MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS

PORTARIA CONJUNTA Nº 16, DE 24 DE MAIO DE 2018.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Mucopolissacaridose do tipo II.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso das suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre a mucopolissacaridose do tipo II no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando a Portaria nº 298/GM/MS, de 09 de fevereiro de 2018, que inclui no Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes e compatibiliza na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS a indicação de transplante mieloablativo alogênico aparentado e não aparentado de células-tronco hematopoéticas para tratamento da mucopolissacaridose dos tipos I e II e amplia a faixa etária para indicação de transplante mieloablativo alogênico aparentado para tratamento da doença falciforme;

Considerando os registros de deliberação nº 293/2017, nº 311/2017 e nº 324/2018 e os relatórios de recomendação nº 311 – Dezembro de 2017, nº 300 – Janeiro de 2018 e nº 342 – Fevereiro de 2018 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e,

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Mucopolissacaridose do tipo II.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da mucopolissacaridose do tipo II, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizado para o tratamento da mucopolissacaridose do tipo II.

Art. 3º Os gestores Estaduais, Distritais e Municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

MUCOPOLISSACARIDOSE DO TIPO II

1. INTRODUÇÃO

A mucopolissacaridose do tipo II (MPS II), ou síndrome de Hunter, é a única MPS com herança recessiva ligada ao cromossomo X, sendo causada pela atividade deficiente da iduronato-2-sulfatase (IDS). Essa enzima catalisa o primeiro passo da degradação dos glicosaminoglicanos (GAGs) sulfato de dermatan e sulfato de heparan e sua deficiência leva ao acúmulo desses GAGs nos tecidos e aumento da sua excreção urinária[1].

Dado seu padrão de herança, os pacientes são principalmente do sexo[2–5] masculino; as mulheres heterozigotas são, geralmente, assintomáticas[6–9]. As manifestações clínicas são heterogêneas e progressivas e, de acordo com a ocorrência de regressão neurológica, classifica-se a doença em grave ou atenuada[10]. As manifestações comuns incluem fácies típica, obstrução de vias aéreas superiores, regurgitação valvular cardíaca, doença pulmonar restritiva, hepatoesplenomegalia, hérnias, contraturas articulares, irritabilidade, apneia obstrutiva do sono e redução da qualidade de vida. Achados adicionais incluem baixa estatura, macrocefalia com ou sem hidrocefalia comunicante, macroglossia, perda auditiva e síndrome do túnel do carpo[10]. Na forma grave, as manifestações iniciam até os dois anos de idade, progredindo para sintomas somáticos e deficiência cognitiva durante a infância; a regressão neurológica inicia, em média, aos 6 anos de idade[10]. Os pacientes com a forma atenuada apresentam os primeiros sintomas na infância tardia, com progressão da doença somática mais lenta e branda; esses podem vir a apresentar pouca ou nenhuma deficiência cognitiva, mas não ocorre regressão neurológica[10,11]. Não há como predizer, em idade precoce, se o paciente apresentará regressão neurológica (forma grave da doença) ou não apresentará (forma atenuada). O óbito acontece em média na segunda década de vida na forma grave, mas alguns indivíduos podem sobreviver até a 4ª ou 5ª décadas na forma atenuada[10]. Na literatura são relatados menos de 20 pacientes do sexo feminino com MPS II [10, 12,13]. A chance de um novo filho (sexo masculino), do mesmo casal, apresentar MPS II é de 50% se a mãe for heterozigota. Em cerca de um terço dos casos sem história familial, acontece mutação nova (ou seja, a mãe não é heterozigota), com chance virtualmente nula de recorrência familiar[8]. Assim, é importante que a família dos pacientes com MPS II receba adequado aconselhamento genético.

Inexiste tratamento curativo para a MPS II. A conduta terapêutica dos pacientes envolve equipe multidisciplinar e inclui intervenções realizadas para amenizar o fenótipo (como cirurgias) ou específicas, como o transplante de células tronco-hematopoiéticas (TCTH) ou da terapia de reposição enzimática (TRE) intravenosa (IV)[14,15]. Outras possibilidades, tais como uso de TRE intratecal e terapia gênica, estão ainda em fase de desenvolvimento[16,17].

Estudos internacionais estimam que a incidência geral de MPS II esteja entre 1:77.000 e 110.000 nascidos vivos do sexo masculino[18,19] ou 1:156.000 recém-nascidos vivos (masculino e feminino)[20]. Não foram localizados dados sobre a prevalência na população geral. O fenótipo grave (com regressão neurológica) pode ser cerca de duas vezes mais prevalente que a forma atenuada da doença[21]; estima-se que alguma forma de envolvimento neurológico esteja presente em até 84% dos pacientes[22].

Os dados da Rede MPS Brasil indicam que a MPS II é o tipo de MPS mais frequente em nosso país, com 343 casos diagnosticados entre 1982 e 2015 (em torno 10 pacientes/ano). A incidência mínima da MPS II no País seria estimada, portanto, em 1:140.000 recém-nascidos vivos[23]. Atualmente, 229 pacientes com MPS II estão cadastrados pelo Instituto Vidas Raras, organização não governamental formada por pais e pacientes com MPS (comunicação pessoal, 2016).

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este PCDT visa a definir critérios de diagnóstico, acompanhamento e tratamento, incluindo terapia de reposição enzimática intravenosa (TRE IV) com Idursulfase alfa e o TCTH, de pacientes com MPS II. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 1**.

2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- E76.1 Mucopolissacaridose do tipo II

3. DIAGNÓSTICO

3.1 SUSPEITA CLÍNICA

O diagnóstico de MPS II deve ser suspeitado em indivíduos do sexo **masculino** que apresentem pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas, especialmente se combinados [15,24]:

- Características faciais sugestivas de doença lisossômica (face de "depósito");

- Infecções respiratórias superiores precoces, e de repetição, incluindo otite média, excluídas causas mais frequentes;

- Hérnia inguinal ou umbilical, especialmente se ambas e em crianças, excluídas causas mais frequentes;

- Hepatoesplenomegalia, excluídas causas mais frequentes;

-Alterações esqueléticas ou articulares típicas [disostose múltipla, giba, limitação da amplitude de movimento (AM) das articulações];

- Mãos em garra;

-Achados oculares característicos (papiledema, atrofia óptica e, raramente, opacificação de córnea);

- Síndrome do túnel do carpo em crianças;

- Irmão (sexo masculino) com MPS II;

- Primo (sexo masculino) ou tio, pelo lado materno, com MPS II;

- História familial de MPS compatível com herança recessiva ligada ao X.

Contudo, os achados clínicos variam de acordo com a gravidade da doença e, por si só, não são diagnósticos. Assim, a suspeita clínica deve ser confirmada por análises bioquímicas ou genéticas.

3.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A confirmação do diagnóstico de MPS II, em um paciente masculino, pode envolver métodos bioquímicos ou genéticos, conforme descrito abaixo.

3.2.1 Atividade da IDS

A redução ou ausência de atividade da IDS em fibroblastos, leucócitos, sangue impregnado em papel-filtro ou plasma sugere fortemente o diagnóstico de MPS II, mas não é suficiente para confirmá-lo como único teste, entre outros devido à possibilidade de ocorrência de deficiência de múltiplas sulfatases, doença genética causada por mutações no gene *SUMF1*. É necessária, portanto, a documentação de atividade normal de ao menos uma outra sulfatase (como, por exemplo, da arilsulfatase B). A maioria dos pacientes com MPS II apresentam atividade indetectável da IDS[15].

A medida da atividade enzimática em gotas de sangue impregnadas em papel de filtro tem a vantagem de o papel-filtro ser mais fácil de transportar e manipular, mas deve ser considerada método de triagem, devido aos casos de falso-positivos e falso-negativos associados[25,26]. Desta forma sugere-se que a medida da IDS em papel-filtro seja considerada como triagem e que o diagnóstico seja firmado por análise em leucócitos, plasma ou fibroblastos. A medida da atividade da IDS em vilo coriônico cultivado ou amniócitos é rotineiramente utilizada no diagnóstico pré-natal de MPS II[24].

Como os resultados por vezes diferem entre os laboratórios, é importante que os valores de referência para a atividade da IDS sejam estabelecidos em cada laboratório[27].

O diagnóstico de MPS II em indivíduo do sexo feminino é uma situação muito rara[12,15]. O modo mais confiável, neste caso e também para o diagnóstico de heterozigotas, é a análise genética[24].

3.2.2 Análise de GAGs urinários

A análise de GAGs urinários pode ser quantitativa (pelo método espectrofotométrico descrito por de Jong *et al*. (1991)[28] ou permitir a identificação do tipo de GAG que está sendo excretado em quantidade aumentada na urina (por cromatografia ou eletroforese de GAGs)[28,29]. Na MPS II, ocorre aumento da excreção dos sulfatos de dermatan e de heparan[15]. Porém nenhum dos dois métodos prediz a enzima lisossômica deficiente, uma vez que eles não são específicos para as diferentes MPSs (aumento de sulfato de heparan e de dermatan ocorre nas MPS I, II e VII, por exemplo). No entanto, uma anormalidade detectada por um ou ambos métodos sugere a presença provável de algum tipo de MPS, e a necessidade de realização de testes adicionais. A quantificação de GAGs urinários também é útil para monitorização do tratamento específico da MPS II, uma vez que, na vigência de tratamento, ocorre diminuição da excreção dessas moléculas[30]. Vale observar que os GAGs não podem ser considerados como marcador de gravidade da doença[15].

3.2.3 Análise genética

A análise do gene *IDS* e a detecção da mutação patogênica causadora da doença em um paciente do sexo masculino pode ser útil para obter o diagnóstico molecular preciso, realizar na família o diagnóstico genético pré e pós-natal e a detecção de heterozigotas, facilitando o aconselhamento genético individual e familiar[15]. Entretanto, ocorre grande variação genotípica na MPS II, sendo que aproximadamente 500 diferentes mutações já foram descritas para o gene *IDS*, muitas das quais (70%) são mutações privadas[31]. Cerca de 82% dos pacientes apresentam mutações de ponto ou pequenas inserções/deleções, 9% deleções de éxons ou do gene inteiro e, 9%, rearranjos complexos resultantes principalmente da recombinação com o pseudogene *IDSP1*, localizado 25kb telomérico ao *IDS*[15]. A taxa de detecção de variantes patogênicas por sequenciamento pelo método Sanger das regiões exônicas e éxon-íntron do gene *IDS* é de aproximadamente 82% [32,33].

3.2.4 Associação genótipo-fenótipo clínico

A maior importância dos estudos que correlacionam genótipo-fenótipo é a tentativa de identificação, em idade precoce, daqueles indivíduos que apresentarão a forma grave da doença. No entanto, este tipo de correlação nem sempre é confiável[15]. Para algumas variantes, há associação, como para a mutação c.1122C>T, que, mais frequentemente, encontra-se associada a um fenótipo lentamente progressivo e inteligência normal[34]; para a mutação p.Ser333Leu que, mais frequentemente, encontra-se associada ao fenótipo grave; e para a deleção total do gene *IDS* e rearranjos complexos, que também costumam associar-se à forma grave[34,35].

