



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

PORTARIA CONJUNTA Nº 12 DE 11 DE ABRIL DE 2018.

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

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

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre a mucopolissacaridose do tipo I 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 275/2017, Nº 303/2017 e Nº 310/2017 e os relatórios de recomendação Nº 293 – Julho/2017, Nº 321 – Novembro/2017 e Nº 329 – Janeiro/2018 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a 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 I.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da mucopolissacaridose do tipo I, 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 efeitoscolaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da mucopolissacaridose do tipo I.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital 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 I

##### 1. INTRODUÇÃO

A mucopolissacaridose do tipo I (MPS I) é uma doença lisossômica progressiva, de herança autossômica recessiva, causada pela atividade deficiente da alfa-L-iduronidase (IDUA), enzima codificada pelo gene *IDUA*. A IDUA é responsável pela clivagem dos resíduos de ácido idurônico dos glicosaminoglicanos (GAG) heparan e dermatan sulfato. Na MPS I ocorre o acúmulo desses GAG parcialmente degradados no interior dos lisossomos e o aumento da sua excreção na urina (1). Em consequência, os pacientes apresentam comprometimento dos sistemas respiratório, nervoso, musculoesquelético, gastrointestinal (fígado e baço) e cardiovascular, entre outros.

A MPS I está associada a três formas clássicas, que diferem entre si com base na presença de comprometimento neurológico, na velocidade de progressão da doença e na gravidade do acometimento dos órgãos-alvo (1).

- Forma grave (síndrome de Hurler): os pacientes costumam ser diagnosticados até os 2 anos de idade, apresentar atraso de desenvolvimento cognitivo aparente entre os 14 e 24 meses e estatura geralmente inferior a 110 cm. A história clínica é dominada por problemas respiratórios: a maioria das crianças apresenta história de infecção de vias aéreas, otite média recorrente e rinorreia. É o fenótipo mais grave da MPS I (2), envolvendo ainda características faciais grosseiras, hepatoesplenomegalia, valvulopatia, opacificação de córnea, hidrocefalia e manifestações musculoesqueléticas, como rigidez, contraturas e disostose múltipla. O óbito ocorre geralmente durante a primeira década de vida (3) por insuficiência cardíaca ou respiratória.

- Forma intermediária ou moderada (síndrome de Hurler-Scheie): esses pacientes costumam apresentar evidência clínica da doença entre os 3 e 8 anos de idade. A baixa estatura final é relevante, a inteligência pode ser normal e a sobrevivência até a idade adulta é comum (3),

- Forma atenuada (síndrome de Scheie): os sintomas desses pacientes costumam iniciar-se entre os 5 e 15 anos de idade e progredirem de forma lenta. O curso clínico é dominado por problemas ortopédicos, e a altura final é normal ou quase normal, assim como o tempo de vida, o qual, entretanto, pode se ser reduzido pela doença cardíaca (3).

Essa classificação, embora bastante utilizada, é um tanto arbitrária, uma vez que existem pacientes que apresentam quadros mistos que sobrepõem manifestações das diferentes formas mencionadas, atualmente sendo considerado cada fenótipo como um espectro contínuo de uma mesma doença (4). Dados mundiais sugerem que o fenótipo mais grave é o mais comum (4-6). Contudo, dados latino-americanos sugerem que o fenótipo atenuado é o mais prevalente, e que a síndrome de Hurler corresponde a 31% dos casos diagnosticados nessa região (6-8).

A variabilidade clínica associada à MPS I é reflexo, em parte, da variação da atividade enzimática associada a diferentes genótipos: quadros mais graves estariam associados a uma menor atividade enzimática, o inverso ocorrendo nos quadros mais leves (3). Segundo Pastores et al., os testes clínicos e bioquímicos, apesar de serem úteis para a confirmação do diagnóstico, podem não prever a gravidade da doença (3). Fatores como a idade de início dos sintomas, a presença de duas mutações associadas à ausência de atividade enzimática (mutações nulas como p.Trp402Ter e p.Gln70Ter) e de características clínicas específicas (como giba e atraso no desenvolvimento) são utilizados para designar a doença grave (a síndrome de Hurler) de maneira mais precisa (3).

A incidência mundial da MPS I é bastante variável, sendo estimada entre 0,69 a 1,66 por 100.000 pessoas (1, 4, 5, 9-12); contudo, dados de triagem neonatal demonstraram que a incidência pode ser maior, variando entre 1:7.353 (estado de Washington, EUA) (13) e 1:14.567 (Missouri, EUA) (14). Em estudo de Pastores et al. (3), no qual foram capturados dados clínicos de pacientes com MPS I a fim de caracterizar a evolução natural da doença, a distribuição da MPS I entre os sexos masculino e feminino mostrou-se semelhante, como esperado para uma doença autossômica recessiva. A maioria dos pacientes registrados era de origem caucasiana (3).

Existem raros estudos epidemiológicos sobre a MPS I no Brasil. Segundo o registro brasileiro da doença, que faz parte de um registro internacional, em 2010 foram registrados 891 pacientes com MPS I em todo o mundo, sendo 82 no Brasil (15). A Rede MPS Brasil cadastrou, entre 2004 e 2013, 197 pacientes brasileiros com MPS I (16). Estudo brasileiro realizado em 2008 identificou 68 brasileiros vivos com MPS I naquele ano, estimando a prevalência mínima dessa doença no país em 1/2.700.000 habitantes (11). Outro estudo brasileiro relatou 225 casos diagnosticados de MPS I entre 1982 e 2015 e, considerando o período entre 2000 e 2013, a prevalência da MPS I ao nascimento foi de 1/322.580 nascidos vivos (17).

Inexiste tratamento curativo para a MPS I. Este Protocolo visa a definir critérios de diagnóstico, acompanhamento e tratamento de pacientes com MPS I, incluindo terapia de reposição (TRE) intravenosa (IV) com laronidase e o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH).

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.

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)**

- E76.0 Mucopolissacaridose do tipo I

## **3. DIAGNÓSTICO**

### **3.1 SUSPEITA CLÍNICA**

O diagnóstico de MPS I deve ser suspeitado em indivíduos que apresentem pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas abaixo relacionados, especialmente naqueles que apresentarem combinação de pelo menos dois deles (18):

- características faciais sugestivas de doença lisossômica (face de “depósito”);
- otite média e infecções respiratórias superiores precoces e de repetição, excluídas outras causas mais frequentes;
- hérnia inguinal ou umbilical, especialmente se ambas e em crianças, excluídas outras causas mais frequentes;
- hepatoesplenomegalia, excluídas outras causas mais frequentes;
- alterações esqueléticas ou articulares típicas (disostose múltipla, giba, limitação da amplitude de movimento das articulações);
- mãos em garra;
- alterações oculares características (opacificação bilateral da córnea);
- síndrome do túnel do carpo em crianças;
- irmão de qualquer sexo com MPS I.

Contudo, os achados clínicos variam de acordo com a gravidade da doença e, por si só, não são diagnósticos.

### **3.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL**

A confirmação do diagnóstico de MPS I pode envolver métodos bioquímicos ou genéticos, conforme descrito a seguir.

### **3.2.1 Atividade da IDUA**

A redução ou ausência de atividade da IDUA em fibroblastos, leucócitos, sangue impregnado em papel-filtro ou plasma sugere fortemente o diagnóstico de MPS I, mas não é suficiente para confirmá-lo como único teste, devido à possibilidade de ocorrência de pseudodeficiência (presença de atividade diminuída da enzima em indivíduo normal, devido ao uso de substratos artificiais da enzima no ensaio) (19,20).

A medida da atividade enzimática em gotas de sangue impregnadas em papel-filtro (21) 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 associados – no estudo de Verma et al. (22), por exemplo, houve concordância, em pacientes com MPS I, de 88% da atividade da IDUA medida em papel-filtro com aquela encontrada em outros tecidos (12% dos casos eram falso-positivos). Em relação à estabilidade da IDUA em papel-filtro, outro estudo mostrou que a atividade da IDUA diminui consideravelmente após 21 dias da realização da coleta (23). A medida da atividade da IDUA em vilo coriônico cultivado ou amniócitos é rotineiramente utilizada no diagnóstico pré-natal de MPS I (24).

Como os resultados por vezes diferem entre os laboratórios, é importante que valores de referência sejam estabelecidos para cada centro de referência (23,25).

### **3.2.2 Análise de GAG urinários**

A análise de GAG urinários pode ser quantitativa, como por método espectrofotométrico descrito por De Jong et al. (26), ou permitir a identificação do tipo de GAG que está sendo excretado em quantidade aumentada na urina (por cromatografia ou eletroforese de GAGs) (26,27). Nem o método quantitativo nem o qualitativo são suficientes para prever a enzima lisossômica que está deficiente, pois não são específicos (aumento de sulfato de heparan e de dermatan, por exemplo, ocorre nas MPSs I, II e VII). 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 utilizada para monitorização do tratamento específico da MPS I, uma vez que, na vigência de tratamento, ocorre diminuição da excreção dessas moléculas (18).

### **3.2.3 Teste genético**

A análise do gene *IDUA* permite a detecção das mutações que provocam a doença e, conseqüentemente, o diagnóstico genético pré- e pós-natal e a detecção de heterozigotos, facilitando o aconselhamento genético individual e familiar. A taxa de detecção de variantes patogênicas por sequenciamento pelo método Sanger das regiões exônicas e éxon-íntron do gene *IDUA*, em 85

indivíduos (28) e em 102 indivíduos (29) com MPS I, variou entre 95% e 97%. Aproximadamente 250 diferentes mutações já foram descritas no gene *IDUA* (30), o qual possui 14 éxons. As duas mutações patogênicas mais comuns em pacientes brasileiros são p.Trp402Ter (éxon 9) e p.Pro533Arg (éxon 11), com frequências variando de 27,8%-37% e de 11,6%-33% (31), respectivamente. As mutações p.Gln70Ter e p.Arg89Gln, que foram relatadas como de alta frequência para outras populações de pacientes com MPS I, estão presentes em frequências relativamente baixas nos pacientes brasileiros (1,6% e 3,3%, respectivamente) (32), sendo que a p.Gln70Ter não foi identificada em outro estudo (31).

### 3.2.4 Associação genótipo-fenótipo clínico

A maior importância dos estudos de genótipo-fenótipo é a identificação, em idade precoce, daqueles indivíduos que apresentarão a forma grave da doença. Apesar de não estar estabelecida para todas as mutações já descritas, para algumas mutações há uma clara associação entre genótipo-fenótipo (18,33). Os pacientes recém-nascidos pré-sintomáticos ou oligossintomáticos com deficiência de *IDUA* e mutações graves conhecidas (por exemplo, p.Trp402Ter, p.Gln70Ter, p.Ala327Pro e p.Gly51Asp) identificadas em ambos os alelos (homozigoto ou heterozigoto composto) destinam-se a desenvolver MPS I grave (28,29). As mutações p.Arg89Trp e p.Leu492Pro, por outro lado, associam-se a quadros atenuados da doença (31).

## 4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo todos os pacientes que apresentarem pelo menos um dos sinais ou sintomas descritos no sub-item 3.1 (Suspeita Clínica) deste Protocolo e tiverem o diagnóstico de MPS I confirmado de acordo com um dos critérios relacionados a seguir:

- Atividade da enzima *IDUA* < 10% do limite inferior dos valores de referência em plasma, fibroblastos ou leucócitos, com atividade da enzima de referência, avaliada na mesma amostra e pelo mesmo método, apresentando valores normais **E** presença de níveis aumentados de GAGs totais na urina ou de excreção aumentada de sulfatos de heparan e dermatan; **OU**
- Atividade da enzima *IDUA* < 10% do limite inferior dos valores de referência em plasma, fibroblastos, leucócitos, ou em papel-filtro, com atividade da enzima de referência, avaliada na mesma amostra e pelo mesmo método, apresentando valores normais **E** presença de mutações patogênicas em homozigose ou heterozigose composta no gene *IDUA*.

Estes também são os critérios para início do tratamento com laronidase.

*Os pacientes que já estiverem em uso de laronidase quando da publicação deste Protocolo deverão ser reavaliados para verificação dos critérios de inclusão. Caso não preencham os critérios, a reposição da enzima deve ser imediatamente suspensa.*

**Critérios de inclusão para transplante alogênico aparentado e não aparentado mieloblástico de células-tronco hematopoéticas (de sangue de cordão umbilical, de sangue periférico ou de medula óssea)(1,4,33,59 e Apêndice 2):**

O paciente deve ter diagnóstico de MPS I.

O TCTH alogênico mieloablástico - aparentado (preferencialmente com doadores homocigotos 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 I. A indicação de transplante envolvendo doadores heterocigotos portadores de mutações patogênicas no gene *IDUA* deve ser avaliada caso-a-caso.

Uma vez que a média de idade ao diagnóstico para MPS I na população brasileira é de aproximadamente 6 anos e que há consenso sobre benefícios do TCTH se realizado até 3 anos de idade, o TCTH alogênico está neste Protocolo indicado para pacientes com até 3 anos de idade e desenvolvimento neuropsicomotor adequado para a idade, de acordo com avaliação realizada por neurologista.

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.

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

## **5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Serão excluídos do tratamento com laronidase os pacientes que se enquadrarem nas seguintes situações:

- condição médica irreversível e que implique em sobrevida provavelmente < 6 meses como resultado da MPS I ou de outra doença associada, em acordo entre mais de um especialista;
- pacientes com idade >18 anos que, após serem informados sobre os potenciais riscos e benefícios associados ao tratamento com laronidase, recusarem-se a serem tratados;



- pacientes com 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 1 ano;
- hipersensibilidade ao medicamento.

**Critérios de exclusão para transplante alogênico aparentado mieloblástico de células-tronco hematopóéticas (de sangue de cordão umbilical, de sangue periférico ou de medula óssea):**

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

## **6. TRATAMENTO**

O atendimento dos pacientes com MPS I envolve equipe multidisciplinar (1,3,34-37) e inclui intervenções não específicas, realizadas com vistas ao fenótipo clínico (como cirurgias para correção de hérnias), e específicas, visando à proteína mutante (como a TRE IV) (38) e TCTH. Outras intervenções, como uso de TRE intratecal, chaperonas, inibidores de síntese de substrato, terapia traducional e terapia gênica, encontram-se ainda em fase de desenvolvimento (38,39).

### **6.1 TRATAMENTO NÃO ESPECÍFICO**

O paciente com MPS I tem uma doença crônica, progressiva e multissistêmica e rotineiramente requer cuidados urgentes por equipe multiprofissional que inclua fonoaudiólogo, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, equipe de enfermagem e de diferentes especialidades médicas (33). É crucial que um médico cuide continuamente do paciente, monitorando a evolução da doença, fornecendo orientação à família, encaminhando-o para especialistas conforme necessário e coordenando o seu atendimento como um todo. Idealmente, o acompanhamento deve ser feito em um centro de referência. Os centros de referência devem incluir uma equipe multidisciplinar integrada de especialistas, que assegurem o gerenciamento abrangente dos pacientes com MPS I, desde o diagnóstico até o tratamento e seguimento (33).

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

As principais manifestações clínicas da MPS I e suas opções de tratamento de suporte/sintomáticos encontram-se 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 as formas de tratamento.

### **6.1.1. Tratamento não cirúrgico**

Entre os objetivos do tratamento clínico está o melhor controle das infecções recorrentes de via aérea. Normalmente, solução nasal de cloreto de sódio 0,9% (9 mg/ml) é usada para eliminar crostas e secreções. Antibióticos (cursos de 10 a 15 dias) são utilizados para o tratamento de exacerbações respiratórias agudas de origem bacteriana, como tonsilite, e otite média aguda ou conforme indicação médica. Corticosteroide sistêmico por breves períodos pode ajudar a reduzir o edema e facilitar a drenagem de secreções, conforme indicação médica. Pacientes com doença obstrutiva das vias aéreas devem ser avaliados por pneumologistas. Os medicamentos para asma devem ser administrados conforme o Protocolo específico(40). Estudos do sono devem ser realizados rotineiramente para pacientes com MPS I grave após a idade de 2 a 3 anos e para pacientes com MPS I atenuada no momento do diagnóstico. Testes de função pulmonar e estudos de sono podem ser necessários antes de anestesia.

Pacientes com MPS I têm comprometimento ósseo significativo (1) e requerem fisioterapia motora dinâmica, cujo objetivo principal é a prevenção ou estabilização de deformidades osteoarticulares, mantendo a amplitude dos movimentos. A fisioterapia deve se concentrar em massoterapia para ajudar o relaxamento de todos os músculos, enfatizando o antebraço e o punho, por causa da síndrome do túnel do carpo, além de manobras e manipulações de todas as articulações com movimentos lentos para não causar dor, de acordo com os critérios da técnica de mobilização miofascial. Outras atividades de fisioterapia incluem alongamentos para reduzir contraturas musculares e aumentar a flexibilidade articular, com fortalecimento da musculatura para melhorar a marcha e o equilíbrio, além de dissociação da cintura escapular e pélvica, exercícios de coordenação motora, propriocepção, jogos (usando acessórios para funcionar bem o movimento) e dança. É importante evitar a hiperextensão da cabeça, por causa do comprometimento atlanto-axial (41,42).

A fisioterapia respiratória visa a melhorar função pulmonar, ventilação e biomecânica respiratória, prejudicadas na MPS I. Estão indicadas as manobras de higiene brônquica descritas na literatura, como vibrocompressão, drenagem postural, tosse regulada por manobra de aceleração do fluxo expiratório, nebulização, limpeza das vias aéreas superiores com solução salina fisiológica e

aspiração nasotraqueal com material estéril e descartável. Orientação para cuidadores e membros da família é de vital importância, porque a fisioterapia respiratória deve ser realizada diariamente (41,42).

O tratamento do acometimento 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 a disfunção valvar grave. Nesse caso, o paciente deve ser tratado com betabloqueador, inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou diurético, conforme a avaliação clínica. No último caso, os pacientes devem se submeter a valvuloplastia com balão ou reparação/substituição valvar cirúrgica (43-46). De acordo com as orientações da *American Heart Association*, recomenda-se profilaxia de endocardite bacteriana apenas para pacientes com história de endocardite ou prótese valvar (47).

Crianças com MPS I grave devem receber o máximo de estimulação ao desenvolvimento possível durante os estágios iniciais da doença. A adaptação do ambiente às necessidades da criança (por exemplo, teclados com caracteres de grandes dimensões) pode apoiar o desenvolvimento. Habilidades desenvolvidas precocemente podem ser mantidas em fases posteriores de progressão da doença. Crianças com MPS atenuada que tenham alterações cognitivas ou comportamentais beneficiam-se de intervenções padrão (36).

O transplante de córnea não é realizado rotineiramente em pacientes com fenótipo grave para MPS I. Em pacientes com MPS I atenuada, o transplante de córnea pode melhorar notavelmente a visão, embora possa ocorrer opacificação da córnea na córnea transplantada. As lentes corretivas devem ser prescritas para corrigir erros de refração em todos os espectros da doença (36).

### **6.1.2 Tratamento cirúrgico**

Os procedimentos cirúrgicos mais frequentes incluem a adenotonsilectomia, cirurgia de cornetos nasais e traqueostomia. Como o bloqueio das vias aéreas em MPS é multifatorial, os resultados da adenotonsilectomia variam, mas a melhora a médio prazo na qualidade respiratória é percebida na maioria dos casos. No entanto, à medida que a doença progride, a traqueostomia ou o uso de pressão nasal positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) podem ser necessários.

A cirurgia das vias aéreas pode ser complicada pela macroglossia, abertura limitada da boca, margem cirúrgica restrita e instabilidade da coluna cervical, dificultando a visualização do campo cirúrgico. Hiperextensão no pescoço nesses pacientes pode causar compressão medular aguda. Uma alternativa de realização de adenoidectomia quando o acesso pela abertura oral está comprometido é a cirurgia endoscópica através da via nasal (48). A traqueostomia definitiva ou temporária pode ser realizada antes de outras cirurgias para facilitar o controle das vias aéreas. A traqueostomia deve ser

evitada sempre que possível, devido a dificuldades na técnica cirúrgica, endurecimento da traqueia, alterações anatômicas significativas (como pescoço curto) e possibilidade de complicações pós-operatórias, como traqueíte, pneumonia recorrente e bloqueio da traqueostomia por secreções espessas (49). Os desafios do cuidado de uma traqueostomia nesses pacientes, associados à dificuldade de aceitação pelo paciente e pela família, também devem ser levados em consideração (24).

Perda auditiva, seja de origem neurossensorial ou condutiva, ocorre em 70% a 100% dos pacientes com MPS I (24). A audiometria pode ser realizada utilizando técnicas indicadas para crianças. Tratamento de perdas condutivas requer inserção de tubos de ventilação em T, porém nem sempre é resolutivo (50).

A MPS I pode evoluir com complicações neurológicas, como hidrocefalia comunicante e compressão medular (24,51); 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 (1,52-55), sendo que a melhor forma de diagnosticar hipertensão intracraniana nesses pacientes é pela raquimanometria, uma vez que frequentemente não é observada dilatação ventricular relevante nos exames de imagem. A derivação ventriculoperitoneal pode ser eficaz em reduzir a pressão do sistema nervoso central (51), mas normalmente não reverte significativamente a manifestação clínica da doença, embora melhore sintomas como dor de cabeça ou qualidade do sono (36,56). Devido ao mecanismo particular da hipertensão intracraniana nas MPSs, recomenda-se utilizar válvulas de alta pressão, no intuito de evitar síndrome de hiperdrenagem. A maioria dos casos de compressão medular apresenta tetraparesia espástica, mas paraparesia espástica ou hemiparesia também podem ocorrer (57).

Cirurgia de coluna toracolombar para correção da cifose pode ser uma alternativa quando a deformidade progride (58). Há relatos que sugerem que os pacientes com MPS I que se submetem à cirurgia da coluna vertebral tem aumentado o risco de grandes complicações, incluindo infarto da medula espinhal e instabilidade da coluna vertebral (36,58). Assim, intervenções cirúrgicas na coluna devem ter avaliações periódicas de monitorização com neurofisiologia. Ressonância cerebral ao diagnóstico e durante o seguimento a cada 2 a 3 anos é recomendada, e imagens da coluna devem ser obtidas na presença de novos sintomas (51,59).

Eventualmente esses pacientes necessitam de cirurgias corretivas devido a deformidades ósseas diversas, incluindo a região do quadril. Apesar da realização de cirurgia de estabilização do quadril, essa intervenção não parece impedir o desenvolvimento de deterioração radiológica e artrite do quadril clinicamente significativa (60). Recomenda-se que seja programada cirurgia pediátrica do quadril,

especialmente na síndrome de Hurler, tendo-se em mente a possibilidade de substituição precoce do quadril (60).

As hérnias inguinais e umbilicais são comuns entre os pacientes com MPS I. Para aqueles com MPS I grave, as hérnias inguinais são comumente reparadas antes do diagnóstico da doença. As hérnias umbilicais frequentemente se repetem após o reparo inicial, talvez como resultado de elastogênese comprometida (61). A protuberância abdominal causada por hepatoesplenomegalia progressiva pode aumentar as hérnias umbilicais (36).

A descompressão cirúrgica do nervo mediano é indicada nos casos de síndrome do túnel do carpo. A liberação cirúrgica de tendões também pode melhorar a função das mãos (62). A fusão cervical é controversa em casos com evidência radiológica mas não clínica de instabilidade atlanto-axial.

Muitos pacientes com MPS apresentam risco anestésico elevado devido à obstrução das vias aéreas superiores. A dificuldade na intubação pode ser fatal (63). 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 desses procedimentos, pois a necessidade de acompanhar a intubação com fibroscopia é frequente. As máscaras laríngeas podem ser usadas para manuseio as vias aéreas por períodos curtos ou para facilitar a intubação de fibra óptica (63,64). Os tubos endotraqueais podem precisar ser menores do que o previsto para a idade e o tamanho de um paciente com MPS I. Esses pacientes geralmente apresentam obstrução pós-operatória das vias aéreas, e as observações hospitalares durante a noite não são incomuns. A consciência da possibilidade de traqueostomia pós-operatória é importante para todas as partes envolvidas. Quando possível, os procedimentos que exigem anestesia geral devem ser evitados, para minimizar o risco.

## **6.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO**

A laronidase, IDUA recombinante, é uma enzima produzida em células de ovário de hamster chinês (células *Chinese hamster ovary*, CHO) e trata-se do fármaco disponível para o tratamento específico da MPS I (38,65,66). A laronidase foi considerada segura nos estudos clínicos, com efeitos adversos leves na maioria dos casos e facilmente tratáveis, apesar de sua ocorrência relacionada ao tratamento ou à infusão ser frequente. Aqueles relatados em dois ou mais estudos foram erupção cutânea, urticária e febre. O único estudo controlado com placebo (67) não encontrou diferença significativa na ocorrência de efeitos adversos entre os grupos. O resultado dos estudos sugere que a laronidase tem um efeito benéfico na flexão do ombro [melhora na amplitude dos movimentos,

variando de 17° a 33,5°] e redução estatisticamente significativa da hepatomegalia. Em todos os estudos que relataram análise de GAGs urinários, houve redução estatisticamente significativa comparada ao placebo ou aos valores pré-TRE de pelo menos 50%, mensurável a partir da quarta semana de tratamento.

### **6.3 CASOS ESPECIAIS**

A laronidase é considerada classe B para uso na gestação e aleitamento (68). Há relato na literatura de manutenção de uso da laronidase durante a gestação com desfechos positivos para mãe e recém-nascido (69). Sendo assim, o uso da TRE com laronidase em mulheres grávidas ou que estejam amamentando é de decisão do médico assistente. De forma geral, recomenda-se que o tratamento com TRE não seja iniciado durante a gestação, especialmente durante o primeiro trimestre. Da mesma forma, caso seja utilizada pré-medicação, a interrupção da TRE, especialmente no primeiro trimestre, deve ser considerada.

Casos associados à não redução de GAGs urinários devem ser avaliados de forma individualizada, para exclusão de ocorrência de anticorpos neutralizantes (70).

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

### **6.3 FÁRMACO**

Laronidase: 0,58 mg/ml solução injetável (frasco com 5 mL).

### **6.4 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO**

A dose recomendada para a laronidase é de 0,58 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez por semana por infusão IV. Pré-tratamento com antipiréticos ou anti-histamínicos é recomendado 60 minutos antes do início da infusão (71). A infusão deve ser feita em ambiente hospitalar ou ambulatorial. Infusões domiciliares podem ser consideradas após 6 meses de tratamento sem intercorrências.

O volume total da infusão é determinado pelo peso corporal do paciente e deve ser infundido ao longo de 3 a 4 horas. Pacientes com 20 kg ou menos devem receber um volume total de 100 ml. Pacientes com mais de 20 kg devem receber um volume total de 250 ml. A taxa inicial de infusão é de 10 mcg/kg/h e pode ser aumentada a cada 15 minutos durante a primeira hora, conforme a tolerância, até uma velocidade máxima de infusão de 200 mcg/kg/h ser atingida. A taxa máxima é então mantida para o restante da infusão (2-3 horas) (71).

## **6.5 RISCOS E BENEFÍCIOS ESPERADOS**

A laronidase é considerada um medicamento seguro. Os seus principais benefícios são a melhora da mobilidade articular, a redução da hepatomegalia e a diminuição da excreção urinária de GAGs.

Conforme se pode ver no **Apêndice 2**, todos os pacientes com MPS I (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.

### **Efeitos adversos**

A laronidase foi considerada segura nos estudos clínicos, com efeitos adversos leves e facilmente tratáveis na maioria dos casos, apesar de sua ocorrência relacionada ao tratamento ou à infusão ser frequente. Os efeitos relatados em dois ou mais estudos foram erupção cutânea, urticária e febre. O único estudo placebo-controlado (67) não encontrou diferença significativa na ocorrência de efeitos adversos entre os grupos.

Todos os óbitos relatados (n = 4) foram considerados como não relacionados ao tratamento(72,73)e geralmente ocorreram em pacientes com fenótipo grave, decorrendo de complicações associadas à doença de base. Embora um elevado número de pacientes exibisse soroconversão, os resultados para esse desfecho foram altamente heterogêneos. Além disso, uma associação entre a presença de anticorpos, o desenvolvimento de efeitos adversos e os desfechos clínicos não foi demonstrada nos estudos clínicos (70). Os títulos de anticorpos IgG à laronidase parecem, ainda, diminuir com a continuidade do tratamento.

### **Doença osteoarticular (mobilidade articular)**

Os estudos que relataram esse desfecho foram considerados heterogêneos, pois os protocolos utilizados para a avaliação da AM diferem quanto ao lado medido, ao tipo de movimento (ativo ou passivo) e às articulações avaliadas. O resultado dos estudos incluídos sugere que a laronidase tem um efeito benéfico na flexão do ombro (melhora na AM variando de 17° a 33,5°). Não foram localizados na literatura os valores considerados clinicamente relevantes, mas alguns autores, na MPS VI, consideram um aumento superior a 10° como significativo (74, 75).

## **Excreção de GAGs urinários**

Em todos os estudos que relataram esse desfecho, houve redução estatisticamente significativa comparada ao placebo ou aos valores pré-TRE. Em Wraith et al., a excreção urinária de GAGs diminuiu significativamente no grupo laronidase, com redução média de 54,1%, enquanto o grupo placebo (n=22) apresentou um aumento médio de 47,3% (67). No grupo laronidase, a redução média para níveis próximos da normalidade ocorreu por volta da quarta semana e foi mantida durante todo o tratamento. Sifuentes et al. descreveram que as reduções em relação ao valor basal na excreção urinária de GAGs variaram de 69,1% a 88,4%, com uma média de redução de 76,9% (66). Em 2007, Wraith et al. (76) demonstraram que, após o início do tratamento com laronidase, os níveis de GAGs na urina apresentaram declínio acentuado nas primeiras 13 semanas, com redução média de 61,3%. Em Giugliani et al. (73), os quatro esquemas de tratamento foram eficientes para reduzir os níveis de GAGs urinários e não houve diferença estatisticamente significativa entre os esquemas. No estudo de Clarke et al. (72), houve redução significativa nas 12 primeiras semanas de tratamento (queda de 60% a 70%).

## **Hepatomegalia**

Houve redução estatisticamente significativa da hepatomegalia nos estudos que avaliaram esse desfecho, com a magnitude do resultado variando de acordo com o método de avaliação. No estudo de Wraith et al. (76), o tamanho do fígado diminuiu de 6,0 para 1,7 cm (redução de 69,5%). Já em Sifuentes et al. (66), a média do volume hepático diminuiu de 3,42% do peso corporal para 1,84% após tratamento ( $p < 0,0001$ ). Em Clarke et al. (72), o volume hepático diminuiu de 3,54% do peso corporal para 2,04%, normalizando-se em 92% dos pacientes. Em Giugliani *et al.* (73), o volume do fígado foi avaliado por tomografia computadorizada (TC), e o grupo que recebeu 0,58 mg/kg/semana de laronidase apresentou redução levemente menor na média do volume hepático (26%), comparado aos grupos que receberam 1,2 mg/kg/2 semanas e 1,2 mg/kg/semana (ambos 31%) e ao grupo que recebeu 1,8 mg/kg/2 semanas (32%), sem diferença estatisticamente significativa.

## **7. 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 (77):

a) pacientes que não apresentarem melhora após 6 meses de tratamento em alguma das seguintes manifestações clínicas que comprovadamente respondem ao tratamento com TRE: hepatomegalia (por quaisquer dos métodos utilizados para aferição dessa condição: exame físico, ecografia abdominal ou



ressonância abdominal); níveis basais de GAGs urinários (é esperada uma redução de pelo menos 50%); restrição da amplitude dos movimentos do ombro (é esperada uma redução de pelo menos 10°);

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

c) pacientes que não apresentarem pelo menos 50% de adesão ao número de infusões previstas em 1 ano, ao número de consultas previstas em um ano ou ao número de avaliações previstas em 1 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 avaliações previstas em 1 ano;

d) pacientes que apresentarem hipersensibilidade ou reação adversa grave (choque anafilático, risco de óbito) ao uso da laronidase, que não podem ser controladas com segurança utilizando medidas terapêuticas e preventivas apropriadas;

e) pacientes com idade > 18 anos que, após serem devidamente informados sobre os riscos e benefícios de sua decisão, optarem por não mais se submeterem à TRE IV com laronidase.

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 sob 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.

## **8. MONITORIZAÇÃO**

Os pacientes devem ter a resposta terapêutica e os efeitos adversos monitorados. 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 ressonância magnética, TC ou, quando o paciente não é capaz de passar por esses exames, ecografia (24).

Para fins de diagnóstico e acompanhamento, devem ser realizadas radiografias do crânio (perfil), coluna vertebral (perfil, incluindo região cervical), tórax (póstero-anterior), coxofemoral (póstero-anterior) e ambas as mãos. Superexposição à radiação deve ser evitada (3). 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, vacinação contra *Haemophilus influenza* e imunização a cada 5 anos para pneumonia são recomendadas, bem como imunização anual para influenza. O médico assistente também deve sempre solicitar informações ou avaliar periodicamente outros membros afetados da família, além de periodicamente avaliar se a família tem uma boa compreensão da doença e dos riscos reprodutivos, fornecendo orientações ou referindo-os para orientação e aconselhamento genético adicionais. O paciente também deve ser encaminhado para aconselhamento genético quando estiver em idade reprodutiva, e ser alertado sobre os riscos associados à gestação especialmente no caso de pacientes do sexo feminino.

Pacientes com MPS devem também ser monitorados por outros profissionais, como dentistas, fisioterapeutas (41,42), fonoaudiólogos e terapeutas ocupacionais (41), nutricionistas e psicólogos. É papel do médico dar a esses 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 I. 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.

## **9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR**

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

Recomenda-se que o tratamento da MPS I seja 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 de medicamentos biológicos intravenosos, é essencial o atendimento centralizado, para maior racionalidade do uso e avaliação da efetividade dos medicamentos. 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 I 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.

## **10. 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 do medicamento preconizado neste PCDT, bem como critérios para interrupção do tratamento, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

## 11. REFERÊNCIAS

1. Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. . In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, et al., editors. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw-Hill; capítulo 136, 2014.
2. Soliman OI, Timmermans RG, Nemes A, Vletter WB, Wilson JH, ten Cate FJ, et al. Cardiac abnormalities in adults with the attenuated form of mucopolysaccharidosis type I. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(5):750-7.
3. Pastores GM, Arn P, Beck M, Clarke JT, Guffon N, Kaplan P, et al. The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I. *Mol Genet Metab*. 2007;91(1):37-47.
4. Moore D, Connock MJ, Wraith E, Lavery C. The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:24.
5. Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet*. 1997;101(3):355-8.
6. Beck M, Arn P, Giugliani R, Muenzer J, Okuyama T, Taylor J, et al. The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. *Genet Med*. 2014;16(10):759-65.
7. Muñoz-Rojas MV, Bay L, Sanchez L, van Kuijk M, Ospina S, Cabello JF, et al. Clinical manifestations and treatment of mucopolysaccharidosis type I patients in Latin America as compared with the rest of the world. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(5):1029-37.
8. Dornelles AD, de Camargo Pinto LL, de Paula AC, Steiner CE, Lourenço CM, Kim CA, et al. Enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis Type I among patients followed within the MPS Brazil Network. *Genet Mol Biol*. 2014;37(1):23-9.
9. Lowry RB, Applegarth DA, Toone JR, MacDonald E, Thunem NY. An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia. *Hum Genet*. 1990;85(3):389-90.
10. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281(3):249-54.
11. Boy R, Schwartz IV, Krug BC, Santana-da-Silva LC, Steiner CE, Acosta AX, et al. Ethical issues related to the access to orphan drugs in Brazil: the case of mucopolysaccharidosis type I. *J Med Ethics*. 2011;37(4):233-9.
12. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(6):1011-7.
13. Elliott S, Buroker N, Cournoyer JJ, Potier AM, Trometer JD, Elbin C, et al. Pilot study of newborn screening for six lysosomal storage diseases using Tandem Mass Spectrometry. *Mol Genet Metab*. 2016;118(4):304-9.
14. Hopkins PV, Campbell C, Klug T, Rogers S, Raburn-Miller J, Kiesling J. Lysosomal storage disorder screening implementation: findings from the first six months of full population pilot testing in Missouri. *J Pediatr*. 2015;166(1):172-7.
15. D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, Arn P, Cox GF, Giugliani R, et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Eur J Pediatr*. 2012;171(6):911-9.
16. Federhen A, Burin M, Leistner-Segal S, Matte U, Tirelli K, Facchin A, et al. Minimal Estimated Incidence of MPS I, II, IV-A and VI in Brazil and Comparison to the Rest of the World. [Internet]. 2016 [acesso em 3 nov 2017]. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2326409816653634>

17. 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(1):31-9.
18. Clarke LA. Mucopolysaccharidosis type I. 2016 [acesso em 3 nov 2017] [Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162/>].
19. Aronovich EL, Pan D, Whitley CB. Molecular genetic defect underlying alpha-L-iduronidase pseudodeficiency. *Am J Hum Genet*. 1996;58(1):75-85.
20. Keating KG, Whiteaker L, Corkery J, Charrow J, Burton B. Pseudodeficiency of alpha-iduronidase is a common finding identified from newborn screening in the state of Illinois. *Mol Genet Metab* 2016;117(2):S66.
21. Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D. Diagnosis of alpha-L-iduronidase deficiency in dried blood spots on filter paper: the possibility of newborn diagnosis. *Clin Chem*. 2001;47(4):780-1.
22. Verma J, Thomas DC, Kasper DC, Sharma S, Puri RD, Bijarnia-Mahay S, et al. Inherited Metabolic Disorders: Efficacy of Enzyme Assays on Dried Blood Spots for the Diagnosis of Lysosomal Storage Disorders. *JIMD Rep*. 2017;31:15-27.
23. Breier AC, Cé J, Mezzalira J, Daitx VV, Moraes VC, Goldim MPS, et al. Alpha-l-iduronidase and arylsulfatase B in dried blood spots on filter paper: Biochemical parameters and time stability. *Clin Biochem*. 2017;50(7-8):431-5.
24. Martins AM, Dualibi AP, Norato D, Takata ET, Santos ES, Valadares ER, et al. Guidelines for the management of mucopolysaccharidosis type I. *J Pediatr*. 2009;155(4 Suppl):S32-46.
25. Müller KB, Pereira VG, Martins AM, D'Almeida V. Evaluation of  $\alpha$ -iduronidase in dried blood spots is an accurate tool for mucopolysaccharidosis I diagnosis. *J Clin Lab Anal*. 2011;25(4):251-4.
26. 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(4):572-5.
27. 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 Chim Acta*. 2016;936:139-48.
28. Beesley CE, Meaney CA, Greenland G, Adams V, Vellodi A, Young EP, et al. Mutational analysis of 85 mucopolysaccharidosis type I families: frequency of known mutations, identification of 17 novel mutations and in vitro expression of missense mutations. *Hum Genet*. 2001;109(5):503-11.
29. Bertola F, Filocamo M, Casati G, Mort M, Rosano C, Tylki-Szymanska A, et al. IDUA mutational profiling of a cohort of 102 European patients with mucopolysaccharidosis type I: identification and characterization of 35 novel  $\alpha$ -L-iduronidase (IDUA) alleles. *Hum Mutat*. 2011;32(6):E2189-210.
30. Institute of Medical Genetics in Cardiff. The Human Gene Mutation Database [Internet]. 2007 [acesso em 3 nov 2017]. Disponível em: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>.
31. Pereira VG, Martins AM, Micheletti C, D'Almeida V. Mutational and oxidative stress analysis in patients with mucopolysaccharidosis type I undergoing enzyme replacement therapy. *Clin Chim Acta*. 2008;387(1-2):75-9.
32. Matte U, Yogalingam G, Brooks D, Leistner S, Schwartz I, Lima L, et al. Identification and characterization of 13 new mutations in mucopolysaccharidosis type I patients. *Mol Genet Metab*. 2003;78(1):37-43.
33. Parini R, Deodato F, Di Rocco M, Lanino E, Locatelli F, Messina C, et al. Open issues in Mucopolysaccharidosis type I-Hurler. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):112.
34. Pastores GM, Meere PA. Musculoskeletal complications associated with lysosomal storage disorders: Gaucher disease and Hurler-Scheie syndrome (mucopolysaccharidosis type I). *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(1):70-8.
35. Pastores GM. Musculoskeletal complications encountered in the lysosomal storage disorders. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(5):937-47.

36. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA, I ICPoMaToM. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics*. 2009;123(1):19-29.
37. Turra GS, Schwartz IV. Evaluation of orofacial motricity in patients with mucopolysaccharidosis: a cross-sectional study. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(3):254-60.
38. Schwartz IV, Souza CF, Giugliani R. Treatment of inborn errors of metabolism. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(4 Suppl):S8-19.
39. Giugliani R, Federhen A, Vairo F, Vanzella C, Pasqualim G, da Silva LM, et al. Emerging drugs for the treatment of mucopolysaccharidoses. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2016;21(1):9-26.
40. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas ASMA. Portaria SAS/MS nº 1.317, de 25 de novembro de 2013 [Internet]. 2013 [acesso em 3 nov 2017]. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-asma-livro-2013.pdf>.
41. Dusing SC, Thorpe D, Rosenberg A, Mercer V, Escolar ML. Gross motor abilities in children with Hurler syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48(11):927-30.
42. Haley SM, Fragala Pinkham MA, Dumas HM, Ni P, Skrinar AM, Cox GF. A physical performance measure for individuals with mucopolysaccharidosis type I. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48(7):576-81.
43. Pierpont MEM, Moller JH. Cardiac manifestations of genetic disease. In: Moss A, editor. *Heart disease in infants, children, and adolescents*. 5th ed. ed. London: Williams & Wilkins; 1995. p. 1486-520.
44. Dangel JH. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders--clinical and echocardiographic findings in 64 patients. *Eur J Pediatr*. 1998;157(7):534-8.
45. Fischer TA, Lehr HA, Nixdorff U, Meyer J. Combined aortic and mitral stenosis in mucopolysaccharidosis type I-S (Ullrich-Scheie syndrome). *Heart*. 1999;81(1):97-9.
46. Minakata K, Konishi Y, Matsumoto M, Miwa S. Surgical treatment for Scheie's syndrome (mucopolysaccharidosis type I-S): report of two cases. *Jpn Circ J*. 1998;62(9):700-3.
47. 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(15):1736-54.
48. Nayak DR, Balakrishnan R, Murthy KD. An endoscopic approach to the deviated nasal septum--a preliminary study. *J Laryngol Otol*. 1998;112(10):934-9.
49. Shapiro J, Strome M, Crocker AC. Airway obstruction and sleep apnea in Hurler and Hunter syndromes. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1985;94(5 Pt 1):458-61.
50. Oghan F, Harputluoglu U, Guclu E, Guvey A, Turan N, Ozturk O. Permanent t-tube insertion in two patients with Hurler's syndrome. *Int J Audiol*. 2007;46(2):94-6.
51. Reichert R, Campos LG, Vairo F, de Souza CF, Pérez JA, Duarte J, et al. Neuroimaging Findings in Patients with Mucopolysaccharidosis: What You Really Need to Know. *Radiographics*. 2016;36(5):1448-62.
52. Wraith JE. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. *Arch Dis Child*. 1995;72(3):263-7.
53. Seto T, Kono K, Morimoto K, Inoue Y, Shintaku H, Hattori H, et al. Brain magnetic resonance imaging in 23 patients with mucopolysaccharidoses and the effect of bone marrow transplantation. *Ann Neurol*. 2001;50(1):79-92.
54. Watts RW, Spellacy E, Kendall BE, du Boulay G, Gibbs DA. Computed tomography studies on patients with mucopolysaccharidoses. *Neuroradiology*. 1981;21(1):9-23.

55. Sheridan M, Johnston I. Hydrocephalus and pseudotumour cerebri in the mucopolysaccharidoses. *Childs Nerv Syst.* 1994;10(3):148-50.
56. Dalla Corte A, 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(7):1073-80.
57. 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(1):223-8; discussion 8-9.
58. Williams N, Cundy P, Eastwood D. Surgical Management of Thoracolumbar Kyphosis in Patients with Mucopolysaccharidosis: A Systematic Review. *Spine (Phila Pa 1976).* 2017.
59. Liang J, Singhal A. Regression of ventriculomegaly following medical management of a patient with Hurler syndrome. *J Neurosurg Pediatr.* 2016;17(5):537-9.
60. Kennedy J, Noel J, O'Meara A, Mulhall K, Crushell E, Fogarty E, et al. A Long-term Retrospective Evaluation of Functional and Radiographic Outcomes of Pediatric Hip Surgery in Hurler Syndrome. *J Pediatr Orthop.* 2016;36(1):25-8.
61. Hinek A, Wilson SE. Impaired elastogenesis in Hurler disease: dermatan sulfate accumulation linked to deficiency in elastin-binding protein and elastic fiber assembly. *Am J Pathol.* 2000;156(3):925-38.
62. Pronicka E, Tyłki-Szymanska A, Kwast O, Chmielik J, Maciejko D, Cedro A. Carpal tunnel syndrome in children with mucopolysaccharidoses: needs for surgical tendons and median nerve release. *J Ment Defic Res.* 1988;32 ( Pt 1):79-82.
63. Shinhar SY, Zablocki H, Madgy DN. Airway management in mucopolysaccharide storage disorders. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(2):233-7.
64. Brain AI. The laryngeal mask--a new concept in airway management. *Br J Anaesth.* 1983;55(8):801-5.
65. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med.* 2001;344(3):182-8.
66. Sifuentes M, Doroshov R, Hoft R, Mason G, Walot I, Diamant M, et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab.* 2007;90(2):171-80.
67. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr.* 2004;144(5):581-8.
68. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Aldurazyme [Internet]. 2015 [acesso em 3 nov 2017]. [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9237372015&pIdAnexo=2901868](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9237372015&pIdAnexo=2901868).
69. Castorina M, Antuzzi D, Richards SM, Cox GF, Xue Y. Successful pregnancy and breastfeeding in a woman with mucopolysaccharidosis type I while receiving laronidase enzyme replacement therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2015;42(1):108-13.
70. Xue Y, Richards SM, Mahmood A, Cox GF. Effect of anti-laronidase antibodies on efficacy and safety of laronidase enzyme replacement therapy for MPS I: A comprehensive meta-analysis of pooled data from multiple studies. *Mol Genet Metab.* 2016;117(4):419-26.
71. Genzyme. Treating multiple forms of MPS I Disease [Internet]. 2016 [acesso em 3 nov 2017]. [Disponível em: <https://www.aldurazyme.com/>].
72. Clarke LA, Wraith JE, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics.* 2009;123(1):229-40.



73. Giugliani R, Rojas VM, Martins AM, Valadares ER, Clarke JT, Goes JE, et al. A dose-optimization trial of laronidase (Aldurazyme) in patients with mucopolysaccharidosis I. *Mol Genet Metab.* 2009;96(1):13-9.
74. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. *J Pediatr.* 2006;148(4):533-9.
75. Harmatz P, Kramer WG, Hopwood JJ, Simon J, Butensky E, Swiedler SJ, et al. Pharmacokinetic profile of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulphatase enzyme replacement therapy in patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): a phase I/II study. *Acta Paediatr Suppl.* 2005;94(447):61-8; discussion 57.
76. Wraith JE, Beck M, Lane R, van der Ploeg A, Shapiro E, Xue Y, et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *Pediatrics.* 2007;120(1):e37-46.
77. Giugliani R, Federhen A, Muñoz Rojas MV, Vieira TA, Artigalás O, Pinto LL, et al. [Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidoses I, II and VI: recommendations from a group of Brazilian F experts]. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2010;56(3):271-7.

**TABELA 1-** Principais manifestações clínicas das mucopolissacaridoses e opções de tratamentos sintomáticos e de suporte

<b>Órgão/sistema</b>	<b>Manifestação clínica</b>	<b>Avaliação/tratamento</b>
Sistema nervoso central	Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor Hidrocefalia/hipertensão intracraniana Crises convulsivas, alterações no ciclo sono-vigília, distúrbios do comportamento.	Psicopedagogia, fonoaudiologia, fisioterapia, psicomotricidade. Derivação ventrículo-peritoneal Farmacoterapia, psicologia.
Sistema nervoso periférico	Compressão medular Síndrome do túnel do carpo	Cirurgia, fisioterapia. Cirurgia
Olhos	Acuidade visual diminuída Opacificação de córnea	Avaliação oftalmológica Transplante de córnea (em casos específicos)
Vias aéreas	Síndrome da apneia obstrutiva do sono Infecções de repetição, hipersecreção Doença pulmonar restritiva	Amigdalectomia, adenoidectomia, oxigenioterapia Avaliação pneumológica Farmacoterapia Fisioterapia
Tecido conjuntivo	Hérnias	Cirurgia
Articulações	Dor, contraturas.	Fisioterapia, terapia ocupacional. Farmacoterapia
Ossos	Giba toracolombar, genu valgo.	Coletes, cirurgia.
Orelhas	Hipoacusia Otites de repetição	Próteses (em casos específicos) Medicamentoso, cirurgia.
Gastrointestinal	Diarreia Ganho inadequado ou excessivo de peso Distúrbio deglutição	Orientação nutricional Orientação nutricional Farmacoterapia, fonoaudiologia Cirurgia (gastrostomia)
Bucomaxilofacial	Má oclusão, dentição anômala.	Cirurgia Aparelho ortodôntico
Cardiovascular	Valvulopatias, cardiomiopatia,	Farmacoterapia, cirurgia.

	insuficiência cardíaca.	
--	-------------------------	--

**TABELA 2-** Esquema mínimo de avaliações para seguimento clínico dos pacientes com mucopolissacaridose do tipo I, em tratamento específico ou não. (3,24,36)

<b>Avaliações</b>	<b>Avaliação inicial</b>	<b>A cada 6 meses*</b>
Atividade enzimática	X	Realizar a cada 30 dias nos casos de TCTH (primeiros 6 meses após transplante). Depois, a cada 6 meses.
Genotipagem	Obrigatória nos casos com possível indicação de TCTH	
GAG urinários	X	X (nos casos de TCTH, realizar a cada mês nos primeiros 6 meses após transplante)
História médica	X	X
Revisão do número de infusões realizadas no período		X
Determinação da adesão ao acompanhamento/tratamento	X	X
Peso/altura	X	X
Pressão arterial	X	X
Hepatimetria (exame físico)	X	X
Questionário de qualidade de vida validado**	X	
<b>AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA</b>		
- Exame neurológico	X	X
- RNM do crânio	X	
- RNM da coluna	X	
- Velocidade de condução do nervo mediano	X	

- Avaliação do neurodesenvolvimento	X. Obrigatória pré-TCTH.	
AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA (acuidade visual, retina, córnea)	X	
AUDIOMETRIA	X	
AVALIAÇÃO FUNCIONAL		
- Ecocardiograma	X	
- Eletrocardiograma	X	
- CVF/VEF1 (espirometria)	X	
- Polissonografia	X	
AVALIAÇÃO DA MOBILIDADE ARTICULAR	X	X
RADIOGRAFIA SIMPLES DE OSSOS	X	

\*Para pacientes em tratamento específico. \*\* Recomenda-se aplicação anual. As demais avaliações devem ser realizadas em períodos determinados pelo médico assistente.

