



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE – UFCG
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA – UAMED**

**DIEGO ARLEY GOMES DA SILVA
HILOMA RAYSSA FERNANDES SIQUEIRA**

**AVALIAÇÃO POLISSONOGRÁFICA DE PACIENTES COM
MUCOPOLISSACARIDOSES ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
ALCIDES CARNEIRO - HUAC**

Campina Grande – Paraíba
2018

DIEGO ARLEY GOMES DA SILVA
HILOMA RAYSSA FERNANDES SIQUEIRA

**AVALIAÇÃO POLISSONOGRÁFICA DE PACIENTES COM
MUCOPOLISSACARIDOSES ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
ALCIDES CARNEIRO - HUAC**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Medicina da Universidade Federal de Campina Grande, *campus* Campina Grande, como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Medicina.

Orientadora: PROFA. DRA. PAULA FRASSINETTI VASCONCELOS DE MEDEIROS.

Campina Grande – Paraíba
2018

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

S586a

Silva, Diego Arley Gomes da.

Avaliação polissonográfica de pacientes com Mucopolissacaridoses atendidos no Hospital
Universitário Alcides Carneiro - HUAC



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CAMPINA GRANDE

ANEXO VI

Ata da Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina da UAMED/CCBS/UFPA

Às 13:30 horas do dia 11/12/2018, nas dependências do Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, realizou-se a defesa do TCC intitulado:

Avaliação polissonográfica de pacientes com Mucopolissacaridoses atendidos no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC),

de autoria dos discentes: Diego Arley Gomes da Silva e Hiloma Rayssa Fernandes Siqueira.

sendo orientado(s) por: Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros

Estiveram presentes os seguintes componentes da Banca Examinadora:

Valéria Wanderley Pinto Brandão Marques
Maria das Graças Loureiro das Chagas Campelo

Iniciados os trabalhos, o Presidente da Banca Examinadora sorteou o aluno:

Diego Arley Gomes da Silva

passando a palavra ao mesmo para iniciar a apresentação, que teve 30 minutos para fazê-lo. A apresentação durou 20 minutos, após a qual foi iniciada a discussão e arguição pela Banca Examinadora. A seguir, os discentes retiraram-se da sala para que fosse atribuída a nota. Como resultado, a Banca resolveu 9,8 (aprovado) trabalho, conferindo a nota final de 9,8. Não havendo mais nada a tratar, deu-se por encerrada a sessão e lavrada a presente ata que vai assinada por quem de direito.

Campina Grande, 11 de dezembro de 2018.

Orientador

Paula Frassinetti V. de Medeiros

Titular 1

Bifalguini

Titular 2

Maria das Graças Loureiro das Chagas Campelo

Suplente

Dedicamos este trabalho aos pacientes com doenças raras, seus familiares e profissionais de saúde envolvidos no seu cuidado.

AGRADECIMENTOS

Diego Arley Gomes da Silva:

Agradeço à Profa. Dra. Paula Frassinetti pela confiança em mim depositada e tempo investido no desenvolvimento desta pesquisa e ensinamentos transmitidos desde a disciplina de Genética Médica, da qual me sinto honrado em ter sido monitor.

Agradeço à Profa. Msc. Valéria Wanderley Pinto Brandão Marquis pela paciência no ensino e colaboração no desenvolvimento deste trabalho.

Também são dignos de meu agradecimento os profissionais de saúde direta e indiretamente envolvidos no desenvolvimento desta pesquisa, além dos familiares e colegas de turma.

Em especial, agradeço à minha mãe Edna Gomes da Silva e meu pai Genival da Silva pelo incentivo fornecido ao longo da minha vida acadêmica, e a Vivian Gadelha Ramos, minha namorada, pela paciência na reta final do desenvolvimento do trabalho, e companheirismo durante os momentos mais difíceis da execução deste trabalho.

Agradeço à minha companheira de graduação e de pesquisa Hiloma Rayssa pela colaboração durante os últimos 6 anos de curso.

Hiloma Rayssa Fernandes Siqueira:

Agradeço àqueles que desde muito cedo me pegaram no colo, me nutriram com amor e subsistência, me deram asas e me disseram que é possível voar: meus anjos, meus pais. Se estou aqui, o amor de vocês é o maior responsável.

Também àqueles que dividiram comigo o leito materno, me serviram de espelho, compartilham verdadeiramente das minhas alegrias e conquistas, possuem

parte de meus traços e costumes: Hianga e Hitalo, meus irmãos, outros pedaços de mim, meus ídolos.

A minha mamãe Necy Batista, por todo o amor, pela fé, pelas orações e por todo o incentivo, e *in memoriam*, a meu papai José Fernandes, que sempre proferiu mensagens de estímulo e em mim projetou grandes conquistas, que espero honrar um dia.

A Lucas Menezes, meu marido, pela torcida, por acreditar em mim, e pelo amor e incentivo diários.

A Diego Arley, pelo companheirismo, pelo carinho e pela amizade forte construída.

À Dra. Paula Frassinetti pela confiança e pelo exemplo de profissional.

O meu eterno obrigada a todos por fazerem parte deste sonho.

“Tenha sempre em mente que a sua resolução de atingir o sucesso é mais importante do que qualquer coisa.”

(Abraham Lincoln)

RESUMO

Introdução: As mucopolissacaridoses (MPS) consistem em doenças raras caracterizadas pelo acúmulo de glicosaminoglicanos em órgãos e tecidos, de quadro clínico multissistêmico, crônico e progressivo. Todos os tipos de MPS podem apresentar alterações respiratórias, incluindo a obstrução de vias aéreas durante o sono, cuja intensidade é variável e pode implicar em óbito. A polissonografia (PSG) de noite inteira é um exame não invasivo que avalia variáveis fisiológicas durante o sono e fornece dados quanto à obstrução de vias aéreas. **Objetivos e Metodologia:** Com o objetivo de determinar o perfil polissonográfico de pacientes com mucopolissacaridoses IVA e VI acompanhados pela Genética Médica do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), realizou-se um estudo observacional, longitudinal, retrospectivo, a partir da análise de 31 prontuários e de exames de polissonografia realizados no Hospital João XXIII e ecocardiografia. **Resultados:** Resultaram 19/31 registros de pacientes com MPS IVA e 12/31 com MPS VI, com média de idade de 21,5 anos, em sua maioria adultos (61,3%) e do sexo feminino (71,0%), provenientes de 17 municípios da Paraíba. A prevalência da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) na amostra analisada foi de 80,6%, sendo nos tipos IVA (73,7%) e VI (91,6%) e de 100% nos pacientes com menos de 18 anos. Não houve diferença significativa na presença da SAOS entre os dois tipos de MPS. Índice apneia-hipopneia (IAH) ≥ 30 em pacientes ≥ 18 anos e IAH ≥ 10 em menores de 18 anos caracterizaram casos graves de SAOS, os quais foram mais frequentes na MPS VI (50%), enquanto casos leves (IAH < 5 em pacientes em menores de 18 anos e IAH < 10 em pacientes com 18 anos ou mais tiveram maior frequência na MPS IVA (63,2%). Não houve diferença significativa nos parâmetros polissonográficos entre o grupo de pacientes em tratamento com terapia de reposição enzimática (TRE) e o grupo sem TRE para os dois tipos de MPS avaliados. A análise ecocardiográfica não mostrou hipertensão pulmonar nos 19 pacientes com MPS IVA. **Discussão:** Foi observada elevada prevalência de SAOS nos tipos de MPS IVA e VI de MPS. A Síndrome de Morquio A (ou MPS IVA), predominante na amostra, explica um rebaixamento da média de SAOS, considerando os dois tipos de MPS avaliados. Estudo observacional alemão evidenciou reduzida frequência de hipertensão pulmonar em pacientes Morquio A, em oposição à elevada frequência de hipertensão pulmonar observada em estudos com outros tipos de MPS. **Conclusão:** A prevalência

de SAOS nas MPS foi elevada, em especial no tipo VI, e em pacientes pediátricos, indicando seu necessário rastreamento no acompanhamento de pacientes com MPS.

Descritores: Mucopolissacaridoses. Apneia Obstrutiva do Sono. Polissonografia.

ABSTRACT

Background: Mucopolysaccharidoses (MPS) are rare diseases characterized by the accumulation of glycosaminoglycans in organs and tissues, with multisystemic, chronic and progressive clinical picture. All types of MPS may present respiratory findings, including airway obstruction during sleep, whose intensity is variable and may lead to death. Full-night polysomnography (PSG) is a noninvasive test that evaluates physiological variables during sleep and provides data on airway obstruction.

Objectives and Method: In order to determine clinical and polysomnographic profile of patients with mucopolysaccharidoses IVA and VI followed by Medical Genetics of the University Hospital Alcides Carneiro (HUAC), a longitudinal, retrospective observational study was performed, based on the analysis of 31 medical records and polysomnography exams performed at the Hospital João XXIII. Echocardiography results were also analyzed.

Results: There were 19/31 records of patients with MPS IVA and 12/31 with MPS VI, with a mean age of 21.5 years, mostly adults (61,3%) and females (71,0%), from 17 cities of Paraíba. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) in the sample analyzed was 80.6%, with MPS IVA (73.7%) and VI (91.6%) and 100% in patients under 18 years. There was no significant difference in the presence of OSAS between the two types of MPS. Apnea-hypopnea index (AHI) ≥ 30 in patients ≥ 18 years and AHI ≥ 10 in children under 18 years characterized severe cases of OSAS, which were more frequent in MPS VI (50%), whereas mild cases (AHI < 5 in patients under 18 years of age and AHI < 10 in patients 18 years of age or older had a higher frequency in MPS IVA (63.2%). There was no significant difference in the polysomnographic parameters between the group of patients receiving enzyme replacement therapy (ERT) and the group without ERT for the two types of MPS in our sample. Echocardiographic analysis did not show pulmonary hypertension in the 19 patients with MPS IVA.

Discussion: There was a high prevalence of OSAS in the MPS IVA and VI types of MPS. Morquio A syndrome (or MPS IVA), predominant in the sample, explains lowering of the mean of OSAS, considering the two types of MPS evaluated. A German observational study showed a reduced frequency of pulmonary hypertension in Morquio A patients, in opposition to the high frequency of pulmonary hypertension observed in studies with other types of MPS.

Conclusion: Prevalence of OSAS in MPS was high, especially in type VI, and in pediatric patients, indicating its screening in the follow-up of patients with MPS.

Keywords: Mucopolysaccharidoses. Obstructive Sleep Apnea. Polysomnography.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Subtipos de mucopolissacaridoses (MPS).....	15
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Gravidade da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono em adultos	23
Tabela 2: Gravidade da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono em Pediatria	28
Tabela 3: Mucopolissacaridoses diagnosticadas entre 1982 e 2015 em pacientes brasileiros.....	29
Tabela 4: Mutações presentes na amostra de pacientes com MPS IVA.....	38
Tabela 5: Diagnóstico de SAOS por grupo etário e tipo de MPS na amostra à primeira polissonografia	39
Tabela 6: Estratificação por gravidade de SAOS na amostra à primeira polissonografia ($\chi^2=11,049$; $p=0,011$)	40
Tabela 7: Avaliação polissonográfica de pacientes com MPS IVA e VI em 2016	41
Tabela 8: Comparação de dados polissonográficos entre pacientes MPS em tratamento ou não com TRE em 2016.....	41
Tabela 9: Avaliação polissonográfica de pacientes com MPS tipo VI em 2012 e 2016.	42
Tabela 10: Avaliação polissonográfica de pacientes com MPS em outras amostras, comparação	43

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

AASM - Academia Americana de Medicina do Sono

C6S - Condroitina-6-sulfato

CPAP - Pressão contínua positiva na via aérea

DM2 - Diabetes *mellitus* tipo 2

EEG - Eletroencefalograma

EOG - Eletro-oculograma

EMG - Eletromiograma

EROs - Espécies reativas de oxigênio

GAGs - Glicosaminoglicanos

IAH - Índice apneia-hipopneia

IAM - Infarto agudo do miocárdio

ICC - Insuficiência cardíaca congestiva

MPS - Mucopolissacaridose

PSG - Polissonografia

REM - Movimentos oculares rápidos

SAOS - Síndrome da apneia obstrutiva do sono

TRE - Terapia de Reposição Enzimática

SUMÁRIO

Introdução	15
Justificativa	17
Objetivos	18
Objetivo geral	18
Objetivos específicos	18
Referencial teórico	19
Apneia obstrutiva do sono	19
Definição.....	19
Epidemiologia	19
Patogenia	20
Diagnóstico	21
Tratamento.....	24
Particularidades em crianças e adolescentes	26
As Mucopolissacaridoses	28
Aspectos gerais	28
Epidemiologia	28
Apresentação clínica e diagnóstico	30
Opções terapêuticas	31
Metodologia	34
Resultados	38
Discussão	43
Limitações	47
Conclusão	48
Referências bibliográficas	49
Apêndices	53
Anexos	55

INTRODUÇÃO

Mucopolissacaridose (MPS) é um grupo de doenças raras com sete diferentes subtipos, caracterizados pelo acúmulo de glicosaminoglicanos (GAGs) em órgãos e tecidos pela deficiência de enzimas lisossomais responsáveis por sua degradação, com quadro multissistêmico, crônico e progressivo (Bicalho *et al.*, 2011; Gönüldaş *et al.*, 2014). As manifestações envolvem os sistemas esquelético e cardiorrespiratório, córnea, pele, fígado, baço, cérebro e meninges (Bicalho *et al.*, 2011).

Todos os tipos de MPS têm herança autossômica recessiva, com exceção da MPS II, cujo padrão de herança é ligado ao X (Gönüldaş *et al.*, 2014). O Quadro 1 elenca as deficiências enzimáticas e GAGs acumulados nos subtipos de MPS.