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Serão incluídos neste PCDT todos os pacientes do sexo masculino que apresentarem pelo menos um dos sinais ou sintomas descritos no item 3.1 – Suspeita Clínica, deste Protocolo, e confirmação do diagnóstico de MPS II de acordo com um dos critérios abaixo relacionados.

- Atividade da enzima IDS < 10% do limite inferior dos valores de referência em plasma, leucócitos ou fibroblastos, **E** atividade normal de pelo menos outra sulfatase (medida na mesma amostra na qual determinada a atividade da IDS) **E** presença de níveis aumentados de GAGs totais na urina ou de excreção urinária aumentada de sulfatos de dermatan e heparan; **OU**

- Presença de mutação reconhecidamente patogênica no gene *IDS*.

4.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA INÍCIO DE TRE COM IDURSULFASE ALFA

Para serem elegíveis para TRE com Idursulfase alfa, os pacientes devem apresentar confirmação do diagnóstico de MPS II de acordo com os critérios acima relacionados **E** não apresentar regressão neurológica.

4.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA TRANSPLANTE ALOGÊNICO APARENTADO E NÃO APARENTADO MIELOBLATIVO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS (DE SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL, DE SANGUE PERIFÉRICO OU DE MEDULA ÓSSEA) (APÊNDICE 2):

O paciente deve ter diagnóstico de MPS II.

O TCTH alogênico mieloablativo - aparentado (preferencialmente com doadores homozigotos normais, ou seja, não portadores de mutações patogênicas no gene IDUA) e não aparentado - parece ter um risco de morbi-mortalidade progressivamente menor ao passar dos anos e alguns efeitos positivos na MPS II. A indicação de transplante envolvendo doadores heterozigotos portadores de mutações patogênicas no gene IDUA deve ser avaliada caso-a-caso. A utilização das fontes de células-tronco hematopoéticas (de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical) deve considerar os riscos para o doador e os riscos e benefícios para o receptor[1,4,33,59].

O TCTH pode ser indicado como tratamento para a forma neuronopática da MPS II, uma vez que ele é o único tratamento atualmente disponível potencialmente capaz de proporcionar benefícios em termos neurológicos quando critérios rígidos de seleção são respeitados. Assim, o TCTH alogênico pode ser indicado em idade precoce, preferencialmente até 3 anos de idade.

Para a autorização do TCTH alogênico aparentado de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical, do tipo mieloablativo, todos os potenciais receptores devem estar inscritos no Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea ou outros precursores hematopoéticos – REREME/INCA/MS.

4.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO PARA INÍCIO DE TRE COM IDURSULFASE ALFA

Não serão elegíveis para TRE com Idursulfase alfa os pacientes que apresentarem alguma das situações abaixo relacionadas:

- Regressão neurológica, ou seja, perda dos marcos do desenvolvimento neuropsicomotor confirmada por avaliação formal com neurologista;

- Condição médica irreversível e que implique em sobrevida provavelmente < 6 meses, como resultado da MPS II ou de outra doença associada, em acordo entre mais de um especialista;

- Idade >18 anos e que, após serem informados sobre os potenciais riscos e benefícios associados ao tratamento com Idursulfase alfa, recusarem-se a serem tratados;

- Histórico de falha de adesão, desde que previamente inseridos, sem sucesso, em programa específico para melhora de adesão, ou seja, pacientes que, mesmo após o programa, não comparecerem a pelo menos 50% do número de consultas ou de avaliações previstas em um ano.

4.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO PARA TRANSPLANTE ALOGÊNICO APARENTADO MIELOBLATIVO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS (DE SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL, DE SANGUE PERIFÉRICO OU DE MEDULA ÓSSEA):

Serão excluídos os pacientes para o TCTH alogênico mieloablativo aparentado com doadores homozigotos portadores de mutações patogênicas no gene IDUA. A indicação de transplante envolvendo doadores heterozigotos portadores de mutações patogênicas no gene IDUA deve ser avaliada caso-a-caso.

5. TRATAMENTO

O atendimento dos pacientes envolve equipe multidisciplinar[15,32,41] e, de acordo com este PCDT, a realização de TRE IV com Idursulfase alfa[15,41], aqui denominada tratamento específico, e TCTH.

5.1. TRATAMENTO NÃO-ESPECÍFICO

O paciente com MPS II tem uma doença crônica, progressiva, multissistêmica e, frequentemente, requer cuidados urgentes por equipe multiprofissional que inclua fonoaudiólogos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, equipe de enfermagem e diferentes especialidades médicas[15,24,32]. É crucial que um médico cuide continuamente do paciente, monitorando a evolução da doença, fornecendo orientação à família, encaminhando o paciente para especialistas conforme necessário e coordenando o atendimento ao paciente como um todo. Idealmente, o acompanhamento deve ser feito em centro de referência. Os centros de referência devem possuir uma equipe multidisciplinar integrada de especialistas, incluindo, por exemplo, médicos geneticistas e neurologistas, que asseguram o gerenciamento abrangente de pacientes com MPS II, desde o diagnóstico até o tratamento e seguimento.

Além disso, é importante que os pacientes e as famílias sejam educados sobre sua doença e possíveis complicações e riscos também por meio de um relatório escrito. Os pacientes também devem ser informados de que, em caso de emergência, o médico assistente deve ser informado da doença e receber uma cópia do relatório médico.

As principais manifestações clínicas da MPS II e suas opções de tratamento de suporte/sintomáticos podem ser encontradas na **Tabela 1**. É importante frisar que nem todos os pacientes apresentarão todas as manifestações citadas, as quais costumam ser mais frequentes e mais graves nos pacientes com a forma grave da doença. Da mesma forma, nem todos os pacientes necessitarão ser submetidos a todas formas de tratamento.

5.1.1. TRATAMENTO NÃO-CIRÚRGICO

5.1.1.1. Respiratório

Entre os objetivos do tratamento clínico, está melhorar o controle das infecções recorrentes das vias aéreas[24]. Solução salina isotônica nasal ou hipertônica pode ser usada para eliminar crostas e secreções, melhorar a mobilidade dos cílios e reduzir o edema da mucosa[42]. É comum a ocorrência de infecções respiratórias de vias aéreas superiores crônicas e recorrentes (mais de seis episódios ao ano) e os pacientes podem se beneficiar da vacina contra *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*[24]. Antibióticos são utilizados para o tratamento de exacerbações respiratórias de origem bacterianas agudas, como otite média aguda ou amigdalite, em cursos de 10 a 14 dias, de acordo com critérios clínicos. Além disso, medicamentos para tratamento da asma devem ser administrados conforme a condição clínica e orientação do PCDT específico para asma[43]. Corticosteroides sistêmicos por breves períodos podem ajudar a reduzir o edema e facilitar a drenagem de secreções. O tratamento inicial para apneia obstrutiva do sono inclui suplementação noturna de oxigênio, embora amigdalectomia e adenoidectomia possam ser realizadas, o benefício pode ser apenas temporário e parcial, devido envolvimento progressivo da garganta e da traqueia[24].

O papel da fisioterapia respiratória não foi estudado diretamente na MPS II, mas sabe-se que a fisioterapia respiratória visa melhorar a função pulmonar, ventilação e biomecânica respiratória prejudicada na MPS II.

5.1.1.2. Musculoesquelético e ortopédico

As complicações ortopédicas são comuns em pacientes com MPS II, sendo as principais baixas estaturas, deformidades da coluna, mãos em garra, rigidez e contraturas articulares, que podem levar a uma incapacidade significativa[44]. Embora não existam estudos publicados avaliando o papel da fisioterapia motora na MPS II, a fisioterapia motora dinâmica pode trazer benefícios aos pacientes e seu objetivo principal é a prevenção de deformidades osteoarticulares, incentivar mudanças no decúbito, visando facilitar as atividades de vida diária, melhorar a mobilidade do paciente e sua independência, além de fornecer orientação familiar para promover uma melhor qualidade de vida[32]. Programas específicos voltados para a necessidade de cada indivíduo devem ser montados; sugere-se envolver mobilização, treinamento de força e resistência, aprimoramento das habilidades motoras finas para as mãos e treinamento de marcha para articulações dos membros inferiores[32,45]. É importante que o paciente possa realizar o treino sozinho, porque sessões de treinamento regulares e curtas (por exemplo, 10 minutos / dia) podem ser mais eficazes do que uma sessão semanal com um fisioterapeuta[45]. Além disso, é importante documentar o progresso do paciente, realizando avaliações basais e periódicas. Antes do início da fisioterapia recomenda-se eliminar a possibilidade de que as manifestações músculo esqueléticas observadas sejam de origem neurológica e, além disso, é importante evitar a hiperextensão da cabeça por causa do comprometimento atlanto-axial[44]. A instabilidade desta articulação pode ser avaliada por radiografias de flexão-extensão do pescoço.

5.1.1.3. Neurológico

Dependendo da gravidade da doença, as manifestações neurológicas dos pacientes com MPS II podem incluir atraso na obtenção dos marcos do desenvolvimento, comprometimento cognitivo e convulsões[10]. Pode ocorrer hidrocefalia comunicante, compressão da medula espinhal e síndrome do túnel do carpo, que podem inclusive necessitar de intervenção cirúrgica[24]. As crises convulsivas podem ser tratadas com anticonvulsivantes usualmente indicados para crises tônico-clônicas e preferencialmente deve se iniciar o tratamento em monoterapia com a menor dose eficaz, conforme orientação do PCDT específico para epilepsia[46]. A síndrome do túnel do carpo é prevalente e pode ser complexo determinar se o paciente está sentindo dor devido a compressão do nervo mediano, assim sugere-se estudos regulares de condução a partir dos 5 anos de idade[32].

5.1.1.4. Cardiovascular

As complicações cardiovasculares estão presentes na maioria dos pacientes e se manifestam em idade precoce[10,47]. As modificações típicas incluem doença valvar (afetando as válvulas mitral, aórtica, tricúspide e pulmonar em frequência decrescente), hipertrofia ventricular, hipertensão arterial, arritmias (taquicardia, bradicardia, bloqueio atrioventricular)[10,47]. O envolvimento deve ser monitorado de perto e os pacientesdevem ser submetidos a ecocardiografia regular, eletrocardiograma e Holter, se indicado[24]. A profilaxia para endocardite bacteriana é indicada apenas para pacientes com história de endocardite ou prótese valvar, de acordo com as orientações da *American Heart Association*[48]. O tratamento do envolvimento cardíaco é essencialmente de suporte, envolvendo identificação e tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva desenvolvida como resultado da miocardiopatia, geralmente hipertrófica, ou, mais raramente, devido à disfunção valvar grave[24]. Nesse caso, o paciente deve ser tratado com beta-bloqueadores, inibidores da ECA ou diuréticos, conforme avaliação clínica e tratamento preconizado para a população geral. Em casos extremos, os pacientes podem ser submetidos à valvoplastia com balão ou reparação /substituição valvar cirúrgica, embora tais procedimentos sejam raros[24]. A hipertensão geralmente é sub-diagnosticada em pacientes com MPS II e deve ser tratada com medicamentos padrão para tal. As arritmias devem ser tratadas com ablação, medicamentos antiarrítmicos, anticoagulantes e, se necessário, com desfibrilador cardioversorimplantável[24].