GAGs = glicosaminoglicanos; RNM = ressonância magnética; CVF = capacidade vital forçada; VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo.

NOTA: No seguimento de pacientes submetidos a TCTH observar outra orientação porventura dada pelo centro transplantador.

## 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<sup>1</sup>, que, além de instituir a referida política, também aprovou as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde - SUS e instituiu incentivos financeiros de custeio.

Essa 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 da Saúde, 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 citadas acima.

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.

Dessa forma, as doenças raras foram classificadas em dois eixos: a) Doenças raras de origem genética, com três 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 - Infeciosas, 2 - Inflamatórias, 3 - Autoimunes, 4 - Outras doenças raras não genéticas.

---

<sup>1</sup>Republicada para consolidar as alterações introduzidas pela Portaria nº 981/GM/MS, de 20 de maio de 2014, publicada no Diário Oficial da União nº 95, de 21 de maio de 2014, Seção 1, página 44.

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

Os princípios e diretrizes dessa portaria, expressos no artigo 6º, inciso VI, visam garantir a incorporação e o 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 resultado 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 elaboração dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDTs).

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 a 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 do tipo I (MPS I).

## **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, dia 12 de dezembro de 2016, no Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), quando foram estabelecidas as seguintes perguntas de pesquisa para elaboração deste PCDT:

- Indivíduos com diagnóstico pré-natal de síndrome de Hurler tiveram melhor resposta a transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH)?

- A laronidase é eficaz para os seguintes 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?

- Até qual idade o TCTH é efetivo?

- Há necessidade de manter terapia de reposição após transplante? Por quanto tempo?

- A laronidase é segura em gestantes e pacientes em aleitamento materno?

- Quais são os critérios para interrupção de tratamento?

### 3. BUSCAS NA LITERATURA

Foram consultados a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e o sítio eletrônico da CONITEC para a identificação das tecnologias disponíveis no Brasil e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas para o tratamento da MPS 1. 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 da Associação Médica Brasileira (AMB).
- PCDT MS
- PubMed/MEDLINE

As diretrizes localizadas foram as seguintes:

- *Guidelines for eligibility to receive treatment of mucopolysaccharidosis type I (MPS I) with laronidase through the life saving drugs program* – disponível em <http://webarchive.nla.gov.au/gov/>
- *Guidelines for the Management of Mucopolysaccharidosis Type I*. Martins AM, et al. *J Pediatr*. 2009 Oct;155(4 Suppl):S32-46.
- *Mucopolysaccharidosis I: Management and Treatment Guidelines*. Muenzer J, et al. *J Pediatrics*. 2009 Jan; 123(1): 19-29.
- Terapia de reposição enzimática para as mucopolissacaridoses dos tipos I, II e VI: recomendações de um grupo de especialistas brasileiros. Giugliani R, et al. *Rev Assoc Med Bras*. 2010; 56(3): 257-77.
- *Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment*. Giugliani R, et al. *Genet Mol Biol*. 2010; 33(4): 589-604.

Após a reunião de escopo, ficou estabelecido que o PCDT se destina a crianças e adultos com MPS I, de ambos os sexos, e tem por objetivo revisar práticas diagnósticas e terapêuticas e incorporar as recomendações referentes ao tratamento medicamentoso com a terapia de reposição enzimática com laronidase, e que o tratamento com TCTH não seria abordado no Protocolo. 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 I (**Apêndice 2**).

Para a elaboração dos critérios diagnósticos, foram utilizadas diretrizes internacionais elaboradas por diferentes grupos de especialistas, que são utilizadas como consenso nos diversos centros de referência.

Para a avaliação das situações especiais de gestação e aleitamento, a estratégia de busca e seu resultado encontram-se na **Tabela 3**. A base de dados buscada foi MEDLINE/PubMed e foram incluídos todos os artigos encontrados referentes aos desfechos de interesse.

**TABELA 3** -Estratégia de busca e resultados

<b>Estratégia de busca</b>	<b>Resultados</b>	<b>Incluídos</b>	<b>Referência incluída</b>
“mucopolysaccharidosis type I AND pregnancy”	55 artigos	1 artigo	Successful pregnancy and breastfeeding in a woman with mucopolysaccharidosis type I while receiving laronidase enzyme replacement therapy.
“mucopolysaccharidosis type I AND breastfeeding”	1 artigo	1 artigo	Successful pregnancy and breastfeeding in a woman with mucopolysaccharidosis type I while receiving laronidase enzyme replacement therapy.

Para avaliação de interrupção de tratamento, foi utilizada a seguinte estratégia de busca: “mucopolysaccharidosis type I AND interruption”, sendo apenas dois resultados encontrados, listados abaixo. A base de dados buscada foi MEDLINE/PubMed e as duas referências encontradas não respondiam à pergunta definida na reunião de escopo, sendo utilizadas as diretrizes internacionais acima citadas para responder à questão.

- Wegrzyn G, Tylki-Szymańska A, Liberek A, Piotrowska E, Jakóbkiewicz-Banecka J, Marucha J, Czartoryska B, Wegrzyn A. Rapid deterioration of a patient with mucopolysaccharidosis type I during interruption of enzyme replacement therapy. *Am J Med Genet A*. 2007 Aug 15;143A(16):1925-7.

- Schneider AP, Matte U, Pasqualim G, Tavares AM, Mayer FQ, Martinelli B, Ribas G, Vargas CR, Giugliani R, Baldo G. Deleterious effects of interruption followed by reintroduction of enzyme replacement therapy on a lysosomal storage disorder. *Transl Res*. 2016 Oct;176:29-37.e1. doi: 10.1016/j.trsl.2016.05.002. Epub 2016 Jul 5.

Para a elaboração dos demais itens do PCDT, foram utilizadas as buscas, resultados recomendações e referências constantes no relatório de recomendação da laronidase como terapia de



reposição enzimática no tratamento da MPS I, disponível em [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2017/Relatorio\\_Laronidase\\_MucopolissacaridoseI\\_C\\_P23\\_2017.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2017/Relatorio_Laronidase_MucopolissacaridoseI_C_P23_2017.pdf).

## APÊNDICE 2

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

#### 1. Introdução

A mucopolissacaridose do tipo I (MPS I) é uma doença lisossômica progressiva, de herança autossômica recessiva, causada pela atividade deficiente da alfa-L-iduronidase (IDUA), enzima codificada pelo gene *IDUA*. A IDUA é responsável pela clivagem dos resíduos de ácido idurônico dos glicosaminoglicanos (GAGs) heparan e dermatan sulfato. Na MPS I ocorre o acúmulo desses GAG parcialmente degradados no interior dos lisossomos e o aumento da sua excreção na urina [1]. Em consequência, os pacientes apresentam comprometimento dos sistemas respiratório, nervoso, musculoesquelético, gastrointestinal (fígado e baço) e cardiovascular, entre outros.

A MPS I está associada a três formas clássicas, que diferem entre si com base na presença de comprometimento neurológico, na velocidade de progressão da doença e na gravidade do acometimento dos órgãos-alvo [1].

- Forma grave (síndrome de Hurler): os pacientes costumam ser diagnosticados até os 2 anos de idade, apresentar atraso de desenvolvimento cognitivo aparente entre os 14 e 24 meses e estatura geralmente inferior a 110 cm. A história clínica é dominada por problemas respiratórios: a maioria das crianças apresenta história de infecção de vias aéreas, otite média recorrente e rinorreia. É o fenótipo mais grave da MPS I [2], envolvendo ainda características faciais grosseiras, hepatoesplenomegalia, valvulopatia cardíaca, opacificação de córnea, hidrocefalia e manifestações musculoesqueléticas, como rigidez, contraturas e disostose múltipla. O óbito ocorre geralmente durante a primeira década de vida por insuficiência cardíaca ou respiratória [3].

- Forma intermediária ou moderada (síndrome de Hurler-Scheie): esses pacientes costumam apresentar evidência clínica da doença entre os 3 e 8 anos de idade. A baixa estatura final é relevante, a inteligência pode ser normal, e a sobrevivência até a idade adulta é comum [3].

- Forma atenuada (síndrome de Scheie): a sintomatologia desses pacientes costuma iniciar-se entre os 5 e 15 anos de idade e progride de forma lenta. O curso clínico é dominado por problemas ortopédicos, e a altura final é normal ou quase normal, assim como o tempo de vida, o qual, entretanto, pode se mostrar reduzido pela doença cardíaca [3].

Essa classificação, embora bastante utilizada, é um tanto arbitrária, uma vez que existem pacientes que apresentam quadros mistos que sobrepõem manifestações das diferentes formas mencionadas, atualmente sendo considerado cada fenótipo como um espectro contínuo de uma mesma doença [4]. Dados mundiais sugerem que o fenótipo mais grave é o mais comum [4–6]. Contudo, dados latino-americanos sugerem que o fenótipo atenuado é o mais prevalente, e que a síndrome de Hurler corresponde a 31% dos casos diagnosticados nessa região [6–8].

A variabilidade clínica associada à MPS I é reflexo, em parte, da variação da atividade enzimática associada a diferentes genótipos: quadros mais graves estariam associados a uma menor atividade enzimática, o inverso ocorrendo nos quadros mais leves [3]. Segundo Pastores et al., os testes clínicos e bioquímicos, apesar de serem úteis para a confirmação do diagnóstico, podem não prever a gravidade da doença [3]. Fatores como a idade de início dos sintomas, a presença de duas mutações associadas à ausência de atividade enzimática (mutações nulas como p.Trp402Ter e p.Gln70Ter) e de

características clínicas específicas (como giba e atraso no desenvolvimento) são utilizados para designar a doença grave (a síndrome de Hurler) de maneira mais precisa [3].

A incidência mundial da MPS I é bastante variável, sendo estimada entre 0,69 a 1,66 por 100.000 pessoas [1,4,5,9–12]; contudo, dados de triagem neonatal demonstraram que a incidência pode ser maior, variando entre 1:7.353 (estado de Washington, EUA) [13] e 1:14.567 (Missouri, EUA) [14]. Em estudo de Pastores *et al.*[3], no qual foram capturados dados clínicos de pacientes com MPS I a fim de caracterizar a evolução natural da doença, a distribuição da MPS I entre os sexos masculino e feminino mostrou-se semelhante, como esperado para uma doença autossômica recessiva. A maioria dos pacientes registrados era de origem caucasiana [3].

