT. Data on diagnosis and the severity of the disease (presence or not of neurologic regression) were obtained by means of a medical record revision, according to description by the assistant physician.

In the period of one year, patients underwent three evaluations: at the moment of allocation (Moment 1), and six months (Moment 2) and 12 months (Moment 3) after study inclusion. Patients were analyzed according to the following groups:

- Group 1: Patients without ERT during the study.
- Group 2: Patients on ERT at the time of study inclusion that remained on ERT.
- Group 3: Patients who started ERT after study inclusion.

2.1 Joint Range of Motion (ROM)

Goniometry was used to evaluate the following joints: shoulder, elbow, wrist, hip, knee, and ankle for all possible passive movements. A single ROM measurement was used in each of the three moments, and measurements were taken by a single evaluator [13].

Clinical improvement of ROM was considered by observing the results of Moment 3 minus the results of Moment 1 ($M3 - M1$). **Improvement** of ROM was considered when the variation of the joint angle was equal to or above 10 degrees; **stability** of ROM was considered when there was an increase or decrease smaller than 10 degrees in the joint

angle analyzed; and a **worsening** in ROM was considered when the variation of the angle of movement was inferior to that observed at evaluation at moment 0 [21, 24].

2.2 Functional Capacity

Functional capacity was evaluated by means of two different tools for each age span: the Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI), for ages below 7 years and 11 months, and the Functional Independence Measure (FIM) for ages above 8 years; both are validated for the Brazilian population [15, 21, 29].

The PEDI provides quantitative information on child development, the process of acquisition of skills, and independence in the performance of children's everyday tasks (self-care, mobility, and social function). The FIM protocol evaluates functional capacity for self-care, sphincter control, mobility, communication, and social integration. It evaluates 18 items, and the patient's score ranges from 18 (lowest) to 126 (highest).

All tests were applied by a single, trained evaluator. The scores of both tests were used as clinical criterion for the evaluation of functionality.

2.3 Statistical Analysis

Variables with normal distribution were summarized by means and standard deviation, and the remaining variables by medians and the interquartile interval of 25-75%. The ANOVA test was used on repetitive samples to analyze the means of ROM, and the Friedman's Nonparametric ANOVA was used to analyze functional capacity at three moments of study. Spearman's correlation test was used to analyze the correlation between ROM and functional capacity.

2.4 Ethical Aspects

This study was approved by the Research Ethics Committee of HCPA, Porto Alegre, Brazil. Patients and/or their guardians signed the term of free and clarified consent before their inclusion in the study.

3. Results

3.1 Sample

Twenty-one patients were included in the study (Table 2). Nineteen patients were Brazilian from the states of Rio Grande do Sul (n=15), Paraná (n=1), and São Paulo (n=3). Two patients were from other Latin American countries (Chile and Bolivia).

Among patients at school age (n=16) or with access to school/college (n=4), 12 attended regular schools, and 3 attended special schools.

As to rehabilitation treatments, only 7 reported having been treated at rehabilitation clinics or institutions; physiotherapy, speech therapy and psychotherapy were among treatments undergone.

3.2 Evaluation of Joint Range of Motion (Table 3)

Considering the total sample, no statistically significant difference was found for joint ROM at the different moments of evaluation.

As to clinically significant differences, Group 3 was the only group to show improvement in ROM during the study period; movements benefited were shoulder flexion, knee flexion, and hip extension (Table 3).

3.3 Evaluation of Functional Capacity (Figures 1, 2, and 3)

The PEDI was applied in Group 3 patients, and the FIM in patients in Groups 1 and 2. An increase in scores, with no change in functional categories, was observed in the 2 tests. Only the PEDI demonstrated statistical significance ($p=0.50$); however, this result was observed only in the area of self-care (eating, showering, dressing, grooming). For the Groups evaluated by the FIM, no statistically significant difference was found between the moments of evaluation.

For Group 3, only the area of social function of the PEDI showed an increase in scores during the study. However, patients remained in the category of *expected developmental delay for same age children* in this area. The areas of self-care and mobility remained in the category of *significantly lower developmental delay than expected for same age children* (Figure 1).

During the study, the 2 domains (cognition and mobility) evaluated by the FIM showed higher scores in Groups 1 and 2. However, there was no change in functional category; *the need for assistance in up to 25% of daily activities* was observed at the 3 moments of the study (Figure 2). In the stratification by groups, Group 2 showed higher scores for the two domains (Figure 3).

The correlation between functionality and ROM indicated the existence of a correlation between wrist flexion and the area of self-care of the PEDI protocol ($r=0.718$; $p=0.05$); the other correlations were insignificant.

4. Discussion

In general, the results of the present study indicate that patients with MPS present developmental delay, joint mobility limitations, and low occupational performance when

compared to normal individuals, independent of age span, type of MPS, disease duration, and treatment with ERT.

As to ROM, no statistically significant difference was found between the groups evaluated and the defined period of time. Some studies on ERT for MPS observed an increase in ROM in joints such as shoulder, elbow, wrist, hip, and knee; however, most results indicated an increase lower than 10 degrees, and improvement in daily activities was self-reported by patients but not evaluated by specific tests [18, 26, 19, 33, 16, 20, 33].

The evaluation of ROM helps the observation of difficulties in mobility; however, this technique alone cannot measure performance in daily activities [11]. Clinical improvement in ROM is considered when there is an increase in joint angle from one moment to another, but the impact on functional capacity only takes place when a better function is allowed, in other words, when it helps the performance of daily activities, such as eating, showering, walking, studying, or working [9, 21].

Group 3, treated with ERT after the beginning of the study, was the only group to show an increase in ROM equal to or above 10 degrees. This result may have been influenced by the composition of the group, that is, patients younger than 10 years of age, with an early diagnosis and access to ERT and without chronic symptoms of the disease, despite showing neuropsychomotor developmental delay.

Group 1, without ERT, showed the highest joint ROM; this result may have been influenced by the presence of patients with MPS III-B and MPS IV-A, who due to their clinical characteristics presented little or no joint limitation [25, 7, 23, 34].

On the other hand, the decrease in ROM seemed to be most related to Group 2, which suggests that the effect of ERT on the ROM observed may possibly decrease in time and/or with the progression of the disease.

These results may also be related to the longer time of diagnosis, more severe symptomatology, and older age of these two groups. The following are the joints that seemed to be most affected in all the three groups: elbow, wrist, hip, and knee[27, 28].

The PEDI results suggest that ERT had a positive and statistically significant effect on the area of self-care (Group 3). However, one should not rule out the influence of the developmental period acting in this Group; this period favors an accelerated motor development and the performance of tasks, such as eating, showering, dressing, toileting, as well as social and cognitive activities, such as playing and studying [21].

Moreover, the data indicates that the highest evolution in functional capacity happened after the first 6 months of treatment; after that, functionality was kept relatively stable (Figure 1). However, the maintenance of functionality may be secondary to acquisitions from the environment and the disease being less chronic, as well as the improvement of clinical symptoms.

The FIM protocol identified an increase in score, but there was no change in category; during the entire study, *the need for assistance in up to 25% of daily activities* remained the same.

Group 2 showed higher scores for the domains of mobility and cognition. The total test score indicated that this group remained in the category of *Modified Independence* during the entire study. This indicates that the effect of ERT may have influenced the maintenance of occupational performance for daily activities.

On its turn, Group 1 obtained lower scores for the domains of cognition and mobility and in its total score; as a result, it remained in the category *Modified Dependence (the need for assistance in up to 25% of daily activities)*. This result may be related to the

greater chronicity of the disease, severity of MPS type, ROM commitment, and mental retardation, the latter being much more evident in this group.

ERT seemed to promote maintenance of ROM and functional capacity. One understands that the improvement in functional capacity may also be related to a general clinical improvement, which has been largely described in the literature, to the normal development of the individual, to environment stimuli, and to support treatments.

5. Conclusions

The present results suggest that clinical manifestations, such as joint stiffness and mental retardation, do not decline over time, even when the patient is exposed to ERT.

Moreover, the results herein indicate that the earlier the disease is diagnosed and the earlier ERT is started, the greater the impact on functional capacity will be on the performance of daily activities and joint ROM.

The preservation of mobility is an emerging challenge in the clinical treatment of the mucopolysaccharidoses. Therefore, the promotion of the performance of activities and functional tasks should be defined as an objective to be reached by the rehabilitation therapies used with these patients. The use of specific protocols for MPS is believed to bring further results on the progression of the disease and the occupational performance of these patients, thus producing further data that may demonstrate the specific needs of each MPS type.

Acknowledgements:

The authors would like to thank the teams of the Medical Genetics Service and the Physiatry and Rehabilitation Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil as well as the MPS-Brazil Network for their support and collaboration in this study. The authors would also like to thank CNPq for granting Nicole Ruas Guarany her Master's scholarship. This study was financially in part by FIPE/HCPA, Porto Alegre, Brazil (Project 08-377), and by concessions of CNPq in Brazil through the following protocols: MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT 37/2008, MCT/ CNPq/67/2009 MS-SCTIE-DECIT.

References

- [1] L. M. Albano, S. S. Sugayama, D. R. Bertola, C. E. Andrade, C.Y. Utagawa, F. Puppi, H.B. Nader, L. Toma, J. Coelho, S. Leistner, M. Burin, R. Giugliani, A. K Chong, **Clinical and laboratorial study of 19 cases of mucopolysaccharidoses**. Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo (2000); 55:213-8.
- [2] F. Baehener, C. Schmiedeskamp, F. Krummenauer, E. Miebach, M. Bajbouj, C. Whybra, **Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany**. J Inherit Metab Dis. 2005;28(6):1011-1017.
- [3] J. Banecka-Jakóbkiewicz, A. Wêgrzyn, G. Wêgrzyn, **Substrate deprivation therapy: a new hope for patients suffering from neuronopathic forms of inherited lysosomal storage diseases**. J Appl Genet 48(4), 2007, pp. 383–388.
- [4] M. Beck, J. Muenzer, M. Scarpa, **Evaluation of disease severity in mucopolysaccharidoses**. J. Pediatric Rehab. Medicine: An Interdisciplinary Approach 3 (2010) 39-46
- [5] J. J. Boelens, **Trends in haematopoietic cell transplantation for inborn errors of metabolism**. J Inherit Metab Dis. (2006) Apr-Jun;29(2-3):413-20. Review.
- [6] J. Cox-Brinkman, M. J. C. Smeulders, C. E. M. Hollak, F. A. Wijburg, **Restricted upper extremity range of motion in mucopolysaccharidosis type I: no response to one year of enzyme replacement therapy**. J Inherit Metab Dis (2007) 30:47–50
- [7] A. G. Chaves, K. B Tavares, J. R. Val, C. Matsuyama, P. E. Riskalla, **Síndrome de Morquio: relato de caso e revisão da literatura**. (2003) mar./abr. V.69, n.2, 267-71