1.1.1.1. Manifestações oculares

O envolvimento ocular no MPS II geralmente consiste em perda da visão, edema do disco óptico, papiledema, atrofia óptica e degeneração pigmentar da retina; opacidade de córnea é raramente observada e o glaucoma raramente está presente, mas se detectado deve ser tratado prontamente[6,43]. O reconhecimento e o tratamento precoce do comprometimento oftalmológico é recomendado, assim, os pacientes devem ser submetidos à avaliação oftalmológica anual, incluindo medida da pressão intraocular[27]. O tratamento das complicações oculares em pacientes com MPS II não difere substancialmente das condutas utilizadas em outros indivíduos, como, por exemplo, o uso de lentes corretivas, que devem ser prescritas conforme apropriado[19].

1.1.1.2. Saúde bucal

O cuidado dental padrão é recomendado sempre que necessário e é recomendada avaliação a cada seis meses[27]. Devido à abertura limitada do maxilar, procedimentos odontológicos de rotina podem ser difíceis de serem realizados e alguns exigirão anestesia geral, que apresenta riscos particulares em pacientes com MPS II[27]. A erupção dentária atrasada foi relatada, particularmente com os primeiros molares permanentes[40]. Além disso, recomenda-se acompanhamento fonoterápico, uma vez que os pacientes apresentem comprometimento da deglutição, da mastigação e muitos apresentam respiração oral[44].

1.1.1.3. Audiológico

A perda de audição ocorre na quase totalidade dos pacientes, assim o uso de aparelhos auditivos é um aspecto importante do controle da doença[27]. A perda auditiva pode contribuir para problemascomportamentais e dificuldades de aprendizagem, sendo que a perda pode levar a dificuldades sociais e comportamento semelhante ao observado em distúrbios do espectro autista[27]. É comum a ocorrência de otite média crônica e pode ocorrer perda auditiva condutiva. Deste modo, avaliações otológicas e audiológicas devem ser realizadas pelo menos a cada 6-12 meses e otites devem ser tratadas conforme apropriado.

5.1.1.5. Outros aspectos

Como se trata de uma doença crônica, multissistêmica e progressiva, os pacientes com MPS II e suas famílias geralmente requerem apoio psicológico e social considerável a partir do diagnóstico da doença[24]. As associações de pacientes fornecem apoio psicossocial muito importante para as famílias, assim como a possibilidade de estabelecer vínculos com outros indivíduos afetados, proporcionando troca de experiências e melhor enfrentamento das dificuldades encontradas.

Deve ser oferecido aconselhamento genético a todas as famílias e aos pacientes, visando a fornecer informações sobre heterozigotas, diagnóstico pré-natal e chance de recorrência.

É importante que uma equipe multidisciplinar acompanhe o paciente, sugere-se que inclua um nutricionista para suporte nutricional, fonoaudiólogos, psicólogos, fisioterapeutas e dentistas[24,32].

5.1.2. TRATAMENTO CIRÚRGICO

Muitos pacientes apresentam infecções respiratórias recorrentes e obstruções de vias aéreas, nestes a indicação de adenoidectomia e amigdalectomia podem ser apropriadas[24]. Entretanto, o bloqueio das vias aéreas nas MPSs é multifatorial, assim, os resultados de adenotonsilectomia variam, mas a melhora a médio prazo na qualidade respiratória é percebida na maioria dos casos. A cirurgia das vias aéreas pode ser complicada pela macroglossia, abertura limitada da boca e instabilidade da coluna cervical. Além disso, existe o risco de compressão medular aguda após a hiperextensão do pescoço nesses pacientes[45]. Uma alternativade realização de adenoidectomia quando o acesso pela abertura oral está comprometido é a cirurgia endoscópica por via nasal[51].

No entanto, à medida que a doença progride, a traqueostomia pode ser necessária[24]. Há evidência que adenoamigdalectomia é efetiva em crianças com MPS II diagnosticadas com apneia obstrutiva do sono leve a moderada, segundo uma revisão sistemática *Cochrane* recente[52]. A traqueostomia deve ser evitada sempre que possível, por dificuldades na técnica cirúrgica, endurecimento da traqueia, alterações anatômicas significativas (como pescoço curto), além da alta taxa de complicações pós-operatórias, como traqueíte, pneumonia recorrente e bloqueio da traqueostomia por secreções espessas[53]. Para uma avaliação mais detalhada das vias aéreas, a broncoscopia pode ser realizada[45]. A deglutição, já prejudicada pela anatomia e comprometimento neurológico tende a piorar, aumentando o risco de aspiração[54]. Os desafios da gestão de uma traqueostomia nesses pacientes, associados à dificuldade de aceitação pelo paciente e pela família, também devem ser levados em consideração.

Em pacientes com perda auditiva secundária à otite crônica secretora, pode ser discutida a possibilidade de miringotomia e colocação de tubos de ventilação ou o uso de aparelhos auditivos[24,32]; ambos são efetivos, mas os aparelhos auditivos são preferidos nas crianças com comorbidades significativas[24].

As mudanças esqueléticas reduzem a mobilidade de maxilar, limitam a abertura da boca e afetam negativamente a capacidade de mastigar. Associado a isso, amígdalas e adenoides grandes e a macroglossia podem interferir com a deglutição e com a mastigação, o que aumenta o risco de aspiração[45]. Assim, a terapia fonoaudiológica em motricidade orofacial para pacientes com MPS pode aumentar o tônus muscular, mudar padrões funcionais e prevenir desvios no desenvolvimento craniofacial, além de auxiliar na correta orientação dos familiares na presença de dificuldades[50].

Complicações neurológicas, como hidrocefalia comunicante e compressão medular[24] podem surgir ao longo da evolução da doença; porém, os sinais clássicos de hipertensão intracraniana geralmente estão ausentes, evoluindo de forma insidiosa, e os sintomas são difíceis de distinguir de danos primários ao cérebro. Alterações comportamentais como agitação ou hipoatividade podem ser sinais de hipertensão intracraniana[55,56]. Porém, nesses pacientes pode ser difícil a diferenciação entre hidrocefalia e atrofia cerebral, assim a combinação de estudos de imagem e raquimanometria para medida de abertura do líquor, pode fornecer um diagnóstico mais confiável[56]. Em pacientes com hidrocefalia comunicante ou evidência de aumento ventricular progressivo, a derivação ventriculoperitoneal pode ser eficaz em reduzir a pressão intracraniana[55]. Embora pouco se saiba sobre como o progresso da doença possa ser modificado, há relatos de melhora motora[57], de sintomas como dor de cabeça ou comportamento do sono após a colocação daderivação[56]. Devido ao mecanismo particular da hipertensão intracraniana nas MPSs, recomenda-se utilizar para válvulas de alta pressão, no intuito de evitar síndrome de hiperdrenagem[58].Uma característica comum do MPS II é a compressão progressiva da medula espinhal com mielopatia cervical resultante, que pode levar a uma atividade reduzida, dificuldade de sentar, paresia e espasticidade, dor ou perda de sensação na parte superior e inferior do corpo, bem como disfunção vesical e intestinal[24,45]. O dano medular pode ser irreversível se não tratado, assim recomenda-se considerar a descompressão cirúrgica quando os sintomas ocorrem e o diagnóstico se confirmar[24,32,59].

Em pacientes com síndrome do túnel do carpo, a descompressão cirúrgica do nervo mediano é indicada[60,61].

Nos pacientes com MPS II, a articulação do quadril pode apresentar o acetábulo muito raso e o achatamento da cabeça do fêmur pode ocorrer, levando à osteoartrite redução da mobilidade. Assim, os pacientes podem necessitar de artroplastia do quadril com colocação de prótese[45]. Como se trata de um procedimento de grande porte, os riscos, benefícios e a expectativa de vida do paciente devem ser levadas em consideração.

As hérnias inguinais e umbilicais são comuns entre os pacientes com MPS II e em muitos pacientes a história de reparo de uma hérnia pode vir antes do diagnóstico da doença[45].

O risco anestésico é elevado em muitos pacientes com MPS II, devido características como pescoço curto e obstrução das vias aéreas superiores. Idealmente, as cirurgias devem ser realizadas em centros de referência com experiência em MPS, sendo fundamental a presença de anestesista experiente em intubação difícil para a realização deste procedimento, pois a necessidade de acompanhar a intubação com fibroscópio é frequente. As máscaras laríngeas podem ser usadas para a viabilização das vias aéreas por períodos curtos ou para facilitar a intubação de fibra óptica[62]. A extubação também apresenta risco importante, como edema pulmonar pós-operatório e edema das vias aéreas superiores, além disso, alguns pacientes podem não conseguir manter a via aérea após a extubação, resultando na necessidade de reintubação urgente ou traqueostomia[24,62]. A extubação precoce pode reduzir esse risco substancialmente[63]. Deste modo, anestesia local ou regional deve ser considerada sempre que possível[24].

5.2. TRATAMENTO ESPECÍFICO

A Idursulfase alfa é uma forma recombinante da IDS produzida por técnicas de engenharia genética utilizando a linhagem celular derivada de fibrossarcoma (HT-1080) que produz uma proteína glicosilada análoga à IDS humana nativa[30]. Este é o único tratamento específico para MPS II aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). É um medicamento seguro, com eventos adversos leves na maioria dos casos. Segundo os estudos avaliados, pode ocorrer redução da hepatoesplenomegalia, na excreção de GAG urinários e, na forma atenuada, melhora da qualidade de vida. Segundo a única meta análise publicada sobre o assunto, há efeitos positivos em desfechos de menor relevância: distância percorrida no Teste da caminhada de 6 minutos (TC 6min) e na capacidade vital forçada, ambos considerados não clinicamente significativos[64]. A maioria dos estudos não incluiu pacientes com regressão neurológica (fenótipo grave) e ainda é desconhecida a idade ótima para o início do tratamento, mas sugere-se que o início precoce da TRE (primeiros meses de vida) tenha benefício adicional.

5.3. CASOS ESPECIAIS

Os pacientes que já se encontrarem em TRE quando da publicação deste PCDT deverão ser reavaliados quanto aos critérios de inclusão e exclusão, a fim de ser decidida a suspensão ou a manutenção do tratamento.

A Idursulfase alfa é considerada classe C para uso na gestação e aleitamento[65]. Foi excretada no leite de ratas lactantes em uma concentração 4 a 5 vezes maior do que no plasma. Não se sabe se a Idursulfasealfa é excretada no leite humano[65]. Além disso deve ser levado em consideração que, como a doença é ligada ao X recessiva e as mulheres são assintomáticas, não há relatos na literatura de pacientes femininas tratadas com Idursulfase alfa até o momento. Sendo assim, o uso da TRE com Idursulfase alfa em mulheres grávidas ou que estejam amamentando não é recomendado[66].