Existem raros estudos epidemiológicos sobre a MPS I no Brasil. Segundo o registro brasileiro da doença, que faz parte de um registro internacional, em 2010 foram registrados 891 pacientes com MPS I em todo o mundo, sendo 82 no Brasil [15]. A Rede MPS Brasil cadastrou, entre 2004 e 2013, 197 pacientes brasileiros com MPS I [16]. Estudo brasileiro realizado em 2008 identificou 68 brasileiros vivos com MPS I naquele ano, estimando a prevalência mínima dessa doença no país em 1/2.700.000 habitantes [11]. Outro estudo brasileiro relatou 225 casos diagnosticados de MPS I entre 1982 e 2015 e, considerando o período entre 2000 e 2013, a prevalência da MPS I ao nascimento foi de 1/322.580 nascidos vivos [17].

Não existe tratamento curativo para a MPS I. A laronidase, IDUA recombinante, é uma enzima produzida em células de ovário de hamster chinês (células *Chinese hamster ovary*, CHO) e trata-se do fármaco disponível para o tratamento específico da MPS I.

A alternativa existente à terapia de reposição enzimática (TRE) é o transplante de células-tronco (TCTH) alogênico mieloablativo aparentado e não aparentado, indicado principalmente para pacientes com até dois anos e meio de idade e que apresentem quociente de inteligência (QI) acima de 70 [18,19]. É um procedimento associado a alta morbi-mortalidade, que parece ter resultados favoráveis também em desfechos neurológicos, ao contrário da TRE, que tem efeitos somente em desfechos não-neurológicos [20]. Desde 1980, o TCTH alogênico mieloablativo tem sido empregado como tratamento para a síndrome de Hurler, primeiramente utilizando medula óssea (TMO) e mais recentemente utilizando sangue de cordão umbilical [20]. O TCTH alogênico mieloablativo aumenta a expectativa de vida e causa melhora em muitas anormalidades sistêmicas, sendo recomendado para pacientes com até dois anos de idade [21,22]. Em relação ao TCHT aparentado, idealmente o doador não deve possuir mutações patogênicas no gene *IDUA* (ou seja, deve ser homocigoto normal) – entretanto, o uso de doadores heterocigotos pode ser considerado.

Apesar de haver indicação para TCTH alogênico mieloablativo, poucos pacientes ainda buscam este tratamento como modalidade terapêutica no Brasil, possivelmente devido a desafios clínicos e logísticos desse procedimento, ou por atraso diagnóstico [7,19]. Frisa-se que não estão disponíveis na literatura ensaios clínicos comparando os efeitos da TRE com os do TCTH alogênico mieloablativo.

## **2. Metodologia e estudos selecionados**

A busca de evidências foi realizada no *Pubmed* utilizando a seguinte estratégia: "Bone Marrow Transplantation"[Mesh] AND "Mucopolysaccharidosis I"[Mesh] OR ("Stem Cell Transplantation"[Mesh]) AND "Mucopolysaccharidosis I"[Mesh], limitado para estudos em humanos. O resultado foram 191 artigos, destes nenhum ensaio clínico, mas para a melhor tomada de decisão foram selecionados os estudos com maior número de pacientes e desfechos relevantes [22–33]. Além disso, foram avaliados dois relatos de casos brasileiros encontrados [34,35] e um estudo recente avaliando a implementação de um protocolo internacional para TCTH alogênico em pacientes com mucopolissacaridose [36].

## **3. Resultados (sumário dos mais relevantes)**

O TCTH (alogênico mieloablativo) foi eficaz em reduzir a progressão de alguns desfechos em crianças com MPS I grave [22,27,28,37–39]. Entre os efeitos positivos dessa terapia encontram-se a diminuição da hepatoesplenomegalia, da opacificação de córnea e das complicações cardiopulmonares. Segundo Wraith *et al.* (2007), o TCTH parece não ter efeito sobre as anormalidades esqueléticas, sobre a valvulopatia cardíaca e no comprometimento ocular [20]. Segundo estudo de Fahnehjelm *et al.*, entretanto, o TCTH alogênico parece reduzir, porém, não eliminar a opacificação de córnea [40].

Os pacientes avaliados foram transplantados com idades variando entre 0,2 e 7,9 anos e foram seguidos por períodos igualmente variáveis, mas em geral superior a 5 anos [22–33]. Nos estudos brasileiros, os pacientes foram transplantados com idades de 2-4 anos em um estudo (n=3) [34] e 1,9 e 2,2 anos em outro (n=2) [35].

Apesar da heterogeneidade da doença tornar mais difícil a interpretação dos resultados, dados disponíveis demonstram os seguintes resultados:

- A taxa de mortalidade relatada foi se reduzindo ao longo do tempo, de 49% de sobrevida em 2 anos num estudo de 1996 [25], a 77% em 3 anos [47] a 86% de sobrevida em 5 anos [31]. Vale relatar outro estudo publicado em 2017 e avaliando o TCTH alogênico nas MPSs (n=62 pacientes, MPS I n=56), 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 contra o hospedeiro aguda e crônica, respectivamente [36].

- Quanto à funcionalidade e qualidade de vida: a pontuação de uma escala que avalia comportamento adaptativo foi melhor em pacientes transplantados antes dos 2 anos de idade, quando comparados transversalmente a um grupo não transplantado [32]. A capacidade cognitiva, e não a idade, no transplante correlacionou-se significativamente com o nível adaptativo final. Outro estudo com 47 pacientes transplantados entre 6 e 44 meses não apresentou impacto significativo do tipo de transplante, número de transplantes, idade no transplante, tempo desde o transplante no funcionamento adaptativo; no entanto, indivíduos submetidos a TCTH em uma idade mais avançada relataram qualidade de vida física mais pobre. [49]

- O TCTH diminui a fácies típica grosseira e hepatoesplenomegalia e melhora a audição;

- As manifestações esqueléticas e a opacificação de córnea continuam a progredir na mesma velocidade em crianças que se submeteram ou não ao TCTH [39,41,42].

- O grau de melhora nas complicações neurológicas após TCTH e a interrupção do declínio neurológico não está claro: alguns relatos demonstram melhora [43,44], enquanto outro não [37,45]. Em crianças que se submeteram a TCTH antes de evidência relevante de atraso no desenvolvimento (geralmente entre 12 e 18 meses de idade), esse tratamento parece lentificar o declínio cognitivo. Crianças com atraso cognitivo significativo antes da realização do TCTH não demonstram correção do atraso já estabelecido. A hidrocefalia também é prevenida ou estabilizada [20,21,48]

- Em indivíduos com MPS I e presença de variantes patogênicas sabidamente graves, o TCTH estabiliza e melhora a função miocárdica, com regressão da hipertrofia e normalização das dimensões das câmaras cardíacas [46]. Por este estudo, o TCTH não parece ter efeito na presença ou progressão do envolvimento valvular.

- Houve normalização da atividade da IDUA e redução de GAG urinários nos estudos que avaliaram esses desfechos [22–33].

- Em parte devido à maior longevidade após o TCTH, pacientes tratados desenvolvem rigidez articular em quadril e joelhos, síndrome do túnel do carpo, compressão medular e cifose tóracolombar progressiva [39].

**TRE versus TCTH:** Todos os pacientes com MPS I (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 [50]. Já foi demonstrado que a TRE antes do TCTH é bem tolerada e pode melhorar a condição clínica pré-TCTH de alguns pacientes [51–54], desde que seu início não atrase a realização do TCTH [50]. Além disso, a TRE não causa nenhuma interferência em relação ao enxerto ou no sucesso do transplante [51–54].

**TCTH precoce versus tardio:** Os pacientes transplantados com < 2 anos de idade em geral tiveram melhores desfechos após o transplante [48] e menor incidência da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda ou crônica [36]. Além disso, um intervalo mais curto entre o diagnóstico e o transplante influencia positivamente os resultados clínicos [47]. Assim, quando o transplante é realizado em idade precoce, parece que os resultados específicos para a MPS I podem ser melhores e com menos complicações relacionadas ao TCTH. Menor intervalo entre o diagnóstico e o transplante influencia positivamente os desfechos [47].

#### 4. Discussão e Conclusão

A morbi-mortalidade relacionada ao TCTH alogênico vem reduzindo-se progressivamente com o advento de novos protocolos, imunossuppressores, melhor seleção dos pacientes candidatos e doadores [36]. Além disso é válido salientar que a TRE intravenosa não atravessa a barreira hematoencefálica e deve ser realizada semanalmente por toda a vida, fatos que podem contribuir para considerar a TCTH como alternativa terapêutica.

Deste modo, o TCTH alogênico mieloablativo aparentado (preferencialmente com doadores homocigotos 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 I, especialmente nos pacientes com idade de 2,5 anos ou menos. Uma vez que a média de idade ao diagnóstico para MPS I na população brasileira é de aproximadamente 6 anos [55] e que há consenso sobre benefícios do TCTH se realizado até 3 anos de idade, o TCTH alogênico está indicado até 3 anos de idade.

#### 5. Referências

1. Neufeld EF MJ. The Mucopolysaccharidoses. In: The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, et al., editor. New York: McGraw-Hill Professional; 2014.
2. Soliman OII, Timmermans RGM, Nemes A, Vletter WB, Wilson JHP, ten Cate FJ, et al. Cardiac abnormalities in adults with the attenuated form of mucopolysaccharidosis type I. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30: 750–757.
3. Pastores GM, Arn P, Beck M, Clarke JTR, Guffon N, Kaplan P, et al. The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I. *Mol Genet Metab.* 2007;91: 37–47.
4. Moore D, Connock MJ, Wraith E, Lavery C. The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. *Orphanet J Rare Dis.*

2008;3: 24.

5. Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet.* 1997;101: 355–358.
6. Beck M, Arn P, Giugliani R, Muenzer J, Okuyama T, Taylor J, et al. The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. *Genet Med.* 2014;16: 759–765.
7. Muñoz-Rojas MV, Bay L, Sanchez L, van Kuijck M, Ospina S, Cabello JF, et al. Clinical manifestations and treatment of mucopolysaccharidosis type I patients in Latin America as compared with the rest of the world. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34: 1029–1037.
8. Dornelles AD, de Camargo Pinto LL, de Paula AC, Steiner CE, Lourenço CM, Kim CA, et al. Enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis Type I among patients followed within the MPS Brazil Network. *Genet Mol Biol.* 2014;37: 23–29.
9. Lowry RB, Applegarth DA, Toone JR, MacDonald E, Thunem NY. An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia. *Hum Genet.* 1990;85: 389–390.
10. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999;281: 249–254.
11. Boy R, Schwartz IVD, Krug BC, Santana-da-Silva LC, Steiner CE, Acosta AX, et al. Ethical issues related to the access to orphan drugs in Brazil: the case of mucopolysaccharidosis type I. *J Med Ethics.* 2011;37: 233–239.
12. 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.
13. Elliott S, Buroker N, Cournoyer JJ, Potier AM, Trometer JD, Elbin C, et al. Pilot study of newborn screening for six lysosomal storage diseases using Tandem Mass Spectrometry. *Mol Genet Metab.* 2016;118: 304–309.
14. Hopkins PV, Campbell C, Klug T, Rogers S, Raburn-Miller J, Kiesling J. Lysosomal storage disorder screening implementation: findings from the first six months of full population pilot testing in Missouri. *J Pediatr.* 2015;166: 172–177.
15. D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, Arn P, Cox GF, Giugliani R, et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Eur J Pediatr.* 2012;171: 911–919.
16. Federhen A, de Cássia Cascaes Batista C, Burin M, Leistner-Segal S, Matte U, Rafaelli C, et al. MPS I and MPS II: Minimal estimated incidence in Brazil and comparison to the rest of the world. *Mol Genet Metab.* 2015;114: S43.
17. 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.
18. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA, International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment

guidelines. *Pediatrics*. 2009;123: 19–29.

19. Giugliani R, Federhen A, Rojas MVM, Vieira T, Artigalás O, Pinto LL, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biol*. 2010;33: 589–604.

20. Wraith JE, Beck M, Lane R, van der Ploeg A, Shapiro E, Xue Y, et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *Pediatrics*. 2007;120: e37–46.

21. Boelens JJ. Trends in haematopoietic cell transplantation for inborn errors of metabolism. *J Inher Metab Dis*. 2006;29: 413–420.

22. Vellodi A, Young EP, Cooper A, Wraith JE, Winchester B, Meaney C, et al. Bone marrow transplantation for mucopolysaccharidosis type I: experience of two British centres. *Arch Dis Child*. 1997;76: 92–99.

23. Hopwood JJ, Vellodi A, Scott HS, Morris CP, Litjens T, Clements PR, et al. Long-term clinical progress in bone marrow transplanted mucopolysaccharidosis type I patients with a defined genotype. *J Inher Metab Dis*. 1993;16: 1024–1033.

24. Whitley CB, Belani KG, Chang PN, Summers CG, Blazar BR, Tsai MY, et al. Long-term outcome of Hurler syndrome following bone marrow transplantation. *Am J Med Genet*. 1993;46: 209–218.

25. Peters C, Balthazor M, Shapiro EG, King RJ, Kollman C, Hegland JD, et al. Outcome of unrelated donor bone marrow transplantation in 40 children with Hurler syndrome. *Blood*. 1996;87: 4894–4902.

26. Peters C, Shapiro EG, Anderson J, Henslee-Downey PJ, Klemperer MR, Cowan MJ, et al. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. The Storage Disease Collaborative Study Group. *Blood*. 1998;91: 2601–2608.

27. Souillet G, Guffon N, Maire I, Pujol M, Taylor P, Sevin F, et al. Outcome of 27 patients with Hurler's syndrome transplanted from either related or unrelated haematopoietic stem cell sources. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31: 1105–1117.

28. Staba SL, Escolar ML, Poe M, Kim Y, Martin PL, Szabolcs P, et al. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *N Engl J Med*. 2004;350: 1960–1969.

29. Aldenhoven M, Boelens JJ, de Koning TJ. The clinical outcome of Hurler syndrome after stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14: 485–498.

30. Moreau J, Brassier A, Amaddeo A, Neven B, Caillaud C, Chabli A, et al. Obstructive sleep apnea syndrome after hematopoietic stem cell transplantation in children with mucopolysaccharidosis type I. *Mol Genet Metab*. 2015;116: 275–280.

31. Ghosh A, Miller W, Orchard PJ, Jones SA, Mercer J, Church HJ, et al. Enzyme replacement therapy prior to haematopoietic stem cell transplantation in Mucopolysaccharidosis Type I: 10 year

combined experience of 2 centres. *Mol Genet Metab.* 2016;117: 373–377.

32. Bjoraker KJ, Delaney K, Peters C, Krivit W, Shapiro EG. Long-term outcomes of adaptive functions for children with mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome) treated with hematopoietic stem cell transplantation. *J Dev Behav Pediatr.* 2006;27: 290–296.

33. Shapiro EG, Rudser K, Ahmed A, Steiner RD, Delaney KA, Yund B, et al. A longitudinal study of emotional adjustment, quality of life and adaptive function in attenuated MPS II. *Mol Genet Metab Rep.* 2016;7: 32–39.

34. Lange MC, Teive HAG, Troiano AR, Bitencourt M, Funke VAM, Setúbal DC, et al. Bone marrow transplantation in patients with storage diseases: a developing country experience. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006;64: 1–4.

35. Saute JAM, de Souza CFM, de Oliveira Poswar F, Donis KC, Campos LG, Deyl AVS, et al. Neurological outcomes after hematopoietic stem cell transplantation for cerebral X-linked adrenoleukodystrophy, late onset metachromatic leukodystrophy and Hurler syndrome. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74: 953–966.

36. 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.

37. Aldenhoven M, Wynn RF, Orchard PJ, O'Meara A, Veys P, Fischer A, et al. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood.* 2015;125: 2164–2172.

38. Guffon N, Souillet G, Maire I, Straczek J, Guibaud P. Follow-up of nine patients with Hurler syndrome after bone marrow transplantation. *J Pediatr.* 1998;133: 119–125.

39. Clarke LA. *Mucopolysaccharidosis Type I.* University of Washington, Seattle; 2016; Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162/>

40. Fahnehjelm KT, Törnquist A-L, Malm G, Winiarski J. Ocular findings in four children with mucopolysaccharidosis I-Hurler (MPS I-H) treated early with haematopoietic stem cell transplantation. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006;84: 781–785.

41. Weisstein JS, Delgado E, Steinbach LS, Hart K, Packman S. Musculoskeletal manifestations of Hurler syndrome: long-term follow-up after bone marrow transplantation. *J Pediatr Orthop.* 2004;24: 97–101.

42. Taylor C, Brady P, O'Meara A, Moore D, Dowling F, Fogarty E. Mobility in Hurler syndrome. *J Pediatr Orthop.* 2008;28: 163–168.

43. Munoz-Rojas M-V, Vieira T, Costa R, Fagondes S, John A, Jardim LB, et al. Intrathecal enzyme replacement therapy in a patient with mucopolysaccharidosis type I and symptomatic spinal cord compression. *Am J Med Genet A.* 2008;146A: 2538–2544.

44. Valayannopoulos V, Boddaert N, Barbier V, Le Merrer M, Caillaud C, de Lonlay P. Cognitive and neuroradiological improvement in three patients with attenuated MPS I treated by laronidase. *Mol Genet Metab.* 2010;100: 20–23.



45. Eisengart JB, Rudser KD, Tolar J, Orchard PJ, Kivisto T, Ziegler RS, et al. Enzyme replacement is associated with better cognitive outcomes after transplant in Hurler syndrome. *J Pediatr.* 2013;162: 375–80.e1.
46. Braunlin EA, Stauffer NR, Peters CH, Bass JL, Berry JM, Hopwood JJ, et al. Usefulness of bone marrow transplantation in the Hurler syndrome. *Am J Cardiol.* 2003;92: 882–886.
47. Boelens JJ, Rocha V, Aldenhoven M, Wynn R, O’Meara A, Michel G, et al. Risk factor analysis of outcomes after unrelated cord blood transplantation in patients with hurler syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15: 618–625.
48. Clarke LA. The mucopolysaccharidoses: a success of molecular medicine. *Expert Rev Mol Med.* 2008;10: e1.
49. Kunin-Batson AS, Shapiro EG, Rudser KD, Lavery CA, Bjoraker KJ, Jones SA, et al. Long-Term Cognitive and Functional Outcomes in Children with Mucopolysaccharidosis (MPS)-IH (Hurler Syndrome) Treated with Hematopoietic Cell Transplantation. *JIMD Rep.* 2016;29: 95–102.
50. 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.
51. Grewal SS, Wynn R, Abdenur JE, Burton BK, Gharib M, Haase C, et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy in combination with hematopoietic stem cell transplantation in Hurler syndrome. *Genet Med.* 2005;7: 143–146.
52. Cox-Brinkman J, Boelens J-J, Wraith JE, O’meara A, Veys P, Wijburg FA, et al. Haematopoietic cell transplantation (HCT) in combination with enzyme replacement therapy (ERT) in patients with Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38: 17–21.
53. Tolar J, Grewal SS, Bjoraker KJ, Whitley CB, Shapiro EG, Charnas L, et al. Combination of enzyme replacement and hematopoietic stem cell transplantation as therapy for Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41: 531–535.
54. Wynn RF, Mercer J, Page J, Carr TF, Jones S, Wraith JE. Use of enzyme replacement therapy (Laronidase) before hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidosis I: experience in 18 patients. *J Pediatr.* 2009;154: 135–139.
55. Vieira T, Schwartz I, Muñoz V, Pinto L, Steiner C, Ribeiro M, Boy R, Ferraz V, de Paula A, Kim C, Acosta A, Giugliani R. Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis? *Am J Med Genet A.* 2008 Jul 1;146A(13):1741-7.

Fonte: (Relatório de Recomendação Nº 329 – Janeiro/2018 Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS)

## TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

### LARONIDASE

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente),  
declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos  
adversos relacionados ao uso de **laronidase**, indicada para o tratamento da **mucopolissacaridose do  
tipo I**.

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 o medicamento que passo a receber  
pode trazer os seguintes benefícios:

- melhora dos sintomas da doença, como da hepatomegalia e da rigidez articular.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais  
efeitos adversos e riscos:

- medicamento classificado na gestação como fator de risco B (estudos em animais não  
mostraram anormalidades, embora estudos em mulheres não tenham sido feitos; o medicamento deve  
ser prescrito com cautela);

- efeitos adversos da laronidase: aqueles relatados em dois ou mais estudos foram erupção  
cutânea, urticária e febre;

- 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 se 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:
<hr/> Assinatura e carimbo do médico Data:		

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