Quadro 1: Subtipos de mucopolissacaridoses (MPS)

Tipo de MPS	Deficiência enzimática	GAGs acumulados
MPS I (Síndrome de Hurler, Hurler-Scheie, Scheie)	α -L-Iduronidase	Dermatan sulfato, heparan sulfato
MPS II (Síndrome de Hunter)	Iduronato-2-sulfatase	Dermatan sulfato, heparan sulfato
MPS III A-D (Síndrome de Sanfilippo)	A: Heparan N-sulfatase B: α -N-Acetilglicosaminidase C: Acetil-CoA: α -glicosaminídeo acetiltransferase D: N-Acetilglicosamina 6-sulfatase	Heparan sulfato
MPS IV A, B (Síndrome do Morquio)	A: Galactose 6-sulfatase B: β -Galactosidase	A: Queratan sulfato, condroitina sulfato B: Queratan sulfato
MPS VI (Síndrome de Maroteaux Lamy)	Arilsulfatase B	Dermatan sulfato, heparan sulfato
MPS VII (Síndrome de Sly)	β -Glucuronidase	Dermatan sulfato, heparan sulfato, Condroitina sulfato
MPS IX	Hialuronidase	Hialuronan

Fonte: Adaptado de Cimaz, 2014.

Todos os tipos de MPS podem apresentar alterações respiratórias (Lin *et al.*, 2010; Pal *et al.*, 2018). Nas alterações de vias aéreas, evidencia-se a obstrução de vias aéreas, que pode ser causada por múltiplos fatores, tendo sido apontada como uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes com MPS (John *et al.*, 2011; Kasapkara *et al.*, 2014; Moreira *et al.*, 2014).

As principais queixas otorrinolaringológicas nos pacientes com MPS estão relacionadas à obstrução de vias aéreas durante o sono (Giugliani *et al.*, 2017).

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é definida como um distúrbio respiratório durante o sono caracterizado pela obstrução parcial prolongada de vias aéreas superiores e/ou a obstrução completa intermitente, alterando a ventilação e os padrões normais de sono (Moreira *et al.*, 2014). Pacientes com MPS apresentam alta prevalência da SAOS, muitas vezes com gravidade moderada a alta (Moreira *et al.*, 2014).

O impacto das manifestações respiratórias na saúde e bem-estar desses pacientes é destacado em vários ensaios clínicos, visto que medidas de obstrução das vias aéreas e função pulmonar são rotineiramente usadas como resultados primários ou secundários em estudos intervencionais (Pal *et al.*, 2018).

JUSTIFICATIVA

A MPS são doenças raras e, como tal, são de difícil diagnóstico, além de o número limitado de pacientes se constituir em uma dificuldade para avançar no conhecimento sobre essas doenças. O Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) se tornou um serviço especializado ao atendimento de pacientes com mucopolissacaridoses na Paraíba em função da elevada frequência no estado e, dessa forma, um local favorável à pesquisa clínica sobre esse grupo de doenças raras.

Há, na literatura, poucos estudos com o uso de polissonografia em pacientes com MPS, a maioria deles avaliando, em conjunto ou isoladamente, os tipos I, II e VI (John, 2008; Kasapkara *et al.*, 2014; Moreira *et al.*, 2014). No que se refere à MPS IVA, está disponível um estudo com pequena amostra (3 pacientes), sem avaliação detalhada dos parâmetros polissonográficos (Lin *et al.*, 2014).

O conhecimento sobre as complicações otorrinolaringológicas na MPS e o efeito da Terapia de Reposição Enzimática (TRE) são incompletos, pelas razões acima referidas, justificando o presente estudo.

Os resultados da pesquisa deverão contribuir para uma melhor assistência aos pacientes com MPS.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Determinar o perfil polissonográfico de pacientes com mucopolissacaridoses IVA e VI acompanhados pela Genética Médica do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC).

Objetivos específicos

1. Descrever a prevalência de SAOS a partir dos achados polissonográficos (índice de apneia-hipopneia, apneias/hora, hipopneias/hora, índice de apneias obstrutivas, índice de apneias centrais, índice de dessaturações, saturação periférica de O₂ basal, média e mínima, eficiência do sono e distribuição dos estágios do sono) dos pacientes com MPS.

2. Estratificar os achados polissonográficos de acordo com a gravidade de SAOS a partir de valores de índice de apneia-hipopneia.

3. Comparar os achados polissonográficos dos diferentes tipos de MPS incluídos na amostra, entre os pacientes com e sem tratamento com terapia de reposição enzimática, e entre as mutações presentes na amostra.

4. Avaliar a presença de repercussão hemodinâmica da SAOS sobre a circulação arterial pulmonar e câmaras cardíacas direitas.

REFERENCIAL TEÓRICO

Apneia obstrutiva do sono

Definição

A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é um distúrbio do sono caracterizado pela cessação (apneia) ou redução (hipopneia) no fluxo de ar durante o sono, causada por obstrução das vias aéreas superiores em um ritmo de sono ininterrupto (Laratta, 2017; Li *et al.*, 2018).

A SAOS pode ser precipitada por estreitamentos, obstruções e/ou barreiras à função nervosa periférica sobre o trato respiratório superior (Li *et al.*, 2018), acompanhada de hipóxia, ronco, sonolência diurna e outros sintomas (Li *et al.*, 2018).

Epidemiologia

A prevalência estimada da SAOS varia de 3 a 7% na população geral (Li *et al.*, 2018). Distúrbios respiratórios do sono estão presentes em até 50% de determinados grupos populacionais a depender de sua idade, sexo e outros fatores de risco (Laratta, 2017).

Em crianças, a prevalência de SAOS pode chegar a até 3%, com pico de incidência entre 2 e 8 anos de idade, na qual a hipertrofia das tonsilas palatinas e da adenoide é mais comum (Ramos, 2013).

Nesse grupo, é mais comum em meninos, afrodescendentes, crianças com sobrepeso, e se relaciona à presença de atopia e prematuridade. Pode ter como consequências *cor pulmonale*, retardo do crescimento pômbero-estatural, alterações do comportamento e prejuízo das funções neurocognitivas (Ramos, 2013).

Com frequência, a SAOS permanece sem diagnóstico na população geral, e muitos pacientes com fatores de risco para essa síndrome devem ser avaliados para

a doença (Melamed e Goldhaber, 2015), visto que casos moderados a graves de SAOS que permanecem sem tratamento em geral estão associados a desfechos desfavoráveis, com complicações severas (Laratta, 2017).

A SAOS encontra-se intimamente associada à presença de obesidade, resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doença hepática gordurosa não alcoólica, fibrilação atrial, hipertensão arterial sistêmica resistente e doenças metabólicas relacionadas (Laratta, 2017; Li *et al.*, 2018). Sua prevalência têm aumento nas últimas décadas com as mudanças decorrentes da maior presença da obesidade (Li *et al.*, 2018).

O índice apneia-hipopneia (IAH) é um índice utilizado para indicar a gravidade da SAOS e representado pelo número de eventos de apneia e hipopneia em uma hora de sono (Li *et al.*, 2018). IAH maior que 19 eventos por hora em homens e que 25 eventos por hora em mulheres está associado à elevação no risco de acidente vascular encefálico isquêmico (Laratta, 2017).

A apresentação mais grave da SAOS confere um aumento de 2,6 vezes no risco de ocorrência de infarto agudo do miocárdio (IAM), de submeter-se a revascularização coronariana, e outros desfechos desfavoráveis como insuficiência cardíaca congestiva (ICC) ou morte por evento cardiovascular após controle de fatores confundidores (Laratta, 2017).

Patogenia

A apneia obstrutiva do sono é precipitada pelo fechamento inapropriado das vias aéreas superiores durante o sono, promovendo a parada da respiração, que com frequência termina em um suspiro ou no despertar (Melamed e Goldhaber, 2015; Kline *et al.*, 2018).

Segundo Melamed e Goldhaber, 2015, os pacientes com SAOS são, em comparação com a população geral, propensos à oclusão da via aérea pela potencial combinação de múltiplos fatores:

1. Menor abertura das vias aéreas superiores;
2. Alterações nos músculos em torno das vias aéreas, tornando-as mais suscetíveis ao colapso;
3. Excesso de gordura e partes moles na região cervical, promovendo compressão extrínseca.

Quando acordados, os pacientes com SAOS são capazes de manter sua via aérea pérvia, porém se encontram em risco de eventos obstrutivos durante o sono devido ao relaxamento dos músculos respiratórios (Melamed e Goldhaber, 2015).

Na SAOS, ocorre um fenômeno cíclico: com o fechamento da via aérea, ocorre parada da respiração, que estimula o paciente a realizar uma incursão respiratória profunda, resultando em ronco ou suspiro e no seu despertar (Melamed e Goldhaber, 2015). Após algumas respirações de resgate, o paciente volta a dormir e o ciclo se reinicia (Melamed e Goldhaber, 2015). Essas pausas intermitentes podem ser consideradas análogas à hipóxia-reoxigenação demonstrada em outras condições caracterizadas por isquemia e reperfusão (Lavie, 2009).

O estresse oxidativo tem participação fundamental nesse ciclo, pois na SAOS há um aumento na formação de espécies reativas de oxigênio (EROs), iniciada nas pausas respiratórias repetidas, que promovem alterações nos níveis de oxigênio no sangue (Lavie, 2009). Estados de maior estresse oxidativo são tradicionalmente implicados na ativação de células imunes, as quais, por sua vez, são geradoras de EROs e inflamação (Gozal e Kheirandish-Gozal, 2008).

Diagnóstico

Há pobre correlação entre os sintomas relatados e a gravidade da doença, cujas queixas mais comuns são sonolência diurna, sono não restaurador e fadiga. Podem ser relatados despertares noturnos por asfixia ou respiração agônica, nictúria, cefaleia durante o dia, déficit de concentração, irritabilidade e disfunção erétil (Laratta,

2017). Familiares informam com frequência presenciar roncos ou episódios de apneia (Laratta, 2017).

Ao exame físico, podem estar presentes sinais de obesidade central como aumento de cintura e da circunferência cervical, desvio do septo nasal, hipertrofia de conchas nasais, desproporção entre a língua e a cavidade oral e retrognatia (Laratta, 2017).

Pode haver aumento das estruturas da orofaringe causado por hipertrofia tonsilar, alongamento do palato mole, macroglossia ou alterações na oclusão dentária (Laratta, 2017).

Não se recomenda rastreamento de rotina para indivíduos assintomáticos com baixo risco para SAOS (Laratta, 2017). A aplicação de questionários na população geral de forma indiscriminada é desencorajada pois estes incluem questões subjetivas sobre sonolência e mesmo pacientes com SAOS grave podem não referir tal queixa (Qaseem *et al.*, 2014).

As fases do sono podem ser caracterizadas utilizando-se de três variáveis fisiológicas, a partir dos registros do eletroencefalograma (EEG), eletro-oculograma (EOG) e eletromiograma (EMG) (Panelli e De Marco, 2017). Mediante seu uso, classificam-se em dois os padrões fundamentais de sono: presença de movimentos oculares rápidos (REM) e sua ausência (não REM) (Panelli e De Marco, 2017).

A Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono caracteriza o diagnóstico a apneia obstrutiva do sono a partir da presença de sintomas ou determinadas comorbidades associada a 5 ou mais eventos respiratórios predominantemente obstrutivos por hora (Kapur *et al.*, 2017). Em pacientes assintomáticos, são necessários 15 ou mais eventos respiratórios predominantemente obstrutivos para o diagnóstico da SAOS (Kapur *et al.*, 2017).

O número de eventos respiratórios obstrutivos pode ser quantificado pelo IAH, índice de distúrbios respiratórios ou índice de eventos respiratórios (Berry *et al.*, 2016).

A Tabela 1 evidencia a estratificação de gravidade da SAOS em adultos a partir dos valores de IAH em Polissonografia (PSG) de noite inteira.

Tabela 1: Gravidade da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono em adultos.

Gravidade do caso	Índice apneia-hipopneia (IAH)
Casos leves	IAH \geq 5 eventos por hora
Casos moderados	IAH \geq 15 eventos por hora
Casos graves	IAH \geq 30 eventos por hora

Fonte: Adaptado de Laratta (2017) e Kapur *et al.* (2017).

Polissonografia

A PSG é um exame diagnóstico que utiliza vários métodos de forma simultânea e contínua, permitindo o registro da atividade neurofisiológica, cardiopulmonar e outros parâmetros fisiológicos no curso de horas, geralmente durante o período noturno (PSG de noite inteira) (Jafari e Mohsenin, 2010; Melamed e Goldhaber, 2015), permitindo a documentação qualitativa e quantitativa das alterações do sono-vigília e da função de sistemas orgânicos influenciados pelo sono (Jafari e Mohsenin, 2010).

A Academia Americana de Medicina do Sono (AASM) recomenda a realização de pelo menos 6 horas de registro (Jafari e Mohsenin, 2010) das ondas cerebrais, movimentos oculares e musculares, ritmo cardíaco e oxigenação sanguínea (Melamed e Goldhaber, 2015).

O padrão-ouro para o diagnóstico da SAOS é a polissonografia classe I, que inclui sete ou mais canais de dados, abrangendo registro de eletroencefalografia, eletro-oculografia, eletromiografia, eletrocardiografia, esforço respiratório, saturação periférica de oxigênio e fluxo aéreo (Jafari e Mohsenin, 2010; Laratta, 2017). Um profissional técnico habilitado está sempre presente na PSG classe I (Jafari e Mohsenin, 2010).

Ao longo da última década, equipamentos para a realização de exames no domicílio do paciente têm sido desenvolvidos e popularizados, possibilitando

portabilidade no diagnóstico aliado à conveniência da permanência do paciente em condições semelhantes às habituais de sua casa (Melamed e Goldhaber, 2015). Parte desses *kits* não têm acurácia igual à PSG classe I e não incluem todas as medidas disponíveis no exame padrão-ouro e não fornecem dados para a avaliação do tratamento (Melamed e Goldhaber, 2015; Semelka *et al.*, 2016).

A PSG é uma ferramenta essencial para o diagnóstico de ampla variedade de distúrbios do sono, e seus resultados devem ser interpretados no contexto do histórico do paciente, medicações em uso e observação nos laboratórios do sono (Jafari e Mohsenin, 2010).

Tratamento

Tratamento clínico não-invasivo

Modificações no estilo de vida devem ser estimuladas, sobretudo estratégias para perda de peso, cessação do tabagismo, do alcoolismo e do uso de medicações sedativas no período noturno (Melamed e Goldhaber, 2015). O decúbito dorsal na posição supina deve ser recomendado (Melamed e Goldhaber, 2015).

Opções de tratamento estão disponíveis para a SAOS, sendo de primeira-linha os dispositivos de pressão contínua positiva na via aérea (CPAP) (Semelka *et al.*, 2016), com menor espectro de efeitos adversos (Melamed e Goldhaber, 2015). Pacientes sintomáticos com SAOS devem ser submetidos à prova terapêutica com dispositivos de CPAP (Laratta, 2017). As taxas de adesão ao tratamento são variáveis e parecem melhorar com a educação precoce e suporte (Semelka *et al.*, 2016).

O CPAP é um dispositivo com uma interface facial ou nasal que realiza uma ventilação contínua através da boca ou nariz, visando manter abertas as vias aéreas e prevenir seu colapso (Melamed e Goldhaber, 2015). A pressão positiva na via aérea reduz o IAH e a sonolência diurna, além de reverter imediatamente os eventos respiratórios e promover uma melhora no humor, qualidade de vida e sobre os níveis pressóricos e de glicose no sangue (Melamed e Goldhaber, 2015; Laratta, 2017).

Alguns pacientes sentem-se desconfortáveis ao uso desses dispositivos, que oferecem diferentes tipos de interfaces faciais para minimizar essas queixas (Melamed e Goldhaber, 2015).

Outras opções de tratamento estão disponíveis para os pacientes que não toleram a intervenção com CPAP (Melamed e Goldhaber, 2015). Os dispositivos orais prescritos por odontólogos reposicionam a mandíbula ou retêm a língua e minimizam a ocorrência de colapso nas vias aéreas nos pacientes com doença leve a moderada (Melamed e Goldhaber, 2015; Laratta, 2017).

Válvulas nasais de pressão expiratória positiva, exercícios de fortalecimento dos músculos da orofaringe (terapia miofuncional) e estimulação do nervo hipoglossal estão disponíveis em alguns países (Laratta, 2017).

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico consiste na opção mais invasiva para o tratamento e diversos procedimentos estão disponíveis, com diferentes níveis de sucesso (Melamed e Goldhaber, 2015).

A adenoidectomia e a tonsilectomia podem ajudar nos pacientes mais jovens, nos quais o mecanismo associado a SAOS pode ser a redução do calibre da via aérea superior pelo alargamento do tecido linfóide (Laratta, 2017).

A traqueostomia tem alta efetividade como tratamento definitivo, embora seja raramente necessária pelo seu potencial de morbidade e pela existência de alternativas menos agressivas (Melamed e Goldhaber, 2015; Laratta, 2017).

O avanço maxilo-mandibular é um procedimento cirúrgico invasivo que pode ser efetivo em casos selecionados, porém com importante taxa de reoperações e complicações menores (Laratta, 2017). Essa cirurgia promove ampliação do espaço faríngeo pela expansão da estrutura esquelética, de modo que as estruturas faríngeas

dos tecidos moles e a língua se ligam, resultando na redução da colapsibilidade da faringe (Giarda *et al.*, 2013)

As cirurgias palatais têm sido a base do tratamento cirúrgico da SAOS, sendo a uvulopalatofaringoplasia o procedimento mais utilizado, com taxas variáveis de sucesso (Vallejo-Balen *et al.*, 2017).

Particularidades em crianças e adolescentes

Distúrbios do sono acometem cerca de 25% a 46% da população infantil e os de causa respiratória acometem de 1-3% dessa população. Dos distúrbios respiratórios do sono, o mais frequente é a SAOS (Ramos, 2013).

A SAOS em crianças difere fisiopatológica e clinicamente em relação aos adultos e, por conseguinte, possui algumas peculiaridades em seu diagnóstico e tratamento (Ramos, 2013; Katz e Marcus, 2016).

Há diferença nos padrões respiratório e excitatório entre crianças, adolescentes e a idade adulta, pois o público de menor faixa etária apresenta fisiologicamente uma maior complacência da caixa torácica, horizontalização dos arcos costais e zona de oposição diafragmática menor, constituindo em desvantagem mecânica à respiração, com volumes pulmonares mais baixo e dessaturações de oxigênio mais frequentes. (Katz e Marcus, 2016).

Segundo Ramos (2013), no que concerne à fisiopatologia, a SAOS na criança é caracterizada por um *continuum*, cujo espectro abrange:

1. Ronco primário: benigno, sem alterações patológicas ou presença de complicações. Apresenta-se com ruído respiratório, porém mantendo a arquitetura do sono, a ventilação alveolar e a saturação de oxigênio dentro da faixa da normalidade.
2. Aumento da resistência das vias aéreas superiores, pela combinação de diversos fatores, levando ao aumento do esforço respiratório durante o sono

e associando-se à sintomatologia típica da SAOS, contudo, sem redução expressiva do fluxo ou dessaturação da oxihemoglobina.

3. Hipoventilação obstrutiva: associada à retenção de dióxido de carbono.
4. SAOS propriamente dita: desordem respiratória durante o sono, cujas características envolvem maiores períodos de obstrução parcial das vias aéreas superiores e/ou episódios intermitentes de sua obstrução completa das vias aéreas superiores.

O quadro clínico da SAOS na infância é marcadamente definido por uma ampla variedade de manifestações da síndrome. Sintomas clássicos da síndrome como a excessiva sonolência diurna podem estar presentes em uma minoria dos casos (Ramos, 2013). Podem ocorrer déficit de crescimento, hipertrofia adenotonsilar, ronco, dificuldade respiratória durante o sono, respiração bucal, infecções respiratórias e otite média aguda de repetição (Ramos, 2013).

O exame físico deve avaliar o crescimento e desenvolvimento do paciente, além de evidências de obstrução crônica das vias aéreas superiores e procurar pela presença de alterações craniofaciais (Ramos, 2013).

A PSG de noite inteira é o exame de eleição para o diagnóstico, auxiliando ainda na definição terapêutica clínica e/ou cirúrgica (Ramos, 2013). O manual de 2007 publicado pela Associação Americana de Medicina do Sono (AASM) incluíram nos critérios diagnósticos dados de PSG e informações dos cuidadores (Alexander e Schroeder, 2013).

Há controvérsia no ponto de corte do índice de apneia-hipopneia na faixa etária pediátrica (Alexander e Schroeder, 2013). Em geral, o diagnóstico é definido por IAHI $\geq 1,5$ em conjunto com frequentes despertares ou com episódios de apneia associados à queda na saturação periférica ($<92\%$) de oxigênio ou hipercapnia (Alexander e Schroeder, 2013; Gönüldaş *et al.*, 2014), e sua estratificação é realizada de acordo com a Tabela 2.

Tabela 2: Gravidade da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono em Pediatria.

Gravidade do caso	Índice apneia-hipopneia (IAH)
Casos leves	IAH \geq 1,5 eventos por hora
Casos moderados	IAH \geq 5 eventos por hora
Casos graves	IAH \geq 10 eventos por hora

Fonte: Adaptado de Gönüldaş *et al.* (2014).

A adenoamigdalectomia é o principal tratamento para a SAOS em crianças. O uso da pressão positiva nas vias aéreas (CPAP ou *Bi-level*) é outra opção de uso crescente na população pediátrica (Ramos, 2013).

As Mucopolissacaridoses

Aspectos gerais

As mucopolissacaridoses são um grupo de doenças de depósito lisossomal, com acúmulo de glicosaminoglicanos (GAGs) em órgãos e tecidos, como consequência da ausência ou insuficiência de enzimas lisossômicas, o que promove o desenvolvimento de um amplo espectro de manifestações clínicas (Berger *et al.*, 2013).

Os GAGs são polissacarídeos sulfatados que compreendem repetições de dissacarídeos, ácido urônico (ou galactose) e hexosaminas, com exceção do hialuronan, um composto não sulfatado (Khan, S. A. *et al.*, 2017). As enzimas lisossômicas participam de etapas da degradação gradual dos GAGs, objetivando a manutenção da função normal dos tecidos e da matriz extracelular, e sua deficiência resulta no acúmulo de GAGs não degradados, promovendo disfunção de células, tecidos e órgãos (Khan, S. A. *et al.*, 2017).

Epidemiologia

São consideradas doenças raras, cuja prevalência mínima combinada estimada por nascidos vivos no Brasil é de 1,04 caso a cada 100.000 nascidos vivos

(Khan, S. A. *et al.*, 2017). Acredita-se que a frequência no Brasil seja maior que a relatada, visto que o maior estudo epidemiológico nacional não forneceu dados para os tipos III, VII e IX de MPS (Khan, S. A. *et al.*, 2017).

As frequências mínimas de MPS IVA e MPS VI no Brasil são de 0,21 e 0,37 a cada 100.000 nascidos vivos, respectivamente (Gönüldaş *et al.*, 2014). Em estudo mais recente, foi estimada a frequência relativa e frequência mínima de MPS no Brasil, obtida pelo principal centro de referência no país para diagnóstico de doenças lisossômicas, no período de 1982 a 2015 (Giugliani *et al.*, 2017), que pode ser visto na Tabela 3.

No mesmo período do estudo de Giugliani *et al.* (2017), foram identificados 27 pacientes com MPS IVA na Paraíba, 11 MPS VI e 6 MPS I através do referido centro de referência. Esse *cluster* de MPS na Paraíba, sobretudo tipo IVA pode ser entendido como resultado de um efeito fundador no estado (Bochernitsan *et al.*, 2018).

Tabela 3: Mucopolissacaridoses diagnosticadas entre 1982 e 2015 em pacientes brasileiros.

MPS	Diagnósticos confirmados	Diagnósticos prováveis adicionais
I	225	11
II	343	4
IIIA	52	
IIIB	88	
IIIC	52	
IVA	153	
IVB	13	
VI	238	3
VII	20	
Total	1184	18

Fonte: Adaptado de Giugliani *et al.* (2017).

Apresentação clínica e diagnóstico

A apresentação clínica varia com o tipo de MPS e com a gravidade da doença (Khan, S. A. *et al.*, 2017), cujas manifestações frequentes são baixa estatura, alterações musculoesqueléticas, características faciais grosseiras, hepatoesplenomegalia, redução da função cardiorrespiratória, perda auditiva e/ou visual e déficit neurológico (Escolar *et al.*, 2017).

Síndrome de Morquio A (MPS IVA)

A MPS IVA é também conhecida por Síndrome de Morquio A, causada pela deficiência da enzima N-acetilgalactosamina-6-sulfato sulfatase (GALNS) e caracterizada pelo acúmulo dos GAGs condroitina-6-sulfato (C6S) e queratan sulfato (KS), primariamente produzidos pelo tecido cartilaginoso (Khan, S. *et al.*, 2017). Por conseguinte, o principal tecido afetado na MPS IVA é a cartilagem e sua matriz extracelular, com impacto direto no desenvolvimento ósseo e subsequente displasia esquelética sistêmica (Khan, S. *et al.*, 2017).

Síndrome de Maroteaux-Lamy (MPS VI)

O tipo VI de MPS ou Síndrome de Maroteaux-Lamy é causado pela deficiência da enzima arilsulfatase B (ASB), que promove o depósito progressivo do GAG dermatan sulfato (DS), presente em lisossomos de variados tecidos. Suas manifestações clínicas são multissistêmicas e incluem doença cardíaca valvar, alteração do tamanho hepático e esplênico, redução da amplitude articular, déficit cognitivo, disostose múltipla e opacificação de córnea (Gomes *et al.*, 2018).

Alterações respiratórias

O comprometimento de vias aéreas superiores é comum nas MPS (Berger *et al.*, 2013) e inclui macroglossia, hipertrofia adenotonsilar, depósito excessivo de GAGs na mucosa traqueobrônquica, faringe e laringe, distúrbio pulmonar restritivo pela diminuição da caixa torácica e a diminuição da dimensão abdominal pela hiperlordose

lombar e hepatoesplenomegalia (Lin *et al.*, 2010; Bicalho *et al.*, 2011), compreendendo um dos aspectos mais desafiadores do seu tratamento (Bicalho *et al.*, 2011).

Os achados respiratórios estão entre os primeiros sintomas a aparecer (Berger *et al.*, 2013), sendo os mais comuns: roncos, apneia, respiração bucal, perda auditiva e sono não-restaurador (John *et al.*, 2011; Gönüldaş *et al.*, 2014). Podem estar presentes sonolência diurna excessiva, alterações do desenvolvimento físico e hipertensão arterial sistêmica (John *et al.*, 2011). A infiltração pelos depósitos de GAGs também pode causar redução da patência nasal pela rinite crônica e secreção viscosa recorrente (John *et al.*, 2011).

A obstrução de vias aéreas superiores nas MPS pode ser causada por múltiplos fatores, e a doença respiratória progressiva pode implicar em aumento da morbimortalidade (Pereira *et al.*, 2015), cuja patogênese envolve o estreitamento anatômico das VAS e alterações dinâmicas que ocorrem durante o sono em associação com o relaxamento muscular, aumento da resistência ao fluxo de ar (John *et al.*, 2011). Estudos sugerem que a obstrução da via aérea em pacientes com MPS se deva à hipertrofia adenotonsilar e hipotonia da faringe, além de poder haver perda auditiva condutiva devido às otites médias de repetição (Gönüldaş *et al.*, 2014).

Opções terapêuticas

As MPS se enquadram nas condições clínicas que tiveram avanços terapêuticos significativos nas últimas décadas, principalmente com o advento do atual padrão-ouro terapêutico: a terapia de reposição enzimática (TRE) (Noh e Lee, 2014). Nas últimas décadas, a TRE tem demonstrado boa resposta terapêutica e impacto positivo na qualidade de vida de parte significativa da população tratada (Noh e Lee, 2014).

A terapia de reposição enzimática (TRE) é considerada atualmente o padrão para o tratamento de MPS tipo I, II, IV, e VI (Fecarotta *et al.*, 2018). Até então, a *Food and Drug Administration (FDA)* aprovou o uso de 4 enzimas recombinantes para o

tratamento das MPS: laronidase (Aldurazyme®) para MPS I, idursulfase (Elaprase®) para MPS II, elosulfase alfa (Vimizim®) para MPS IV e galsulfase (Naglazyme®) para MPS VI (Noh e Lee, 2014; Khan, S. *et al.*, 2017).

As enzimas infundidas por via intravenosa são internalizadas por receptores celulares para atingir o seu alvo em sítios lisossomais, a fim de substituir as enzimas deficitárias (Noh e Lee, 2014). A TRE é eficaz no controle de manifestações somáticas das MPS, como no aumento dos órgãos, insuficiência pulmonar e diminuição da mobilidade articular, porém sem boa penetração nas válvulas cardíacas e ossos (Noh e Lee, 2014).

Outra desvantagem da TRE é a sua inaptidão de alterar a fisiopatologia da doença a nível do sistema nervoso central, devido à incapacidade das enzimas atravessarem a barreira hematoencefálica (Noh e Lee, 2014). Novas estratégias terapêuticas estão em fase de teste, a fim de abordar essas limitações (Fecarotta *et al.*, 2018).

As manifestações clínicas da MPS não são apenas os efeitos diretos do armazenamento, mas também derivam de uma cascata de eventos secundários que levam à disfunção de vários processos e vias celulares. Algumas dessas vias podem representar novos alvos terapêuticos e permitir o desenvolvimento de terapias novas ou adjuntas para esses distúrbios (Fecarotta *et al.*, 2018).

Parte das estratégias terapêuticas menos recentes focavam em equilibrar substratos e produtos lisossomais, mas as evidências mais recentes mostraram limitações nesses tratamentos, principalmente em relação à biodistribuição dos agentes terapêuticos, eficácia limitada em tecidos específicos, níveis flutuantes de atividade enzimática, além do alto custo das preparações de enzimas recombinantes (Fecarotta *et al.*, 2018).

A fisiopatologia da afecção, incluindo especialmente seus processos celulares, está em recente foco para a redução das limitações terapêuticas. A TRE tem sido eficaz em diminuir o armazenamento dos GAGs nas vísceras e no coração, na

excreção urinária e em melhorar a mobilidade articular, tônus e funções respiratórias (Fecarotta *et al.*, 2018).

Apesar disso, a TRE tem ação limitada em outras localidades, como válvulas cardíacas e ossos, além da incapacidade de curar ou aliviar o declínio neurocognitivo e compressão medular existentes principalmente nas MPS tipos I, II, III, VI e VII (Fecarotta *et al.*, 2018).

Estratégias para penetração enzimática no tecido neuronal estão sob avaliação, além do implante subcutâneo de células macro-encapsuladas expressando a enzima deficiente (Fecarotta *et al.*, 2018). O infliximab tem demonstrado aumento na eficácia da TRE em ratos com MPS VI por reduzir níveis do TNF-alfa (Noh e Lee, 2014).

Algumas opções de tratamento da SAOS nas MPS estão disponíveis, incluindo mudanças no estilo de vida, dispositivos de pressão positiva contínua em via aérea (CPAP), terapia de reposição enzimática, adenotonsilectomia, traqueostomia e transplante de medula óssea (Kasapkara *et al.*, 2014)

METODOLOGIA

Desenho do estudo

Realizou-se um estudo observacional longitudinal, retrospectivo, através de análise de prontuários e de exames de polissonografia anexos aos prontuários.

Local do estudo

O estudo foi realizado na Genética Médica do Hospital de Universitário Alcides Carneiro (HUAC), da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), campus Campina Grande, no setor reservado para o atendimento exclusivo de pacientes com Mucopolissacaridoses.

Período de estudo

A coleta de dados foi efetuada no mês de novembro de 2018, após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HUAC/UFCG.

População de estudo

Foram incluídos pacientes acompanhados na Genética Médica do HUAC com diagnóstico de mucopolissacaridose IVA e VI, recebendo ou não TRE, do sexo masculino e feminino, de qualquer idade.

Cálculo/Seleção da amostra

Trata-se de uma mostra de conveniência, com a inclusão de todos os pacientes identificados com o diagnóstico enzimático de MPS entre janeiro de 2010 e dezembro de 2016.

Crêterios de Elegibilidade

Crêterios de inclusão

Indivíduos com MPS tipos IVA e VI de qualquer idade ou sexo, que tiveram diagnóstico enzimático e/ou molecular das referidas mucopolissacaridoses e que possuíam ao menos um registro de exame de polissonografia em seu prontuário.

Crêterios de exclusão

Foram excluídos os pacientes que não apresentavam o exame de polissonografia ou cujo laudo do exame não apresentava descri o da técnica utilizada durante sua realiza o.

Riscos

Este trabalho apresenta o risco de quebra de sigilo dos dados, porém foram utilizadas estratégias visando a minimizar esse risco: os formulários preenchidos encontram-se armazenados em local seguro, com acesso restrito, sob a guarda dos pesquisadores.

Este trabalho não apresenta outros riscos clínicos, tendo em vista que os pacientes não foram submetidos a interven es clínicas ou realiza o de exames invasivos.

Coleta de dados

Os dados foram coletados a partir dos registros de exames de polissonografias, e de ecocardiogramas em formulário padronizado elaborado pelos pesquisadores (Apêndice 1).

Todos os exames de PSG avaliados foram realizados no mesmo laboratório do sono, localizado no Hospital João XXIII, em Campina Grande-PB, com o equipamento

iCelera FastPolii®, cujos laudos foram assinados pela mesma Médica Otorrinolaringologista e especialista em Medicina do Sono.

Processamento de dados

Os dados colhidos no formulário padronizado foram tabelados em planilhas do Microsoft Excel® e IBM SPSS Statistics 23®. Ao final da digitação de dados de todos os pacientes escritos, foi realizada análise estatística dos dados. Houve uma segunda avaliação dos prontuários para avaliação de inconsistências ou informações ausentes na primeira coleta.

Conflito de interesses

Declara-se que nenhum dos participantes (orientador, orientando e avaliadores) que fazem parte deste projeto apresenta vínculo de qualquer âmbito com empresas que, eventualmente, possuam interesse econômico no resultado da pesquisa.

Aspectos éticos

Este trabalho foi submetido à avaliação ética pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), e aprovado sob o nº CAAE 99919218.5.0000.5182, parecer nº 3.021.218 (Anexo 1). Foi solicitada dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 2).

Análise dos dados

A análise estatística dos dados foi realizada pelos pesquisadores, com ajuda dos softwares Microsoft Excel® e IBM SPSS Statistics 23®. Os prontuários de pacientes foram divididos em adultos (idade \geq 18 anos) e pediátricos (idade $<$ 18 anos)

e analisados individualmente pela presença de diferentes critérios diagnósticos para SAOS de acordo com as faixas etárias.

RESULTADOS

Foram analisados 38 prontuários de pacientes com MPS e suas respectivas polissonografias (PSG). Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 31 pacientes, sendo 19 (61,3%) do tipo IVA e 12 (38,7%) do tipo VI, 22 (71,0%) do sexo feminino e 9 (29,0%) do sexo masculino, provenientes de 17 municípios da Paraíba. Sete registros foram excluídos por serem de outros tipos de MPS que não IVA e VI.

Apenas 6 pacientes da amostra realizaram dois exames de PSG, em 2012 e 2016, todos do tipo VI de MPS. Os outros 25 pacientes da amostra realizaram apenas um exame de PSG, sendo 24 no ano de 2016 e 1 em 2012.

Dos 19 prontuários de pacientes com MPS IVA, o diagnóstico molecular estava disponível em 12 (63,2%). Outros 7 pacientes apresentam apenas o diagnóstico enzimático de MPS IVA, que constitui o padrão-ouro para diagnóstico de MPS. Nenhum prontuário de MPS VI continha análise molecular.

A Tabela 4 mostra as mutações encontradas no exame molecular dos pacientes com MPS IVA. A mutação mais frequente na amostra foi S341R. Não foi possível realizar comparação estatística de dados polissonográficos entre as mutações pelo pequeno número de indivíduos na amostra válida.

Tabela 4: Mutações presentes na amostra de pacientes com MPS IVA.

Mutação	Frequência (%)
G301C	1 (5,3%)
R386C	1 (5,3%)
S341R	7 (36,8%)
V239F	3 (15,8%)
Sem estudo molecular	7 (36,8%)

A média de idade da amostra de pacientes com MPS foi de 21,5 anos ($\pm 13,7$; 1,0-46,0) à ocasião do primeiro exame de polissonografia, sendo composta por 19 adultos (61,3%) e 12 crianças ou adolescentes (38,7%).

A média de idade nos pacientes com MPS IVA foi de 29,5 anos ($\pm 11,06$; 5,0-46,0), enquanto a média de idade dos pacientes MPS VI foi 8,9 anos ($\pm 5,38$; 1,0-18,5). A comparação de média de idade entre os dois tipos de MPS resultou em diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$), sendo maior no tipo IVA.

Após análise dos registros à primeira polissonografia, 25 pacientes foram classificados com o diagnóstico de SAOS, enquanto 6 pacientes não apresentaram o diagnóstico, totalizando a prevalência de 80,6% na amostra analisada.

A prevalência de SAOS por grupo etário foi de 68,4% nos adultos (idade maior ou igual a 18 anos) e 100% nas crianças e adolescentes (idade menor que 18 anos). 14 pacientes (73,7%) com MPS IVA apresentaram o diagnóstico de SAOS, enquanto 11 indivíduos (91,6%) com MPS VI foram positivos para a síndrome. Não houve diferença estatística significativa em relação à presença da SAOS entre os dois tipos de MPS avaliados ($\chi^2 = 1,524$; $p = 0,217$).

A Tabela 5 discrimina o diagnóstico de SAOS nos pacientes com MPS IVA e VI a partir do ponto de corte de 18 anos de idade.

Tabela 5: Diagnóstico de SAOS por grupo etário e tipo de MPS na amostra à primeira polissonografia.

	SAOS	Sem SAOS
Idade \geq 18 anos (n=19)		
MPS IVA (n=17)	12 (70,6%)	5 (29,4%)
MPS VI (n=2)	1 (50,0%)	1 (50,0%)
Idade < 18 anos (n=12)		
MPS IVA (n=2)	2 (100,0%)	0 (0,0%)
MPS VI (n=10)	10 (100,0%)	0 (0,0%)

A Tabela 6 mostra a classificação dos pacientes de acordo com a gravidade da doença, a partir dos valores de IAH, respeitando os pontos de corte de referência para seu grupo etário. Houve diferença estatisticamente significativa entre os dois tipos de MPS presentes no estudo, com maior frequência de casos graves na MPS VI e leves na MPS IVA.

Tabela 6: Estratificação por gravidade de SAOS na amostra à primeira polissonografia ($\chi^2=11,049$; $p=0,011$)

SAOS	MPS IVA (n=19)	MPS VI (n=12)
Ausente	5 (26,3%)	1 (8,3%)
Leve	12 (63,2%)	3 (25,0%)
Moderada	0 (0,0%)	2 (16,7%)
Grave	2 (10,5%)	6 (50,0%)

Dezesseis pacientes (53,3%) encontravam-se em terapia de reposição enzimática (TRE) à ocasião do exame de PSG realizado em 2016, sendo 11 (57,9%) do tipo IVA e 5 (45,4%) do tipo VI. O tempo médio decorrido entre o início da TRE e a realização da PSG foi de 14,1 meses ($\pm 4,9$; 8,0-22,0) para MPS IVA e 18,8 meses para MPS VI ($\pm 17,9$; 1,0-41,0).

Nenhum dos registros de ecocardiografia (ECO) da amostra de pacientes com MPS IVA demonstrou alteração de câmaras cardíacas direitas compatíveis com repercussão hemodinâmica da SAOS. Os pacientes com MPS VI não possuíam resultados de exames de ECO em seus prontuários.

A Tabela 7 descreve os resultados dos parâmetros polissonográficos avaliados na amostra em 2016, por tipo de MPS. Comparando-se os grupos de pacientes com MPS IVA e MPS VI, houve diferença significativa na variável saturação periférica basal de O_2 ($p=0,036$; IC 95%: 95,22-96,50).

Tabela 7: Avaliação polissonográfica de pacientes com MPS IVA e VI em 2016.

	Amostra (n=30)	MPS IVA (n=19)	MPS VI (n=11)	<i>p</i>
Índice apneia-hipopneia/hora	10,59 (±13,02)	9,44 (±10,59)	12,57 (±16,81)	0,830
Apneias/hora	5,03 (±6,02)	3,98 (± 4,58)	6,85 (±7,85)	0,491
Hipopneias/hora	5,57 (±7,38)	5,48 (±6,45)	5,74 (±9,12)	0,322
Índ. Apneias obstrutivas/hora	3,35 (±4,07)	3,67 (±4,59)	2,54 (±2,30)	0,467
Índ. Apneias centrais/hora	0,04 (±0,18)	0,06 (±0,21)	0,00 (±0,00)	0,368
Índ. Dessaturações/hora	7,34 (±11,26)	9,06 (±12,80)	2,91 (±3,38)	0,079
Índ. Microdespertares/hora	16,45 (±7,83)	17,30 (±7,75)	14,83 (±8,14)	0,430
Tempo de SpO ₂ < 90% (min)	5,5 (±14,28)	6,46 (±16,69)	3,17 (±5,56)	0,764
SpO ₂ mínima (%)	85,8 (±6,09)	85,5 (±6,16)	86,6 (±6,29)	0,541
SpO ₂ basal (%)	96,4 (±1,17)	96,1 (1,09)	97,1 (±1,07)	0,036
SpO ₂ média (%)	93,3 (±2,67)	93,5 (±2,01)	93,0 (±4,16)	0,696
Estágio 1 (%)	7,64 (±3,95)	8,60 (±4,21)	5,97 (±2,94)	0,079
Estágio 2 (%)	58,59 (±10,01)	57,14 (±9,83)	61,08 (±10,29)	0,307
Estágio 3 (%)	19,17 (±9,01)	18,12 (±8,37)	20,98 (±10,16)	0,410
Sono REM (%)	14,59 (±6,54)	16,15 (±6,38)	11,90 (± 6,21)	0,087
Tempo total do sono (min)	291,8 (±71,75)	283,1 (±79,18)	312,9 (±47,74)	0,341

A Tabela 8 mostra a comparação dos parâmetros polissonográficos avaliados em 2016 de acordo com a vigência ou não de tratamento para as MPS com terapia de reposição enzimática (TRE). Não houve variável com diferença estatística significativa na comparação entre os grupos.

Tabela 8: Comparação de dados polissonográficos entre pacientes MPS em tratamento ou não com TRE em 2016.

	Amostra (n=30)	Em TRE (n=16)	Sem TRE (n=14)	<i>p</i>
Índice apneia-hipopneia/hora	10,59 (±13,02)	7,23 (±7,60)	14,42 (±16,79)	0,134
Apneias/hora	5,03 (±6,02)	3,37 (±3,53)	6,94 (±7,69)	0,179
Hipopneias/hora	5,57 (±7,38)	3,87 (±4,44)	7,61 (±9,55)	0,377
Índ. apneias obstrutivas	3,35 (±4,07)	2,53 (±1,77)	4,59 (±6,03)	0,531
Índ. apneias centrais	0,04 (±0,18)	0,07 (±0,23)	0,00 (±0,00)	0,605
Índ. dessaturações	7,34 (±11,26)	5,19 (±4,70)	10,57 (±16,87)	0,397
Índ. microdespertares	16,45 (±7,83)	14,63 (±5,38)	18,68 (±9,86)	0,449
Tempo de SpO ₂ < 90%	5,5 (±14,28)	2,49 (±5,23)	9,72 (±21,17)	0,437
SpO ₂ mínima (%)	85,8 (±6,09)	87,1 (±2,49)	84,0 (±7,86)	0,201
SpO ₂ basal (%)	96,4 (±1,17)	96,4 (±1,08)	96,3 (±1,34)	0,798
SpO ₂ média (%)	93,3 (±2,67)	93,9 (±1,49)	92,5 (±3,68)	0,574

Estágio 1 (%)	7,64 (±3,95)	6,40 (±3,78)	9,05 (±3,78)	0,066
Estágio 2 (%)	58,59 (±10,01)	56,52 (±10,11)	60,95 (±9,70)	0,154
Estágio 3 (%)	19,17 (±9,01)	20,48 (±7,80)	17,66 (±10,29)	0,400
Sono REM (%)	14,59 (±6,54)	16,57 (±7,84)	12,32 (±3,80)	0,075
Tempo total do sono (min)	291,8 (±71,75)	302,9 (±78,45)	273,2 (±58,42)	0,238

A Tabela 9 apresenta as médias dos parâmetros avaliados nos 6 pacientes com MPS VI que foram submetidos a PSG em 2012 e em 2016. Houve diferença estatisticamente significativa na variável Estágio 2 do sono ($p=0,036$; IC 95%: 38,74-61,28).

Tabela 9: Avaliação polissonográfica de pacientes com MPS tipo VI em 2012 e 2016.

	Ano: 2012	Ano: 2016	<i>p</i>
Índice apneia-hipopneia/hora	17,6 (±10,60)	13,6 (±20,60)	0,660
Apneias/hora	8,8 (±5,32)	7,5 (±9,51)	0,659
Hipopneias/hora	8,8 (±6,89)	6,1 (±11,17)	0,668
Índ. apneias obstrutivas/hora	5,4 (±3,67)	3,2 (±2,92)	0,144
Índ. apneias centrais/hora	0,4 (±0,47)	0,0 (±0,00)	0,187
Índ. dessaturações/hora	15,5 (±12,36)	2,9 (±4,76)	0,056
Índ. microdespertares/hora	24,5 (±16,84)	14,5 (±10,52)	0,112
Tempo de SpO ₂ < 90% (min)	8,9 (±16,62)	3,2 (±5,56)	0,180
SpO ₂ mínima (%)	86,2 (±6,90)	89,7 (3,20)	0,188
SpO ₂ basal (%)	96,0 (±0,82)	96,7 (±1,26)	0,319
SpO ₂ média (%)	95,0 (±1,41)	94,5 (±1,29)	0,182
Estágio 1 (%)	16,3 (±12,19)	6,1 (±2,72)	0,091
Estágio 2 (%)	48,0 (±11,96)	64,5 (±6,02)	0,036
Estágio 3 (%)	21,0 (±7,82)	20,4 (±9,98)	0,882
Sono REM (%)	14,7 (±8,09)	8,9 (±3,51)	0,175
Eficiência do sono (%)	85,8 (±5,84)	82,8 (±13,11)	0,468
Tempo total do sono (min)	367,9 (±44,09)	291,1 (±50,02)	0,056

DISCUSSÃO

A presente pesquisa encontrou elevada prevalência (80,6%) de SAOS nos tipos IVA e VI de MPS, dado corroborado por outros estudos, que evidenciaram prevalência variando de 69,8 a 95,0% nos tipos I, II, VI (John, 2008; Gönüldaş *et al.*, 2014; Kasapkara *et al.*, 2014; Moreira *et al.*, 2014), de acordo com a Tabela 10. Segundo Moreira *et al.* (2014) e a revisão sistemática de Pal *et al.* (2015), tais valores indicam a necessidade de rastreamento da SAOS em todos os pacientes com MPS.

Tabela 10: Avaliação polissonográfica de pacientes com MPS em outras amostras, comparação.

	Presente estudo	Moreira <i>et al.</i> (2014)	John (2008)	Kasapkara <i>et al.</i> (2014)
Local de estudo	Paraíba, Brasil	São Paulo, Brasil	América do Sul	Turquia
Amostra	30 pacientes*	45 pacientes	28 pacientes	19 pacientes
Tipos de MPS	IVA e VI	I, II e VI	VI	I, II e VI
Pacientes em TRE	51,6%	Não informado	Nenhum	100%
Média de idade	21,5 anos	6,6 anos	8,2 anos	7,97 anos
Prevalência de SAOS	80,6%	68,9%	85,1%	94,7%
IAH/hora	10,59 ± 13,02	14,74	19,84 ± 26,25	25,43 ± 30,94
SpO2 basal (%)	96,4 ± 1,17	95,5	93,25 ± 5,06	95,73 ± 2,20
SpO2 mín. (%)	85,8 ± 6,09	74,3	80,29 ± 10,01	78,04 ± 8,14

*Ao todo, foram avaliados 31 pacientes com exames de PSG, porém para fins de comparação foram utilizados dados dos 30 pacientes com exames realizados em 2016.

Em nosso estudo, a frequência de SAOS em pacientes pediátricos com MPS foi numericamente maior que nos adultos, também visualizado por Santamaria *et al.* (2007) ao avaliar 11 pacientes com MPS I, II, IIIB, IVA e VI, que sugere que a prevalência da SAOS tenha sido maior em crianças com MPS que em adultos devido à maior frequência de obstrução de vias aéreas superiores na população geral em

crianças e pela presença de pacientes com os tipos II e VI de MPS apenas na amostra pediátrica do referido estudo.

Uma característica das MPS I, II, IV e VI é o acometimento do sistema respiratório em idades mais precoces (Pal *et al.*, 2015). Tal apresentação é paradoxal ao esperado em doenças de depósito mas pode ser explicada pela hipertrofia fisiológica dos tecidos linfáticos característica da infância (Gönüldaş *et al.*, 2014).

A análise estatística da associação entre os grupos etários e a presença ou ausência de SAOS (Tabela 3) encontra-se prejudicada pelo baixo número de pacientes adultos com MPS VI e de crianças e adolescentes com MPS IVA na amostra. Tal fato pode representar um fator de viés, tendo em vista que a presença de mais adultos MPS IVA com casos leves de SAOS e de mais crianças MPS VI com casos graves de SAOS podem superestimar a diferença entre os dois grupos etários.

A Tabela 10 permite constatar que a amostra do presente estudo apresentou média de idade superior a três estudos com objetivos semelhantes disponíveis na literatura, os quais foram realizados exclusivamente em pacientes pediátricos. Nenhum dos três estudos, no entanto, avaliou pacientes com a Síndrome de Morquio A (MPS IVA).

Quando comparado a outros estudos disponíveis na literatura e elencados na Tabela 10, o número de pacientes avaliados em nossa amostra pode ser considerado elevado, tendo em vista que tais estudos foram realizados em populações maiores. As MPS apresentam elevada frequência no estado da Paraíba (Giugliani *et al.*, 2017), local em que foi conduzido o presente estudo, possivelmente devido ao fenômeno de efeito fundador, notadamente para a mucopolissacaridose tipo IVA, justificando este tipo de MPS como integrante da maior parte de nossa amostra.

A comparação entre os tipos IVA e VI de MPS não evidenciou diferença estatisticamente significativa nas variáveis numéricas contínuas, porém a variável categórica resultante da estratificação de gravidade obteve diferença estatisticamente significativa, com maior frequência de casos de SAOS grave no tipo VI. Apresentações

graves de MPS resultam em desfechos desfavoráveis como óbito de maneira mais precoce, deste modo, com os pacientes que chegam à vida adulta apresentando fenótipos clínicos menos graves (Neufeld e Muenzer, 2001; Santamaria *et al.*, 2007).

A presença do tipo IVA como integrante da maior parte de nossa amostra e sua ausência nos outros estudos vistos na Tabela 8 pode explicar os melhores resultados numéricos nas variáveis IAH/hora, SpO2 basal e SpO2 mínima no presente estudo.

Estudo Taiwanês avaliou resultado de polissonografia de três pacientes Morquio A, evidenciando SAOS nos três pacientes da amostra, moderada em 1 deles e leve nos outros 2 pacientes (Lin *et al.*, 2014). O estudo MorCAP, maior pesquisa multicêntrica realizada até o momento com pacientes Morquio A realizou avaliações respiratórias a partir de testes de função pulmonar, sem avaliação polissonográfica desses pacientes (Harmatz *et al.*, 2013).

Devido às deformidades na coluna vertebral que afetam a traqueia e a via aérea superior, indivíduos com MPS IVA podem desenvolver oclusão de vias aéreas com a flexão cervical, necessitando assumir extensão cervical para a manutenção da perviedade da via aérea durante a vigília e a posição prona durante o sono (Rapoport e Mitchell, 2017).

Segundo Pal *et al.* (2015), os dados da literatura atual não indicam com segurança o tipo de MPS mais afetado pela SAOS, porém sugere-se que o grupo mais afetado em prevalência e gravidade seja o tipo I, seguido dos tipos VI e II.

A deposição de GAGs nas partes moles do trato aerodigestivo, incluindo a língua, adenoides, amígdalas e mucosa laríngea é mais frequentemente observada nas MPS I e II, enquanto na MPS IVA predominam alterações musculoesqueléticas, do desenvolvimento facial, da articulação temporomandibular e das vértebras cervicais e torácicas (Pal *et al.*, 2015). Os achados respiratórios na MPS VI são decorrentes da combinação entre os fatores infiltrativos observados nas MPS I e II e os fatores restritivos da MPS IVA (Pal *et al.*, 2015).

No grupo de pacientes com MPS IVA, não houve evidência de acometimento de câmaras cardíacas direitas ou hipertensão pulmonar à avaliação ecocardiográfica. Estudo observacional alemão evidenciou elevação da pressão arterial pulmonar em 2/54 (3,7%) indivíduos com MPS IVA (Kampmann *et al.*, 2016) em oposição ao encontrado em outros tipos de MPS: estudos realizados na América do Sul (John, 2008) e na Turquia (Kasapkara *et al.*, 2014), que evidenciaram hipertensão pulmonar em 50% dos 28 pacientes com MPS VI e 73,7% na MPS I, II e VI, respectivamente.

O sono não REM é dividido em etapas ou estágios, em ordem crescente de profundidade (Panelli e De Marco, 2017). Em nossa amostra, o aumento na média do estágio 2 observado entre os anos de 2012 e 2016 nos pacientes com MPS VI, com redução numérica na duração percentual do estágio 1, na vigência de terapia de reposição enzimática, sugere aumento na profundidade do sono no período estudado.

No estágio 2, a atividade elétrica eletroencefalográfica é composta de um padrão de ondas de baixa voltagem e de frequências variadas, enquanto a atividade do EMG mantém-se durante esse estágio do sono, apesar de ocorrer diminuição da amplitude dos potenciais, quando comparados com sua atividade durante a vigília relaxada (Allan Hobson, 1969; De Gennaro e Ferrara, 2003).

No presente estudo, não foi avaliada a resposta ao tratamento direcionado para SAOS com CPAP ou correção cirúrgica. Em estudo realizado em pacientes pediátricos, Kasapkara *et al.* (2014) evidenciou menor gravidade da SAOS no grupo submetido à tonsilectomia. De acordo com Gönüldaş *et al.* (2014), a maioria das crianças com MPS se beneficia do tratamento cirúrgico, porém apresentam maior taxa de recorrência após a adenoidectomia, sem maiores problemas clínicos associados.

Limitações

Uma das principais limitações para o estudo foi o tamanho da amostra. Apesar de as mucopolissacaridoses serem frequentes na Paraíba e o Hospital Universitário Alcides Carneiro sediar o serviço de referência em Genética Médica no estado, o tamanho amostral de uma doença rara inviabiliza parte da análise estatística proposta, devido à dificuldade de separação dos pacientes em diferentes grupos de modo a evitar a influência de eventuais fatores confundidores.

O desenho do presente estudo, retrospectivo, com obtenção de dados a partir da análise de prontuários, embora adequado para análise de doenças raras, não permite a realização de avaliações clínicas e laboratoriais em tempos pré-determinados, dificultando assim a comparação de parte dos dados coletados na amostra.

A duração do tratamento com TRE em determinados pacientes pode ter sido superestimada em função da ocorrência de interrupções eventuais, pois o tratamento é obtido por judicialização.

CONCLUSÃO

A prevalência de SAOS nas MPS IVA e VI é alta, em especial no tipo VI de MPS, conforme observado neste e em outros estudos, podendo atingir até 95%, merecendo destaque a maior prevalência em pacientes pediátricos, corroborando o acometimento do sistema respiratório em idades mais precoces nas MPS, demonstrando a necessidade de rastreamento da SAOS em todos os pacientes com MPS.

A maior frequência da SAOS grave observada foi na MPS VI, enquanto casos de SAOS leve foram mais frequentes na MPS IVA. A literatura atual não indica precisamente o tipo de MPS mais afetado pela SAOS, o que denota a carência de estudos que possam gerar conclusões significativas sobre o tema, com contundente necessidade de outros trabalhos que o contemplem.