Não foram encontradas evidências na literatura sobre o efeito da espermatogênese em pacientes tratados com Idursulfase alfa; entretanto esta não apresentou efeito na fertilidade nem na reprodutibilidade de ratos do sexo masculino[65].

6. TRATAMENTO

6.1. FÁRMACO

- Idursulfase alfa: 2 mg/mL solução injetável (frasco com 3 mL).

6.2. ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

A dose recomendada para a Idursulfase alfa é de 0,5 mg/kg de peso corporal administrado uma vez por semana por infusão IV. A infusão deve ser feita em ambiente hospitalar ou ambulatorial. Infusões domiciliares podem ser consideradas após 6 meses de tratamento sem intercorrências.

A Idursulfase alfa é administrada por infusão IV na dose de 0,5 mg/kg uma vez por semana e deve ser diluída em 100 mL de cloreto de sódio a 0,9% e administrada durante 1-3 h. Recomenda-se o uso de um dispositivo de infusão com um filtro de 0,2 μm[65]. A taxa de infusão inicial deve ser 8mL/h nos primeiros 15 minutos, que pode então ser aumentada de 8 mL/h a cada 15 minutos, se bem tolerado, até um máximo taxa de 100 mL/h. Se a taxa for reduzida, o tempo de infusão não deve exceder 8 h devido à falta de conservantes no produto[67].

A administração de medicamentos antitérmicos e anti-histamínicos antes das infusões (pré-medicação) não é rotina, sendo utilizada somente para prevenção de recorrência de reações à infusão[65].

6.3. RISCOS E BENEFÍCIOS ESPERADOS

Efeitos adversos

Os efeitos adversos relatados são leves na maioria dos casos e facilmente tratáveis, apesar de sua ocorrência relacionada ao tratamento ou à infusão ser frequente. Os eventos adversos graves, com risco de vida, que ocorreram durante a TRE, estiveram dentro do esperado para a história natural da MPS II e não foram relacionados ao medicamento[68–75]. Os eventos adversos relacionados à infusão são prevalentes, masem sua maioria leves e atenuados com pré-medicação. Os eventos mais comuns foram cefaleia, febre, reações cutâneas (urticária e eritema)[68–75], vômitos[74], dispneia, dor abdominal e síncope vaso vagal[70].

Em relação ao desenvolvimento de anticorpos IgGantiidursulfase alfa em 50% a 60% dos pacientes[68,71,74–76], sendo que 67,9% dos pacientes pediátricos o desenvolveram em ao menos uma ocasião[74]. Apesar da alta prevalência de anticorpos entre os pacientes tratados, a presença de anticorpos não parece reduzir o efeito do tratamento de forma clinicamente significativa[76,77].

Quando houver reação mediada por IgE à infusão, deve ser discutida a possibilidade do uso de protocolos que promovam a tolerabilidade.

Conforme se pode ver no **Apêndice 2**, todos os pacientes com MPS II (incluindo os que não foram transplantados ou que tiveram falha do procedimento) podem apresentar benefícios por receber TRE, uma vez que esta pode melhorar a hepatomegalia, mobilidade articular e reduzir excreção de GAG urinários. Já foi demonstrado que a TRE antes do TCTH é bem tolerada e pode melhorar a condição clínica pré-TCTH de alguns pacientes, desde que seu início não atrase a realização do TCTH. Além disso, a TRE não causa nenhuma

interferência em relação ao enxerto ou no sucesso do transplante.

Hepatomegalia e Esplenomegalia

Nos ensaios clínicos, há relato de redução no volume hepático após TRE com idursulfase alfa na comparação com placebo, tanto no esquema quinzenal, quanto no semanal. O mesmo foi verificado para o volume esplênico. Para essas duas variáveis, não há relato de comparação direta entre o esquema quinzenal e semanal, apenas destes *versus* placebo[68,78].

Excreção de GAG urinários

Houve redução estatisticamente significativa comparada ao placebo ou aos valores pré-TRE[68–71,74,79,80]. É interessante observar que muitos pacientes atingiram valores normais após alguns meses de tratamento[68]. A média da redução variou entre cerca de 85 a 400,4 µg/mg creatinina entre os diferentes estudos, o que representa uma média redução de ao menos 50% em relação aos valores basais. Tais mudanças parecem manter-se num platô a partir de então – fato observado no estudo de seguimento[71].

Qualidade de vida

Parini*et al*. (2015)[81] avaliaram qualidade de vida por meio do questionário de avaliação da saúde de MPS (MPS-HAQ), em uma coorte de 15 pacientes em TRE com Idursulfase alfa. Os pacientes foram classificados em dois fenótipos: forma grave (n=11) e forma atenuada (n=5). Os questionários foram aplicados antes do início do tratamento e após intervalo de 5 a 9 anos em TRE. Os pacientes com a forma atenuada da doença melhoraram em 23/52 itens avaliados e pioraram em 3/52. Já nos pacientes com a forma grave, houve melhora em 9/52 itens e piora em 32/52; antes da TRE dois pacientes usavam cadeiras de rodas algumas horas por dia, entretanto, na última avaliação apenas dois pacientes eram capazes de caminhar. Para ambos os grupos, os itens restantes permaneceram estáveis.

6.4. TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tempo de tratamento não é pré-determinado, mas, a princípio, devido às características da doença e à ausência de tratamento específico alternativo, deve ser mantido por toda a vida do paciente. Para fins deste PCDT, recomenda-se que a TRE seja interrompida nas seguintes situações[32]:

1) Desenvolvimento de regressão neurológica (perda de funções adquiridas) durante a vigência do tratamento;

2) Ausência de benefício clínico associado ao tratamento (considerar o período de 12 meses após o início das infusões; a presença pelo menos um dos itens a seguir é evidência de benefício clínico):

a) redução da excreção urinária de GAGs (pelo menos 50%);

b) qualquer redução da hepatomegalia (por quaisquer dos métodos utilizados para aferição da mesma: exame físico, ecografia abdominal ou ressonância abdominal);

c) qualquer redução da esplenomegalia (por quaisquer dos métodos utilizados para aferição da mesma: exame físico, ecografia abdominal ou ressonância abdominal);

d) melhora da qualidade de vida, aferida por questionários validados.

3) Falta de adesão ao tratamento, ou seja, pacientes que não apresentarem pelo menos 50% de adesão ao número de infusões previstas em um ano; ou ao número de consultas previstas em um ano; ou ao número de avaliações previstas em um ano com o médico responsável pelo seguimento do paciente; desde que previamente inseridos, sem sucesso, em programa específico para melhora de adesão, ou seja, pacientes que mesmo após o programa não comparecerem a pelo menos 50% do número de infusões, consultas ou de avaliações previstas em um ano.

4) Pacientes que apresentarem hipersensibilidade ou reação adversa grave (choque anafilático, risco de óbito) ao uso da Idursulfase alfa, que não podem ser controlados com segurança utilizando medidas terapêuticas e preventivas apropriadas.

5) Pacientes que desenvolverem condição irreversível que implique em morte iminente, cujo prognóstico não se alterará devido ao uso da TRE, como resultado da MPS II ou de outra doença associada, em acordo entre mais de um especialista.

6) Pacientes com idade > 18 anos e que, após devidamente informados sobre os riscos e benefícios de sua decisão, optarem por não mais se submeterem ao tratamento com TRE IV com idursulfase alfa.

Os critérios de interrupção do tratamento devem ser apresentados, de forma clara, aos pais/paciente ou aos responsáveis, quando a TRE estiver sendo considerada e antes de iniciá-la. Durante o acompanhamento clínico do paciente em TRE, os parâmetros de resposta terapêutica à TRE deverão ser avaliados periodicamente e discutidos com os pais/paciente ou responsáveis. No caso de interrupção por falha de adesão, o paciente e familiares deverão ser inseridos em programa de incentivo à adesão, e poderão retornar ao tratamento caso haja comprometimento explícito de seguimento das recomendações médicas.

7. MONITORIZAÇÃO

Os pacientes devem ser monitorizados a resposta terapêutica e os eventos adversos. O médico deve realizar anamnese completa em cada visita e coletar dados de altura (em pé ou em decúbito dorsal, e, no caso de restrições nos membros inferiores, por segmento), peso e perímetro cefálico, de preferência usando o mesmo instrumento, devidamente calibrado. O exame físico deve ser completo e incluir sinais vitais (temperatura, frequência cardíaca, frequência respiratória e pressão arterial), bem como medidas para quantificação do tamanho do fígado (por hepatimetria) e do baço. A avaliação do desenvolvimento sexual deve ser realizada em adolescentes, de acordo com os critérios de Tanner. Nas visitas, dados sobre todas as avaliações realizadas desde o último agendamento, devem ser obtidos e os testes necessários devem ser solicitados, incluindo avaliação por especialistas em neurologia, otorrinolaringologia, oftalmologia, cardiologia e pneumologia, e um estudo do sono e avaliação de volumes viscerais com RNM, TC, ou, quando o paciente não é capaz de passar por esses exames, como ecografia[24,32].

Para fins de diagnóstico e acompanhamento, radiografias do crânio (perfil), coluna vertebral (perfil, incluindo região cervical), tórax (póstero-anterior), coxofemoral (póstero-anterior) e ambas as mãos devem ser realizadas[24,32]. Exposição excessiva à radiação deve ser evitada. As avaliações de rotina devem ser realizadas anualmente pelo pediatra ou clínico, além de ginecologista para adolescentes e mulheres adultas, com vacinas, orientação dietética, exames e conselhos preventivos. Seguindo o calendário obrigatório de vacinação brasileiro, vacinação contra *Haemophilus influenza* e imunização a cada 5 anos para pneumonia são recomendadas, bem como imunização anual para Influenza[82]. O médico assistente também deve sempre solicitar informações sobre ou avaliar periodicamente outros membros afetados da família, além de periodicamente avaliar se a família tem uma boa compreensão da doença e riscos reprodutivos, fornecendo ou referindo-os para orientação e aconselhamento genético adicionais sempre que aplicável.

Pacientes com MPS também devem ser monitorados por outros profissionais como dentistas, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionais, nutricionistas e psicólogos[24,32,45]. É papel do médico dar a estes profissionais informações pertinentes, discutir os riscos e benefícios das intervenções e incentivar a família a seguir corretamente as terapias. O médico também é responsável, juntamente com o assistente social, por identificar as dificuldades encontradas pelas famílias e deve procurar ajudá-los, orientando-os nas avaliações e tratamento, atividades de vida diária, atividades escolares e inserção social do paciente e sua família.

A **Tabela 2** apresenta as avaliações consideradas mínimas para o acompanhamento de pacientes com MPS II. São definidos períodos mínimos apenas para aquelas avaliações que têm por objetivo detectar a eficácia e segurança da TRE; para as demais, a periodicidade de avaliações fica a critério do médico assistente.

O seguimento de pacientes submetidos a TCTH deve seguir a conduta adotada pelo centro transplantador.

8. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste PCDT, a duração e a monitorização do tratamento bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso do medicamento.

