

## Evaluation of orofacial motricity in patients with mucopolysaccharidosis: a cross-sectional study

*Avaliação da motricidade orofacial em pacientes com mucopolissacaridose: um estudo transversal*

Giovana S. Turra<sup>1</sup>, Ida Vanessa D. Schwartz<sup>2</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Caracterizar o sistema estomatognático e as funções estomatognáticas de pacientes com mucopolissacaridose.

**Métodos:** Estudo transversal e observacional de pacientes com mucopolissacaridose atendidos no ambulatório do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O critério de inclusão foi a existência de diagnóstico bioquímico ou molecular de qualquer tipo de mucopolissacaridose e a concordância em participar do estudo mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Foram avaliados 78 pacientes através de anamnese e exame físico fonoaudiológicos.

**Resultados:** Alterações em pelo menos um item de cada estrutura do sistema estomatognático ou função estomatognática foram encontradas em todos os pacientes que permitiram a avaliação de ambos estes itens do exame físico (n = 76/78). As estruturas e funções mais frequentemente comprometidas foram, respectivamente, a arcada dentária e a língua e a deglutição e a mastigação. A única diferença estatisticamente significativa encontrada entre os tipos de mucopolissacaridose envolveu a posição habitual da língua entre os dentes (mais frequente na mucopolissacaridose VI). Entre os pacientes com mucopolissacaridose I, II ou VI submetidos ou não à terapia de reposição enzimática, foi encontrada diferença estatisticamente significativa no modo oral de respiração (mais frequente no grupo sem terapia de reposição enzimática).

**Conclusões:** Alterações dos sistemas e funções estomatognáticas são prevalentes em indivíduos com mucopolissacaridose, mesmo na vigência de terapia de reposição enzimática. Tal achado sugere que o acompanhamento fonoterápico tenha papel importante no plano de tratamento desse grupo de doenças, hipótese que deve ser confirmada por estudos adicionais.

*J Pediatr (Rio J). 2009;85(3):254-260: Mucopolissacaridose, fonoterapia, sistema estomatognático.*

### Introdução

As mucopolissacaridoses (MPS) são doenças genéticas causadas pela atividade deficiente de enzimas que degradam os glicosaminoglicanos (GAGs), e que ocasionam acúmulo dessas macromoléculas no interior dos lisossomos<sup>1</sup>. De acordo com a enzima deficiente, as MPS são classificadas em MPS I (deficiência de  $\alpha$ -L-iduronidase), MPS II (deficiência de Iduronato-sulfatase), MPS III-A (deficiência de Heparan

### Abstract

**Objective:** To characterize the stomatognathic system and stomatognathic functions in patients with mucopolysaccharidosis.

**Methods:** Cross-sectional and observational study of patients with mucopolysaccharidosis seen at the outpatient clinic at the Medical Genetics Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. The inclusion criteria were the existence of a biochemical or molecular diagnosis of any type of mucopolysaccharidosis and the agreement to participate in the study by signing an informed consent form. Seventy-eight patients were evaluated through phonoaudiological anamnesis and physical exam.

**Results:** Alterations in at least one item of each structure of the stomatognathic system or stomatognathic function were found in all patients who allowed evaluation of both items on physical examination (n = 76/78). The most frequently compromised structures and functions were respectively the dental arch and the tongue, swallowing and mastication. The only statistically significant difference found between types of mucopolysaccharidosis involved the habitual position of the tongue between the teeth (most frequent in mucopolysaccharidosis VI). Among patients with mucopolysaccharidosis I, II or VI who underwent enzyme replacement therapy or not, there was statistically significant difference in oral breathing mode (more frequent in the group without enzyme replacement therapy).

**Conclusions:** Alterations in stomatognathic systems and functions are prevalent among individuals with mucopolysaccharidosis, even if enzyme replacement therapy is administered. Such finding suggests that speech therapy follow-up plays a major role in the treatment plan of this group of diseases; this hypothesis should be confirmed by additional studies.

*J Pediatr (Rio J). 2009;85(3):254-260: Mucopolysaccharidosis, speech therapy, stomatognathic system.*

N-sulfatase), MPS III-B (deficiência de  $\alpha$ -N-acetil-glicosaminidase), MPS III-C (deficiência de acetil-CoA- $\alpha$ -glicosamina acetiltransferase), MPS III-D (deficiência de N-acetil-glicosamina-6-sulfatase), MPS IV-A (deficiência de galactose 6-sulfatase), MPS IV-B (deficiência de  $\beta$ -galactosidase), MPS VI (deficiência de N-acetil-galactosamina 4-sulfatase), MPS VII (deficiência de  $\beta$ -glicuronidase) e MPS IX (deficiência de hia-

1. Mestre, Medicina, Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

2. Doutora, Ciências, Genética, UFRGS, Porto Alegre, RS. Professora adjunta, Departamento de Genética, UFRGS, Porto Alegre, RS.

Este artigo está vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), ao Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e ao Departamento de Genética, UFRGS, Porto Alegre, RS.