Foram evidenciados melhores resultados numéricos nas variáveis IAH/hora, SpO₂ basal e SpO₂ mínima neste estudo, possivelmente pela presença maior de casos de MPS IVA na amostra, cuja apresentação de SAOS foi mais leve que no tipo VI. São necessários estudos para avaliação da terapia de reposição enzimática na gravidade da SAOS. Não foi possível realizar a comparação de achados polissonográficos entre as mutações devido ao pequeno número de pacientes com diagnóstico molecular na amostra.

Não houve achados de hipertensão pulmonar ou alteração de câmaras cardíacas direitas indicativos de repercussão hemodinâmica nos pacientes com MPS IVA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALEXANDER, N. S.; SCHROEDER, J. W. Pediatric obstructive sleep apnea syndrome. **Pediatric Clinics**, v. 60, n. 4, p. 827-840, 2013. ISSN 0031-3955.
2. ALLAN HOBSON, J. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, v. 26, n. 6, p. 644, 1969. ISSN 0013-4694.
3. BERGER, K. I. et al. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 36, n. 2, p. 201-210, 2013. ISSN 0141-8955.
4. BERRY, R. B. et al. **The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications: version 2.3**. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2016.
5. BICALHO, C. G. et al. The importance of the otorhinolaryngologic evaluation in mucopolysaccharidosis patients. **Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia**, v. 15, n. 03, p. 290-294, 2011. ISSN 1809-4872.
6. BOCHERNITSAN, A. N. et al. Spectrum of GALNS mutations and haplotype study in Brazilian patients with Mucopolysaccharidosis type IVA. **Meta Gene**, v. 16, p. 77-84, 6// 2018. ISSN 2214-5400.
7. CIMAZ, R.; LA TORRE, F. Mucopolysaccharidoses. **Current Rheumatology Reports**, v. 16, n. 1, p. 389-398, 2014. ISSN 1534-6307.
8. DE GENNARO, L.; FERRARA, M. Sleep spindles: an overview. **Sleep Medicine Reviews**, v. 7, n. 5, p. 423-440, 2003/10/01/ 2003. ISSN 1087-0792.
9. ESCOLAR, M. L. et al. Practical management of behavioral problems in mucopolysaccharidoses disorders. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 122, p. 35-40, 2017/12/01/ 2017. ISSN 1096-7192.
10. FECAROTTA, S.; GASPERINI, S.; PARENTI, G. New treatments for the mucopolysaccharidoses: from pathophysiology to therapy. **Italian journal of pediatrics**, v. 44, n. 2, p. 124, 2018. ISSN 1824-7288.
11. GIARDA, M. et al. Efficacy and safety of maxillomandibular advancement in treatment of obstructive sleep apnoea syndrome. **Acta otorhinolaryngologica Italica**, v. 33, n. 1, p. 43-46, 2013. ISSN 1827-675X, 0392-100X
12. GIUGLIANI, R. et al. Relative frequency and estimated minimal frequency of Lysosomal Storage Diseases in Brazil: Report from a Reference Laboratory. **Genetics and molecular biology**, v. 40, n. 1, p. 31-39, 2017. ISSN 1415-4757.

13. GOMES, D. F. et al. Clinical effectiveness of enzyme replacement therapy with galsulfase in mucopolysaccharidosis type VI treatment: systematic review. **Journal of inherited metabolic disease**, p. 1-11, 2018. ISSN 0141-8955.
14. GÖNÜLDAŞ, B. et al. Mucopolysaccharidosis: Otolaryngologic findings, obstructive sleep apnea and accumulation of glucosaminoglycans in lymphatic tissue of the upper airway. **International journal of pediatric otorhinolaryngology**, v. 78, n. 6, p. 944-949, 2014. ISSN 0165-5876.
15. GOZAL, D.; KHEIRANDISH-GOZAL, L. Cardiovascular Morbidity in Obstructive Sleep Apnea. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 177, n. 4, p. 369-375, 2008.
16. HARMATZ, P. et al. The Morquio A Clinical Assessment Program: Baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 109, n. 1, p. 54-61, 2013/05/01/ 2013. ISSN 1096-7192.
17. JAFARI, B.; MOHSENIN, V. Polysomnography. **Clinics in chest medicine**, v. 31, n. 2, p. 287-297, 2010. ISSN 0272-5231.
18. JOHN, Â. et al. Sleep abnormalities in untreated patients with mucopolysaccharidosis type VI. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 155, n. 7, p. 1546-1551, 2011. ISSN 1552-4833.
19. JOHN, A. B. **Avaliação do sono em pacientes com mucopolissacaridose tipo VI**. 2008. Dissertação de Mestrado Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
20. KAMPMANN, C. et al. Heart and cardiovascular involvement in patients with mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio-A syndrome). **PloS one**, v. 11, n. 9, p. 1-12, 2016. ISSN 1932-6203.
21. KAPUR, V. K. et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 13, n. 03, p. 479-504, 2017. ISSN 1550-9389.
22. KASAPKARA, Ç. S. et al. Home sleep study characteristics in patients with mucopolysaccharidosis. **Sleep and Breathing**, v. 18, n. 1, p. 143-149, 2014. ISSN 1520-9512.
23. KATZ, E. S.; MARCUS, C. L. Obstructive sleep apnea: children versus adults. In: PACK, A. I. (Ed.). **Sleep Apnea: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment**. 2: Informa Healthcare, 2016. cap. 19, p.370-398. ISBN 1420020889.
24. KHAN, S. et al. Mucopolysaccharidosis IVA and glycosaminoglycans. **Molecular genetics and metabolism**, v. 120, n. 1-2, p. 78-95, 2017. ISSN 1096-7192.

25. KHAN, S. A. et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 121, n. 3, p. 227-240, 2017/07/01/ 2017. ISSN 1096-7192.
26. KLINE, L. R.; COLLOP, N.; FINLAY, G. Clinical presentation and diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. In: RD, C. e AG, H. (Ed.). **UpToDate**. Nederland: Wolters Kluwer NV, 2018.
27. LARATTA, C. R. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. **Canadian Medical Association. Journal**, v. 189, n. 48, p. E1481-E1488, 2017. ISSN 0820-3946.
28. LAVIE, L. Oxidative Stress—A Unifying Paradigm in Obstructive Sleep Apnea and Comorbidities. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 51, n. 4, p. 303-312, 2009/01/01/ 2009. ISSN 0033-0620.
29. LI, M.; LI, X.; LU, Y. Obstructive sleep apnea syndrome and metabolic diseases. **Endocrinology**, v. 159, n. 7, p. 2670-2675, 2018. ISSN 1945-7170.
30. LIN, H.-Y. et al. Natural history and clinical assessment of Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis IVA. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 9, n. 1, p. 21, 2014. ISSN 1750-1172.
31. LIN, H. Y. et al. Polysomnographic characteristics in patients with mucopolysaccharidoses. **Pediatric pulmonology**, v. 45, n. 12, p. 1205-1212, 2010. ISSN 1099-0496.
32. MELAMED, K. H.; GOLDBERGER, S. Z. Obstructive sleep apnea. **Circulation**, v. 132, n. 6, p. e114-e116, 2015. ISSN 0009-7322.
33. MOREIRA, G. A. et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with mucopolysaccharidosis types I, II, and VI in a reference center. **Sleep and Breathing**, v. 18, n. 4, p. 791-797, 2014. ISSN 1520-9512.
34. NEUFELD, E. F.; MUENZER, J. The Mucopolysaccharidoses. In: SCRIVER CR, B. A., SLY WS, VALLE D, CHILDS B, KINZLER KW, VOGELSTEIN B (Ed.). **The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease**. 8. New York: McGraw-Hill, 2001. cap. 136, p.3421-3452.
35. NOH, H.; LEE, J. Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharidoses. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, v. 39, n. 3, p. 215-224, 2014. ISSN 0269-4727.
36. PAL, A. et al. Substrate accumulation and extracellular matrix remodelling promote persistent upper airway disease in mucopolysaccharidosis patients on enzyme replacement therapy. **PloS one**, v. 13, n. 9, p. 1-18, 2018. ISSN 1932-6203.
37. PAL, A. R. et al. Obstructive sleep apnea in MPS: a systematic review of pretreatment and posttreatment prevalence and severity. **Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening**, v. 3, p. 1-10, 2015. ISSN 2326-4098.

38. PANELLI, C.; DE MARCO, A. **Método Pilates de condicionamento do corpo: um programa para toda a vida**. Phorte Editora LTDA, 2017. ISBN 8576556359.
39. PEREIRA, D. et al. Correlation Between Flexible Fiberoptic Laryngoscopic and Polysomnographic Findings in Patients with Mucopolysaccharidosis Type VI. **JIMD reports**, 2015. ISSN 2192-8304.
40. QASEEM, A. et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the american college of physicians. **Annals of Internal Medicine**, v. 161, n. 3, p. 210-220, 2014. ISSN 0003-4819.
41. RAMOS, R. T. Síndrome da apneia obstrutiva no sono na infância. **Pulmão RJ**, v. 22, n. 3, p. 26-30, 2013.
42. RAPOPORT, D. M.; MITCHELL, J. J. Pathophysiology, evaluation, and management of sleep disorders in the mucopolysaccharidoses. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 122, p. 49-54, 2017/12/01/ 2017. ISSN 1096-7192.
43. SANTAMARIA, F. et al. Upper airway obstructive disease in mucopolysaccharidoses: polysomnography, computed tomography and nasal endoscopy findings. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 30, n. 5, p. 743-749, 2007. ISSN 0141-8955.
44. SEMELKA, M.; WILSON, J.; FLOYD, R. Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults. **American family physician**, v. 94, n. 5, p. 355-360, 2016/09// 2016. ISSN 0002-838X.
45. VALLEJO-BALEN, A.; ZABALA-PARRA, S. I.; AMADO, S. J. R. D. L. F. D. M. Surgical treatment by otorhinolaryngology in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS). **Revista de la Facultad de Medicina**, v. 65, p. 109-114, 2017. ISSN 0120-0011.

APÊNDICES

Apêndice 1: Instrumento para coleta de dados



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO

PROJETO: Avaliação polissonográfica de pacientes com Mucopolissacaridoses atendidos no Hospital Universitário Alcides Carneiro – HUAC

Data da coleta dos dados: / /		Nº do registro:
Sexo:		DN: / /
Tipo MPS:	Mutação:	Prontuário:
Cidade:	Em TRE?	Início TRE:

Dados clínicos:

--

Dados polissonográficos - 1º exame:

Data do Exame:	Idade ao exame:	Tempo total sono:		
IAH:	Apneias/hora:	Hipopneias/hora:		
Índ. apneias obstrutivas:	Índ. apneias centrais:	Índ. dessaturações:		
Δt SpO ₂ < 90:	SpO ₂ mín:	SpO ₂ méd:	SpO ₂ basal:	
Índ. microdesp/hora:	Est. 1:	Est. 2:	Est. 3:	REM:
Alteração no ECO?		CPAP e/ou cirurgia?		

Dados polissonográficos - 2ºexame (se houver):

Data do Exame:	Idade ao exame:	Tempo total sono:		
IAH:	Apneias/hora:	Hipopneias/hora:		
Índ. apneias obstrutivas:	Índ. apneias centrais:	Índ. dessaturações:		
Δt SpO ₂ < 90:	SpO ₂ mín:	SpO ₂ méd:	SpO ₂ basal:	
Índ. microdesp/hora:	Est. 1:	Est. 2:	Est. 3:	REM:
Alteração no ECO?		CPAP e/ou cirurgia?		

Apêndice 2: Solicitação para dispensa do TCLE



Universidade Federal
de Campina Grande

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO

Rua: Dr. Carlos Chagas, s/ n, São José. CEP: 58400-398

SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Solicito a dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do projeto de pesquisa intitulado "Avaliação polissonográfica de pacientes com Mucopolissacaridoses atendidos no Hospital Universitário Alcides Carneiro – HUAC", com a seguinte justificativa:

1. Trata-se de pesquisa retrospectiva com uso de registros em prontuários.
2. Em alguns dos casos, os pacientes já vieram a óbito.
3. É difícil a localização de todos os pacientes e familiares, pois os mesmos não frequentam regularmente o Hospital e os consultórios dos médicos responsáveis.
4. Os pacientes foram atendidos há muito tempo e o endereço e telefone já não são os mesmos.

Campina Grande, 13 de Setembro de 2018

Paula F.V. de Medeiros

Orientadora

Diego Arley Gomes da Silva

Orientando

Milena Rayssa Fernandes Siqueira

Orientanda

ANEXOS

Anexo 1: Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HUAC/UFCG.

UFCG - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO ALCIDES
CARNEIRO DA UNIVERSIDADE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação polissonográfica de pacientes com Mucopolissacaridoses atendidos no Hospital Universitário Alcides Carneiro - HUAC

Pesquisador: Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 2

CAAE: 99919218.5.0000.5182

Instituição Proponente: Hospital Universitário Alcides Carneiro - Campina Grande/PB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.021.218

Apresentação do Projeto:

As mucopolissacaridoses (MPS) consistem em doenças raras caracterizadas pelo acúmulo de glicosaminoglicanos em órgãos e tecidos, de quadro clínico multissistêmico, crônico e progressivo. Todos os tipos de MPS podem apresentar alterações respiratórias, incluindo a obstrução de vias aéreas durante o sono, cuja intensidade é variável e pode implicar em óbito. A polissonografia de noite inteira é um exame não invasivo que avalia variáveis fisiológicas durante o sono e fornece dados quanto à obstrução de vias aéreas.

A Universidade Federal de Campina Grande, através do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), disponibiliza um serviço especializado dedicado ao atendimento de pacientes com mucopolissacaridoses, tendo participado anteriormente de ensaio clínico multicêntrico internacional para avaliação da eficácia e segurança do tratamento de reposição enzimática para Mucopolissacaridose IVA. Hoje o HUAC está consolidado como centro referência para diagnóstico, tratamento e seguimento de pacientes com MPS no estado da Paraíba.

Os resultados da pesquisa deverão contribuir para um melhor conhecimento sobre as complicações otorrinolaringológicas de um grupo de doenças raras, as mucopolissacaridoses, além de possibilitar o diagnóstico e intervenção precoces nas complicações respiratórias da doença, contribuindo para melhorar a saúde e a qualidade de vida dos pacientes. Realizar-se-á um

Endereço: Rua: Dr. Carlos Chagas, s/ n

Bairro: São José

CEP: 58.107-670

UF: PB

Município: CAMPINA GRANDE

Telefone: (83)2101-5545

Fax: (83)2101-5523

E-mail: cep@huac.ufcg.edu.br

Continuação do Parecer: 3.021.218

estudo observacional descritivo, longitudinal, retrospectivo, através de análise de prontuários e de exames de polissonografia.

O estudo será realizado no serviço de Genética Médica do Hospital de Universitário Alcides Carneiro (HUAC), da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), campus Campina Grande, no setor reservado para o atendimento exclusivo de pacientes com Mucopolissacaridoses. A coleta de dados será efetuada no período compreendido entre os meses de setembro e dezembro de 2018, a partir dos registros de avaliações clínicas e exames de polissonografias que constarem nos prontuários dos pacientes da amostra.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral: Determinar o perfil clínico e polissonográfico de pacientes com mucopolissacaridoses acompanhados pelo Serviço de Genética Médica do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC).

Objetivos específicos:

- Descrever os achados polissonográficos (índice de apneia-hipopneia, índice de dessaturações, saturação periférica de O₂ média, presença de ronco, eficiência do sono, distribuição dos estágios do sono, presença de alterações em eletroencefalografia, eletrocardiografia e movimentos e comportamento anormais no sono) dos pacientes com MPS;
- Estratificar os achados polissonográficos de acordo com os achados do exame físico de fossas nasais, rinofaringe e orofaringe;
- Associar os achados polissonográficos com o tempo de terapia de reposição enzimática e as mutações gênicas encontradas;
- Comparar os achados polissonográficos dos diferentes tipos de MPS incluídos na amostra.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Este trabalho apresenta o risco de quebra de sigilo dos dados, porém serão utilizadas estratégias visando a minimizar esse risco: os formulários preenchidos serão armazenados em local seguro (Sala de Terapia de Reposição Enzimática/TRE do HUAC), sob a guarda dos pesquisadores. Este trabalho não apresenta outros riscos clínicos, tendo em vista que os pacientes não serão submetidos a intervenções clínicas ou realização de exames invasivos.

Endereço: Rua: Dr. Carlos Chagas, s/ n
Bairro: São José **CEP:** 58.107-670
UF: PB **Município:** CAMPINA GRANDE
Telefone: (83)2101-5545 **Fax:** (83)2101-5523 **E-mail:** cep@huac.ufcg.edu.br

Continuação do Parecer: 3.021.218

Benefícios: Este trabalho não apresenta benefícios aos pacientes cujos prontuários forem incluídos na pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de pesquisa relevante que trará benefícios aos pacientes, ao serviço, a sociedade e a comunidade científica a qual os resultados serão apresentados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora apresentou a seguinte documentação:

- 1- Folha de rosto
- 2- Informações Básicas do Projeto de Pesquisa;
- 3- Solicitação de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE;
- 4- Cronograma atualizado;
- 5- Termo de Anuência Institucional do Hospital Universitário Alcides Carneiro;
- 6- Termo de Anuência Setorial;
- 7- Termo de compromisso do pesquisador;
- 8- Termo de compromisso de divulgação dos resultados;
- 9- Projeto

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do que foi exposto pela pesquisadora ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do HUAC/ UFCG, o projeto encontra-se de acordo com as atribuições definidas na Resolução N° 466, de 12 Dezembro de 2012, bem como embasado na carta circular número 122/2012 CONEP/CNS/MS, portanto não apresenta pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: Rua: Dr. Carlos Chagas, s/ n
Bairro: São José CEP: 58.107-670
UF: PB Município: CAMPINA GRANDE
Telefone: (83)2101-5545 Fax: (83)2101-5523 E-mail: cep@huac.ufcg.edu.br

**UFCG - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO ALCIDES
CARNEIRO DA UNIVERSIDADE**



Continuação do Parecer: 3.021.218

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1220591.pdf	30/10/2018 10:06:24		Aceito
Outros	instrumentodecoletadedadosCORRIGIDO.docx	30/10/2018 10:06:01	Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoPSGMPSSubmissao2.docx	30/10/2018 10:05:01	Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros	Aceito
Outros	anunciassetorialCORRETA.pdf	01/10/2018 23:18:30	Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termodecompromissopesquisadoresCORRETO.pdf	01/10/2018 23:17:32	Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoassinada.pdf	18/09/2018 13:14:55	Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anunciainstitucional.pdf	18/09/2018 13:13:36	Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros	Aceito
Outros	divulgacaodosresultados.pdf	13/09/2018 22:27:31	Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensadoTCLE.pdf	13/09/2018 22:21:52	Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINA GRANDE, 14 de Novembro de 2018

**Assinado por:
Andréia Oliveira Barros Sousa
(Coordenador(a))**

Endereço: Rua: Dr. Carlos Chagas, s/n
Bairro: São José CEP: 58.107-670
UF: PB Município: CAMPINA GRANDE
Telefone: (83)2101-5545 Fax: (83)2101-5523 E-mail: cep@huac.ufcg.edu.br

PREVALÊNCIA E GRAVIDADE DA SÍNDROME DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO NAS MUCOPOLISSACARIDOSES IVA E VI

RESUMO

Introdução: As mucopolissacaridoses (MPS) são doenças raras caracterizadas pelo acúmulo de glicosaminoglicanos em órgãos e tecidos, de quadro clínico multissistêmico, crônico e progressivo. Todos os tipos de MPS podem apresentar alterações respiratórias, incluindo a obstrução de vias aéreas durante o sono, cuja intensidade é variável e pode implicar em óbito. A polissonografia (PSG) de noite inteira é um exame não invasivo que avalia variáveis fisiológicas durante o sono e fornece dados quanto à obstrução de vias aéreas. **Objetivo:** Determinar a prevalência e gravidade da SAOS em uma amostra de pacientes MPS IVA e MPS VI. **Metodologia:** Realizou-se um estudo observacional longitudinal, retrospectivo, através de análise de prontuários e de exames de polissonografia de 31 pacientes atendidos no Hospital Universitário Alcides Carneiro. Os prontuários de pacientes foram divididos em adultos (idade ≥ 18 anos) e crianças ou adolescentes (idade < 18 anos) e analisados individualmente para o diagnóstico de SAOS de acordo com as faixas etárias. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUAC/UFCG. **Resultados:** Resultaram 19/31 registros de pacientes com MPS IVA e 12/31 com MPS VI, com média de idade de 21,5 anos, em sua maioria adultos (61,3%) e do sexo feminino (71,0%), provenientes de 17 municípios da Paraíba. A prevalência da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) na amostra analisada foi de 80,6%, sendo nos tipos IVA (73,7%) e VI (91,6%) e de 100% nos pacientes com menos de 18 anos. Não houve diferença significativa na presença da SAOS entre os dois tipos de MPS. Índice apneia-hipopneia (IAH) ≥ 30 em pacientes ≥ 18 anos e IAH ≥ 10 em menores de 18 anos caracterizaram casos graves de SAOS, os quais foram mais frequentes na MPS VI (50%), enquanto casos leves (IAH < 5 em pacientes em menores de 18 anos e IAH < 10 em pacientes com 18 anos ou mais tiveram maior frequência na MPS IVA (63,2%). **Discussão:** Foi observada elevada prevalência de SAOS nos tipos de MPS IVA e VI de MPS. A Síndrome de Morquio A (ou MPS IVA), predominante na amostra, explica um rebaixamento da prevalência de SAOS, considerando os dois tipos de MPS avaliados. **Conclusão:** A prevalência de SAOS nas MPS foi elevada, em especial no tipo VI, e em pacientes pediátricos, indicando seu necessário rastreamento no acompanhamento de pacientes com MPS.

Descritores: Mucopolissacaridoses. Apneia Obstrutiva do Sono. Polissonografia.

ABSTRACT

Background: Mucopolysaccharidoses (MPS) are rare diseases characterized by the accumulation of glycosaminoglycans in organs and tissues, with multisystemic, chronic and progressive clinical presentation. All types of MPS may present respiratory changes, including airway obstruction during sleep, whose severity is variable and may lead to death. Full-night polysomnography (PSG) is a noninvasive test that evaluates physiological variables during sleep and provides data on airway obstruction. **Objective:** We investigated prevalence and severity of Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) in a sample of MPS IVA and MPS VI patients. **Method:** A longitudinal, retrospective observational study was performed, based on the analysis of 31 medical records and polysomnography examinations of 31 patients followed by Alcides Carneiro University Hospital. Patient records were divided into adults (age ≥ 18 years) and children or teenagers (age <18 years) and analyzed individually for the diagnosis of OSAS according to age groups. This study was approved by the Research Ethics Committee of the HUAC / UFCG. **Results:** There were 19/31 records of patients with MPS IVA and 12/31 with MPS VI, with a mean age of 21.5 years, mostly adults (61,3%) and females (71,0%), from 17 cities of Paraíba. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) in the sample analyzed was 80.6%, with MPS IVA (73.7%) and VI (91.6%) and 100% in patients under 18 years. There was no significant difference in the presence of OSAS between the two types of MPS. Apnea-hypopnea index (AHI) ≥ 30 in patients ≥ 18 years and AHI ≥ 10 in children under 18 years characterized severe cases of OSAS, which were more frequent in MPS VI (50%), whereas mild cases (AHI < 5 in patients under 18 years of age and AHI <10 in patients 18 years of age or older had a higher frequency in MPS IVA (63.2%). **Discussion:** There was a high prevalence of OSAS in the MPS IVA and VI types of MPS. Morquio A syndrome (or MPS IVA), predominant in the sample, explains lowering of the mean of OSAS, considering the two types of MPS evaluated. A German observational study showed a reduced frequency of pulmonary hypertension in Morquio A patients, in opposition to the high frequency of pulmonary hypertension observed in studies with other types of MPS. **Conclusion:** Prevalence of OSAS in MPS was high, especially in type VI, and in pediatric patients, indicating its screening in the follow-up of patients with MPS.

Keywords: Mucopolysaccharidoses. Obstructive Sleep Apnea. Polysomnography.

Introdução

Mucopolissacaridose (MPS) é um grupo de doenças raras com sete diferentes subtipos, caracterizados pelo acúmulo de glicosaminoglicanos (GAGs) em órgãos e tecidos pela deficiência de enzimas lisossômicas responsáveis por sua degradação, com quadro multissistêmico, crônico e progressivo (Bicalho et al., 2011; Gönüldaş et al., 2014). Todos os tipos de MPS têm herança autossômica recessiva, com exceção da MPS II, cujo padrão de herança é ligado ao X (Gönüldaş et al., 2014).

Todos os tipos de MPS podem apresentar alterações respiratórias (Lin et al., 2010; Pal et al., 2018). A obstrução de vias aéreas, principal queixa otorrinolaringológica nas MPS (Giugliani et al., 2017), pode ser causada por múltiplos fatores e tem sido apontada como uma das principais causas de morbidade e mortalidade nesses pacientes (John et al., 2011; Kasapkara et al., 2014; Moreira et al., 2014).

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é definida como um distúrbio respiratório durante o sono caracterizado pela obstrução parcial prolongada de vias aéreas superiores e/ou a obstrução completa intermitente, alterando a ventilação e os padrões normais de sono (Moreira et al., 2014).

A prevalência estimada da SAOS varia de 3 a 7% na população geral (Li et al., 2018). Distúrbios respiratórios do sono estão presentes em até 50% de determinados grupos populacionais a depender de sua idade, sexo e outros fatores de risco (Laratta, 2017).

O padrão-ouro para o diagnóstico da SAOS é a polissonografia classe I, que inclui sete ou mais canais de dados, abrangendo registro de eletroencefalografia, eletro-oculografia, eletromiografia, eletrocardiografia, esforço respiratório, saturação periférica de oxigênio e fluxo aéreo (Jafari e Mohsenin, 2010; Laratta, 2017).

O índice apneia-hipopneia (IAH) é um índice utilizado para indicar a gravidade da SAOS e representado pelo número de eventos de apneia e hipopneia em uma hora de sono (Li et al., 2018). O número de eventos respiratórios obstrutivos pode ser quantificado pelo IAH, índice de distúrbios respiratórios ou índice de eventos respiratórios (Berry et al., 2016).

A Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono caracteriza o diagnóstico a apneia obstrutiva do sono em adultos a partir da presença de sintomas ou determinadas comorbidades associada a 5 ou mais eventos respiratórios predominantemente obstrutivos por hora (Kapur et al., 2017). Em pacientes assintomáticos, são necessários 15 ou mais

eventos respiratórios predominantemente obstrutivos para o diagnóstico da SAOS (Kapur et al., 2017).

A SAOS em crianças difere fisiopatológica e clinicamente em relação aos adultos e, por conseguinte, possui algumas peculiaridades em seu diagnóstico e tratamento (Ramos, 2013; Katz e Marcus, 2016).

Há controvérsia no ponto de corte do índice de apneia-hipopneia na faixa etária pediátrica (Alexander e Schroeder, 2013). Em geral, o diagnóstico é definido por IAHI $\geq 1,5$ em conjunto com frequentes despertares ou com episódios de apneia associados à queda na saturação periférica de oxigênio ou hipercapnia (Alexander e Schroeder, 2013; Gönüldaş et al., 2014);

O impacto das manifestações respiratórias na saúde e bem-estar desses pacientes é destacado em vários ensaios clínicos, visto que medidas de obstrução das vias aéreas e função pulmonar são rotineiramente usadas como resultados primários ou secundários em estudos intervencionais (Pal et al., 2018).

O objetivo deste trabalho é determinar a prevalência e gravidade da SAOS em uma amostra de pacientes MPS IVA e MPS VI.

Método

Realizou-se um estudo observacional longitudinal, retrospectivo, através de análise de prontuários e de exames de polissonografia anexos aos prontuários do setor reservado para atendimento de pacientes com Mucopolissacaridoses do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de MPS IVA e VI, recebendo ou não TRE, do sexo masculino e feminino, de qualquer idade, com pelo menos um registro de polissonografia.

Todos os exames de PSG avaliados foram realizados no mesmo laboratório do sono, localizado no Hospital João XXIII, em Campina Grande-PB, com o equipamento iCelera FastPoli®, cujos laudos foram assinados pela mesma Médica Otorrinolaringologista e especialista em Medicina do Sono.

Este trabalho foi submetido à avaliação ética pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), e aprovado sob o nº CAAE 99919218.5.0000.5182, parecer nº 3.021.218. Foi solicitada dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

A análise estatística dos dados foi realizada pelos pesquisadores com os softwares Microsoft Excel® e IBM SPSS Statistics 23®. Os prontuários de pacientes foram divididos em adultos (idade ≥ 18 anos) e crianças ou adolescentes (idade < 18 anos) e analisados individualmente pela presença de diferentes critérios diagnósticos para SAOS de acordo com as faixas etárias.

Para pacientes com idade < 18 anos, a SAOS foi classificada como leve com IAH entre 1,5 e 5, moderada entre 5 e 10 e grave quando IAH ≥ 10 . Nos pacientes com idade ≥ 18 anos, a SAOS foi considerada leve com IAH entre 5 e 15, moderada entre 15 e 30 e grave com IAH ≥ 30 .

Após a aplicação dos questionários, as informações coletadas foram arquivadas em um banco de dados e analisadas pelo programa estatístico SPSS® versão 19.0. Os testes de hipóteses com valores $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

Foram analisados 38 prontuários de pacientes com MPS e suas respectivas polissonografias (PSG). Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 31 pacientes, sendo 19 (61,3%) do tipo IVA e 12 (38,7%) do tipo VI, 22 (71,0%) do sexo feminino e 9 (29,0%) do sexo masculino, provenientes de 17 municípios da Paraíba.

Apenas 6 pacientes da amostra realizaram dois exames de PSG, em 2012 e 2016, todos do tipo VI de MPS. Os outros 25 pacientes da amostra realizaram apenas um exame de PSG, sendo 24 no ano de 2016 e 1 em 2012.

A média de idade da amostra de pacientes com MPS foi de 21,5 anos ($\pm 13,7$; 1,0-46,0) à ocasião do primeiro exame de polissonografia, sendo composta por 19 adultos (61,3%) e 12 crianças ou adolescentes (38,7%).

A média de idade nos pacientes com MPS IVA foi de 29,5 anos ($\pm 11,06$; 5,0-46,0), enquanto a média de idade dos pacientes MPS VI foi 8,9 anos ($\pm 5,38$; 1,0-18,5). A comparação de

média de idade entre os dois tipos de MPS resultou em diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$), sendo maior no tipo IVA.

Após análise dos registros à primeira polissonografia, 25 pacientes foram classificados com o diagnóstico de SAOS, enquanto 6 pacientes não apresentaram o diagnóstico, totalizando a prevalência de 80,6% na amostra analisada.

A prevalência de SAOS por grupo etário foi de 68,4% nos adultos (idade maior ou igual a 18 anos) e 100% nas crianças e adolescentes (idade menor que 18 anos). 14 pacientes (73,7%) com MPS IVA apresentaram o diagnóstico de SAOS, enquanto 11 indivíduos (91,6%) com MPS VI foram positivos para a síndrome. Não houve diferença estatística significativa em relação à presença da SAOS entre os dois tipos de MPS avaliados ($\chi^2 = 1,524$; $p = 0,217$). A Tabela 1 discrimina o diagnóstico de SAOS nos pacientes com MPS IVA e VI a partir do ponto de corte de 18 anos de idade.

Tabela 1: Diagnóstico de SAOS por grupo etário e tipo de MPS na amostra à primeira polissonografia.

	SAOS	Sem SAOS
Idade \geq 18 anos (n=19)		
MPS IVA (n=17)	12 (70,6%)	5 (29,4%)
MPS VI (n=2)	1 (50,0%)	1 (50,0%)
Idade < 18 anos (n=12)		
MPS IVA (n=2)	2 (100,0%)	0 (0,0%)
MPS VI (n=10)	10 (100,0%)	0 (0,0%)

A Tabela 2 mostra a classificação dos pacientes de acordo com a gravidade da doença, a partir dos valores de IAH, respeitando os pontos de corte de referência para seu grupo etário. Houve diferença estatisticamente significativa entre os dois tipos de MPS presentes no estudo, com maior frequência de casos graves na MPS VI e leves na MPS IVA ($\chi^2=11,049$; $p=0,011$).

Tabela 2: Estratificação por gravidade de SAOS na amostra à primeira polissonografia

SAOS	MPS IVA (n=19)	MPS VI (n=12)
Ausente	5 (26,3%)	1 (8,3%)
Leve	12 (63,2%)	3 (25,0%)
Moderada	0 (0,0%)	2 (16,7%)

Grave 2 (10,5%) 6 (50,0%)

DISCUSSÃO

A presente pesquisa encontrou elevada prevalência (80,6%) de SAOS nos tipos IVA e VI de MPS, dado corroborado por outros estudos, que evidenciaram prevalência variando de 69,8 a 95,0% nos tipos I, II, VI (John, 2008; Gönüldaş et al., 2014; Kasapkara et al., 2014; Moreira et al., 2014), de acordo com a Tabela 3. Segundo Moreira et al. (2014) e a revisão sistemática de Pal et al. (2015), tais valores indicam a necessidade de rastreamento da SAOS em todos os pacientes com MPS.

Tabela 3: Avaliação polissonográfica de pacientes com MPS em outras amostras, comparação.

	Presente estudo	Moreira et al. (2014)	John (2008)	Kasapkara et al. (2014)
Local de estudo	Paraíba, Brasil	São Paulo, Brasil	América do Sul	Turquia
Amostra	30 pacientes*	45 pacientes	28 pacientes	19 pacientes
Tipos de MPS	IVA e VI	I, II e VI	VI	I, II e VI
Pacientes em TRE	51,6%	Não informado	Nenhum	100%
Média de idade	21,5 anos	6,6 anos	8,2 anos	7,97 anos
Prevalência de SAOS	80,6%	68,9%	85,1%	94,7%

*Ao todo, foram avaliados 31 pacientes com exames de PSG, porém para fins de comparação foram utilizados dados dos 30 pacientes com exames realizados em 2016.

Em nosso estudo, a frequência de SAOS em pacientes pediátricos com MPS foi numericamente maior que nos adultos, também visualizado por Santamaria et al. (2007) ao avaliar 11 pacientes com MPS I, II, IIIB, IVA e VI, que sugere que a prevalência da SAOS tenha sido maior em crianças com MPS que em adultos devido à maior frequência de obstrução de vias aéreas superiores na população geral em crianças e pela presença de pacientes com os tipos II e VI de MPS apenas na amostra pediátrica do referido estudo.

Uma característica das MPS I, II, IV e VI é o acometimento do sistema respiratório em idades mais precoces (Pal et al., 2015). Tal apresentação é paradoxal ao esperado em doenças de depósito mas pode ser explicada pela hipertrofia fisiológica dos tecidos linfáticos característica da infância (Gönüldaş et al., 2014).

A análise estatística da associação entre os grupos etários e a presença ou ausência de SAOS (Tabela 3) encontra-se prejudicada pelo baixo número de pacientes adultos com MPS VI e de crianças e adolescentes com MPS IVA na amostra. Tal fato pode representar um fator de viés,

tendo em vista que a presença de mais adultos MPS IVA com casos leves de SAOS e de mais crianças MPS VI com casos graves de SAOS podem superestimar a diferença entre os dois grupos etários.

A Tabela 3 permite constatar que a amostra do presente estudo apresentou média de idade superior a três estudos com objetivos semelhantes disponíveis na literatura, os quais foram realizados exclusivamente em pacientes pediátricos. Nenhum dos três estudos, no entanto, avaliou pacientes com a Síndrome de Morquio A (MPS IVA).

Quando comparado a outros estudos disponíveis na literatura e elencados na Tabela 10, o número de pacientes avaliados em nossa amostra pode ser considerado elevado, tendo em vista que tais estudos foram realizados em populações maiores. As MPS apresentam elevada frequência no estado da Paraíba (Giugliani et al., 2017), local em que foi conduzido o presente estudo, possivelmente devido ao fenômeno de efeito fundador, notadamente para a mucopolissacaridose tipo IVA, justificando este tipo de MPS como integrante da maior parte de nossa amostra.

A comparação entre os tipos IVA e VI de MPS obteve diferença estatisticamente significativa, com maior frequência de casos de SAOS grave no tipo VI. Apresentações graves de MPS resultam em desfechos desfavoráveis como óbito de maneira mais precoce, deste modo, com os pacientes que chegam à vida adulta apresentando fenótipos clínicos menos graves (Neufeld e Muenzer, 2001; Santamaria et al., 2007).

Estudo Taiwanês avaliou resultado de polissonografia de três pacientes Morquio A, evidenciando SAOS nos três pacientes da amostra, moderada em 1 deles e leve nos outros 2 pacientes (Lin et al., 2014). O estudo MorCAP, maior pesquisa multicêntrica realizada até o momento com pacientes Morquio A realizou avaliações respiratórias a partir de testes de função pulmonar, sem avaliação polissonográfica desses pacientes (Harmatz et al., 2013).

Conclusões

A prevalência de SAOS nas MPS IVA e VI é alta, em especial no tipo VI de MPS, conforme observado neste e em outros estudos, podendo atingir até 95%, merecendo destaque a maior prevalência em pacientes pediátricos, corroborando o acometimento do sistema respiratório em idades mais precoces nas MPS, demonstrando a necessidade de rastreamento da SAOS em todos os pacientes com MPS.

A maior frequência da SAOS grave observada foi na MPS VI, enquanto casos de SAOS leve foram mais frequentes na MPS IVA. A literatura atual não indica precisamente o tipo de MPS mais afetado pela SAOS, o que denota a carência de estudos que possam gerar conclusões significativas sobre o tema, com contundente necessidade de outros trabalhos que o contemplem.

Referências

1. ALEXANDER, N. S.; SCHROEDER, J. W. Pediatric obstructive sleep apnea syndrome. **Pediatric Clinics**, v. 60, n. 4, p. 827-840, 2013. ISSN 0031-3955.
2. BERRY, R. B. et al. **The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications: version 2.3**. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2016.
3. BICALHO, C. G. et al. The importance of the otorhinolaryngologic evaluation in mucopolysaccharidosis patients. **Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia**, v. 15, n. 03, p. 290-294, 2011. ISSN 1809-4872.
4. GIUGLIANI, R. et al. Relative frequency and estimated minimal frequency of Lysosomal Storage Diseases in Brazil: Report from a Reference Laboratory. **Genetics and molecular biology**, v. 40, n. 1, p. 31-39, 2017. ISSN 1415-4757.
5. GÖNÜLDAŞ, B. et al. Mucopolysaccharidosis: Otolaryngologic findings, obstructive sleep apnea and accumulation of glucosaminoglycans in lymphatic tissue of the upper airway. **International journal of pediatric otorhinolaryngology**, v. 78, n. 6, p. 944-949, 2014. ISSN 0165-5876.
6. GOZAL, D.; KHEIRANDISH-GOZAL, L. Cardiovascular Morbidity in Obstructive Sleep Apnea. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 177, n. 4, p. 369-375, 2008.
7. HARMATZ, P. et al. The Morquio A Clinical Assessment Program: Baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 109, n. 1, p. 54-61, 2013/05/01/ 2013. ISSN 1096-7192.
8. JAFARI, B.; MOHSENIN, V. Polysomnography. **Clinics in chest medicine**, v. 31, n. 2, p. 287-297, 2010. ISSN 0272-5231.
9. JOHN, Â. et al. Sleep abnormalities in untreated patients with mucopolysaccharidosis type VI. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 155, n. 7, p. 1546-1551, 2011. ISSN 1552-4833.

10. KAPUR, V. K. et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 13, n. 03, p. 479-504, 2017. ISSN 1550-9389.
11. KASAPKARA, Ç. S. et al. Home sleep study characteristics in patients with mucopolysaccharidosis. **Sleep and Breathing**, v. 18, n. 1, p. 143-149, 2014. ISSN 1520-9512.
12. KATZ, E. S.; MARCUS, C. L. Obstructive sleep apnea: children versus adults. In: PACK, A. I. (Ed.). *Sleep Apnea: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment*. 2: **Informa Healthcare**, 2016. cap. 19, p.370-398. ISBN 1420020889.
13. LARATTA, C. R. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. **Canadian Medical Association Journal**, v. 189, n. 48, p. E1481-E1488, 2017. ISSN 0820-3946.
14. LIN, H.-Y. et al. Natural history and clinical assessment of Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis IVA. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 9, n. 1, p. 21, 2014. ISSN 1750-1172.
15. LIN, H. Y. et al. Polysomnographic characteristics in patients with mucopolysaccharidoses. **Pediatric pulmonology**, v. 45, n. 12, p. 1205-1212, 2010. ISSN 1099-0496.
16. MOREIRA, G. A. et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with mucopolysaccharidosis types I, II, and VI in a reference center. **Sleep and Breathing**, v. 18, n. 4, p. 791-797, 2014. ISSN 1520-9512.
17. NEUFELD, E. F.; MUENZER, J. The Mucopolysaccharidoses. In: SCRIVER CR, B. A., SLY WS, VALLE D, CHILDS B, KINZLER KW, VOGELSTEIN B (Ed.). **The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease**. 8. New York: McGraw-Hill, 2001. cap. 136, p.3421-3452.
18. PAL, A. et al. Substrate accumulation and extracellular matrix remodelling promote persistent upper airway disease in mucopolysaccharidosis patients on enzyme replacement therapy. **PloS one**, v. 13, n. 9, p. 1-18, 2018. ISSN 1932-6203.
19. PAL, A. R. et al. Obstructive sleep apnea in MPS: a systematic review of pretreatment and posttreatment prevalence and severity. **Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening**, v. 3, p. 1-10, 2015. ISSN 2326-4098.
20. RAMOS, R. T. Síndrome da apneia obstrutiva no sono na infância. **Pulmão RJ**, v. 22, n. 3, p. 26-30, 2013.
21. SANTAMARIA, F. et al. Upper airway obstructive disease in mucopolysaccharidoses: polysomnography, computed tomography and nasal endoscopy findings. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 30, n. 5, p. 743-749, 2007. ISSN 0141-8955.