O tratamento da MPS II deve ser feito por equipe em serviços especializados, para fins de diagnóstico e de acompanhamento dos pacientes e de suas famílias. Como o controle da doença exige experiência e familiaridade com manifestações clínicas associadas, convém que o médico responsável tenha experiência e seja treinado nessa atividade. Para a administração dos medicamentos é essencial o atendimento centralizado, para maior racionalidade do uso e avaliação da efetividade. A infusão deve ser feita em ambiente hospitalar ou ambulatorial. Infusões domiciliares podem ser consideradas após 6 meses de tratamento sem intercorrências.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

Para a autorização do TCTH alogênico aparentado ou não aparentado de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical, do tipo mieloablativo, todos os potenciais receptores devem estar inscritos no Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea ou outros precursores hematopoéticos – REREME/INCA/MS, e devem ser observadas as normas técnicas e operacionais do Sistema Nacional de Transplantes.

Os receptores transplantados originários dos próprios hospitais transplantadores neles devem continuar sendo assistidos e acompanhados; e os demais receptores transplantados deverão, efetivada a alta do hospital transplantador, ser devidamente reencaminhados aos seus hospitais de origem, para a continuidade da assistência e acompanhamento. A comunicação entre os hospitais deve ser mantida de modo que o hospital solicitante conte, sempre que necessário, com a orientação do hospital transplantador e este, com as informações atualizadas sobre a evolução dos transplantados.

Os resultados de todos os casos MPS II submetidos a TCTH mieloablativo alogênico aparentado ou não aparentado de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical, do tipo mieloablativo, deverão ter sua evolução registrada no REREME a cada três meses até completar pelo menos 1 (um) ano da realização do transplante.

9. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

10. REFERÊNCIAS

1. Neufeld EF MJ. The Mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, editor. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. New York ; Montreal : McGraw-Hill; 2010.
2. de Camargo Pinto LL, Maluf SW, Leistner-Segal S, Zimmer da Silva C, Brusius-Facchin A, Burin MG, et al. Are MPS II heterozygotes actually asymptomatic? A study based on clinical and biochemical data, X-inactivation analysis and imaging evaluations. Am J Med Genet A. 2011;155A: 50–57.
3. Schwartz IVD, Pinto LLC, Breda G, Lima L, Ribeiro MG, Mota JG, et al. Clinical and biochemical studies in mucopolysaccharidosis type II carriers. J Inherit Metab Dis. 2009;32: 732–738.
4. Schwartz IVD, Ribeiro MG, Mota JG, Toralles MBP, Correia P, Horovitz D, et al. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. ActaPaediatr. 2007;96: 63–70.
5. Neufeld EF MJ. The Mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, editor. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. New York ; Montreal : McGraw-Hill; 2010.
6. de Camargo Pinto LL, Maluf SW, Leistner-Segal S, Zimmer da Silva C, Brusius-Facchin A, Burin MG, et al. Are MPS II heterozygotes actually asymptomatic? A study based on clinical and biochemical data, X-inactivation analysis and imaging evaluations. Am J Med Genet A. 2011;155A: 50–57.
7. Schwartz IVD, Pinto LLC, Breda G, Lima L, Ribeiro MG, Mota JG, et al. Clinical and biochemical studies in mucopolysaccharidosis type II carriers. J Inherit Metab Dis. 2009;32: 732–738.
8. Schwartz IVD, Ribeiro MG, Mota JG, Toralles MBP, Correia P, Horovitz D, et al. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. ActaPaediatr. 2007;96: 63–70.
9. Neufeld EF MJ. The Mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, editor. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. New York ; Montreal : McGraw-Hill; 2010.
10. Schwartz IVD, Ribeiro MG, Mota JG, Toralles MBP, Correia P, Horovitz D, et al. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. ActaPaediatr. 2007;96: 63–70.
11. Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Muñoz V, et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Pediatrics. 2008;121: e377–86.
12. de Camargo Pinto LL, Maluf SW, Leistner-Segal S, Zimmer da Silva C, Brusius-Facchin A, Burin MG, et al. Are MPS II heterozygotes actually asymptomatic? A study based on clinical and biochemical data, X-inactivation analysis and imaging evaluations. Am J Med Genet A. 2011;155A: 50–57.
13. Schwartz IVD, Pinto LLC, Breda G, Lima L, Ribeiro MG, Mota JG, et al. Clinical and biochemical studies in mucopolysaccharidosis type II carriers. J Inherit Metab Dis. 2009;32: 732–738.
14. Schwartz IV, Souza CFM de, Giugliani R. Treatment of inborn errors of metabolism. J Pediatr . 2008;84: S8–19.
15. Scarpa M. Mucopolysaccharidosis Type II. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al., editors. GeneReviews(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2015.
16. Motas S, Haurigot V, Garcia M, Marcó S, Ribera A, Roca C, et al. CNS-directed gene therapy for the treatment of neurologic and somatic mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). JCI Insight. 2016;1: e86696.
17. Muenzer J, Hendriksz CJ, Fan Z, Vijayaraghavan S, Perry V, Santra S, et al. A phase I/II study of intrathecal idursulfase-IT in children with severe mucopolysaccharidosis II. Genet Med. 2016;18: 73–81.
18. Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. Am J Med Genet A. 2003;123A: 310–313.
19. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. J Inherit Metab Dis. 2005;28: 1011–1017.
20. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. J Inherit Metab Dis. 2005;28: 1011–1017.
21. Young ID, Harper PS, Newcombe RG, Archer IM. A clinical and genetic study of Hunter's syndrome. 2 Differences between the mild and severe forms. J Med Genet. 1982;19: 408–411.
22. Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Clarke J, Martin R, Muenzer J, et al. Initial report from the Hunter Outcome Survey. Genet Med. 2008;10: 508–516.
23. Giugliani R, Federhen A, Michelin-Tirelli K, Riegel M, Burin M. Relative frequency and estimated minimal frequency of Lysosomal Storage Diseases in Brazil: Report from a Reference Laboratory. Genet Mol Biol. 2017;40: 31–39.
24. Scarpa M, Almássy Z, Beck M, Bodamer O, Bruce IA, De Meirleir L, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. Orphanet J Rare Dis. 2011;6: 72.
25. Cobos PN, Steglich C, Santer R, Lukacs Z, Gal A. Dried blood spots allow targeted screening to diagnose mucopolysaccharidosis and mucolipidosis. JIMD Rep. 2015;15: 123–132.
26. Rezende MM, Müller KB, Pereira VG, D'Almeida V. Brazilian reference values for MPS II screening in

dried blood spots--a fluorimetric assay. ClinBiochem. 2014;47: 1297–1299.
27. Rezende MM, Müller KB, Pereira VG, D'Almeida V. Brazilian reference values for MPS II screening in dried blood spots--a fluorimetric assay. ClinBiochem. 2014;47: 1297–1299.
28. de Jong JG, Hasselman JJ, van Landeghem AA, Vader HL, Wevers RA. The spot test is not a reliable screening procedure for mucopolysaccharidoses. Clin Chem. 1991;37: 572–575.
29. Auray-Blais C, Lavoie P, Tomatsu S, Valayannopoulos V, Mitchell JJ, Raiman J, et al. UPLC-MS/MS detection of disaccharides derived from glycosaminoglycans as biomarkers of mucopolysaccharidoses. Anal ChimActa. 2016;936: 139–148.
30. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Genet Med. 2006;8: 465–473.
31. HGMD® home page [Internet]. [cited 9 Aug 2017]. Available: www.hgmd.cf.ac.uk/
32. Giugliani R, Villarreal MLS, Valdez CAA, Hawilou AM, Guelbert N, Garzón LNC, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of Hunter Syndrome for clinicians in Latin America. Genet Mol Biol. 2014;37: 315–329.
33. Froissart R, Da Silva IM, Maire I. Mucopolysaccharidosis type II: an update on mutation spectrum. ActaPaediatr. 2007;96: 71–77.
34. Brusius-Facchin AC, Schwartz IVD, Zimmer C, Ribeiro MG, Acosta AX, Horovitz D, et al. Mucopolysaccharidosis type II: identification of 30 novel mutations among Latin American patients. Mol Genet Metab. 2014;111: 133–138.
35. Wraith JE, Edmond Wraith J, Beck M, Giugliani R, Clarke J, Martin R, et al. Initial report from the Hunter Outcome Survey. Genet Med. 2008;10: 508–516.
36. Muenzer J, Hendriksz CJ, Fan Z, Vijayaraghavan S, Perry V, Santra S, et al. A phase I/II study of intrathecal idursulfase-IT in children with severe mucopolysaccharidosis II. Genet Med. 2016;18: 73–81.
37. Muenzer J, Gucsavas-Calikoglu M, McCandless SE, Schuetz TJ, Kimura A. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Mol Genet Metab. 2007;90: 329–337.
38. Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, Ida H, Tanaka T, Cox GF, et al. Japan Elaprase Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). Mol Genet Metab. 2010;99: 18–25.
39. Muenzer J, Beck M, Eng CM, Giugliani R, Harmatz P, Martin R, et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. Genet Med. 2011;13: 95–101.
40. Giugliani R, Hwu W-L, Tylki-Szymanska A, Whiteman DAH, Pano A. A multicenter, open-label study evaluating safety and clinical outcomes in children (1.4-7.5 years) with Hunter syndrome receiving idursulfase enzyme replacement therapy. Genet Med. 2014;16: 435–441.
41. Schwartz IV, de Souza CFM, Giugliani R. Treatment of inborn errors of metabolism. J Pediatr . 2008;0. doi:10.2223/jped.1801
42. Principi N, Esposito S. Nasal Irrigation: An Imprecisely Defined Medical Procedure. Int J Environ Res Public Health. 2017;14. doi:10.3390/ijerph14050516
43. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) - Asma. In: Brasil, Ministério da Saúde [Internet]. Available: http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/22/PT-SAS-N---1317-alterado-pela-603-de-21-de-julho-de-2014.pdf
44. Link B, de Camargo Pinto LL, Giugliani R, Wraith JE, Guffon N, Eich E, et al. Orthopedic manifestations in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) enrolled in the Hunter Outcome Survey. OrthopRev . 2010;2: e16.
45. Muenzer J, Beck M, Eng CM, Escolar ML, Giugliani R, Guffon NH, et al. Multidisciplinary management of Hunter syndrome. Pediatrics. 2009;124: e1228–39.
46. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) - Epilepsia. In: Brasil, Ministério da Saúde [Internet]. Available: http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/04/Epilepsia---PCDT-Formatado--.pdf
47. Kampmann C, Beck M, Morin I, Loehr JP. Prevalence and characterization of cardiac involvement in Hunter syndrome. J Pediatr. 2011;159: 327–31.e2.
48. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Circulation. 2007;116: 1736–1754.
49. Neufeld EF MJ. The Mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, editor. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. New York ; Montreal : McGraw-Hill; 2010.
50. Turra GS, Schwartz IVD. Evaluation of orofacial motricity in patients with mucopolysaccharidosis: a cross-sectional study. J Pediatr . 2009;85: 254–260.
51. D'Ascanio L, Manzini M. Safe and rapid approach to the deviated nasal septum in children. Laryngoscope. 2009;119: 2000–2003.