- [8] J. C. Coelho, M. Wagner, M.G. Burin, C.R. Vargas, R. Giugliani, **Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism**. European Journal of Pediatrics. (1997) 156, pp.650-654.
- [9] A. Z. Coelho, M. B. Rezende, **Atraso no Desenvolvimento**. In: CAVALCANTI, Alessandra; Galvão, Cláudia. **Terapia Ocupacional: Fundamentação e Prática**. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Koogan. 2007
- [10] R. P. El Dib, G. M. Pastores, **Laronidase for treating mucopolysaccharidosis type I**. Genetics and Molecular Research (2007) 6 (3): 667-674
- [11] C. S. Duarte, I. A. S. Bordin, **Instrumentos de avaliação**. Rev Bras Psiquiatr (2000); 22(Supl II):55-8
- [12] H. M. Dumas, M. A. Fragala, S. M. Haley, A. M. Skrinar, J. E. Wraith, G. F. Cox, **Physical performance testing in mucopolysaccharidosis I: a pilot study**. Pediatric Rehabilitation (2004), Vol. 7, No. 2, 125–131
- [13] R. L. Gajdosik, W. R. Bohannon, **Clinical Measurement of Range of Motion: Review of Goniometry Emphasizing Reliability and Validity**. Physical Therapy (1987) December Volume 67/Number 12.
- [14] S. M. Haley, M.A. F. Pinkham, H. M. Dumas, P. Ni, A. M Skrinar, G. F. Cox, **Physical Testing for Mucopolysaccharidosis Type I**. Developmental Medicine & Child Neurology (2006), 48: 576–581.
- [15] S. M. Haley, W. J. Coster, L. H. Ludlow, J. T. Haltiwanger, P. J. Andriellow. **Pediatric evaluation of disability inventory: development, standardization and administration manual**. Boston: New England Medical Center; 1992:1-300.

- [16] P. Harmatz, D. Ketteridge, R. Giugliani, N. Guffon, E.L. Teles, M.C. Miranda, Z.F. Yu, S.J. Swiedler, J.J. Hopwood, **Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy Syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase**. *Pediatrics*. (2005); Jun:115 (6):e681-e689.
- [17] P. Harmatz, **Entering a new treatment age for mucopolysaccharidosis VI: a search for better markers of disease progression and response to treatment (O início de uma nova era no tratamento da mucopolissacaridose tipo VI: uma busca por melhores marcadores de evolução da doença e resposta ao tratamento)**. *Jornal de Pediatria* (2008); 84 (2): 103-106.1
- [18] P. Harmatz, C.B. Whitley, L. Waber, R. Pais, R. Steiner, B. Plecko, P. Kaplan, J. Simon, E. Butensky, J.J. Hopwood, **Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy Syndrome)**. *J Pediatr* (2004);144 (5), 574-580.
- [19] E. D. Kakkis, E. Schuchman, X. He, Q. Wan, S. Kania, S. Wiemelt, C. W. Hasson, T. O'Malley, M. A. Weil, G. A. Aguirre, D. E. Brown, M. E. Haskins, **Enzyme replacement therapy in feline mucopolysaccharidosis I**. *Mol Genet Metab* (2001);72:199-208
- [20] T. Kato, Z. Kato, I. Kuratsubo, T. Ota, T. Orii, N. Kondo, Y. Suzuki, **Evaluation of ADL in patients with Hunter disease using FIM score**. *Brain & Development* 29 (2007) 298–305
- [21] M. C Mancini, M. A. F. Mello, **Métodos e técnicas de avaliação nas áreas de desempenho ocupacional**. In: CAVALCANTI, Alessandra; Galvão, Cláudia. **Terapia Ocupacional: Fundamentação e Prática**. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Koogan , 2007.
- [22] J. Muenzer, M. Beck, C. M. Eng, M.L. Escolar, R. Giugliani, N.H. Guffon, P. Harmatz, W. Kamin, C. Kampmann, S. T. Koseoglu, B. Link, R. A. Martin, D. W. Molter, M. V. Muñoz-Rojas,

J. W. Ogilvie, R. Parini, U. Ramaswami, M. Scarpa, I. V. Schwartz, R. E. Wood, E. Wraith, **Multidisciplinary management of Hunter syndrome**. *Pediatrics*. (2009) Dec;124(6):e1228-39.

[23] E.F. Neufeld, J. Muenzer, **The Mucopolysaccharidoses**. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases*, New York (2001), pp. 3.421-3452

[24] C. C. Norkin, D. J. Withe, **Medida do Movimento Articular: Manual de Goniometria**. 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997.

[25] F. S. Obando, I. Z. Montoya, **Aspectos clínicos y manejo integral del síndrome de Morquio**. *Universitas Medica* (2007) Vol. 48 N° 2

[26] T. Okuyama, A. Tanaka, Y. Suzuki, H. Ida, T. Tanaka, G. F. Cox, Y. Eto, T. Orii, **Japan Elaprase_Treatment (JET) study: Idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II)**. *Molecular Genetics and Metabolism* 99 (2010) 18–25.

[27] G. M. Pastores, P. Arn, M. Beck, J. T. Clarke, N. Guffon, P. Kaplan, J. Muenzer, D. Y. Norato, E. Shapiro, J. Thomas, D. Viskochil, J. E. Wraith, **The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I**. *Mol Genet Metab*. (2007) May;91(1): 37-47.

[28] L. L. C. Pinto, I. V. D. Schwartz, A.C. Puga, T. A. Vieira, M. V. Muñoz, R. Giugliani, Grupo De Estudos Sobre MPS II. **Prospective study of 11 Brazilian patients with mucopolysaccharidosis II**. *J Pediatr (Rio J)* (2006);82:273-8.

[29] M. Riberto, M.H. Miyazaki, S. S. H. Jucá, H. Sakamoto, P.P. Pinto, L. R. Battistella, **Validação da versão brasileira da Medida de Independência Funcional/Validation of the**

Brazilian version of the Functional Independence Measure. Revista ACTA Fisiatrica (2004) (2) 72-76.

[30] I. V. D. Schwatz, M. G. Ribeiro, J. G. Mota, M. B. P. Toralles, P. Correia, D. Horovitz, E. Santos, I. L. Monlleo, A. C. Fett-Conte, R. Oliveira Sobrinho, D. Y. Norato, A. C. Paula, A C. Kim, A. R. Duarte, R. Boy, E. Valadares, M. De Michelena, P. Mabe, C. D. Martinhago, J. M. Pina-Neto, F. Kok, S. Leinstner-Segal, M. G. Burin, R. Giugliani, **A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II.** Acta Paediatrica (2007); 96:63-70.

[31] E. G. Shapiro, L. A. Lockman, M. Balthazor, W. Krivit, **Neuropsychological outcomes of several storage diseases with and without bone marrow transplantation.** J. Inher. Metab. Dis. 18 (1995) 413-429

[32] C. Taylor, P. Brady, A. O'meara, D. Moore, F. Dowling, E. Fogarty, **Mobility in Hurler Syndrome.** J Pediatr Orthop. (2008) March Volume 28, Number 2, 163-168.

[33] V. Tokic, I. Barisic, N. Huzjak, G. Petkovic, K. Fumic, E. Paschke, **Enzyme replacement therapy in two patients with an advanced severe (Hurler) phenotype of mucopolysaccharidosis I.** Eur J Pediatr (2007) 166:727–732.

[34] M. J. Valstar, G. J. G. Ruijter, O.P. Van Diggelen, B. J. Poortuis, F. A. Wijburg, **Sanfilippo syndrome: A mini-review.** J Inherit Metab Dis (2008) 31:240–252

[35] S. Vijay, J. E. Wraith, **Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype Of Mucopolysaccharidosis Type I.** Acta Paediatr. (2005) Jul;94(7):872-7.

[36] J. E. Wraith, M. Beck, R. Lane, A. Van der Ploeg, E. Shapiro, Y. Xue, E. D. Kakkis, N. Guffon, **Enzyme Replacement Therapy in Patients Who Have Mucopolysaccharidosis I and**

Are Younger Than 5 Years: Results of a Multinational Study of Recombinant Human α -L-Iduronidase (Laronidase). *Pediatrics* (2007) Jul;120;37-46.

Disorder	Eponyms	Deficient Enzyme	Incidence (NB)	Pattern of Inheritance	Magnitude of Symptomatology	Specific Treatment
MPS I	Scheie Hurler-Scheie Hurler	α -L-iduronidase	1:100,000 (Meikle et al. 1999)	AR	Attenuated Intermediate Severe	ERT BMT
MPS II	Hunter	Iduronate-2-sulfatase	1:162,000 (Meikle et al. 1999)	X-Linked	Attenuated Severe	ERT BMT
MPS III-A	Sanfilippo A	Heparan-N-sulfatase	1:128,000 (Meikle et al. 1999)	AR	Attenuated Severe	Unavailable
MPS III-B	Sanfilippo B	α -N-acetylglucosaminidase	1:135,000 (Meikle et al. 1999)	AR	Attenuated Severe	Unavailable
MPS III-C	Sanfilippo C	Acetyl-CoA: α -glucosaminide acetyltransferase	1:1,407,000 (Meikle et al. 1999)	AR	Attenuated Severe	Unavailable
MPS III-D	Sanfilippo D	N-acetylglucosamine-6-sulfatase	1:1,056,000 (Meikle et al. 1999)	AR	Attenuated Severe	Unavailable
MPS IV-A	Morquio A	N-acetylgalactosamine-6-sulfatase	1:201,000 (Meikle et al. 1999)	AR	Attenuated Severe	Unavailable
MPS IV-B	Morquio B	β -galactosidase	1:715,000 (Meikle et al. 1999)	AR	Attenuated Severe	Unavailable
MPS VI	Maroteaux-Lamy	Arylsulfatase B	1:248,000 (Meikle et al. 1999)	AR	Attenuated Severe	ERT
MPS VII	Sly	β -glucuronidase	1:2,111,000 (Meikle et al. 1999)	AR	Attenuated Severe	Unavailable
MPS IX	Natowicz	Hyaluronidase	1 case (Meikle et al. 1999)	AR	Mild	Unavailable

MPS: Mucopolysaccharidosis; ERT: Enzyme replacement therapy; BMT: Bone Marrow Transplant; AR: Autosomal Recessive NB: Newborn

Table 2 - Characteristics of sample included in the study (n=21)

	Group 1 (n=7)	Group 2 (n=6)	Group 3 (n=8)
MPS Types	MPS II: 3 (Severe) MPS III-B: 2 MPS IV-A: 2	MPS I: 3 (Scheie) MPS VI: 3	MPS I: 3 (Hurler) MPS II: 4 (1 Severe; 3 Attenuated) MPS VI: 1
Sex (M/F)	5/2	2/4	6/2
Age (years)			
- median	13	18.5	2
- 25-75% interquartile range	9 -14.5	11.5-21.7	1.5-5
- Variance Range	7-19	7- 25	1-10
ERT	-		
- n		6/6	8/8
- time on ERT (months)			
- <i>median</i>		25	11
- <i>25-75% interquartile range</i>		24-24	11-11

MPS: Mucopolysaccharidosis; ERT: Enzyme Replacement Therapy; M: Male; F: Female; N: Number of Patients;

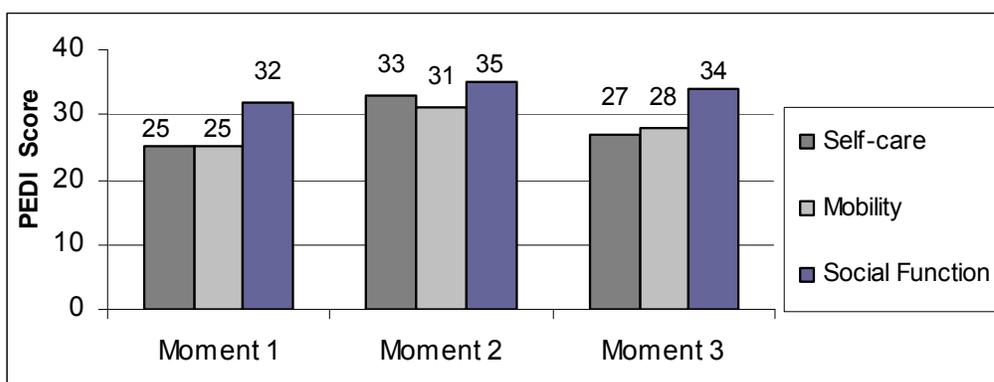
Table 3 – Means of Joint Range of Motion found in the present study

Joint Movement	Group 1 (n=7)				Group 2 (n=6)				Group 3 (n=8)			
	M1	M2	M3	Delta	M1	M2	M3	Delta	M1	M2	M3	Delta
Shoulder Flexion (0-180°)	128	130	129	1	131	129	134	3	125	127	137	12**
Shoulder Extension (0-180°)	57	65	66	9	63	65	66	3	63	63	62	-1
Shoulder Abduction (0-180°)	104	111	108	4	107	111	107	0	109	109	103	-6
Shoulder Internal Rotation (0-90°)	63	65	66	3	61	53	49	-12*	61	66	62	1
Shoulder External Rotation (0-90°)	71	71	73	2	66	64	56	10**	68	76	71	3
Elbow Flexion (0-160°)	129	134	133	4	132	130	128	-4	134	131	132	-2
Elbow Extension (0-10°)	13	10	19	-5	3	5	6	3	3	6	7	4
Wrist Flexion (0-80°)	59	68	63	4	63	61	64	1	64	59	59	-5
Wrist Extension (0-70°)	49	54	51	-3	34	30	33	-1	42	66	43	1
Hip Flexion (0-125°)	132	130	129	-3	125	123	123	-2	130	131	140	10**
Hip Extension (0-45°)	4	5	13	9	4	9	5	1	2	7	12	10**
Hip Abduction (0-45°)	37	37	38	1	43	43	39	4	41	49	48	7
Hip Adduction (0-30°)	26	28	27	1	29	32	25	4	28	32	29	1
Hip Internal Rotation (0-60°)	50	51	47	-3	51	42	35	-16*	51	52	48	-3
Hip External Rotation (0-70°)	46	44	48	2	50	42	34	-16*	51	52	48	-3
Knee Flexion (0-130°)	121	120	117	-4	120	111	112	-8	119	124	124	6
Knee Extension (0-10°)	6	3	8	2	7	11	10	-3	7	7	9	2
Ankle Dorsiflexion (0-30°)	21	15	11	-10*	14	10	11	-3	11	19	14	3
Ankle Plantar Flexion (0-50°)	47	46	47	1	41	58	48	7	50	49	55	5

Delta: mean difference between moments 3 and 1; M 1: Moment 1; M 2: Moment 2; M 3: Moment 3; *: Worsening of ROM; **: Improvement of ROM; No *:

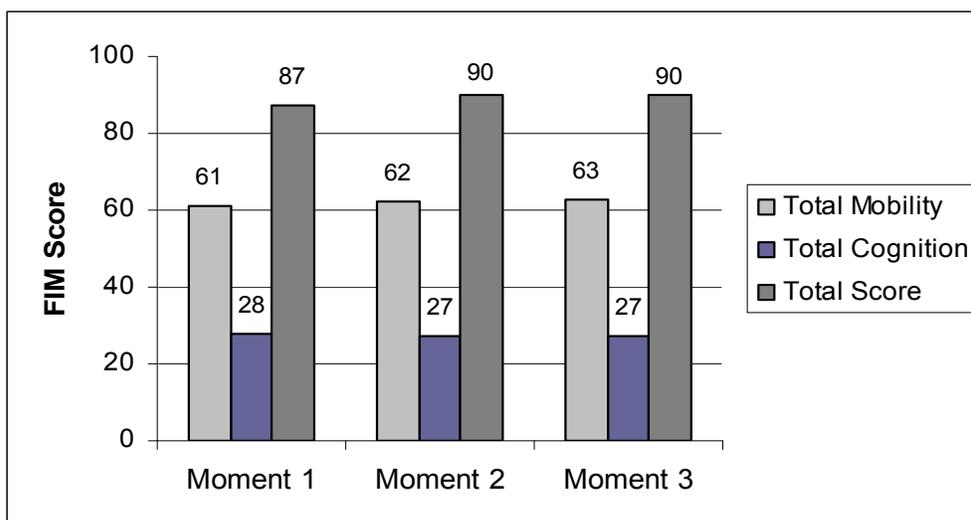
Stability in ROM

FIGURES



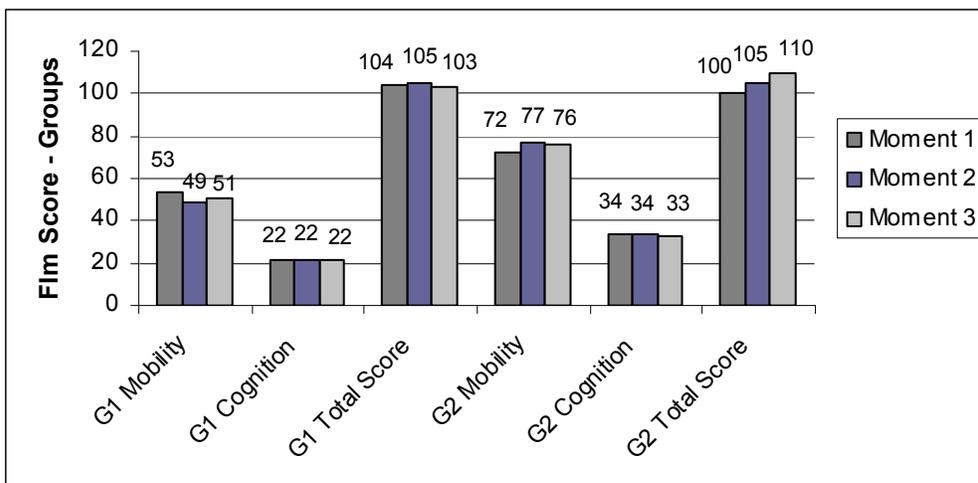
< 30 points: Developmental delay or performance significantly below normal
 30 to 70 points: Developmental delay considered within normal patterns
 50 points: Mean score expected for age span
 >70 points: Development or performance significantly above normal

Figure 1: Mean scores found in the evaluation of functional capacity by the PEDI Protocol - Group 3 (n=8)



18 points: Complete Dependence (total assistance)
 19-60 points: Modified Dependence (assistance in up to 50% of tasks)
 61-103 points: Modified Dependence (assistance in up to 25% of tasks)
 104-126 points: Complete or Modified Independence
 Sub-scores: Mobility (13-91) Cognition (5-35)

Figure 2: Mean scores found in the evaluation of functional capacity by the FIM Protocol - Groups 1 (n=7) and 2 (n=6)



18 points: Complete Dependence (total assistance)
 19-60 points: Modified Dependence (assistance in up to 50% of tasks)
 61-103 points: Modified Dependence (assistance in up to 25% of tasks)
 104-126 points: Complete or Modified Independence
 Sub-scores: Mobility (13-91) Cognition (5-35)

Figure 3: Mean scores found in the evaluation of functional capacity by the FIM Protocol – stratified by groups – Groups 1 (n=7) and 2 (n=6)

11. Artigo em Português**AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL DE PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE**

Nicole Ruas Guarany¹, Ida Vanessa D. Schwartz^{2,3}, Fábio Coelho Guarany⁴, Roberto Giugliani^{1,2,3}.

¹ Programa de Pós Graduação em Saúde da criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

² Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

³ Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

⁴ Serviço de Fisiatria e Reabilitação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

Autor Correspondente:

RESUMO

Introdução: As mucopolissacaridoses (MPS) são doenças genéticas raras causadas pela atividade deficiente de enzimas lisossômicas que afetam o catabolismo de glicosaminoglicanos e promovem seu acúmulo no organismo, resultando em um quadro clínico multisistêmico. Suas manifestações clínicas geram limitações nas tarefas cotidianas.

Objetivos: Avaliar a capacidade funcional, a amplitude de movimento articular (ADM), e o efeito da Terapia de Reposição Enzimática (TRE) em ambas as variáveis, em pacientes com MPS acompanhados pelo centro de referência em doenças lisossômicas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil. **Métodos:** Estudo prospectivo, longitudinal, com amostragem por conveniência. Utilizou-se o Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI) e Medida de Independência Funcional (MIF) para avaliar funcionalidade, e goniometria para avaliar ADM, em três momentos (alocação no estudo, 6 meses e 12 meses após inclusão). Para fins de análise, três grupos foram constituídos: Grupo 1 (pacientes sem TRE); Grupo 2 (pacientes em TRE antes e após inclusão no estudo); e Grupo 3 (pacientes que iniciaram TRE após inclusão no estudo). **Resultados:** Vinte e um pacientes foram incluídos: 7 do Grupo 1 (MPS II:3, MPS III-B:2, MPS IV-A:2); 6 do Grupo 2 (MPS I:3; MPS VI:3) e 8 do Grupo 3 (MPS I:3, MPS II:4, MPS VI:1). Encontrou-se diferença estatisticamente significativa na área de autocuidado do PEDI para o Grupo 3 ($p=0,50$), sendo a melhora clínica na ADM observada somente para este grupo (momento 3 - momento 1). O Grupo 2 apresentou melhores escores em todos os domínios avaliados pelo MIF. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para ADM nos três momentos avaliados. Houve correlação positiva entre a área de autocuidado do PEDI e flexão de punho ($r=,718$). **Discussão/Conclusão:** A TRE parece promover a manutenção da ADM e da funcionalidade. No entanto, é difícil avaliar se isso decorre da TRE, da melhora clínica geral proporcionada pelo tratamento, ou da combinação destes fatores. A preservação da funcionalidade é um desafio emergente no tratamento destes pacientes e manutenção do desempenho ocupacional deve ser definida como objetivo a ser alcançado pelas terapêuticas empregadas.

Palavras-chave: Mucopolissacaridose, Terapia de Reposição Enzimática, Capacidade Funcional, e Amplitude de Movimento Articular.

Introdução

As mucopolissacaridoses (MPS) são doenças genéticas raras causadas pela atividade deficiente de enzimas lisossômicas que afetam o catabolismo de glicosaminoglicanos (GAGs). Esta deficiência promove o acúmulo de GAGs no organismo, resultando em um quadro clínico multisistêmico caracterizado por graus variáveis de envolvimento somático e neurológico (Albano, 2006; Banecka, 2007; Neufeld and Muenzer, 2001; Baehner, 2005; Vijay and Wraith, 2005; Schwartz et al., 2007).

De maneira geral, as manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes com MPS geram limitações no desempenho de tarefas comuns como tomar banho, vestir-se, estudar e trabalhar. Os tipos de MPS, padrão de herança, enzimas deficientes, incidência das doenças e tratamento específico são descritos na Tabela 1.

As MPS não possuem tratamento curativo. Entretanto, existem tratamentos específicos que podem corrigir a deficiência enzimática, retardar a progressão da doença, melhorar anormalidades sistêmicas e proporcionar melhor qualidade de vida. Entre eles estão a Terapia de Reposição Enzimática (TRE) e o Transplante de Medula Óssea (TMO) (BOELEN, 2007; Neufeld and Muenzer, 2001; Dib e Pastores, 2007; Shapiro, 2005; Wraith, 2007; Okuyama, 2010). Além disso, os chamados tratamentos de suporte, realizados por diversos profissionais da área médica e reabilitação, são de suma importância na promoção do desenvolvimento do paciente.

Até o momento, poucos estudos descreveram o desempenho ocupacional dos pacientes com MPS (Kato, 2007; Halley, 2006; Dumas 2004; Cox-Brinkman, 2006), sendo que nenhum deles avaliou o impacto da TRE ou do TMO na capacidade funcional. O objetivo deste estudo foi avaliar a capacidade funcional relacionada à realização das atividades de vida diária, a amplitude de movimento articular (ADM), e o efeito da TRE em

ambas as variáveis, em um grupo de pacientes com MPS acompanhados em um centro de referência em doenças lisossômicas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil.

Métodos

Este foi um estudo prospectivo, longitudinal, com amostragem por conveniência, onde foram convidados a participar todos os pacientes atendidos no Ambulatório de MPS do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil. De acordo com os critérios de inclusão, os pacientes deveriam possuir diagnóstico bioquímico de MPS e idade superior a 6 meses; em relação ao tratamento, os pacientes poderiam estar ou não em TRE no início do estudo, mas não deveriam ter sido submetidos a TMO. Os dados de diagnóstico e a gravidade da doença (presença ou não de regressão neurológica) foram obtidos por meio de revisão de prontuário clínico, conforme descrição do médico assistente.

No período de um ano, os pacientes foram submetidos a três avaliações: no momento de alocação (Momento 1), seis meses (Momento 2) e 12 meses (Momento 3) após a inclusão no estudo. Os pacientes foram analisados conforme os grupos abaixo relacionados:

- Grupo 1: pacientes sem TRE durante o estudo.
- Grupo 2: pacientes que estavam em TRE quando incluídos no estudo e assim permaneceram.
- Grupo 3: pacientes que iniciaram TRE após inclusão no estudo.

Amplitude de Movimento Articular (ADM)

Utilizou-se a goniometria para avaliar as articulações de ombro, cotovelo, punho, quadril, joelho e tornozelo para todos os movimentos possíveis de forma passiva. Uma

única medida de ADM foi realizada em cada um dos três momentos, sendo realizadas pelo mesmo avaliador.

A melhora clínica da ADM foi considerada observando os resultados do Momento 3 menos os resultados do Momento 1 (M3-M1). Considerou-se **melhora** da ADM quando a variação do ângulo articular fosse igual ou superior a 10°; a **estabilidade** na ADM foi considerada quando houvesse aumento ou redução do ângulo articular analisado inferior a 10°; e considerou-se **piora** na ADM quando a variação do ângulo de movimento encontrado fosse menor do que observado na avaliação do momento 0.

Capacidade Funcional

A capacidade funcional foi avaliada por meio de dois instrumentos diferenciados para cada faixa etária: Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI), para menores de 7 anos e 11 meses; e Medida de Independência Funcional (MIF) para maiores de 8 anos, ambos validados para população brasileira (MANCINI, 2007; RIBERTO et al, 2004).

O teste PEDI fornece informações quantitativas sobre o desenvolvimento infantil e o processo de aquisição de habilidades e independência para o desempenho de tarefas da rotina diária da criança (autocuidado, mobilidade e função social). O protocolo MIF avalia a capacidade funcional para o auto-cuidado, controle esfinteriano, mobilidade, comunicação e integração social. São avaliados 18 itens, onde a pontuação vai de 18 pontos, o número mínimo, e 126 o número máximo.

Todos os testes foram aplicados pelo mesmo avaliador com treinamento específico. Os escores disponibilizados por ambos os testes foram utilizados como critério clínico para avaliação da funcionalidade.

Análise estatística

As variáveis com distribuição normal foram sumarizadas por média e desvio padrão, e as demais foram por medianas e intervalo interquartil de 25-75%. Foi realizado o Teste ANOVA para amostras repetidas para analisar as médias de ADM e o Teste não-paramétrico de Friedman para ANOVA para analisar a capacidade funcional nos três momentos do estudo. O Teste de Correlação de Spearman foi utilizado para analisar a correlação entre a ADM e capacidade funcional.

Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. Os pacientes e/ou responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes da sua inclusão no mesmo.

Resultados

Amostra

Vinte e um pacientes foram incluídos no estudo (Tabela 2). Dezenove pacientes eram brasileiros, sendo originários do Rio Grande do Sul (n=15), Paraná (n=1) e São Paulo (n=3). Dois pacientes eram de outros países da América Latina (Chile e Bolívia).

Entre os pacientes que estavam em idade escolar (n=16) ou que tinham acesso à escola/faculdade (n=4), doze freqüentavam escola regular e três escola especial.

Em relação à realização de tratamentos de reabilitação, somente 7 relataram freqüentar clínica ou instituição de reabilitação; entre os tratamentos realizados estão fisioterapia, fonoaudiologia e psicologia.

Avaliação de Amplitude de Movimento Articular (Tabela 3)

Considerando a amostra total, não foi encontrada diferença estatística para ADM das articulações entre os diferentes momentos de avaliação.

Em relação às diferenças clinicamente significativas, o Grupo 3 foi o único que apresentou melhora na ADM durante o período do estudo; os movimentos beneficiados foram flexão de ombro, flexão de joelho e extensão de quadril (Tabela 3).

Avaliação da Capacidade Funcional (Figuras 1, 2 e 3)

O PEDI foi aplicado nos pacientes do Grupo 3, e o MIF nos pacientes dos Grupos 1 e 2. Observou-se aumento dos escores, sem modificação nas categorias funcionais, para os dois testes. Apenas o PEDI demonstrou significância estatística ($p= 0.50$), no entanto, este resultado foi observado somente para a área de autocuidado (alimentação, banho, vestuário e higiene pessoal). Para os Grupos avaliados pelo MIF, não houve diferença estatística entre os momentos de avaliação.

Para o Grupo 3 apenas a área de função social do PEDI apresentou aumento nos escores ao longo do estudo. No entanto, os pacientes mantiveram-se na categoria de *atraso de desenvolvimento esperado para crianças de mesma faixa etária* nesta área. As áreas de autocuidado e mobilidade mantiveram-se na categoria de *atraso de desenvolvimento significativamente inferior ao esperado por crianças de mesma faixa etária* (Figura 1).

Para os Grupos 1 e 2 avaliados pela MIF os dois domínios do teste (cognição e mobilidade) apresentaram escores maiores ao longo do estudo. No entanto, não houve mudança de categoria funcional; nos três momentos do estudo observou-se *necessidade de auxílio em até 25% das atividades cotidianas* (Figura 2). Na estratificação por grupos, o Grupo 2 apresentou maiores pontuações para os dois domínios (Figura 3).

A correlação entre funcionalidade e ADM indicou a existência de correlação entre flexão de punho e a área de autocuidado do protocolo PEDI ($r=0,718$; $p= 0,05$); as outras correlações não foram significativas.

Discussão

De maneira geral, os nossos resultados indicam que os pacientes com MPS apresentam atraso de desenvolvimento, restrições na mobilidade articular e baixo desempenho ocupacional quando comparados com outros indivíduos normais independente da faixa etária, tipo de MPS, tempo de doença e tratamento com TRE.

Em relação à ADM, não houve diferença significativa entre os grupos avaliados e o período de tempo definido. Alguns estudos sobre TRE para MPS observaram aumento da ADM em articulações como ombro, cotovelo, punho, quadril e joelho; no entanto, a maior parte dos resultados indicou um aumento inferior a 10° e a melhora em atividades do cotidiano foi auto-relatada pelos pacientes, mas não avaliada através de testes específicos (Okuyama, 2009; Kakkis, 2001; Taylor, 2008; Harmatz, 2005; Kato, 2007; Visnja Tokic, 2007).

A avaliação da ADM auxilia na observação de dificuldades na mobilidade, no entanto, somente esta técnica não consegue medir o desempenho nas atividades diárias (Duarte, 2000). A melhora clínica na ADM é considerada quando há aumento no ângulo articular de um momento para outro, mas o impacto na capacidade funcional só ocorre quando permite uma melhor função, ou seja, quando facilita a realização das atividades cotidianas como alimentar-se, tomar banho, locomover-se sozinho, ir à escola ou trabalhar (Mancini, 2007).

O Grupo 3, tratado com TRE após o início do estudo, foi o único que apresentou aumento na ADM igual ou superior a 10°. Este resultado pode ter sido influenciado pela composição do grupo: pacientes menores de 10 anos, com diagnóstico e acesso ao tratamento com TRE precocemente, sem sintomas crônicos da doença, apesar de apresentarem atraso de desenvolvimento neuropsicomotor.

O Grupo 1, sem tratamento por TRE, foi o que apresentou maior estabilidade na ADM das articulações, este resultado pode ter sido influenciado pela presença de pacientes com MPS III-B e MPS IV-A que, por suas características clínicas apresentam pouca ou nenhuma limitação articular (Obando, 2007; Chaves, 2003; Neufeld and Muenzer, 200; Valstar et al, 2008).

Já o prejuízo na ADM pareceu estar mais relacionado ao Grupo 2, o que sugere que o efeito da TRE sobre a ADM observado, possivelmente, possa diminuir com a passagem do tempo e/ou com a progressão da doença.

Estes resultados também podem estar relacionados ao maior tempo de diagnóstico, sintomatologia mais grave e maior idade destes dois grupos. As articulações que parecem ser mais afetadas para todos os três grupos são as articulações de cotovelo, punho, quadril e joelho.

Os resultados do PEDI sugerem que a TRE teve efeito positivo e estatisticamente significativo sobre a área de autocuidado (Grupo 3). No entanto, não se pode descartar a influência do período de desenvolvimento atuante neste Grupo, período este que favorece o desenvolvimento motor acelerado e a execução de tarefas como alimentar-se sozinho, tomar banho e vestir-se, ir ao banheiro, além das atividades sociais e cognitivas como brincar e freqüentar a escola (Mancini, 2002).

Além disto, os dados indicam que a maior evolução na capacidade funcional ocorreu após os 6 primeiros meses de tratamento, após este momento, a funcionalidade manteve-se relativamente estável (Figura 1). Entretanto, a manutenção da funcionalidade pode ser secundária às aquisições provenientes do ambiente e da menor cronicidade da doença, assim como da melhora de sintomas clínicos.

O protocolo MIF identificou aumento na pontuação, mas não houve mudança de categoria, permanecendo a *necessidade de auxílio em até 25% das atividades cotidianas* durante todo o estudo.

O Grupo 2 apresentou maiores escores para os domínios de mobilidade e cognição. A pontuação total do teste indicou que este grupo manteve-se na categoria de *Independência Modificada* durante todo o estudo. Isto indica que o efeito da TRE pode ter influenciado a manutenção do desempenho ocupacional para as atividades do dia-a-dia.

Já o Grupo 1, obteve pontuações baixas para os domínios de cognição e mobilidade e na pontuação Total do instrumento, mantendo-se na categoria de *Dependência Modificada (necessidade de assistência em até 25% das atividades cotidianas)*. Este resultado pode estar relacionado a maior cronicidade da doença, gravidade do tipo de MPS, comprometimento de ADM e retardo mental, bem mais evidente neste grupo.

O tratamento com TRE parece promover a manutenção da ADM e da capacidade funcional. Entende-se que a melhora na capacidade funcional também possa estar relacionada a uma melhora clínica geral, já bem descrita na literatura, ao desenvolvimento normal do indivíduo, aos estímulos proporcionados pelo ambiente e aos tratamentos de suporte fornecidos.

Conclusões

Os resultados sugerem que manifestações clínicas como rigidez articular e retardo mental, não retrocedem com o passar do tempo, mesmo quando o paciente é exposto ao tratamento com TRE.

Os resultados ainda indicam que quanto mais precocemente se diagnosticar a doença e se iniciar o tratamento com TRE, maior será o impacto na capacidade funcional para realização das atividades cotidianas e na ADM articular.

A preservação da mobilidade é um desafio emergente no tratamento clínico das MPS. Portanto, a promoção do desempenho de atividades e tarefas funcionais devem ser definidas como objetivo a ser alcançado pelas terapêuticas reabilitadoras empregadas nestes pacientes. Acredita-se que a utilização de protocolos específicos para MPS possam trazer mais resultados sobre a evolução da doença e do desempenho ocupacional destes pacientes, produzindo, assim, dados mais amplos que possam demonstrar as necessidades específicas de cada tipo de MPS.

Agradecimentos:

Os autores agradecem às equipes do Serviço de Genética Médica e ao Serviço de Fisiatria e Reabilitação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e à Rede MPS Brasil pelo apoio e colaboração neste estudo. Agradecemos ao CNPq pela bolsa de mestrado da aluna Nicole Ruas Guarany. Este estudo foi parcialmente financiado pelo FIPE/HCPA, Porto Alegre, Brasil (Projeto 08-377) e por concessões do CNPq, no Brasil, pelos seguintes protocolos: MCT / CNPq / MS-SCTIE-DECIT 37/2008, MCT / CNPq / 67/2009 MS-SCTIE-DECIT.

Referências

1. ALBANO L. M., SUGAYAMA, S. S., BERTOLA, D. R., ANDRADE, C. E., UTAGAWA, C. Y., PUPPI, F., NADER, H. B., TOMA, L., COELHO, J., LEISTNER, S., BURIN, M., GIUGLIANI, R., CHONG, A. K. **Clinical and laboratorial study of 19 cases of mucopolysaccharidoses.** Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo (2000); 55:213-8.
2. BAEHNER F., SCHMIEDESKAMP C., KRUMMENAUER, F., MIEBACH, E., BAJBOUJ, M., WHYBRA, C. **Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany.** J Inherit Metab Dis. (2005); 28(6):1011-1017.
3. BANECKA-JAKÓBKIEWICZ, J., WÊGRZYN, A., WÊGRZYN, G. **Substrate deprivation therapy: a new hope for patients suffering from neuronopathic forms of inherited lysosomal storage diseases.** J Appl Genet (2007) 48(4), , pp. 383–388.
4. BECK, M., MUENZER, J. SCARPA, M. **Evaluation of disease severity in mucopolysaccharidoses.** J. Pediatric Rehab. Medicine: An Interdisciplinary Approach 3 (2010) 39-46
5. BOELENS JJ. **Trends in haematopoietic cell transplantation for inborn errors of metabolism.** J Inherit Metab Dis. (2006) Apr-Jun;29(2-3):413-20. Review.
6. COX-BRINKMAN, J., SMEULDERS, M. J.C., HOLLAK, C. E. M., WIJBURG, F. A. **Restricted upper extremity range of motion in mucopolysaccharidosis type I: no response to one year of enzyme replacement therapy.** J Inherit Metab Dis (2007) 30:47–50
7. CHAVES, A. G., TAVARES, K. B., VAL, J. R., MATSUYAMA, C., RISKALLA, P. E. **Síndrome de Morquio: relato de caso e revisão da literatura.** (2003) mar./abr. V.69, n.2, 267-71

8. COELHO, J. C, WAGNER, M., BURIN, M.G., VARGAS, C.R., GIUGLIANI, R. **Selective screening of 10.000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism.** European Journal of Pediatric (1997), 156, pp.650-654.
9. COELHO, Z. A.; REZENDE, M. B.; **Atraso no Desenvolvimento.** In: CAVALCANTI, Alessandra; Galvão, Cláudia. **Terapia Ocupacional: Fundamentação e Prática.** Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Koogan, 2007
10. DUARTE, C. S., BORDIN I. A. S. **Instrumentos de avaliação.** Rev Bras Psiquiatr (2000); 22(Supl II):55-8
11. DUMAS, H. M., FRAGALA, M. A., HALEY, S. M., SKRINAR, A. M., WRAITH, J. E., COX, G. F. **Physical performance testing in mucopolysaccharidosis I: a pilot study.** Pediatric Rehabilitation, (2004), Vol. 7, No. 2, 125–131
12. EL DIB, R.P., PASTORES, G.M. **Laronidade for treating mucopolysaccharidosis type I.** Genetics and Molecular Research (2007) (6) 3: 667-674
13. GAJDOSIK, L. R., BOHANNON, R. W. **Clinical Measurement of Range of Motion: Review of Goniometry Emphasizing Reliability and Validity.** Physical Therapy (1987) December Volume 67/Number 12.
14. HALEY, S. M.; PINKHAM, M.A. F.; DUMAS, H. M.; NI, P; SKRINAR, A. M.; COX, G. F. **Physical Testing for Mucopolysaccharidosis Type I.** Developmental Medicine & Child Neurology (2006), 48: 576–581.
31. HALEY, S. M.; COSTER, W. J.; LUDLOW, L.H.; HALTIWANGER, J. T.; ANDRELOW, P. J. **Pediatric evaluation of disability inventory: development, standardization and administration manual.** Boston: New England Medical Center; 1992:1-300.
15. HARMATZ P, KETTERIDGE D, GIUGLIANI R, GUFFON N, TELES EL, MIRANDA MC, ET AL. **Direct comparasion of measures of endurance, mobility, and joint function during**

enzyme-replacement therapy of Mucopolisaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy Syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. Pediatrics. (2005); Jun:115 (6):e681-e689.

16. HARMATZ P. **Entering a new treatment age for mucopolysaccharidosis VI disease: a search for better markers of disease progression and response to treatment - O início de uma nova era no tratamento da mucopolissacaridose tipo VI: uma busca por melhores marcadores de evolução da doença e resposta ao tratamento.** Jornal de Pediatria (2008); 84 (2): 103-106.1

17. HARMATZ, WHITLEY, WABER, PAIS, STEINER, PLECKO ET AL. **Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy Syndrome).** J Pediatr (2004);144 (5), 574-580.

18. KAKKIS ED, SCHUCHMAN E, HE X, WAN Q, KANIA S, WIEMELT S, HASSON CW, O'MALLEY T, WEIL MA, AGUIRRE GA, BROWN DE, HASKINS ME. **Enzyme replacement therapy in feline mucopolysaccharidosis I.** Mol Genet Metab (2001);72:199-208

19. KATO, T., KATO, Z., KURATSUBO, I., OTA, T., ORII, T., KONDO, N., SUZUKI, Y. **Evaluation of ADL in patients with Hunter disease using FIM score.** Brain & Development 29 (2007) 298–305

20. MANCINI, M. C.; MELLO, M. A. F.; **Métodos e técnicas de Avaliação nas áreas de desempenho ocupacional.** In: CAVALCANTI, Alessandra; Galvão, Cláudia. **Terapia Ocupacional: Fundamentação e Prática.** Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Koogan, 2007

21. MUENZER, J., BECK, M., ENG, C. M. , ESCOLAR, M. L., GIUGLIANI, R., GUFFON, N.H., HARMATZ ,P., KAMIN, W., KAMPMANN, C., KOSEOGLU, S. T., LINK, B., MARTIN, R. A., MOLTER, D. W., MUÑOZ-ROJAS, M. V., OGILVIE, J. W., PARINI, R., RAMASWAMI, U.,

SCARPA, M., SCHWARTZ, I. V., WOOD, R.E., WRAITH, E. **Multidisciplinary management of Hunter syndrome.** Pediatrics. (2009) Dec;124(6):e1228-39.

22. NEUFELD, E.F., MUENZER, J. **The Mucopolysaccharidoses.** The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases, New York (2001), pp. 3.421-3452

23. NORKIN, C. C., WITHE, D. J. **Medida do Movimento Articular: Manual de Goniometria.** 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997.

24. OBANDO, F. S, MONTOYA, I. Z. **Aspectos clínicos y manejo integral del síndrome de Morquio.** Universitas Medica (2007) Vol. 48 N° 2

25. OKUYAMA, T., TANAKA, A., SUZUKI, Y., IDA, H., TANAKA, T., COX, G. F, ETO, Y., ORII, T. **Japan Elaprase_ Treatment (JET) study: Idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II).** Molecular Genetics and Metabolism 99 (2010) 18–25.

26. PASTORES GM, ARN P, BECK M et al. **The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I.** Mol Genet Metab. (2007) May;91(1): 37-47.

27. PINTO LLC, SCHWARTZ IDV, PUGA AC, VIEIRA AT, MUÑOZ MVR, GIUGLIANI R, GRUPO DE ESTUDOS SOBRE MPS II. **Prospective study of 11 Brazilian patients with mucopolysaccharidosis II.** J Pediatr (Rio J).(2006);82:273-8.

28. RIBERTO, M.; MIYAZAKI, M. H; JUCÁ, S. S. H; SAKAMOTO, H.; PINTO, P. P.; BATTISTELLA, L. R., **Validação da versão brasileira da Medida de Independência Funcional / Validation of the brazilian version of Functional Independence Measure.** Revista ACTA Fisiátrica (2004) (2) 72-76.

9. RODRIGUES, A. M; ALVES, G. B.; **Métodos e Técnicas de avaliação em componentes de desempenho.** In: CAVALCANTI, Alessandra; Galvão, Cláudia. **Terapia Ocupacional: Fundamentação e Prática.** Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Koogan, 2007
30. SCHWATRZ IVD, RIBEIRO MG, MOTA JG, TORALLES MBP, CORREIA P, HOROVITZ D, SANTOS E, MONLLEO IL, FETT-CONTE AC, OLIVEIRA SOBRINHO R, NORATO NDYJ, PAULA AC, KIM AC, DUARTE AR, BOY R, VALADARES E, DE MICHELENA M, MABE P, MARTINHAGO CD, PINA-NETO JM, KOK F, LEINSTNER-SEGAL S, BURIN MG, GIUGLIANI R. **A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II.** Acta Paediatrica (2007); 96:63-70.
31. SHAPIRO, E. G., LOCKMAN, L. A. BALTHAZOR, M., KRIVIT W. **Neuropsychological outcomes of several storage diseases with and without bone marrow transplantation.** J. Inher. Metab. Dis. 18 (1995) 413-429
32. TAYLOR, C., BRADY, P. O'MEARA, A., MOORE, D. DOWLING, F., FOGARTY, E. **Mobility in Hurler Syndrome.** J Pediatr Orthop & (2008) March Volume 28, Number 2, 163-168.
33. TOKIC, V., BARISIC, I., HUZJAK, N., PETKOVIC, G., FUMIC, K., PASCHKE, E. **Enzyme replacement therapy in two patients with an advanced severe (Hurler) phenotype of mucopolysaccharidosis I.** Eur J Pediatr (2007) 166:727–732.
34. VALSTAR, M. J., RUIJTER, G. J. G., VAN DIGGELEN O. P., POORTUIS, B. J., WIJBURG, F. A. **Sanfilippo syndrome: A mini-review.** J Inher Metab Dis (2008) 31:240–252
35. 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):872-7.

36. WRAITH JE, BECK M, LANE R et al. **Enzyme Replacement Therapy in Patients Who Have Mucopolysaccharidosis I and Are Younger Than 5 Years: Results of a Multinational Study of Recombinant Human α -L-Iduronidase (Laronidase).** *Pediatrics* (2007) Jul;120;37-46.

Tabela 1. Características clínicas, bioquímicas, epidemiológicas e tratamento das Mucopolissacaridoses

Doença	Eponimo	Enzima Deficiente	Incidência (NV)	Padrão de Herança	Magnitude da Sintomatologia	Tratamento Específico
MPS I	Scheie Hurler-Scheie Hurler	α -L-iduronidase	1:100.000 (Meikle et al. 1999)	AR	Atenuada Intermediária Severa	TER TMO
MPS II	Hunter	Iduronato-2-sulfatase	1:162.000 (Meikle et al. 1999)	Ligada ao X	Atenuada	TRE
MPS III-A	Sanfilippo A	Heparan-N-sulfatase	1:128.000 (Meikle et al. 1999)	AR	Atenuada	Indisponível
MPS III-B	Sanfilippo B	α -N-acetilglucosaminidase	1:135.000 (Meikle et al. 1999)	AR	Grave	TMO
MPS III-C	Sanfilippo C	Acetil-Coa: α -glucosaminide acetiltransferase	1:1.407.000 (Meikle et al. 1999)	AR	Atenuada	Indisponível
MPS III-D	Sanfilippo D	N-acetilglucosamina 6-sulfatase	1:1.056.000 (Meikle et al. 1999)	AR	Atenuada	Indisponível
MPS IV-A	Morquio A	N-acetilgalactosamina-6-sulfatase	1:201.000 (Meikle et al. 1999)	AR	Atenuada	Indisponível
MPS IV-B	Morquio B	β -galactosidase	1:715.000 (Meikle et al. 1999)	AR	Grave	Indisponível
MPS VI	Maroteaux-Lamy	Ariulfatase B	1:248.000 (Meikle et al. 1999)	AR	Atenuada	TRE
MPS VII	Sly	β -glucuronidase	1:2.111.000 (Meikle et al. 1999)	AR	Atenuada	Indisponível
MPS IX	Natowicz	Hialuronidase	1 caso (Meikle et al. 1999)	AR	Leve	Indisponível

Tabela 2. Características da amostra incluída no estudo (n=21).

	Grupo 1 (n=7)	Grupo 2 (n=6)	Grupo 3 (n=8)
Tipos MPS	MPS II: 3 (Grave) MPS III-B: 2 MPS IV-A: 2	MPS I: 3 (Scheie) MPS VI: 3	MPS I: 3 (Hurler) MPS II: 4 (1 Grave; 3 Atenuado) MPS VI: 1
Sexo (M/F)	5/2	2/4	6/2
Idade (anos)			
-mediana	13	18,5	2
-intervalo interquartil 25-75%	9 -14,5	11,5-21,7	1,5-5
-amplitude	7-19	7- 25	1-10
TER	-		
-n		6/6	8/8
-tempo em TRE (meses)			
<i>-mediana</i>		25	11
<i>-intervalo interquartil 25-75%</i>		24-24	11-11

MPS: Mucopolissacaridose TRE: Terapia de Reposição Enzimática M: Masculino F: Feminino N: Número de pacientes

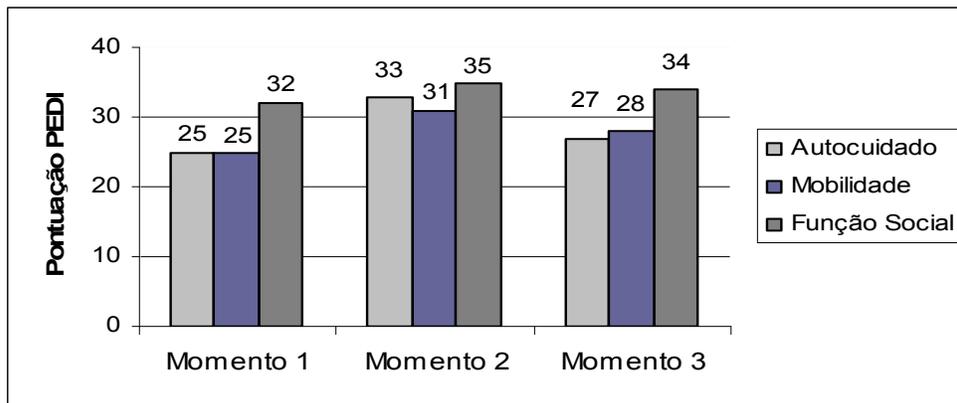
Tabela 3. Médias da Amplitude de Movimento Articular.

Movimento Articular	Grupo 1 (n=7)			Grupo 2 (n=6)			Grupo 3 (n=8)					
	M1	M2	M3	Delta	M1	M2	M3	Delta	M1	M2	M3	Delta
Flexão Ombro (0-180°)	128	130	129	1	131	129	134	3	125	127	137	12**
Extensão Ombro (0-180°)	57	65	66	9	63	65	66	3	63	63	62	-1
Abdução Ombro (0-180°)	104	111	108	4	107	111	107	0	109	109	103	-6
Rotação Interna Ombro (0-90°)	63	65	66	3	61	53	49	-12*	61	66	62	1
Rotação Externa Ombro (0-90°)	71	71	73	2	66	64	56	10***	68	76	71	3
Flexão Cotovelo (0-160°)	129	134	133	4	132	130	128	-4	134	131	132	-2
Extensão Cotovelo (0-10°)	13	10	19	-5	3	5	6	3	3	6	7	4
Flexão Punho (0-80°)	59	68	63	4	63	61	64	1	64	59	59	-5
Extensão Punho (0-70°)	49	54	51	-3	34	30	33	-1	42	66	43	1
Flexão Quadril (0-125°)	132	130	129	-3	125	123	123	-2	130	131	140	10**
Extensão Quadril (0-45°)	4	5	13	9	4	9	5	1	2	7	12	10**
Abdução Quadril (0-45°)	37	37	38	1	43	43	39	4	41	49	48	7
Adução Quadril (0-30°)	26	28	27	1	29	32	25	4	28	32	29	1
Rotação Interna Quadril (0-60°)	50	51	47	-3	51	42	35	-16*	51	52	48	-3
Rotação Externa Quadril (0-70°)	46	44	48	2	50	42	34	-16*	51	52	48	-3
Flexão Joelho (0-130°)	121	120	117	-4	120	111	112	-8	119	124	124	6
Extensão Joelho (0-10°)	6	3	8	2	7	11	10	-3	7	7	9	2
Dorsiflexão Tornozelo (0-30°)	21	15	11	-10*	14	10	11	-3	11	19	14	3
Flexão Plantar Tornozelo (0-50°)	47	46	47	1	41	58	48	7	50	49	55	5

Delta: diferença das médias entre os momentos 3 e 1 M 1: Momento 1 M 2: Momento 2 M 3: Momento 3 *: Piora de ADM **: Melhora de ADM

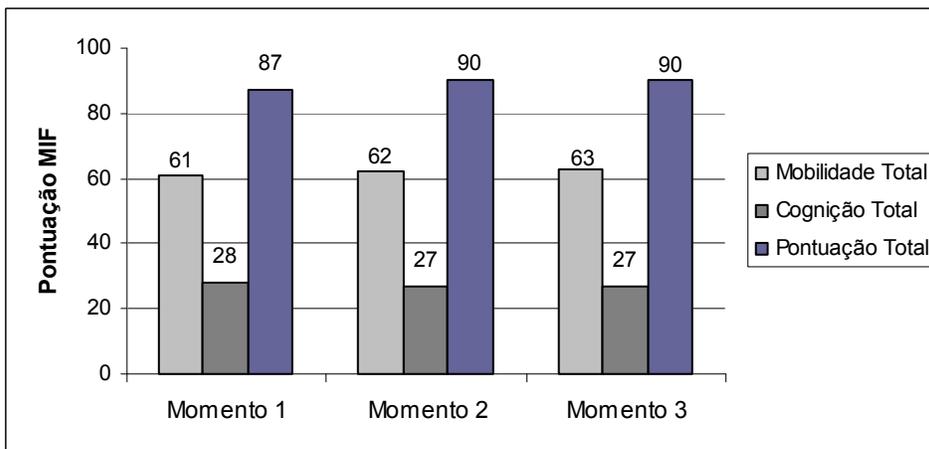
Sem marcação: Estabilidade de ADM

FIGURAS



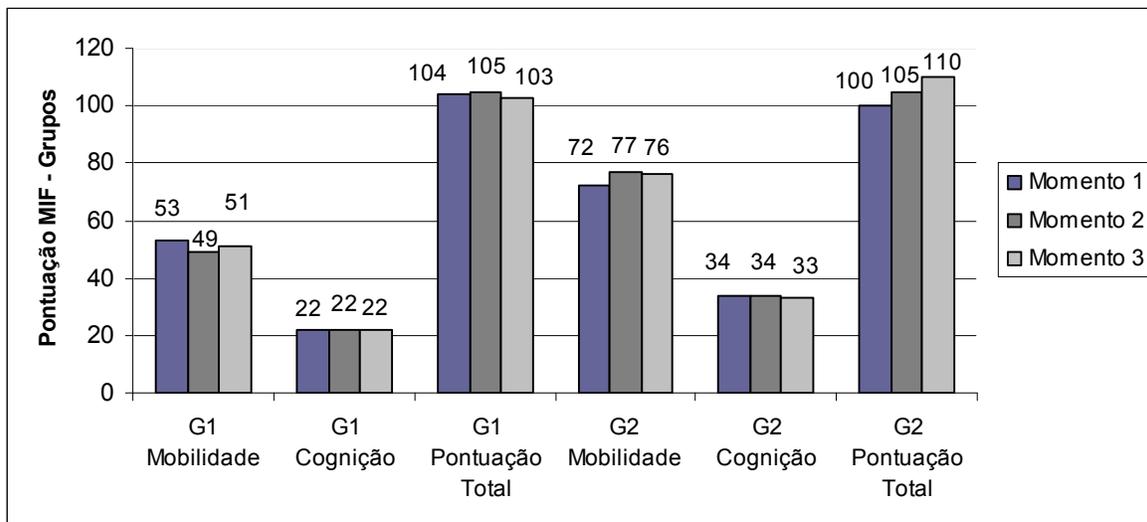
< 30 pontos: Atraso de desenvolvimento ou desempenho significativamente inferior ao normal.
 30 à 70 pontos: Atraso de desenvolvimento considerado dentro do padrão de normalidade
 50 pontos: Escore médio esperado para faixa etária
 >70 pontos: Desenvolvimento ou desempenho significativamente superior ao normal

Figura 1: Média dos escores encontrados na avaliação da capacidade funcional pelo Protocolo PEDI - Grupo 3 (n=8)



18 pontos: Dependência Completa (assistência total)
 19-60 pontos: Dependência Modificada (assistência em até 50% das tarefas)
 61-103 pontos: Dependência Modificada (assistência em até 25% das tarefas)
 104-126 pontos: Independência Completa ou Modificada
 Sub-escores: Mobilidade (13-91) Cognição (5-35).

Figura 2: Média dos escores encontrados na Avaliação da capacidade funcional - Protocolo MIF – Grupos 1 (n=7) e 2 (n=6)



18 pontos: Dependência Completa (assistência total)

19-60 pontos: Dependência Modificada (assistência em até 50% das tarefas)

61-103 pontos: Dependência Modificada (assistência em até 25% das tarefas)

104-126 pontos: Independência Completa ou Modificada

Sub-escores: Mobilidade (13-91) Cognição (5-35).

Figura 3: Média dos escores encontrados na avaliação da capacidade funcional Protocolo MIF estratificada por grupos- Grupos 1 (n=7) e 2 (n=6)

CONCLUSÃO

Objetivo Geral:

A TRE demonstrou ser eficaz para funcionalidade e para mobilidade durante seu pico de efeito (primeiros 6 meses); após este período, observou-se uma manutenção da capacidade funcional para as atividades cotidianas. Os dados do estudo indicam que os pacientes que realizam TRE não retornam ao nível funcional observado antes de iniciar o tratamento.

Objetivos Específico 1: Comparar a funcionalidade dos pacientes que realizam/ realizaram TRE com aqueles que nunca fizeram o tratamento ou que não estavam fazendo no período da investigação do estudo.

Os dados indicam que os pacientes em TRE apresentaram melhor capacidade funcional e maior mobilidade articular comparados com aqueles que nunca realizaram o tratamento ou que já tratavam-se antes do estudo.

Objetivos Específico 2: Comparar a capacidade funcional dos diferentes tipos de Mucopolissacaridoses pareados por faixa etária.

Independente do tipo de MPS, os pacientes menores de 10 anos de idade apresentaram melhores resultados nas avaliações de capacidade funcional e de mobilidade

articular. Acredita-se que este resultado tenha sido influenciado pela sintomatologia clínica da doença ser mais leve quanto menor for a faixa etária

Objetivos Específico 3: Traçar o perfil funcional dos pacientes com Mucopolissacaridoses

Os resultados do estudo indicaram que os pacientes com MPS apresentam atraso de desenvolvimento motor, limitações na ADM de todas as articulações e baixo desempenho ocupacional para as atividades cotidianas

Objetivos Específico 4: Acompanhar a capacidade funcional frente à evolução da doença no mesmo período do estudo.

A capacidade funcional apresentou-se alterado para todos os tipos de MPS durante todo o estudo, mas estes resultados foram mais significativos para os pacientes mais velhos, que apresentavam sintomas clínicos mais graves e crônicos e que não realizavam nenhum tipo de tratamento (específico ou de suporte).

CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

A identificação da presença de limitações no desempenho ocupacional das atividades cotidianas e restrições na participação social, seja por limitações funcionais, barreiras arquitetônicas ou exclusão social, auxilia no processo de desenvolvimento dos pacientes com MPS, possibilitando que sejam acompanhados e estimulados.

A manutenção da capacidade funcional deve ser considerada em todo manejo clínico destes pacientes, já que nem todos os tipos de MPS possuem tratamento disponível no momento, e deve-se poder fornecer a estes pacientes e familiares alternativas de tratamento que auxiliem na obtenção da melhor qualidade de vida possível.

Acreditamos na necessidade de se padronizar um teste de capacidade funcional específico para os pacientes com MPS que possibilitará conhecer as reais dificuldades dos pacientes e proporcionar um possível marcador de gravidade clínica para a doença.

APÊNDICE A

ANAMNESE

1. Dados de Identificação

Nome:

Idade:

Tipo de Mucopolissacaridose:

Nome do Cuidador (pais/responsáveis):

2. Dados sobre Tratamento Específico

Faz Tratamento de Terapia de Reposição Enzimática?

Há quanto tempo?

3. Dados sobre Tratamento de Suporte

Freqüenta alguma Clínica, Instituição de reabilitação?

Quais atendimentos realiza (Fisioterapia, Fonoaudiologia, Terapia Ocupacional, Psicologia)?

Há quanto tempo?

APÊNDICE B

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido- Infantil**Introdução**

Seu/ sua filho (a) está sendo convidado a fazer parte de um estudo de pesquisa clínica. Você está recebendo estas informações para ajudá-lo a decidir sobre a participação de seu/ sua filho (a) neste estudo. Este estudo será conduzido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo Serviço de Genética Médica e Serviço de Fisiatria e Reabilitação, tendo como coordenador responsável Dr. Roberto Giugliani.

Para decidir sobre a participação de seu/ sua filho (a) neste estudo de pesquisa, você deverá conhecer todos os procedimentos técnicos que serão realizados, podendo assim, aceitar ou não participar deste estudo. Este processo é conhecido como “consentimento livre e esclarecido”. Um membro da equipe médica explicará a você o estudo. Por favor, leia estas informações cuidadosamente e sinta-se a vontade para fazer qualquer pergunta à equipe médica.

Após todas as dúvidas serem esclarecidas e você consentir que seu/ sua filho (a) participe, será solicitado que você assine e date a última página deste documento. Você receberá uma cópia deste termo.

Por que este estudo está sendo feito?

A relevância deste estudo em questão é evidenciada pela falta de pesquisas e estudos com desfechos estatísticos significativos sobre a melhora na funcionalidade destes pacientes após a terapia de reposição enzimática.

Acredita-se que esta pesquisa disporá elementos importantes no estudo da funcionalidade dos pacientes portadores de Mucopolissacaridose em relação à realização das suas atividades de vida diária e vida prática, às suas capacidades de interação com o meio em que vivem e

possibilitando um maior reconhecimento de suas dificuldades e o desenvolvimento de intervenções que auxiliem na reabilitação destes pacientes e na promoção de qualidade de vida.

Quantas pessoas farão parte deste estudo?

Serão incluídos neste estudo todos os pacientes que estiverem em acompanhamento no Ambulatório de Mucopolissacaridose com o Serviço de Genética Médica, desde que não estejam participando de outros estudos.

Quando meu/ minha filho (a) poderá participar deste estudo?

Após você assinar e datar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será necessário avaliar a elegibilidade de seu/ sua filho (a) para o estudo. As avaliações clínicas sobre as condições de saúde e de doença de seu/ sua filha serão realizadas a partir do Serviço de Genética Médica. O Serviço de Fisiatria e Reabilitação ficará responsável por avaliar as condições físicas de seu/ sua filho (a) e, após, realizará as avaliações referentes a capacidade funcional de seu/ sua filho (a) em desenvolver as atividades do dia-a-dia como alimentação, banho, locomoção e escola. Se o seu/ sua filha satisfizer todos os critérios de avaliações, ele (a) será incluído (a) no estudo.

Meu/ minha filho (a) tem que participar do estudo?

Cabe a você decidir esta participação. Caso decida não deixar seu filho/ filha participar do estudo, não haverá conseqüências para o tratamento atual ou futuro de seu/ sua filho (a). Você também é livre para retirá-lo (a) do estudo a qualquer momento sem dar justificativa e isso também não terá qualquer impacto sobre seu tratamento.

A equipe médica pode solicitar a retirada de seu/ sua filho (a) do estudo quando isso for o melhor para ele/ ela. Isto pode ocorrer quando as condições clínicas se alterarem durante o estudo ou por efeitos colaterais graves. Os pacientes podem ser retirados do estudo se não comparecerem a mais de três Consultas no Serviço de Genética Médica ou se deixarem de comparecer a quaisquer visitas agendadas no Serviço de Fisiatria e Reabilitação.

Quais são os procedimentos do estudo?

Este estudo prevê duas avaliações diferentes a serem realizadas no período de um ano. Será realizada uma avaliação das medidas de amplitude de movimento das articulações de ombro, cotovelo, punho, quadril, joelho e tornozelo, uma outra avaliação sobre a capacidade funcional de seu/ sua filho (a) para realizar as atividades básicas do dia-a-dia através do instrumento Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI).

Quantas avaliações serão realizadas e quanto tempo durará o estudo?

As avaliações serão realizadas previamente, com tempo máximo de até 90 dias anteriores ao início do tratamento de reposição enzimática (tempo zero) no Serviço de Genética Médica, 03 meses após início e em outras 3 avaliações com o mesmo intervalo de tempo, finalizando ao completar um ano.

Quais são os custos?

A participação de seu/sua filho (a) neste estudo não envolve qualquer custo de sua parte.

Existem riscos para o meu/minha filho (a)?

Este estudo foi aprovado por um comitê de ética que acredita que os riscos para a participação de seu/ sua filho (a) são muito pequenos.

Existem benefícios em participar do estudo?

Nenhum estudo existente, atualmente, na literatura sobre MPS apresenta avaliações específicas sobre a capacidade funcional de portadores de MPS. Desta forma, com este estudo, pretende-se identificar os níveis de capacidade funcional destes pacientes para a obtenção de dados significativos que auxiliem o tratamento da doença e reabilitação das seqüelas.

E sobre confidencialidade?

A identidade de seu/ sua filho (a) e outras informações pessoais obtidas neste estudo permanecerão confidenciais. Informações científicas ou médicas obtidas neste estudo, e a parti das quais a identidade de seu/ sua filho (a) não pode ser revelada, podem ser apresentadas em encontros e publicadas para tornar a informação obtida um benefício para todos.

A quem eu chamarei se tiver perguntas ou problemas?

Você pode fazer perguntas sobre este estudo clínico a qualquer momento. Quando tiver questões relacionadas ao estudo e aos direitos de seu/ sua filho (a) como participante, você poderá contatar:

Serviço de Genética Médica

Dr. Roberto Giugliani Telefone: 51 2101-8011 51 9994-6066

Dra. Ida Schwartz Telefone: 51 2101-8011 51 9994-5003

Serviço de Fisiatria e Reabilitação

Dr. Fábio Coelho Guarany Telefone: 51 2101-8430 51 9113-0030

Dra. Nicole Ruas Telefone: 51 2101-8430 51 9123-9595

Eu, _____, fui informado dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada. Recebi todas as informações a respeito desta pesquisa e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim eu desejar. Os pesquisadores asseguraram-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais, bem como não serão modificados nem terei tratamento diferenciado em função da pesquisa e terei a liberdade de retirar meu consentimento da participação da pesquisa a qualquer hora em face destas informações.

Declaro que recebi cópia do presente termo de consentimento.

Pesquisador Responsável

Assinatura participante

Porto Alegre, ____ de _____ de 20 ____

APÊNDICE C

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Adulto

Introdução

Você está sendo convidado a fazer parte de um estudo de pesquisa clínica e está recebendo estas informações para ajudá-lo a decidir sobre a participação neste estudo. Este estudo será conduzido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo Serviço de Genética Médica e Serviço de Fisiatria e Reabilitação, tendo como coordenador responsável Dr. Roberto Giugliani.

Para decidir sobre a participação neste estudo de pesquisa, você deverá conhecer todos os procedimentos técnicos que serão realizados, podendo assim, aceitar ou não participar deste estudo. Este processo é conhecido como “consentimento livre e esclarecido”. Um membro da equipe médica explicará a você o estudo. Por favor, leia estas informações cuidadosamente e sinta-se a vontade para fazer qualquer pergunta à equipe médica.

Após todas as dúvidas serem esclarecidas e você consentir a participação, será solicitado que você assine e date a última página deste documento. Você receberá uma cópia deste termo.

Por que este estudo está sendo feito?

A relevância deste estudo em questão é evidenciada pela falta de pesquisas e estudos com desfechos estatísticos significativos sobre a melhora na funcionalidade destes pacientes após a terapia de reposição enzimática.

Acredita-se que esta pesquisa disporá elementos importantes no estudo da funcionalidade dos pacientes portadores de Mucopolissacaridose em relação à realização das suas atividades de vida diária e vida prática, às suas capacidades de interação com o meio em que vivem e possibilitando um maior reconhecimento de suas dificuldades e o desenvolvimento de intervenções que auxiliem na reabilitação destes pacientes e na promoção de qualidade de vida.

Quantas pessoas farão parte deste estudo?

Serão incluídos neste estudo todos os pacientes que estiverem em acompanhamento no Ambulatório de Mucopolissacaridose com o Serviço de Genética Médica,.

Quando poderei participar deste estudo?

Após você assinar e datar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será necessário avaliar sua elegibilidade para o estudo. As avaliações clínicas sobre as condições de saúde e de doença de seu/ sua filha serão realizadas a partir do Serviço de Genética Médica. O Serviço de Fisiatria e Reabilitação ficará responsável por avaliar suas condições físicas e, após, realizará as avaliações referentes a capacidade funcional em desenvolver as atividades do dia-a-dia como alimentação, banho, locomoção, escola e trabalho. Se você satisfizer todos os critérios de avaliações, será incluído (a) no estudo.

Tenho que participar do estudo?

Cabe a você decidir esta participação. Caso decida não participar do estudo, não haverá conseqüências para o seu tratamento atual ou futuro. Você também é livre para retirar-se do estudo a qualquer momento sem dar justificativa e isso também não terá qualquer impacto sobre seu tratamento.

A equipe médica pode solicitar sua retirada do estudo quando isso for o melhor para você. Isto pode ocorrer quando as condições clínicas se alterarem durante o estudo ou por efeitos colaterais graves. Os pacientes podem ser retirados do estudo se não comparecerem a mais de três Consultas no Serviço de Genética Médica ou se deixarem de comparecer a quaisquer visitas agendadas no Serviço de Fisiatria e Reabilitação.

Quais são os procedimentos do estudo?

Este estudo prevê duas avaliações diferentes a serem realizadas no período de um ano. Será realizada uma avaliação das medidas de amplitude de movimento das articulações de ombro, cotovelo, punho, quadril, joelho e tornozelo, uma outra avaliação sobre sua capacidade funcional

para realizar as atividades básicas do dia-a-dia através do instrumento Medida de Independência Funcional (MIF).

Quantas avaliações serão realizadas e quanto tempo durará o estudo?

As avaliações serão realizadas previamente, com tempo máximo de até 90 dias anteriores ao início do tratamento de reposição enzimática (tempo zero) no Serviço de Genética Médica, 03 meses após início e em outras 3 avaliações com o mesmo intervalo de tempo, finalizando ao completar um ano.

Quais são os custos?

Sua participação neste estudo não envolve qualquer custo de sua parte.

Existem riscos?

Este estudo foi aprovado por um comitê de ética que acredita que não há riscos para sua participação.

Existem benefícios em participar do estudo?

Nenhum estudo existente, atualmente, na literatura sobre MPS apresenta avaliações específicas sobre a capacidade funcional de portadores de MPS. Desta forma, com este estudo, pretende-se identificar os níveis de capacidade funcional destes pacientes para a obtenção de dados significativos que auxiliem o tratamento da doença e reabilitação das seqüelas.

E sobre confidencialidade?

A sua identidade e outras informações pessoais obtidas neste estudo permanecerão confidenciais. Informações científicas ou médicas obtidas neste estudo, e onde a sua identidade não pode ser revelada, podem ser apresentadas em encontros e publicadas para tornar a informação obtida um benefício para todos.

A quem eu chamarei se tiver perguntas ou problemas?

Você pode fazer perguntas sobre este estudo clínico a qualquer momento. Quando tiver questões relacionadas ao estudo e aos seus direitos como participante, você poderá contatar:

Serviço de Genética Médica

Dr. Roberto Giugliani Telefone: 51 2101-8011 51 9994-6066

Dra. Ida Schwartz Telefone: 51 2101-8011 51 9994-6066

Serviço de Fisiatria e Reabilitação

Dr. Fábio Guarany Telefone: 2101-8430 51 9113-0030

Dra. Nicole Ruas Telefone: 2101-8430 51 9123-9595

Eu, _____, fui informado dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada. Recebi todas as informações a respeito desta pesquisa e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim eu desejar. Os pesquisadores asseguraram-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais, bem como não serão modificados nem terei tratamento diferenciado em função da pesquisa e terei a liberdade de retirar meu consentimento da participação da pesquisa a qualquer hora em face destas informações.

Declaro que recebi cópia do presente termo de consentimento.

Pesquisador Responsável

Assinatura Paciente

Porto Alegre, ____ de _____ de 20 ____.

ANEXO A

MEDIDA DE INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL

Níveis	7 Independência completa (em segurança, em tempo normal)	Sem Ajuda		
	6 Independência modificada (ajuda técnica)			
	Dependência modificada			
	5 Supervisão			
	4 Ajuda Mínima (indivíduo \geq 75%)			
	3 Ajuda Moderada (indivíduo \geq 50%)			
	2 Ajuda Máxima (indivíduo \geq 25%)			
	1 Ajuda Total (indivíduo \geq 0%)	Ajuda		
Acompanhamento				
				Avaliações
Data	/ /			
I - Fonte de Informação 1 – Paciente 2 – família 3 – outro				
II – Método 1 – Pessoalmente 2 – telefone				
III – Terapêutica 1 – nenhuma 2 – tratamento ambulatorial 3 – tratamento domiciliar pago 4 – ambos (2 e 3) 5 – internação hospitalar				
Auto-Cuidados				
A. Alimentação				
B. Higiene pessoal				
C. Banho (lavar o corpo)				
D. Vestir metade superior				
E. Vestir metade inferior				
F. Utilização do vaso sanitário				
Controle de Esfíncteres				
G. Controle da Urina				
H. Controle das Fezes				
Mobilidade				
<i>Transferências</i>				
I. Leito, cadeira, cadeira de rodas				
J. Vaso sanitário				
K. Banheira, chuveiro				
Locomoção				
L. Marcha / cadeira de rodas				M C
M. Escadas				
Comunicação				
N. Compreensão				A V
O. Expressão				V N
Cognição Social				
P. Interação Social				
Q. Resolução de problemas				
R. Memória				
Total				