Fonte financiadora: Rede MPS Brasil, CAPES.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

**Como citar este artigo:** Turra GS, Schwartz IV. Evaluation of orofacial motricity in patients with mucopolysaccharidosis: a cross-sectional study. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(3):254-260.

Artigo submetido em 12.01.09, aceito em 01.04.09.

doi:10.2223/JPED.1899

luronidase). Estima-se que a incidência conjunta desse grupo de doenças seja de 1:25.000 recém-nascidos vivos<sup>2</sup>.

Cada tipo de MPS associa-se a uma grande heterogeneidade clínica: em relação à MPS I, por exemplo, a forma mais grave (caracterizada por retardo mental, envolvimento somático grave e óbito em idade inferior a 10 anos) costuma ser denominada síndrome de Hurler, enquanto a forma atenuada (caracterizada por cognição preservada e menor envolvimento somático) é denominada síndrome de Scheie<sup>3</sup>. Em todos os tipos é frequente a ocorrência de macrocefalia, hepatoesplenomegalia, hérnia umbilical e inguinal, displasia óssea, atraso no desenvolvimento motor, hipoacusia, dificuldade respiratória, alterações faciais e dentárias, língua volumosa, cardiopatia e limitação da mobilidade articular. Opacificação de córnea não é frequente nas MPS II, III e IV, e as MPS IV e VI não costumam estar associadas a retardo mental<sup>4-6</sup>.

O tratamento das MPS pode ser sintomático ou específico. O tratamento sintomático é dirigido ao manejo das complicações da doença, tais como o uso de medicamentos para insuficiência cardíaca. O tratamento específico busca a reposição da enzima deficiente, incluindo, quando indicado, o transplante de células hematopoiéticas<sup>7-9</sup> e a terapia de reposição enzimática (TRE), esta última disponível para as MPS I, II e VI<sup>10-12</sup>.

Na literatura pesquisada, foram encontrados poucos estudos relativos à avaliação fonoaudiológica de pacientes com MPS, a maioria deles focalizando aspectos relacionados ao desenvolvimento da fala e da linguagem<sup>13-15</sup>. O presente estudo teve como objetivo principal a descrição das alterações encontradas no sistema e funções estomatognáticas de pacientes com MPS.

## Métodos

Este é um estudo transversal e observacional, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Foram avaliados pacientes com MPS atendidos no ambulatório de MPS do Serviço de Genética Médica do HCPA (SGM-HCPA), centro de referência internacional para o diagnóstico e tratamento desse grupo de doenças. Os pacientes foram convidados a participar do estudo durante uma das revisões ambulatoriais nos anos de 2006/2007, sendo que a inclusão foi realizada somente após a assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido. O critério de inclusão foi a existência de diagnóstico bioquímico ou molecular de qualquer tipo de MPS. A situação de tratamento atual ou passado não fazia parte dos critérios de inclusão ou exclusão.

A avaliação constou de anamnese e exame físico fonoaudiológicos e revisão de prontuário. A anamnese e o exame físico basearam-se em Bianchini, Junqueira, Morales e Marchesan<sup>16-19</sup> e foram realizados pela fonoaudióloga autora deste estudo, de forma não-cega em relação ao estado de tratamento dos pacientes, durante uma consulta de aproximadamente 1 hora. A anamnese foi dirigida ao paciente ou responsável. O exame físico consistiu na avaliação das estruturas do sistema estomatognático (lábios, língua, bochechas, mandíbula, palato

duro, palato mole, tonsilas palatinas e arcada dentária) e das funções estomatognáticas (sucção, mastigação, deglutição, respiração e fala). O exame de língua, bochechas, palato, tonsilas palatinas e dentes foi feito com luvas, espátula e auxílio de lanterna. A avaliação da mastigação foi feita por meio do uso de alimento sólido (pão francês); da deglutição, por meio de alimento sólido (pão francês) e líquido (água) em copo; e da sucção, por meio de canudo de plástico e de líquido (água) em copo.

Os dados foram agrupados em uma tabela do programa Microsoft Excel e posteriormente analisados em *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 14.0 para Windows. Foram incluídas na análise as variáveis com dados disponíveis para mais de 50% da amostra. As variáveis categóricas foram sumarizadas por meio de frequências e percentagens. As variáveis contínuas com distribuição normal foram sumarizadas por meio de média e desvio padrão, enquanto que aquelas com distribuição assimétrica foram sumarizadas por meio de mediana e intervalos interquartis. Os tipos de MPS que corresponderam, individualmente, a mais de 10% da amostra foram comparados em relação à ocorrência das alterações mais frequentes em cada uma das estruturas e funções estomatognáticas avaliadas. Os pacientes com e sem TRE (MPS I, II ou VI) também foram comparados em relação a essas variáveis. Devido ao tamanho da amostra, o efeito da TRE não foi analisado por subgrupo de MPS exposto. Os testes estatísticos utilizados para realizar tais comparações foram o qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, sendo aplicada a correção de Bonferroni.

Os pacientes não foram comparados em relação à variável "em atendimento fonoaudiológico" porque a exposição a esse tipo de intervenção ocorreu de maneira não-uniforme na amostra, incluindo profissionais e técnicas diferentes, além de um número diverso de sessões semanais.

## Resultados

Oitenta e seis pacientes com MPS foram avaliados no SGM-HCPA durante o período analisado (MPS I = 15; MPS II = 37; MPS III-B = 2; MPS IV-A = 5; MPS VI = 27). Desses, 78 concordaram em participar do estudo e seus dados encontram-se sumarizados na Tabela 1. Em relação à procedência, 74/78 pacientes eram brasileiros, sendo 29 (39,2%) da região sul, 26 (35,1%) do sudeste, 14 (18,9%) do nordeste, 3 (4,1%) do norte e 2 (2,7%) do centro-oeste. Retardo mental estava presente em 17/78 (21,8%) pacientes (MPS I forma grave = 4/14 ou 28,6%; MPS II forma grave = 11/35 ou 31,4%; e MPS III-B = 2/2). Déficit visual importante estava presente em 9/78 (11,5%) pacientes, todos com MPS VI. Dois pacientes eram traqueostomizados (ambos com MPS VI). As MPS I, II e VI englobaram, cada uma, mais de 10% da amostra total, sendo incluídas nas análises de subgrupo. No momento da avaliação, 18 pacientes estavam em atendimento fonoaudiológico, e 40 recebiam TRE (estes últimos, todos no SGM-HCPA).

## Anamnese

Em relação ao aleitamento materno, 62/76 (81,6%)

**Tabela 1** - Caracterização dos pacientes com MPS avaliados no presente estudo (n = 78)

Tipo de MPS	Pacientes (n)	Sexo (masculino/feminino)	Média de idade na avaliação ± DP (anos)	Número de pacientes em TRE*
MPS I	14	5/9	12,6±9,4	11 (10; 6-18)
MPS II	35	35/0	11,9±6,5	19 (25; 18-30)
MPS III-B	2	1/1	11,0±2,8	0
MPS IV-A	4	2/2	11,0±3,4	0
MPS VI	23	13/10	10,4±4,7	10 (19; 14,2-24,5)
Total	78	56/22	11,5±6,4	40 (19,5; 14-26)

DP = desvio padrão; MPS = mucopolissacaridose; TRE = terapia de reposição enzimática.

\* Mediana em meses do tempo em TRE; intervalo interquartil.

pacientes foram amamentados em algum período de suas vidas (mediana de tempo de aleitamento = 6 meses; intervalo interquartil = 3-18); desses, 4 (6,4%) eram estrangeiros. A mediana de tempo de aleitamento considerando somente os pacientes brasileiros foi de 8 meses (intervalo interquartil = 3-18). Uso de mamadeira ocorreu em 69/76 (90,8%) pacientes (mediana de tempo de uso de mamadeira = 30 meses; intervalo interquartil = 15,7-58,5). Uso de chupeta foi relatado por 53/77 (68,8%) pacientes (mediana de tempo de uso de chupeta = 36 meses; intervalo interquartil = 24-72).

Informação sobre a consistência alimentar ingerida até os 2 anos de idade foi obtida em 74/78 pacientes, sendo adequada em 62/74 (83,8%). Os demais pacientes ingeriam somente alimentos pastosos até os 2 anos de idade. No momento da pesquisa, a consistência alimentar ingerida apresentou-se normal em 66/77 (85,7%) pacientes (os demais ingeriam apenas alimentos pastosos). Quanto aos hábitos deletérios, verificou-se a presença de onicofagia em 13/77 (16,9%) pacientes e de bruxismo em 7/77 (9,1%). Em relação ao sono, 48/73 (65,7%) relataram ocorrência de escape de saliva, 35/78 (44,9%) de ronco e 23/76 (30,3%) de apneia. Em relação às cirurgias prévias, 42/76 (55,3%) haviam sido submetidos à adenoidectomia, 25/76 (32,9%) à inserção do tubo de ventilação e 18/76 (23,7%) à amigdalectomia.

### Exame físico

Os déficits cognitivo, visual e articular encontrados em vários pacientes dificultaram a realização do exame físico, principalmente nos itens relacionados às funções estomatognáticas. Este não pôde ser realizado em um dos pacientes (MPS I forma grave); em outro paciente (também com MPS I forma grave) não foi possível a avaliação de quaisquer funções, sendo que somente o sistema estomatognático foi parcialmente avaliado, apresentando normalidade. Todos os demais apresentavam alguma anormalidade no exame físico, que se encontram sumarizadas nas Tabelas 2 e 3. Em relação ao sistema estomatognático, as estruturas mais frequentemente comprometidas foram a arcada dentária e a língua (98,4 e 95,9% dos pacientes, respectivamente, apresentaram algum tipo de alteração nas mesmas); as demais estruturas (lábios, bochechas, mandíbula e palato duro) estavam comprometidas, cada uma, em 70 a 90%

dos pacientes. As funções mais comprometidas foram a deglutição e a mastigação (98,5 e 95,3% dos pacientes, respectivamente, apresentaram algum tipo de alteração nas mesmas); as demais funções (sucção, respiração e fala) estavam comprometidas, cada uma, em 65 a 80% dos pacientes. Não foi possível a avaliação do palato mole e das tonsilas palatinas em mais de 50% da amostra, e, por isso, tais variáveis não foram incluídas na Tabela 2.

As MPS I, II e VI foram comparadas em relação à frequência das alterações mais prevalentes no exame físico (Tabela 4). Quando aplicada a correção de Bonferroni, somente a posição habitual da língua entre os dentes apresentou diferença estatisticamente significativa (mais frequente na MPS VI). Em relação à comparação dos grupos com e sem TRE, foi encontrada, após a aplicação da correção de Bonferroni, diferença estatisticamente significativa somente em relação ao modo oral de respiração (mais frequente no grupo sem TRE).

### Discussão

As MPS constituem-se em doenças genéticas graves, crônicas, multissistêmicas, associadas a grande heterogeneidade e elevada morbidade e mortalidade durante a infância<sup>1,20</sup>. Embora a suspeita clínica de MPS possa facilmente ser feita pelo profissional da atenção básica em saúde quando o paciente apresenta o quadro completo da doença (ou seja, nos estágios mais avançados), a sua identificação nos estágios iniciais ou em quadros mais brandos ou atípicos é mais difícil e requer conhecimento mais profundo sobre a doença.

A busca dos pacientes brasileiros com MPS pelo seu diagnóstico envolve um caminho longo e oneroso: em média, o diagnóstico é feito 4,8 anos após o início dos sintomas; durante esse período, tais pacientes, em média, consultam 4 a 5 diferentes especialistas médicos, necessitam de uma a duas internações hospitalares e são submetidos a um ou dois procedimentos cirúrgicos<sup>21</sup>. Além disso, a confirmação do diagnóstico (e do tipo de MPS apresentado, visto que cada tipo é causado por uma deficiência enzimática específica) depende de exames complexos que, atualmente, não são disponibilizados pelo sistema público de saúde brasileiro. Em consequência, a mediana de idade de diagnóstico dos

pacientes brasileiros (76 meses) é superior ao dobro daquela encontrada em países desenvolvidos<sup>21</sup>. Como é o pediatra o profissional da saúde mais frequentemente procurado pelos pacientes/familiares com MPS quando do início das manifestações clínicas<sup>21</sup>, é fundamental que o mesmo tenha conhecimento acerca do quadro clínico associado a esse grupo de doenças, bem como das possibilidades de manejo e tratamento atualmente disponíveis.

Dentro de tal contexto, o presente estudo indica que alterações em lábios, língua, bochechas, mandíbula, palato duro e arcada dentária são frequentes em pacientes com MPS, assim como o são os seus correspondentes funcionais (sucção, mastigação, deglutição, respiração e fala). Esse achado está de acordo com o esperado ao tomar-se como referência as informações disponíveis na literatura sobre motricidade orofacial e MPS, as quais advêm prin-

**Tabela 2** - Avaliação das estruturas estomatognáticas de pacientes com MPS\*†‡

<b>Estruturas estomatognáticas</b>	<b>Achado mais frequente (%)</b>	<b>Segundo achado mais frequente (%)</b>
<b>Lábios (n = 77)</b>		
Aspecto	Normal (53,2)	Superior encurtado (20,8); inferior evertido (20,8)
Posição habitual	Separados (66,2)	Vedados (33,8)
Tônus superior	Normal (71,4)	Hipofuncional (20)
Tônus inferior	Normal (64,3)	Hipofuncional (27,1)
<b>Mobilidade</b>		
Estiramento	Normal (100)	-
Protrusão	Normal (100)	-
Vibração	Normal (84,7)	Dificuldade na execução do movimento (15,3)
Lateralização	Normal (81,1)	Dificuldade na execução do movimento (18,9)
Freio	Normal (100)	-
Tônus mental em repouso	Hiperfuncional (93,2)	Normal (6,8)
<b>Língua (n = 74)</b>		
Aspecto	Normal (64,3)	Volumosa (32,9)
Tônus	Normal (62,9)	Hipofuncional (37,1)
Posição habitual	Entre os dentes (49,3)	Região alveolar inferior (45,2)
<b>Mobilidade</b>		
Protrusão	Normal (100)	-
Vibração	Normal (67,3)	Dificuldade na execução do movimento (32,7)
Alargamento	Normal (90,9)	Dificuldade na execução do movimento (9,1)
Estalo	Normal (83,9)	Dificuldade na execução do movimento (16,1)
Elevação	Normal (94,6)	Dificuldade na execução do movimento (5,4)
Lateralização	Normal (92,9)	Dificuldade na execução do movimento (7,1)
Freio	Normal (98,2)	Curto (1,8)
<b>Bochechas (n = 69)</b>		
Aparência	Assimétrica (76,6)	Simétrica (23,4)
Tônus interno	Normal (82,5)	Hipofuncional (12,3)
Mobilidade	Normal (98,3)	Dificuldade na execução de movimento (1,7)
Marcas internas de dentes	Ausência (92,6)	Presença (7,4)
<b>Mandíbula (n = 59)</b>		
<b>Mobilidade</b>		
Abertura	Normal (81,4)	Dificuldade na execução do movimento (18,6)
Rotação	Dificuldade na execução do movimento (74,5)	Normal (25,5)
Lateralização	Normal (70,9)	Dificuldade na execução do movimento (29,1)
<b>Palato duro (n = 66)</b>		
Aspecto	Ogival (71,2)	Normal (28,8)
<b>Arcada dentária (n = 66)</b>		
Mordida aberta anterior	Presente (84,8)	Ausente (15,2)
Mordida cruzada lateral	Ausente (62,1)	Presente (37,9)
Oclusão	Distocclusão (54,1)	Neutroclusão (32,8)

MPS = mucopolissacaridose.

\* Não foi possível a pesquisa de quaisquer das variáveis do exame físico em um paciente (ver Resultados). Em outro, foi possível somente a avaliação do sistema estomatognático. Dos 78 pacientes incluídos no estudo, portanto, foi possível a avaliação das estruturas estomatognáticas em 77 deles e das funções em 76.

† Posição habitual representa a posição de repouso em que se encontram os lábios, língua e arcadas dentárias.

‡ Estão descritas as variáveis que puderam ser pesquisadas para mais de 50% da amostra.

**Tabela 3** - Avaliação das funções estomatognáticas de pacientes com MPS<sup>†</sup>

<b>Funções estomatognáticas</b>	<b>Achado mais frequente (%)</b>	<b>Segundo achado mais frequente (%)</b>
<b>Sucção (n = 50)</b>		
Eficiência	Normal (92)	Ineficiente (8)
Postura de língua	Normal (88,9)	Protrusão (11,1)
Postura de lábios	Em pressão (71,1)	Protrusão (28,9)
<b>Mastigação (n = 64)</b>		
Simetria	Simétrica (73,7)	Assimétrica à esquerda (15,8)
Posição dos lábios	Separados (65,6)	Unidos (34,4)
Velocidade	Lenta (89,8)	Rápida (10,2)
Mobilidade mandibular	Vertical (92,6)	Normal (7,4)
Mordida	Anterior (55)	Lateral (45)
<b>Deglutição (n = 67)</b>		
Tônus mental	Hiperfunção (96,4)	Normal (3,6)
Musculatura perioral	Normal (53,7)	Alterada (46,3)
Projeção lingual	Ausente (78,5)	Presente (21,5)
Movimento compensatório	Ausente (90,9)	Presente (9,1)
<b>Respiração (n = 74)</b>		
Modo	Oral (71,6)	Nasal (28,4)
Tipo	Costodiafragmático (47,7)	Superior (32,3)
Fossas nasais	Normais (70,1)	Obstruídas (28,4)
<b>Fala (n = 62)</b>		
Protrusão de língua	Presença (74,2)	Ausência (25,8)
Trocas fonêmicas	Ausência (69,4)	Presença (30,6)
Omissão de fonemas	Ausência (85,5)	Presença (14,5)

MPS = mucopolissacaridose.

\* Não foi possível a pesquisa de quaisquer das variáveis do exame físico em um paciente (ver item resultados). Em outro, foi possível somente a avaliação do sistema estomatognático. Dos 78 pacientes incluídos no estudo, portanto, foi possível a avaliação das estruturas estomatognáticas em 77 deles, e das funções em 76.

† Estão descritas as variáveis que puderam ser pesquisadas para mais de 50% da amostra.

**Tabela 4** - Distribuição, de acordo com o tipo de MPS, das alterações mais frequentemente encontradas na avaliação do sistema e funções estomatognáticas

<b>Alteração</b>	<b>MPS I (n = 13/14)</b>	<b>MPS II (n = 35)</b>	<b>MPS VI (n = 23)</b>	<b>p</b>
	<b>n (%)*</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Hiperfunção do mental em repouso	12/13 (92,3)	29/32 (90,6)	22/22 (100)	0,398 <sup>†</sup>
Posição habitual da língua entre os dentes	3/12 (25)	13/33 (39,4)	18/23 (78,3)	0,003 <sup>§</sup>
Assimetria das bochechas	6/10 (60)	23/28 (82,1)	18/22 (81,8)	0,309 <sup>†</sup>
Dificuldade na rotação mandibular	6/9 (66,7)	17/21 (81)	15/18 (83,3)	0,652 <sup>†</sup>
Palato ogival	9/13 (69,2)	19/28 (67,9)	17/21 (81)	0,569 <sup>†</sup>
Mordida aberta anterior	10/11 (90,9)	20/27 (74,1)	23/23 (100)	0,017 <sup>§</sup>
Sucção com postura dos lábios em pressão	4/6 (66,7)	21/26 (80,8)	5/11 (45,5)	0,083 <sup>†</sup>
Modo vertical de mastigação	6/7 (85,7)	24/24 (100)	20/21 (95,2)	0,127 <sup>†</sup>
Hiperfunção de mental na deglutição	7/8 (87,5)	27/28 (96,4)	17/17 (100)	0,380 <sup>†</sup>
Modo oral de respiração	9/12 (75)	19/33 (57,6)	21/23 (91,3)	0,021 <sup>§</sup>
Protrusão de língua na fala	7/10 (70)	21/28 (75)	17/21 (81)	0,780 <sup>†</sup>

MPS = mucopolissacaridose.

\* Um paciente com MPS I não permitiu a pesquisa de quaisquer dos itens do exame físico.

† Teste exato de Fisher.

‡ Teste do qui-quadrado.

§ p &lt; 0,05. Aplicando-se a correção de Bonferroni, somente a posição habitual da língua entre os dentes apresenta diferença estatisticamente significativa entre os tipos de MPS.

principalmente de capítulos de livros especializados em erros inatos do metabolismo<sup>1,20</sup>. O presente artigo é o primeiro que apresenta tais informações de forma sistematizada, com um tamanho de amostra relativamente adequado (considerando que as MPS são doenças raras), e incluindo a determinação da frequência dos achados, a comparação entre tipos de MPS e a avaliação do efeito da TRE. Embora muitas das alterações encontradas possam ser explicadas pelo acúmulo de GAGs em todos os tecidos dos pacientes e que os mesmos apresentam uma displasia esquelética generalizada muitas vezes associada a envolvimento neurológico, levanta-se, conforme abaixo explicado, a hipótese de que o desenvolvimento dessas alterações também dependa de componentes ambientais (tais como o tempo de aleitamento materno), o que reforçaria os potenciais benefícios de intervenção pediátrica, otorrinolaringológica, fonoaudiológica e odontológica, por exemplo.

Os dados de anamnese mostraram um tempo de aleitamento materno dos pacientes brasileiros menor do que o recomendado pela Organização Mundial de Saúde (24 meses), mas relativamente semelhante ao da população brasileira (10 meses)<sup>22</sup>. Esse menor período de aleitamento pode ser considerado um ponto negativo, visto que a amamentação, ao exercitar a musculatura orofacial e ao estimular as funções de respiração, deglutição, mastigação e fonação, propicia o desenvolvimento craniofacial adequado. Os movimentos de ordenha também favorecem a vedação labial no repouso, a correção do retrognatismo mandibular fisiológico e a posição da língua na região palatina dos incisivos centrais. Esse equilíbrio muscular torna possível a respiração nasal, que exerce pressão sobre o palato e faz com que ele abaixe e sofra expansão, gerando espaço para a adequada erupção dos dentes. A alta prevalência de posição habitual de lábios separados e de língua entre os dentes, mental hiperfuncional, distoclusão, palato ogival e de mordida aberta anterior encontrada na amostra estudada poderia, portanto, ser, pelo menos parcialmente, explicada pelo tempo relativamente curto de aleitamento. O uso relativamente longo de mamadeira também poderia ter contribuído para esses achados: há estudo que revela que o uso da mamadeira interfere negativamente sobre o desenvolvimento orofacial<sup>23</sup>. A amostra estudada fez uso de chupeta por longo tempo, e sabe-se que há associação entre uso de chupeta e menor duração do aleitamento materno<sup>24</sup>. Como já salientado, os pacientes com MPS são diagnosticados, no Brasil, com uma mediana de idade de 76 meses<sup>21</sup>, isto é, após o período de amamentação. Entretanto, as manifestações clínicas iniciam, em média, aos 18 meses<sup>21</sup>, ou seja, também após o período de aleitamento. Dessa forma, não se esperaria que o tempo de aleitamento dos pacientes com MPS fosse diferente daquele encontrado na população geral brasileira, o que está de acordo com os achados do presente estudo.

Outro achado interessante diz respeito à ingestão somente de alimentos pastosos até os 2 anos de idade, a qual foi relativamente frequente. Sabemos que isso contribui para o aparecimento da má oclusão (mordida aberta e cruzada), baixa qualidade de mastigação (lábios separados, velocidade muito lenta) e alterações no desenvolvimento do sistema

estomatognático<sup>25</sup>, as quais foram encontradas de forma frequente entre os pacientes avaliados.

É bem conhecida a associação entre MPS e a ocorrência de hipertrofia adenotonsilar, língua volumosa e limitação da abertura bucal/anomalias mandibulares<sup>5,26-30</sup>. Embora não tenha sido possível a avaliação da prevalência de hipertrofia adenotonsilar, os demais achados foram frequentes na amostra estudada. Eles trazem consigo um risco aumentado, para os pacientes, de ocorrência de respiração oral e de apneia obstrutiva e outras alterações do sono, além de uma maior necessidade de adenoidectomias e amigdalectomias<sup>26-30</sup>, também presentes nesta amostra. Contudo, é importante frisar que a maioria dos pacientes avaliados apresentou abertura normal de mandíbula. Na opinião dos autores, a prevalência de alterações nesse item, assim como naquele relacionado à eficiência da sucção, no qual a maioria dos pacientes também foi categorizada como normal, está subestimada – as avaliações da mobilidade da mandíbula e da sucção foram os itens de mais difícil avaliação do exame físico, o que pode ser traduzido pelo menor tamanho da amostra dessas variáveis em relação às demais. Assim, a maioria dos pacientes avaliados foram aqueles que colaboraram com o exame, ou seja, aqueles que, potencialmente, apresentavam envolvimento somático mais leve e ausência de déficit cognitivo.

A análise visando à identificação de diferenças entre as manifestações clínicas e o tipo de MPS evidenciou a presença de um maior número de pacientes com MPS VI com posição habitual de língua entre os dentes em relação àqueles com MPS I e MPS II. Esse achado é provavelmente explicado pelo fato de que, na presente amostra, os pacientes com MPS VI eram os mais gravemente comprometidos do ponto de vista somático, sendo inclusive os únicos com traqueostomia e déficit visual importante. Caso não houvesse sido aplicada a correção de Bonferroni, a mordida aberta e o modo oral de respiração também teriam sido considerados mais frequentes nesse tipo de MPS, fato que sugere que estas três manifestações (posição habitual de língua entre os dentes, mordida aberta e modo oral de respiração) estejam relacionadas.

Considerando os pacientes com MPS I, II e VI submetidos ou não à TRE, foi encontrada diferença estatisticamente significativa em relação ao modo oral de respiração, o qual foi mais frequente no grupo não exposto à TRE. Um dos limitantes desse achado foi o fato de que a coleta e a análise de dados não foram feitas de forma cega pelos pesquisadores envolvidos. Entretanto, ele está de acordo com dados da literatura, os quais sugerem um efeito clínico positivo da TRE em relação às vias aéreas superiores<sup>10-12</sup>.

Um pequeno número de pacientes estava sendo submetido à intervenção fonoaudiológica no momento da pesquisa. Entre as possíveis razões para tal achado figuram: a dificuldade de acesso a essa forma de tratamento; o desconhecimento, por parte dos médicos assistentes, da alta prevalência de manifestações clínicas fonoaudiológicas em pacientes com MPS; e a ausência de evidências sobre o benefício desta intervenção<sup>15</sup>. O racional da terapia fonoaudiológica em motricidade orofacial para pacientes com MPS seria o de que, caso aplicada corretamente, poderia aumentar o tônus muscular, mudar padrões funcionais e

prevenir desvios no desenvolvimento craniofacial. Também se pode dizer que quanto mais cedo for feito o diagnóstico desses pacientes, mais o fonoaudiólogo poderá ajudar na prevenção de certas manifestações clínicas da doença. Nesse caso, o trabalho de orientação aos pais, principalmente em questões como amamentação e mastigação de consistências alimentares adequadas, talvez diminuísse a frequência de alguns achados do presente estudo. Tais hipóteses devem ser confirmadas por estudos adicionais.

De forma geral, os dados obtidos no presente estudo ressaltam a relação circular "causa-efeito-causa-efeito" existente nas MPS: a alta frequência de alterações em estruturas do sistema estomatognático associa-se a uma alta frequência de alterações das funções estomatognáticas, as quais, por sua vez, podem agravar ainda mais as alterações estruturais. Na opinião dos autores, somente a atuação conjunta e coordenada de todos os profissionais da saúde envolvidos na assistência ao paciente com MPS poderá romper com essa relação circular e proporcionar melhor qualidade de vida aos pacientes.

### Agradecimentos

Os autores agradecem a CAPES, à Rede MPS Brasil, à assessoria estatística do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA, aos pacientes incluídos no presente estudo e aos profissionais do SGM-HCPA, especialmente ao Dr. Roberto Giugliani e àqueles que integram a equipe MPS.

### Referências

- Beck M. Mucopolysaccharidoses and oligosaccharidoses. In: Fernandes J, Saudubray M, Van der Berghe G, editors. *Inborn metabolic diseases, diagnosis and treatment*. 3rd ed. New York: Springer; 2000. p. 415-21.
- Nelson J. *Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland*. *Hum Genet*. 1997;101:355-8.
- Pastores GM, Arn P, Beck M, Clarke JT, Guffon N, Kaplan P, et al. *The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I*. *Mol Genet Metab*. 2007;91:37-47.
- Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. *Mucopolysaccharidoses and the eye*. *Surv Ophthalmol*. 2006;51:1-17.
- Onçağ G, Ertan Erdinç AM, Cal E. *Multidisciplinary treatment approach of Morquio syndrome (Mucopolysaccharidosis Type IVA)*. *Angle Orthod*. 2006;76:335-40.
- Cardoso-Santos A, Azevedo AC, Fagundes S, Burin MG, Giugliani R, Schwartz IV. *Mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome): assessment of joint mobility and grip and pinch strength*. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84:130-5.
- Herskhovitz E, Young E, Rainer J, Hall CM, Lidchi V, Chong K, et al. *Bone marrow transplantation for Maroteaux-Lamy syndrome (MPS VI): long-term follow-up*. *J Inheret Metab Dis*. 1999;22:50-62.
- Vellodi A, Young EP, Cooper A, Wraith JE, Winchester B, Meaney C, et al. *Bone marrow transplantation for mucopolysaccharidosis type I: experience of two British centres*. *Arch Dis Child*. 1997;76:92-9.
- Peters C, Shapiro EG, Anderson J, Henslee-Downey PJ, Klemperer MR, Cowan MJ, et al. *Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children*. *The Storage Disease Collaborative Study Group*. *Blood*. 1998; 91:2601-8.
- Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. *Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase)*. *J Pediatr*. 2004;144:581-8.
- Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, et al. *A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome)*. *Genet Med*. 2006;8:465-73.
- Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al. *Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study*. *J Pediatr*. 2006;148:533-9.
- Cho YS, Kim JH, Kim TW, Chung SC, Chang SA, Jin DK. *Otologic manifestations of Hunter syndrome and their relationship with speech development*. *Audiol Neurootol*. 2008;13:206-12.
- Wallace SP, Prutting CA, Gerber SE. *Degeneration of speech, language, and hearing in a patient with mucopolysaccharidosis VII*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1990;19:97-107.
- Zimmer D, Krachete B, Acosta A. *Phonoaudiological Findings in patients with mucopolysaccharidoses at the professor Edgard Santos Hospital: establishing a follow up protocol*. II Congresso Latino Americano de Enfermidades Lisossômicas (COLATEL); 2008 Dez 14-16; Salvador, Brasil. p. 18-9.
- Bianchini EM. *Avaliação fonoaudiológica da motricidade oral: distúrbios miofuncionais orofaciais ou situações adaptativas*. *Rev Dental Press Ortodon Ortop Facial*. 2001;6:73-82.
- Junqueira P. *Avaliação miofuncional*. In: Marchesan IQ. *Fundamentos em fonoaudiologia: aspectos clínicos da motricidade oral*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p.12-21.
- Morales RC. *Terapia de regulação orofacial*. São Paulo: Memnon; 1999.
- Marchesan IQ. *Motricidade Oral: visão clínica do trabalho fonoaudiológico integrado com outras especialidades*. São Paulo: Pancast; 1993.
- Neufeld EF, Muenzer J. *The mucopolisaccharidosis*. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly S, Valle D, Childs B, Kinzler KW, et al, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.3421-52.
- Vieira T, Schwartz I, Muñoz V, Pinto L, Steiner C, Ribeiro M, et al. *Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis?* *Am J Med Genet A*. 2008;146A:1741-7.
- Venancio SI. *Dificuldades para o estabelecimento da amamentação: o papel das práticas assistenciais das maternidades*. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79:1-2.
- Carrascoza KC, Possobon RdeF, Tomita LM, Moraes AB. *Consequences of bottle-feeding to the oral facial development of initially breastfed children*. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:395-7.
- Soares ME, Giugliani ER, Braun ML, Salgado AC, Oliveira AP, de Aguiar PR. *Uso de chupeta e sua relação com o desmame precoce em população de crianças nascidas em Hospital Amigo da Criança*. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79:309-16.
- Pena CR, Pereira MM, Bianchini EM. *Características do tipo de alimentação e da fala de crianças com e sem apinhamento dentário*. *Rev CEFAC*. 2008;10:58-67.
- Simmons MA, Bruce IA, Penney S, Wraith E, Rothera MP. *Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005;69:589-95.
- Yeung AH, Cowan MJ, Horn B, Rosbe KW. *Airway management in children with mucopolysaccharidoses*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135:73-9.
- Salles C, Fernandes L, Acosta A. *Prevalência da Hipertrofia Adenotonsilar em Portadores de Mucopolissacaridose*. II Congresso Latino Americano de Enfermidades Lisossômicas (COLATEL); 2008 Dez 14-16; Salvador, Brasil. p.16-7.
- Ribeiro EM, de Bruin V, Silva ACB. *Characteristics of sleep disorders in patients with mucopolysaccharidoses*. II Congresso Latino Americano de Enfermidades Lisossômicas (COLATEL); 2008 Dez 14-16; Salvador, Brasil. p. 50-1.
- Greck APBS, Torres MFM, da Costa SV, Sá NBC, Acosta AX. *Implantação da Assistência Odontológica aos Pacientes com Mucopolissacaridose na Unidade de Referência do Estado da Bahia*. II Congresso Latino Americano de Enfermidades Lisossômicas (COLATEL); 2008 Dez 14-16; Salvador, Brasil. p. 14-5.

### Correspondência:

Ida Vanessa Doederlein Schwartz  
 Serviço de Genética Médica  
 Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
 Rua Ramiro Barcelos, 2350  
 CEP 90035-003 - Porto Alegre, RS  
 Tel.: (51) 2101.8309  
 E-mail: ischwartz@hcpa.ufrgs.br