52. Venekamp RP, Hearne BJ, Chandrasekharan D, Blackshaw H, Lim J, Schilder AGM. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical management for obstructive sleep-disordered breathing in children. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015.
53. Jeong H-S, Cho D-Y, Ahn KM, Jin D-K. Complications of tracheotomy in patients with mucopolysaccharidoses type II (Hunter syndrome). Int J PediatrOtorhinolaryngol. 2006;70: 1765–1769.
54. Fraga JC, Souza JCK de, Kruel J. Pediatrictracheostomy. J Pediatr .2009;85: 97–103.
55. Sheridan M, Johnston I. Hydrocephalus and pseudotumourcerebri in the mucopolysaccharidoses. Childs Nerv Syst. 1994;10: 148–150.
56. Dalla Corte A, Corte AD, de Souza CFM, Anés M, Giugliani R. Hydrocephalus and mucopolysaccharidoses: what do we know and what do we not know? Childs Nerv Syst. 2017;33: 1073–1080.
57. Yatziv S, Epstein CJ. Hunter syndrome presenting as macrocephaly and hydrocephalus. J Med Genet. 1977;14: 445–447.
58. Kachur E, Del Maestro R. Mucopolysaccharidoses and spinal cord compression: case report and review of the literature with implications of bone marrow transplantation. Neurosurgery. 2000;47: 223–8; discussion 228–9.
59. Ballenger CE, Swift TR, Leshner RT, El Gammal TA, McDonald TF. Myelopathy in mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). Ann Neurol. 1980;7: 382–385.
60. Aslam R, Hendriksz CJ, Jester A. Objective results of median nerve decompression and tenosynovectomy for carpal tunnel syndrome in patients with mucopolysaccharidoses Types I and II. J Hand SurgEur Vol. 2015;40: 216–218.
61. Haddad FS, Jones DH, Vellodi A, Kane N, Pitt MC. Carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses and mucolipidoses. J Bone Joint Surg Br. 1997;79: 576–582.
62. Clark BM, Sprung J, Weingarten TN, Warner ME. Anesthesia for patients with mucopolysaccharidoses: Comprehensive review of the literature with emphasis on airway management. Bosn J Basic Med Sci. 2017; doi:10.17305/bjbms.2017.2201
63. Kamin W. Diagnosis and management of respiratory involvement in Hunter syndrome. Acta Paediatr. 2008;97: 57–60.
64. Alegra T, Eizerik DP, de Cerqueira CCS, Pereira TV, Dornelles AD, Schwartz IVD. [Efficacy and safety of idursulfase therapy in patients with mucopolysaccharidosis type II with and without comparison to placebo: systematic review and meta-analysis]. CadSaude Publica. 2013;29 Suppl 1: S45–58.
65. Elaprase: Idursulfase. In: Bulário Eletrônico ANVISA [Internet]. [cited 30 Aug 2017]. Available: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=28133292016&pIdAnexo=4227533
66. Scarpa M, Almássy Z, Beck M, Bodamer O, Bruce IA, De Meirleir L, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. Orphanet J Rare Dis. 2011;6: 72.
67. Sweetman S. Idursulfase. Martindale: The Complete Drug Reference. 2009. p. 2324.
68. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Genet Med. 2006;8: 465–473.
69. Muenzer J, Gucsavas-Calikoglu M, McCandless SE, Schuetz TJ, Kimura A. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Mol Genet Metab. 2007;90: 329–337.
70. Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, Ida H, Tanaka T, Cox GF, et al. Japan Elaprase Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). Mol Genet Metab. 2010;99: 18–25.
71. Muenzer J, Beck M, Eng CM, Giugliani R, Harmatz P, Martin R, et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. Genet Med. 2011;13: 95–101.
72. Brands MMMG, Frohn-Mulder IM, Hagemans MLC, Hop WCJ, Oussoren E, Helbing WA, et al. Mucopolysaccharidosis: cardiologic features and effects of enzyme-replacement therapy in 24 children with MPS I, II and VI. J Inherit Metab Dis. 2013;36: 227–234.
73. Kim J, Park MR, Kim DS, Lee JO, Maeng SH, Cho SY, et al. IgE-mediated anaphylaxis and allergic reactions to idursulfase in patients with Hunter syndrome. Allergy. 2013;68: 796–802.
74. Giugliani R, Hwu W-L, Tylki-Szymanska A, Whiteman DAH, Pano A. A multicenter, open-label study evaluating safety and clinical outcomes in children (1.4-7.5 years) with Hunter syndrome receiving idursulfase enzyme replacement therapy. Genet Med. 2014;16: 435–441.
75. Giugliani R, Harmatz P, Jones SA, Mendelsohn NJ, Vellodi A, Qiu Y, et al. Evaluation of impact of anti-idursulfase antibodies during long-term idursulfase enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II patients. Mol Genet Metab Rep. 2017;12: 2–7.
76. Pano A, Barbier AJ, Bielefeld B, Whiteman DAH, Amato DA. Immunogenicity of idursulfase and clinical outcomes in very young patients (16 months to 7.5 years) with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Orphanet J RareDis. 2015;10: 50.

77. Barbier AJ, Bielefeld B, Whiteman DAH, Natarajan M, Pano A, Amato DA. The relationship between anti-idursulfase antibody status and safety and efficacy outcomes in attenuated mucopolysaccharidosis II patients aged 5 years and older treated with intravenous idursulfase. Mol Genet Metab. 2013;110: 303–310.
78. Muenzer J, Gucsavas-Calikoglu M, McCandless SE, Schuetz TJ, Kimura A. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Mol GenetMetab. 2007;90: 329–337.
79. Tomanin R, Zanetti A, D'Avanzo F, Rampazzo A, Gasparotto N, Parini R, et al. Clinical efficacy of enzyme replacement therapy in paediatric Hunter patients, an independent study of 3.5 years. Orphanet J Rare Dis. 2014;9: 129.
80. Parini R, Rigoldi M, Tedesco L, Boffi L, Brambilla A, Bertoletti S, et al. Enzymatic replacement therapy for Hunter disease: Up to 9 years experience with 17 patients. Mol Genet Metab Rep. 2015;3: 65–74.
81. Parini R, Rigoldi M, Tedesco L, Boffi L, Brambilla A, Bertoletti S, et al. Enzymatic replacement therapy for Hunter disease: Up to 9 years experience with 17 patients. Mol Genet Metab Rep. 2015;3: 65–74.
82. CALENDÁRIO NACIONAL DE VACINAÇÃO. In: Portal da Saúde – Ministério da Saúde – www.saude.gov.br [Internet]. [cited 10 Sep 2017]. Available: http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/197-secretaria-svs/13600-calendario-nacional-de-vacinacao

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE
IDURSULFASE ALFA

Eu,_____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **idursulfase alfa,** indicados para o tratamento da **mucopolissacaridose tipo II**.
Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).
Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que os medicamentos que passo a receber podem trazer os seguintes benefícios:
- melhora dos sintomas da doença, como hepatomegalia e rigidez articular;
Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:
- desenvolvimento de regressão neurológica (perda de funções adquiridas) durante a vigência do tratamento, uma vez que não há benefício comprovado da TRE nos pacientes que já possuem regressão neurológica;
- o uso da TRE com idursulfase em mulheres grávidas ou que estejam amamentando não é recomendado;
- os eventos adversos da idursulfase alfa relacionados à infusão mais comuns são cefaleia, febre, reações cutâneas (urticária e eritema);
- contraindicação em casos de hipersensibilidade (alergia) ao fármaco ou aos componentes da fórmula.
Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. ( ) Sim ( ) Não

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional do SUS:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico:	CRM:	RS:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data:		

Tabela 1- Principais manifestações clínicas das MPS e opções de tratamentos de suporte/sintomáticos

Órgão/sistema	**Manifestação clínica**	**Avaliação/Tratamento**
Sistema nervoso central	Atraso de desenvolvimento neuropsicomotor.	Psicopedagogía, fonoaudiología, fisioterapia, psicomotricidade.
	Hidrocefalia / Hipertensão intracraniana.	Derivação ventrículo-peritoneal, Ressonanciamagnética de crânio, raquimanimetria.
	Crises convulsivas, alterações ciclo sono-vigília, distúrbio do comportamento.	Farmacológico, psicologia.
Sistema Nervoso Periférico	Compressão medular.	Ressonanciamagnética de coluna. Estudos neurofisiológicos. Cirurgia, fisioterapia.
	Síndrome do Túnel do Carpo.	Cirurgia.
Olhos	Acuidade visual diminuída. Atrofia do Nervo Óptico. Glaucoma. Retinose pigmentar.	Avaliação oftalmológica.
Vias aéreas	Síndrome da apneia obstrutiva do sono.	Amigdalectomia, adenoidectomia, oxigenoterapia. Avaliação pneumológica.
	Infecções de repetição, hipersecreção.	Farmacológico.
	Doença pulmonar restritiva.	Fisioterapia.
Tecido conjuntivo	Hérnias.	Cirurgia.
Articulações	Dor, contraturas.	Fisioterapia, terapia ocupacional. Farmacológico.
Ossos	Giba toracolombar, genu valgo.	Coletes, cirurgia.
Orelhas	Hipoacusia.	Próteses (em casos específicos).
	Otites de repetição.	Farmacológico, cirúrgico.
Gastrointestinal	Diarreia.	Orientação nutricional.
	Ganho inadequado ou excessivo de peso.	Orientação nutricional.
	Distúrbio deglutição.	Farmacológico, fonoaudiologia. Cirurgia (gastrostomia).
Bucomaxilo	Má oclusão, dentição anômala.	Cirurgia. Aparelho ortodôntico.
Cardiovascular	Valvulopatias, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca.	Farmacológico, cirúrgico.

Tabela 2 -Programa mínimo de avaliações para seguimento clínico dos pacientes com Mucopolissacaridose tipo II (MPS II), em tratamento específico ou não[15,24,32].

Avaliações	**Avaliação Inicial**	**A cada 6 meses***	**A cada 1 ano**
Atividade enzimática	X		
GAGs urinários	X	X	
História médica	X	X	
Revisão do número de infusões realizadas no período	X	X	
Determinação da adesão ao acompanhamento/tratamento	X	X	
Peso / Altura	X	X	
Pressão Arterial	X	X	
Hepatimetria	X	X	
Aplicação de questionário de qualidade de vida validado	X		X
AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA			
- Exame Neurológico Clínico	X		X
- RNM Crânio e/ou Tomografia computadorizada de Crânio	X		
- RNM Coluna	X		
- Velocidade de condução do nervo mediano	X		
- Avaliação do neurodesenvolvimento por neurologista	X		X
AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA (acuidade visual, retina, córnea)	X		
AUDIOMETRIA	X		
AVALIAÇÃO FUNCIONAL			
- Ecocardiograma	X		
- Eletrocardiograma	X		
- CVF/VEF1	X		
- Polissonografia	X		
-Avaliação de Mobilidade Articular	X		
RX ÓSSEO	X		

* Para pacientes em tratamento específico. As demais avaliações devem ser realizadas em períodos determinados pelo médico assistente.
CVF = Capacidade vital forçada; GAGs = glicosaminoglicanos; QI = Quociente de inteligência; RNM = Ressonância; TC 6min = Teste da caminhada de 6 minutos; VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo.

APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DE LITERATURA

1. POLÍTICA NACIONAL DE ATENÇÃO INTEGRAL ÀS PESSOAS COM DOENÇAS RARAS

A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras foi publicada em 12 de fevereiro de 2014 por meio da Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014(*)[1], que além de instituir a referida Política, também aprovou as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio.

Esta Política tem como objetivo reduzir a mortalidade e a incapacidade causadas por essas doenças, bem como contribuir para a melhoria da qualidade de vida das pessoas com doenças raras. Está organizada no conceito das Redes de Atenção à Saúde (RAS), considerando-se todos os pontos de atenção, bem como os sistemas logísticos e de apoio necessários para garantir a oferta de ações de promoção detecção precoce, diagnóstico, tratamento e cuidados paliativos, de forma oportuna, para as pessoas com doenças raras.

A Política utiliza como definição de doenças raras a estabelecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS), isto é, "aquela doença que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos", conforme estabelecido nas Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS.

Como não seria possível organizar as diretrizes abordando as doenças raras de forma individual, devido ao grande número de doenças, as diretrizes foram organizadas na forma de eixos estruturantes, que permitem classificar as doenças raras de acordo com suas características comuns, com a finalidade de maximizar os benefícios aos usuários.

Desta forma, as doenças raras foram classificadas em dois eixos: a) Doenças Raras de origem genética, com 3 grupos: 1-Anomalias Congênitas ou de Manifestação Tardia, 2-Deficiência Intelectual, 3-Erros inatos do Metabolismo. b) Doenças Raras de origem não genética, com os seguintes grupos de causas: 1- Infecciosas, 2-Inflamatórias, 3- Autoimunes, 4- Outras doenças raras não genéticas.

Para a implantação e implementação desta Política foram incorporados na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS quinze exames, de biologia molecular, citogenética e imunoensaios, além do aconselhamento genético.

Os princípios e diretrizes desta Portaria no artigo 6º, inciso VI, visa a garantir a incorporação e uso de tecnologias voltadas para a promoção, prevenção e cuidado integral na RAS, incluindo tratamento medicamentoso e fórmulas nutricionais quando indicados no âmbito do SUS, que devem ser resultados das recomendações formuladas por órgãos governamentais a partir do processo de avaliação e aprovação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Para viabilizar as definições e implementação da Política, a Coordenação de Média e Alta Complexidade (CGMAC), juntamente com a CONITEC, organizou um "Painel de especialistas" que atuam em doenças raras em todo o país, abarcando os dois eixos da Política e seus respectivos grupos supracitados. O "Painel de Especialistas", realizado nos dias 19 e 20 de maio de 2014, objetivou estabelecer critérios e prioridades para a elaboração de – PCDTs para implementação da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS. Entre as doenças elencadas para elaboração de PCDT priorizados está a Mucopolissacaridose tipo II (MPS II).

2. REUNIÃO DE ESCOPO

A fim de dar continuidade ao processo de elaboração do PCDT, foi realizada uma reunião de escopo com o comitê gestor e elaborador do Protocolo no dia 12 de dezembro de 2016 no Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), quando foram estabelecidas as seguintes perguntas de pesquisa para elaboração deste PCDT:

- Quais são os critérios de suspensão de tratamento? Buscar evidência para reação adversa grave, anafilaxia e piora após 1 ano de tratamento.
- Em que situações a TRE não está indicada? Sem indicação: quadro neurológico avançado que não poderá ser revertido pelo tratamento.
- A TRE é eficaz para os desfechos: sobrevida, qualidade de vida, número de infecções de vias respiratórias, cardiopatia, eventos adversos, crises convulsivas, doença óssea, doença ocular?
- Existe diferença de efetividade entre os diferentes esquemas posológicos, quinzenal e semanal?
- Quais são os critérios para interrupção de tratamento? Reação adversa grave, anafilaxia.
- A TRE é segura em gestantes e pacientes em aleitamento materno?

3. BUSCAS NA LITERATURA

Foram consultados a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e o sítio eletrônico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) para a identificação das tecnologias disponíveis no

[1](*) Republicada para consolidar as alterações introduzidas pela Portaria nº 981/GM/MS, 20 de maio 2014, publicada no DOU nº 95, de 21 de maio de 2014, Seção 1, página 44.

Brasil e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas para o tratamento da MPS II. Foi também realizada busca por diretrizes nacionais e internacionais a respeito da doença.
Não foram encontradas tecnologias disponíveis, já incorporadas ou em avaliação.
As seguintes bases de diretrizes foram consultadas:

- NICE guidelines (http://www.nice.org.uk/guidance/published?type=CG);
- National Library of Australia – http://webarchive.nla.gov.au/gov/;
- Diretrizes Associação Médica Brasileira (AMB).
- PCDT MS
- *Pubmed/Medline*

As diretrizes localizadas foram as seguintes:
-Multidisciplinary management of Hunter syndrome. Muenzer J, *et al*. Pediatrics. 2009 Dec;124(6):e1228-39.
- Terapia de reposição enzimática para as mucopolissacaridoses I, II e VI: recomendações de um grupo de especialistas brasileiros. Giugliani R, *et al*. Rev Assoc Med Bras. 2010; 56(3): 257-77
- MucopolysaccharidosisI, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. Giugliani R, et al. Genet Mol Biol. 2010; 33(4): 589-604
- Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. ScarpaM,*et al*. Orphanet J Rare Dis. 2011 Nov 7;6:72. doi: 10.1186/1750-1172-6-72.
- Guidelines for diagnosis and treatment of Hunter Syndrome for clinicians in Latin America. Giugliani R, et al. Genet Mol Biol. 2014 Jun;37(2):315-29.
- Mucopolysaccharidosis Type II. Scarpa M. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al., editors. GeneReviews(®). Seattle (WA): Universityof Washington, Seattle; 2015.

Após a reunião de escopo, ficou estabelecido que o PCDT se destina a crianças e adultos com MPS II, do sexo masculino, e tem por objetivo revisar práticas diagnósticas e terapêuticas e incorporar as recomendações referentes ao tratamento medicamentoso com a terapia de reposição enzimática com idursulfase alfa, e que o tratamento com o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) não seria abordado no PCDT. Porém, esta decisão foi alterada pelo Plenário da CONITEC, quando da apresentação da proposta do PCDT, ficando recomendada a ampliação do uso do transplante alogênico mieloablativo aparentado e não aparentado (de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical) também para casos de MPS II (**Apêndice 2**).

Para elaboração dos critérios diagnósticos, foram utilizados diretrizes internacionais elaborados por diferentes grupos de especialistas, que são utilizados como consenso nos diversos centros de referência.
Para avaliação das situações especiais de gestação e aleitamento, a estratégia de busca e seu resultado encontram-se na **Tabela A**. A base de dados buscada foi *Medline/PubMed* e foram incluídos todos os artigos encontrados referentes aos desfechos de interesse.

Tabela A - Estratégia de busca na literatura para situações especiais (gestação e aleitamento) durante a TRE em MPS II.

Estratégia de Busca (10 de Setembro 2017)	**Resultados**	**Incluídos**	**Comentários**
"mucopolysaccharidosis type II AND pregnancy"	60 artigos	0	Nenhum artigo relacionando TRE e gestação, a maioria versa sobre diagnóstico pré-natal.
"mucopolysaccharidosis type II AND breastfeeding"	0 artigo	0	-

Para a avaliação de interrupção de tratamento, foi utilizada a seguinte estratégia de busca: "mucopolysaccharidosistype II AND interruption", sendo apenas dois resultados encontrados: Safety and clinical activity of elosulfase alfa in pediatric patients with Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA) less than 5 y. Jones SA, Bialer M, Parini R, Martin K, Wang H, Yang K, Shaywitz AJ, Harmatz P. Pediatr Res. 2015 Dec;78(6):717-22.EIncidence and timing of infusion-related reactions in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) on idursulfase therapy in the real-world setting: a perspective from the Hunter Outcome Survey (HOS). Burton BK, Whiteman DA; HOS Investigators. Mol Genet Metab. 2011 Jun; 103(2):113-20. A base de dados buscada foi Medline/PubMed e as duas referências encontradas não responderam à pergunta definida na reunião de escopo, sendo utilizados os guidelines internacionais acima citados para responder à questão.
Para a elaboração dos demais itens do PCDT foram utilizadas as buscas, resultados recomendações e referências constantes no Relatório de Recomendação Nº 311 – Dezembro de 2017 da CONITEC, sobre a idursulfase alfa como terapia de reposição enzimática no tratamento da MPS II disponível emhttp://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relat%C3%B3rio_idursulfase_MPSII_CP.pdf, e no Relatório de

Recomendação Nº 300 – Janeiroro de 2018 da CONITEC, sobre o transplante de células-tronco hematopoéticas para mucopolissacaridos do tipo II da CONITEC, disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Transplante_CelulasTroncoHematopoeticas_MPSII.pdf.

APÊNDICE 2

TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS ALOGÊNICO MIELOABLATIVO APARENTADO E NÃO APARENTADO NA MUCOPOLISSACARIDOSE DO TIPO II

1. Introdução

A mucopolissacaridose tipo II (MPS II), ou síndrome de Hunter, é uma doença multissistêmica, cujas manifestações clínicas são heterogêneas e progressivas [1]. Além disso, os pacientes podem apresentar regressão neurológica, sendo então classificados em indivíduos com doença grave ou atenuada, com amplo espectro fenotípico entre esses extremos [2]. Não existe tratamento curativo para a MPS II. O cuidado dos pacientes envolve equipe multidisciplinar e inclui intervenções realizadas para amenizar o fenótipo ou específicas como o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênicomieloablativo aparentado e não aparentado ou a terapia de reposição enzimática (TRE) intravenosa semanalmente [3,4].

O TCTH alogênicomieloablativo aparentado e não aparentado utilizando sangue do cordão umbilical ou medula óssea pode ser uma alternativa terapêutica com potencial de fornecer a atividade enzimática necessária para reduzir ou parar a progressão da doença [5], entretanto o uso do TCTH ainda é controverso, tanto pelos altos riscos de morbi-mortalidade - como a imunossupressão antes e depois do procedimento, quanto pela escassez de evidência na literatura. Alguns autores inclusive sugerem que poderia existir um viés de publicação, com relatos apenas dos casos com desfechos negativos e com poucos relatos de indivíduos que foram submetidos ao procedimento nas primeiras semanas/meses de vida [6]. Em relação ao TCHT aparentado, o doador não deve ser portador de mutações patogênicas no gene *IDS.*

Metodologia e estudos selecionados

A busca de evidências foi realizada no *Pubmed* utilizando a seguinte estratégia: "BoneMarrowTransplantation"[Mesh] AND "Mucopolysaccharidosis II"[Mesh] OR ("StemCellTransplantation"[Mesh]) AND "Mucopolysaccharidosis II"[Mesh], limitado para estudos em humanos. O resultado foram 36 artigos, dos quais nenhum ensaio clínico ou estudo controlado. Foram identificados apenas três estudos prospectivos [5,7,8], entre os quais apenas um com desfechos relevantes [5]. Deste modo, avaliaram-se todos os estudos retrospectivos com n>5 pacientes [9–13], o único relato de caso brasileiro encontrado [14], um estudo recente avaliando a implementação de um protocolo internacional para TCTH alogênicomieloablativo em pacientes com mucopolissacaridose[15] e a única revisão sistemática encontrada que inclui resultados sobre TCTH alogênicomieloablativo[16]

2. Resultados (sumário dos mais relevantes)

Pacientes: Os pacientes avaliados receberam transplante com idades variando entre 70 dias de vida [14] e 16 anos de idade [5] e foram seguidos por períodos igualmente variáveis, mas em geral superior a 5 anos [5,7–12,14], com exceção de um estudo, cuja mediana foi de 14 meses [13]. Além disso o comprometimento neurológico foi heterogêneo antes do TCTH, variando de pacientes assintomáticos a outros apresentando regressão neurológica.

Mortalidade e doença do enxerto *versus* hospedeiro: Um estudo prospectivo acompanhou n=8 pacientes por 7 a 17 anos, apenas um paciente faleceu nesse período, por causas não relacionadas ao transplante e apenas um paciente apresentou reação crônica pulmonar do enxerto versus hospedeiro [5]**.** Entre os estudos retrospectivos, um estudo publicado em 1999 relatou que, sete anos após transplante de medula óssea, apenas n=3/10 pacientes estavam vivos, fato ocasionado provavelmente pela seleção inadequada de doadores[10]. Estudos mais recentes apresentam resultados encorajadores, com taxa de sobrevida global em 3 anos de 100% (n=12) [13], 88,5% em 5 anos(n=21) [9], ou relatos de que 18% dos pacientes faleceram por causas relacionadas ao transplante (n=9/51) e doença do enxerto versus hospedeiros em 16% de todos pacientes avaliados (n=8/51) [12]. O caso brasileiro é de um menino transplantado aos 70 dias de vida, vivo 7 anos após o transplante [14]. Vale relatar outro estudo que avaliou o TCTH em casos de MPS (n=62 pacientes, MPS II n=2), cuja sobrevida global foi excelente (95,2%) e a vida livre de eventos (90,3%) com baixa toxicidade: 13,3% e 14,8% de doença do enxerto versus hospedeiro aguda e crônica, respectivamente [15].

Neurológico: o desfecho neuropsicológico foi heterogêneo no único estudo prospectivo avaliando tal desfecho, provavelmente devido à heterogeneidade clínica dos pacientes [5]. Em estudos retrospectivos, houve estabilização da atrofia cerebral [9,10,12] e alguma melhora das habilidades motoras e da fala [13]. O paciente brasileiro demonstrou melhora motora, cognitiva e na linguagem, apesar do QI baixo (47, teste WISC-IV), desenvolvimento superior e positivo se comparado ao tio e irmão mais velhos [14]**.**

Cardiovascular: As anormalidades cardiovasculares se estabilizaram em todos os pacientes num estudo prospectivo (n=8) [5] e a regurgitação valvular diminuiu em n=20/63 valvas de 10 pacientes, num estudo retrospectivo [9], mas foi inconclusiva em outro (n=12) [13].

Funcionalidade: houve melhora das contraturas articulares nos pacientes submetidos ao TCTH [5,12,13], As atividades de vida diária não se modificaram significantemente em um estudo retrospectivo [9], enquanto outro

relatou melhora na doença somática e movimento quando comparados os pacientes em TRE com aqueles submetidos ao TCTH [12].

Bioquímica: Houve normalização da atividade da enzima idursulfase e redução de GAG urinários nos estudos que avaliaram esses desfechos [5,9,10,12,13].

Outros desfechos: houve resolução da hepatoesplenomegalia em todos os pacientes avaliados, melhora da obstrução de vias aéreas superiores, resolução progressiva da face infiltrada, na deficiência auditiva sensório-neural e estabilidade na deficiência auditiva condutiva, nos indivíduos avaliados por uma coorte prospectiva [5].

TRE *versus* TCTH: Não há estudos controlados comparando diretamente ambas intervenções. Os efeitos do TCTH são comparáveis aos da TRE quanto à eficácia na doença visceral e parecem ser superiores para desfechos neurológicos, do desenvolvimento [9,10,13] e em atividades da vida diária [12].

TCTH precoce *versus* tardio: Os pacientes transplantados com <5 anos de idade, tiveram melhor desempenho em testes que avaliaram as atividades de vida diária [11], estabilidade da doença valvar cardíaca [9,11] e menor incidência da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda ou crônica [15]. Assim, parece quando o transplante é realizado em idade precoce, os resultados específicos para a MPS II podem ser melhores, com menos complicações relacionadas ao TCTH. Na literatura, não é claro o que seria idade precoce para transplante em MPS II, mas é consenso que o TCTH é o tratamento de primeira linha para os pacientes com MPS I do tipo Hurler antes dos 2,5 anos e sem comprometimento neurológico grave [17].

3. Discussão e Conclusão

Os estudos publicados sobre TCTH na MPSII podem estar ultrapassados, já que muitos protocolos para transplante se modificaram positiva e significativamente ao longo dos últimos anos. Além disso, referem-se a coortes heterogêneas, de pacientes com diferentes doenças metabólicas ou relatos de casos isolados e também revelam a falta de critérios de seleção dos pacientes, uma vez que muitos já apresentavam idade avançada no momento do transplante, ou apresentavam fenótipos variáveis quanto ao comprometimento neurológico. Do mesmo modo, os parâmetros de acompanhamento e os desfechos de interesse pós-TCTH igualmente heterogêneos, dificultando comparações entre os diferentes estudos e conclusões mais sólidas, ou ainda por outros vieses menos claros, tal como a possibilidade de existência de vieses de publicação [6].

Apesar de todas as limitações supracitadas, os resultados parecem muito promissores. A morbi-mortalidade relacionada ao TCTH vem reduzindo-se progressivamente com o advento de novos protocolos, imunossupressores, melhor seleção dos pacientes candidatos e doadores [15], inclusive com relato de sucesso em paciente brasileiro [14]. Como se deve trabalhar sempre com a melhor evidência disponível, incluem-se nesta Nota Técnica todos os estudos relevantes na literatura e estes demonstraram que pode haver benefício em desfechos somáticos e neurológicos. Além disso é válido salientar que a TRE intravenosa não atravessa a barreira hematoencefálica, deve ser realizada semanalmente, durante 3 a 4 horas por infusão e continuar por toda a vida, fato que pode contribuir para considerar a TCTH como alternativa terapêutica.

Deste modo, o TCTH alogênicomieloablativo aparentadoe não aparentado parece ter um risco de morbi-mortalidade progressivamente menor ao passar dos anos e alguns efeitos positivos na MPSII, especialmente nos pacientes jovens. Com isso, parece ser apropriado que se reconsidere o TCTH como tratamento para a forma neuronopática da MPS II, uma vez que ele é o único tratamento atualmente disponível potencialmente capaz de proporcionar benefícios em termos neurológicos quando critérios rígidos de seleção são respeitados.Assim, o TCTH alogênico pode ser indicado em idade precoce, preferencialmente até 3 anos de idade.

4. Referências

1. Neufeld EF MJ. The Mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, editor. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. New York ; Montreal : McGraw-Hill; 2010.
2. Schwartz IVD, Ribeiro MG, Mota JG, Toralles MBP, Correia P, Horovitz D, et al. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. ActaPaediatr. 2007;96: 63–70.
3. Schwartz IV, Souza CFM de, Giugliani R. Treatment of inborn errors of metabolism. J Pediatr . 2008;84: S8–19.
4. Scarpa M. Mucopolysaccharidosis Type II. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al., editors. GeneReviews(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2015.
5. Guffon N, Bertrand Y, Forest I, Fouilhoux A, Froissart R. Bone marrow transplantation in children with Hunter syndrome: outcome after 7 to 17 years. J Pediatr. 2009;154: 733–737.
6. Scarpa M, Almássy Z, Beck M, Bodamer O, Bruce IA, De Meirleir L, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. Orphanet J Rare Dis. 2011;6: 72.
7. Ito K, Ochiai T, Suzuki H, Chin M, Shichino H, Mugishima H. The effect of haematopoietic stem cell transplant on papules with “pebbly” appearance in Hunter’s syndrome. Br J Dermatol. 2004;151: 207–211.
8. Ochiai T, Ito K, Okada T, Chin M, Shichino H, Mugishima H. Significance of extensive Mongolian spots in Hunter’s syndrome. Br J Dermatol. 2003;148: 1173–1178.
9. Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Takakura H, Sawada T, et al. Long-term efficacy of

hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: a nationwide survey in Japan. Mol Genet Metab. 2012;107: 513–520.
10. Vellodi A, Young E, Cooper A, Lidchi V, Winchester B, Wraith JE. Long-term follow-up following bone marrow transplantation for Hunter disease. J Inherit Metab Dis. 1999;22: 638–648.
11. Tomatsu S, Tanjuakio J, Suzuki Y, Patel P, Yasuda E, Kubaski F, et al. Activity of daily life in patients with Hunter syndrome: Impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation. Mol Genet Metab. 2015;114: S115.
12. Kubaski F, Suzuki Y, Yabe H, Mason RW, Xie L, Onsten TGH, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with mucopolysaccharidosis type II. Mol Genet Metab. 2017;120: S77.
13. Wang J, Luan Z, Jiang H, Fang J, Qin M, Lee V, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thirty-Four Pediatric Cases of Mucopolysaccharidosis-A Ten-Year Report from the China Children Transplant Group. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22: 2104–2108.
14. Barth AL, de Magalhães TSPC, Reis ABR, de Oliveira ML, Scalco FB, Cavalcanti NC, et al. Early hematopoietic stem cell transplantation in a patient with severe mucopolysaccharidosis II: A 7 years follow-up. Mol Genet Metab Rep. 2017;12: 62–68.
15. Aldenhoven M, Jones SA, Bonney D, Borrill RE, Coussons M, Mercer J, et al. Hematopoietic cell transplantation for mucopolysaccharidosis patients is safe and effective: results after implementation of international guidelines. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21: 1106–1109.
16. Bradley LA, Haddow HRM, Palomaki GE. Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): results from a systematic evidence review. Genet Med. 2017;19: 1187–1201.
17. de Ru MH, Boelens JJ, Das AM, Jones SA, van der Lee JH, Mahlaoui N, et al. Enzyme Replacement Therapy and/or Hematopoietic Stem Cell Transplantation at diagnosis in patients with Mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. Orphanet J Rare Dis. 2011;6: 55.

Fonte: (Relatório de Recomendação N^{o} 300 – Janeiro/2018 Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS)