



Brasília, DF – Agosto de 2024

Relatório de Recomendação

PROCOLOS & DIRETRIZES

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Mucopolissacaridose tipo II

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Comitê Gestor

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS
Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Marco Legal

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

As diretrizes clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS, tais como protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, protocolo de uso e diretrizes brasileiras ou nacionais. Podem ser utilizadas como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

As diretrizes clínicas devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração desses documentos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

O Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de analisar os critérios para priorização da atualização de diretrizes clínicas vigentes, contribuir para o aprimoramento das diretrizes metodológicas que norteiam a elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde, acompanhar, em conjunto com as áreas competentes do Ministério da Saúde, a elaboração de diretrizes clínicas, indicar especialistas para elaboração e revisão de diretrizes clínicas, dentre outras.

A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo das diretrizes clínicas, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente

definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Comitê de PCDT, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias antes da deliberação final e publicação. Esse prazo pode ser reduzido a 10 dias em casos de urgência. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa das diretrizes clínicas.

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencente à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde- Rebrats. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

Apresentação

A proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Mucopolissacaridose tipo II é uma demanda que cumpre o Decreto nº 7.508 de 28 de junho de 2011 e as orientações previstas no artigo 26, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde de atualizar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Esta versão do PCDT apresenta os critérios de diagnóstico, acompanhamento e tratamento de pacientes com MPS II.

Assim, a proposta de atualização do PCDT (com a revisão do conteúdo) foi apresentada aos membros do Comitê de PCDT da Conitec em sua 19ª Reunião Extraordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e para que se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

Deliberação inicial

Os membros do Comitê de PCDT, presentes na 19ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada em 13/08/2024, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DE MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO II

1. INTRODUÇÃO

A mucopolissacaridose tipo II (MPS II) ou síndrome de Hunter é a única mucopolissacaridose com herança recessiva ligada ao cromossomo X, sendo causada pela atividade deficiente da iduronato-2-sulfatase (IDS). Essa enzima catalisa o primeiro passo da degradação dos glicosaminoglicanos (GAG), sulfato de dermatan e sulfato de heparan. Assim, sua deficiência causa o acúmulo desses GAG nos tecidos e o aumento da sua excreção urinária¹. O gene IDS, que codifica a enzima IDS, localiza-se na região cromossômica Xq28, abrange 44kb e está estruturado em nove éxons².

Dado o seu padrão de herança, os pacientes são principalmente do sexo masculino; as mulheres heterozigotas são, geralmente, assintomáticas³⁻⁵. Ainda assim, há alguns relatos de pacientes do sexo feminino afetadas, mas com fenótipo atenuado^{6,7}.

As manifestações clínicas são heterogêneas e progressivas e, de acordo com a ocorrência de regressão neurológica, a doença pode ser classificada em grave ou atenuada^{8,9}. No entanto, a MPS II tem sido considerada como um espectro de doenças com envolvimento somático e neurocognitivo, em vez de uma doença com uma delimitação clara entre os dois subtipos previamente definidos¹⁰. As manifestações comuns incluem fácies típica, obstrução de vias aéreas superiores, regurgitação valvular cardíaca, doença pulmonar restritiva, hepatoesplenomegalia, hérnias, contraturas articulares, irritabilidade, apneia obstrutiva do sono e redução da qualidade de vida. Achados adicionais incluem baixa estatura, macrocefalia com ou sem hidrocefalia comunicante, macroglossia, perda auditiva e síndrome do túnel do carpo⁹. Na forma grave, as manifestações se iniciam até os dois anos de idade, progredindo para sintomas somáticos e deficiência cognitiva durante a infância; a regressão neurológica inicia, em média, aos 6 anos de idade^{8,9}.

Os pacientes com a forma atenuada apresentam os primeiros sintomas na infância tardia, com progressão da doença somática mais lenta e branda; esses podem vir a apresentar pouca ou nenhuma deficiência cognitiva, não ocorrendo regressão neurológica^{8,9}. Não há como prever, em idade precoce, se o paciente apresentará regressão neurológica, forma grave da doença ou forma atenuada. A expectativa de vida é, em média, de 20 anos em pacientes com a forma grave, mas alguns indivíduos podem sobreviver até a 4ª ou 5ª décadas, caso apresentem forma atenuada⁹.

6

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Estudos internacionais estimam que a incidência geral de MPS II seja entre 1:77.000 e 1:165.000 nascidos vivos do sexo masculino^{11,12} ou entre 1:156.000 e 1:320.000 recém-nascidos vivos (masculino e feminino)^{11,12}. Não foram localizados dados sobre a prevalência na população geral. O fenótipo grave, com regressão neurológica, pode ser cerca de duas vezes mais prevalente que a forma atenuada da doença⁷; estima-se que alguma forma de envolvimento neurológico esteja presente em até 84% dos pacientes¹². Os dados da Rede MPS Brasil indicam que a MPS II é o tipo de mucopolissacaridose mais frequente no país, com 358 casos entre 1982 e 2019¹³, em torno 10 pacientes/ano. A incidência mínima da MPS II no Brasil seria estimada, portanto, em 1:140.000 recém-nascidos vivos com 1:106.000 recém-nascidos do sexo masculino^{14,15}.

A chance de um novo filho do sexo masculino, do mesmo casal, apresentar MPS II é de 50%, se a mãe for heterozigota. Em cerca de um terço dos casos sem história familiar, acontece mutação nova, ou seja, a mãe não é heterozigota, com chance virtualmente nula de recorrência familiar⁹. Assim, é importante que a família dos pacientes com MPS II receba adequado aconselhamento genético.

Não há tratamento curativo para a MPS II. A conduta terapêutica nesses pacientes envolve equipe multidisciplinar e inclui intervenções realizadas para amenizar o fenótipo, como cirurgias, ou intervenções específicas, como o transplante de células tronco-hematopoiéticas (TCTH) ou a terapia de reposição enzimática (TRE) intravenosa (IV)^{9,16}. As evidências sobre as alternativas terapêuticas, como o uso intratecal de TRE e a terapia gênica, são insuficientes para solicitação de registro ou ainda estão em fase de desenvolvimento^{9,16-20}.

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

Este Protocolo visa nortear o diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos pacientes com MPS II no âmbito do Sistema Único de Saúde, incluindo os critérios para uso da terapia de reposição enzimática e do TCTH.

2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). O GRADE classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto). Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no Apêndice 1. Além disso, o histórico de alterações deste Protocolo encontra-se descrito no Apêndice 3.

7

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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

- E76.1 Mucopolissacaridose do tipo II.

4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de MPS II é realizado pela suspeita clínica, sendo confirmado por marcadores bioquímicos e teste genético. A suspeita deve ocorrer em indivíduos, principalmente do sexo masculino, que apresentem pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas relacionados à doença, especialmente se combinados, com início tipicamente entre 18 meses e quatro anos de idade^{9,19}:

- Características faciais sugestivas de doença lisossômica - face de "depósito";
- Infecções respiratórias superiores precoces e de repetição, incluindo otite média, excluídas as causas mais frequentes, tipo resfriados comuns;
- Hérnia inguinal ou umbilical, especialmente se concomitantes e em crianças, excluídas as causas mais frequentes;
- Hepatoesplenomegalia, excluídas as causas mais frequentes;
- Alterações esqueléticas ou articulares típicas - disostose múltipla, giba, limitação da amplitude de movimento (AM) das articulações, mãos em garra;
- Síndrome do túnel do carpo em crianças;
- Achados oculares característicos - papiledema, atrofia óptica e, raramente, opacificação de córnea;
- História familiar compatível, como: irmão do sexo masculino com MPS II; primo ou tio (sexo masculino), pelo lado materno, com MPS II; ou história familiar de MPS compatível com herança recessiva ligada ao X.

Ressalta-se que os achados clínicos variam conforme a gravidade da doença e, por si só, não são diagnósticos. Assim, é necessária a confirmação por análises bioquímicas ou genéticas⁹.

4.1. Diagnóstico laboratorial

A confirmação do diagnóstico de MPS II envolve métodos bioquímicos e genéticos.

4.1.1. Atividade da Iduronato-2-sulfatase (IDS)

A redução ou ausência de atividade da IDS em fibroblastos, leucócitos, sangue impregnado em papel-filtro ou plasma sugerem fortemente o diagnóstico de MPS II, mas não são suficientes para confirmação como único teste, devido à possibilidade de ocorrência de deficiência de múltiplas sulfatases, doença genética causada por mutações no gene *SUMF1*, entre outros. Portanto, é necessário documentar a atividade normal de ao menos uma outra sulfatase como, por exemplo, da arilsulfatase B. A maioria dos pacientes do sexo masculino com MPS II apresentam atividade indetectável da IDS^{8,9}.

A medida da atividade enzimática em gotas de sangue impregnadas em papel-filtro tem a vantagem do transporte e da manipulação do material serem mais fáceis, no entanto, deve-se considerar o método de triagem utilizado, devido aos casos de falso-positivos e falso-negativos associados²¹⁻²³. Desta forma, sugere-se que a medida da IDS em papel-filtro seja considerada como triagem e que o diagnóstico seja firmado por análise em leucócitos, plasma ou fibroblastos. A medida da atividade da IDS em vilo coriônico cultivado ou em amniócitos é, rotineiramente, utilizada no diagnóstico pré-natal de MPS II⁹. Como os resultados por vezes diferem entre os laboratórios, é importante que os valores de referência para a atividade da IDS sejam estabelecidos em cada serviço²². O diagnóstico de MPS II em indivíduo do sexo feminino é uma situação muito rara^{6,7}. O modo mais confiável, tanto para o diagnóstico da doença como para o diagnóstico de heterozigotas, é a análise genética⁹.

4.1.2. Análise de GAG urinários

A análise de GAG urinários pode ser quantitativa, pelo método espectrofotométrico²⁴, ou permitir a identificação do tipo de GAG que está sendo excretado em quantidade aumentada na urina, por cromatografia ou eletroforese^{24,25}. Na MPS II, ocorre aumento da excreção dos sulfatos de dermatan e de heparan^{1,25}, porém nenhum dos dois métodos prediz a enzima lisossômica deficiente, uma vez que não são específicos para as diferentes MPS. No entanto,

9

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

uma anormalidade detectada por um ou por ambos os métodos sugere a presença provável de algum tipo de MPS e a necessidade de realização de testes adicionais.

Caso o paciente já esteja em tratamento, a quantificação da GAG também é útil para sua monitorização, uma vez que ocorre diminuição de sua excreção^{25,26}. Salienta-se que os GAG não podem ser considerados como marcadores de gravidade da doença⁹.

4.1.3. Teste genético

A análise do gene *IDS* e a detecção da variante patogênica causadora da doença em um paciente do sexo masculino pode ser útil para obter o diagnóstico molecular preciso, para realizar o diagnóstico genético pré e pós-natal na família e para a detecção de heterozigotas, facilitando o aconselhamento genético individual e familiar⁹. Entretanto, há grande variação genotípica na MPS II, com mais de 600 diferentes variantes já descritas para o gene *IDS*, sendo cerca de 70% mutações privadas, ou seja, específicas para uma determinada família⁴⁹. Cerca de 82% dos pacientes apresentam mutações de ponto ou pequenas inserções/deleções; 9%, deleções de éxons ou do gene inteiro e 9% rearranjos complexos resultantes, principalmente, da recombinação com o pseudogene *IDSP1*, localizado 25 kb telomérico ao *IDS*⁹. A taxa de detecção de variantes patogênicas por sequenciamento pelo método Sanger das regiões exônicas e éxon-intron do gene *IDS* é de, aproximadamente, 82%⁹.

4.2. Associação genótipo-fenótipo clínico

A maior importância dos estudos que correlacionam genótipo-fenótipo é a tentativa de identificação, em idade precoce, daqueles indivíduos que apresentarão a forma grave da doença. No entanto, este tipo de correlação nem sempre é confiável⁹. Variantes no gene *IDS* de indivíduos gravemente afetados causam influência significativa na estrutura terciária da proteína IDS, resultando na perda da atividade enzimática, enquanto a maioria das variantes em pacientes com fenótipo atenuado tem a estrutura da proteína afetada parcialmente, com preservação de alguma atividade enzimática residual, causando manifestações clínicas mais leves^{9,27}.

Para algumas variantes, há associação entre genótipo e fenótipo. Por exemplo, a variante c.1122C>T está associada a um fenótipo lentamente progressivo e inteligência normal, mais frequentemente²⁸. A variante p.Ser333Leu

está associada a fenótipo grave com mais frequência. A deleção total do gene *IDS* e rearranjos complexos costumam se associar a formas graves^{13,28,29}.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste PCDT todos os pacientes que apresentarem pelo menos um dos sinais ou sintomas descritos no item "Diagnóstico", além da confirmação do diagnóstico de MPS II, conforme um dos critérios abaixo relacionados.

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

OU

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

Para uso de TRE (idursulfase alfa)

Para serem elegíveis à TRE com idursulfase alfa, os pacientes devem apresentar diagnóstico confirmado de MPS II **E** não apresentar regressão neurológica.

Todos os pacientes com MPS II, incluindo os que não foram transplantados ou os que tiveram falha do procedimento, podem apresentar benefícios por receber TRE, uma vez que ela pode melhorar a hepatomegalia, a mobilidade articular e reduzir a excreção de GAG urinários. Já foi demonstrado que a TRE antes do TCTH é bem tolerada e pode melhorar a condição clínica pré TCTH de alguns pacientes, desde que seu início não atrase a realização do procedimento. Além disso, a TRE não causa nenhuma interferência em relação ao enxerto ou no sucesso do transplante.

Para o TCTH

Para elegibilidade ao TCTH, o paciente deve ter diagnóstico confirmado de MPS II e observar as regras estabelecidas para transplantes, conforme normas técnicas e operacionais do Sistema Nacional de Transplantes^{1,30,31}.

11

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

TCTH pode ser indicado como tratamento para a forma neuronopática da MPS II, único tratamento disponível capaz de proporcionar benefícios^{9,31}.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Para a TRE com idursulfase alfa

Serão excluídos os pacientes que apresentarem algum dos seguintes critérios:

- Regressão neurológica, ou seja, perda dos marcos do desenvolvimento neuropsicomotor ou perda de funções neurológicas já adquiridas, confirmada por avaliação formal com neurologista;

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

- Idade maior que 18 anos e que, após serem informados sobre os potenciais riscos e benefícios associados ao tratamento com idursulfase alfa, recusarem o tratamento;

Para o TCTH

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

7. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O atendimento dos pacientes com MPS II envolve equipe multidisciplinar^{9,14,30} e tratamento específico com idursulfase alfa^{9,30,31} e/ou TCTH⁹.

Por se tratar de uma doença crônica, progressiva e multissistêmica, frequentemente, requer cuidados por equipe multiprofissional, com fonoaudiólogos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, equipe de enfermagem e diferentes especialidades médicas^{9,10,19,30,31}.

12

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

É crucial que um profissional médico acompanhe continuamente o paciente, monitorando a evolução da doença, fornecendo orientação à família, encaminhando a especialistas quando necessário e coordenando o atendimento geral do indivíduo.

Sempre que disponível, o paciente deve ser acompanhado em CR, pois esses serviços possuem uma equipe multidisciplinar integrada de especialistas³¹ que assegura o cuidado integral aos pacientes com MPS II, desde o diagnóstico, tratamento e seguimento.

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

7.1. Tratamentos das manifestações clínicas

As principais manifestações clínicas da MPS II e suas opções de tratamento de suporte/sintomáticos podem ser encontradas no Quadro 1.

É importante frisar que nem todos os pacientes apresentarão todas as manifestações citadas, as quais costumam ser mais frequentes e mais graves nos pacientes com a forma grave da doença. Da mesma forma, nem todas as alternativas terapêuticas serão adequadas a todos os pacientes com MPS II.

Quadro 1. Principais manifestações clínicas da MPS II e alternativas terapêuticas de suporte e sintomáticas.

Órgão/sistema	Manifestação clínica	Avaliação/tratamento
Sistema nervoso central	Atraso de desenvolvimento neuropsicomotor.	Psicopedagogia, fonoaudiologia, fisioterapia, psicomotricidade.
	Hidrocefalia / Hipertensão intracraniana	Derivação ventriculo-peritoneal, Ressonância magnética de crânio, raquimanometria.
	Crises convulsivas, alterações ciclo sono-vigília, distúrbio do comportamento.	Medicamentoso, psicológico
Sistema Nervoso Periférico	Compressão medular.	Ressonância magnética de coluna. Estudos neurofisiológicos. Cirúrgico, fisioterapia.
	Síndrome do Túnel do Carpo.	Cirúrgico
Olhos	Acuidade visual diminuída. Atrofia do Nervo Óptico.	Avaliação oftalmológica.

13

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Órgão/sistema	Manifestação clínica	Avaliação/tratamento
	Glaucoma. Retinose pigmentar.	
Vias aéreas	Síndrome da apneia obstrutiva do sono.	Amigdalectomia, adenoidectomia, oxigenoterapia. Avaliação pneumológica.
	Infecções de repetição, hipersecreção	Medicamentoso
	Doença pulmonar restritiva	Fisioterapia
Tecido conjuntivo	Hérnias.	Cirúrgico.
Articulações	Dor, contraturas.	Fisioterapia, terapia ocupacional. Medicamentoso.
Ossos	Giba toracolombar, genu valgo.	Coletes, cirúrgico.
Orelhas	Hipoacusia.	Próteses (em casos específicos).
	Otitis de repetição	Medicamentoso, cirúrgico.
Gastrointestinal	Diarreia.	Orientação nutricional.
	Ganho inadequado ou excessivo de peso	Orientação nutricional.
	Distúrbio da deglutição.	Medicamentoso, fonoaudiologia. Cirurgia (gastrostomia).
Bucomaxilo	Má oclusão, dentição anômala.	Cirúrgico. Aparelho ortodôntico.
Cardiovascular	Valvulopatias, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca.	Avaliação cardiológica. Medicamentoso, cirúrgico.

7.1.4. Tratamento das manifestações neurológicas

Dependendo da gravidade da doença, as manifestações neurológicas dos pacientes com MPS II podem incluir atraso na obtenção dos marcos do desenvolvimento, comprometimento cognitivo e convulsões^{9,19}. Os sinais neurológicos mais comuns são as alterações de comportamento e cognição, mais frequentes na forma progressiva precoce^{7,9}.

As crises convulsivas podem ser tratadas com anticonvulsivantes, usualmente indicados para crises tônico-clônicas e, preferencialmente, iniciar com monoterapia e a menor dose efetiva, conforme orientação do PCDT de Epilepsia vigente³².

Pode ocorrer hidrocefalia comunicante, compressão da medula espinhal e síndrome do túnel do carpo, que podem necessitar de intervenção cirúrgica^{9,10,33,34}. A síndrome do túnel do carpo é prevalente e pode ser difícil determinar se a dor é pela compressão do nervo mediano. Sugere-se, assim, estudos de condução a partir de 5 anos de idade^{9,10,34}.

7.1.5. Tratamento das manifestações oftalmológicas

O envolvimento ocular na MPS II consiste, geralmente, em perda da visão, edema do disco óptico, papiledema, atrofia óptica e degeneração pigmentar da retina. A opacidade da córnea é rara, ainda que lesões de córnea discretas possam ser observadas. O glaucoma, raramente presente, deve ser tratado prontamente se detectado^{9,35}.

O reconhecimento e o tratamento precoce do comprometimento oftalmológico são recomendados e os pacientes devem ser submetidos à avaliação oftalmológica anual, incluindo medida da pressão intraocular³⁵. O tratamento das complicações oculares em pacientes com MPS II não difere substancialmente das condutas utilizadas em outros indivíduos, como o uso de lentes corretivas, as quais devem ser prescritas, conforme apropriado^{9,35}.

7.1.6. Tratamento das manifestações respiratórias

Muitas alterações anatômicas da MPS II contribuem para aumentar a morbidade e mortalidade relacionadas ao comprometimento das vias aéreas¹⁹. Um dos objetivos do tratamento clínico é melhorar o controle das infecções recorrentes das vias aéreas¹⁰. Solução salina isotônica nasal ou hipertônica pode ser usada para eliminar crostas e secreções, melhorar a mobilidade dos cílios e reduzir o edema da mucosa³⁶. É comum a ocorrência de infecções respiratórias de vias aéreas superiores crônicas e recorrentes com mais de seis episódios ao ano e os pacientes podem se beneficiar da vacina contra *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*¹⁰. Antibióticos são utilizados para o tratamento de exacerbações respiratórias de origem bacteriana aguda, como otite média ou amigdalite, em cursos de 10 a 14 dias, de acordo com critérios clínicos. O uso de corticoides sistêmicos por breves períodos pode ajudar a reduzir o edema e a facilitar a drenagem de secreções. Além disso, medicamentos para tratamento da asma, se presente, devem ser administrados conforme a condição clínica e orientação do PCDT de Asma vigente³⁷.

O tratamento inicial para apneia obstrutiva do sono inclui suplementação noturna de oxigênio. A amigdalectomia e adenoidectomia podem ser realizadas, mas o benefício pode ser temporário e parcial, devido ao envolvimento progressivo da garganta e da traqueia^{9,10}. O papel da fisioterapia respiratória não foi estudado diretamente na MPS II, mas se sabe que a fisioterapia visa a melhorar a função pulmonar, ventilação e biomecânica respiratória na MPS II.

7.1.7. Tratamento das manifestações musculoesqueléticas e ortopédicas

As complicações ortopédicas são comuns em pacientes com MPS II, tais como: baixa estatura, deformidades da coluna, mãos em garra, rigidez e contraturas articulares, que podem causar incapacidade significativa³⁸. As "disostoses múltiplas" são achados radiográficos encontrados em todos os tipos de MPS e se manifestam como um espessamento generalizado da maioria dos ossos longos, particularmente costelas, com centros de ossificação epifisária irregulares em muitas áreas⁹.

A fisioterapia motora dinâmica pode trazer benefícios aos pacientes e seu objetivo principal é a prevenção de deformidades osteoarticulares e incentivo de mudanças de decúbito, visando a facilitar as atividades de vida diária, melhorar a mobilidade do paciente e sua independência, além de fornecer orientação familiar para promover uma melhor qualidade de vida³⁹. No entanto, inexitem estudos que avaliem o papel da fisioterapia motora, especificamente, na MPS II. Programas específicos voltados para a necessidade de cada indivíduo devem ser desenvolvidos. Sugere-se envolver mobilização, treinamento de força e resistência, aprimoramento das habilidades motoras finas para as mãos e treinamento de marcha para articulações dos membros inferiores^{31,38}.

É importante que o paciente possa realizar o treino sozinho, uma vez que sessões de treinamento regulares e curtas de 10 minutos/dia, por exemplo, podem ser mais eficazes do que uma sessão semanal com um fisioterapeuta³⁹. Além disso, é importante documentar o progresso do paciente, realizando avaliações basais e periódicas. Antes do início da fisioterapia, recomenda-se avaliar se as manifestações musculoesqueléticas presentes não são de origem neurológica. Deve-se evitar a hiperextensão da cabeça devido ao comprometimento atlanto-axial³⁸. A instabilidade desta articulação pode ser avaliada por radiografias de flexão-extensão do pescoço.

7.1.8. Tratamento da dor

Pacientes com MPS II frequentemente apresentam dor, especialmente devido a contraturas articulares e alterações do sistema nervoso periférico³⁸. A

aplicação de escalas de dor pode auxiliar na avaliação e na instituição de tratamento apropriado³⁹. Intervenções medicamentosas e não medicamentosas podem ser utilizadas, de acordo com a intensidade da dor^{9,38,39}, conforme PCDT da Dor crônica vigente⁴⁰.

7.1.9. Tratamento das manifestações audiológicas

A perda de audição ocorre na quase totalidade dos pacientes e pode contribuir para problemas comportamentais e dificuldades de aprendizado, podendo causar dificuldades sociais semelhantes ao observado em distúrbios do espectro autista^{19,41}. Por isso, o uso de aparelhos auditivos é um aspecto importante do controle da doença⁴¹.

Também é comum a ocorrência de otite média crônica, podendo ocorrer perda auditiva condutiva. Deste modo, avaliações otológicas e audiológicas devem ser realizadas pelo menos a cada 6 a 12 meses e, no caso de otites, estas devem ser tratadas, conforme necessário^{30,41}.

7.1.10. Tratamento das manifestações digestivas

O acúmulo de GAG leva ao aumento do fígado e baço em pacientes com MPS II. Sendo assim, distensão abdominal, hérnias umbilicais e hérnias inguinais são comumente observadas nesses pacientes, necessitando avaliação e tratamento específicos^{9,19}. Entretanto, disfunção específica hepática e esplênica não costumam ocorrer¹⁹. Diarreia crônica é frequente nas formas graves da doença e pode necessitar intervenção e orientação nutricional^{9,19}.

A disfagia orofaríngea é bastante prevalente em pacientes com MPS II, mesmo naqueles sem comprometimento neurológico⁴². Essa alteração pode afetar as funções respiratória e nutricional, devendo ser monitoradas^{42,43}.

7.1.11. Tratamento das manifestações bucomaxilares

O cuidado oral padrão deve ser realizado sempre que necessário e é recomendada avaliação a cada seis meses⁴⁴. Devido à abertura limitada do maxilar, procedimentos odontológicos de rotina podem ser difíceis de serem realizados e, alguns, exigirão anestesia geral, representando riscos particulares em pacientes com MPS II^{30,44}.

Há relatos de erupção dentária atrasada, particularmente com os primeiros molares permanentes⁴⁴. Além disso, recomenda-se acompanhamento fonoterápico, uma vez que os pacientes apresentam comprometimento da deglutição, da mastigação e muitos apresentam respiração oral⁴³.

Assim, a terapia fonoaudiológica em motricidade orofacial para pacientes com MPS pode aumentar o tônus muscular, mudar padrões funcionais e prevenir desvios no desenvolvimento craniofacial, além de auxiliar na correta orientação dos familiares na presença de dificuldades⁴³.

7.1.12. Tratamento das manifestações cardíacas

As complicações cardiovasculares estão presentes na maioria dos pacientes e se manifestam em idade precoce^{9,45}. As modificações típicas incluem doença valvar afetando as válvulas mitral, aórtica, tricúspide e pulmonar em frequência decrescente, respectivamente, hipertrofia ventricular, hipertensão arterial, arritmias (taquicardia, bradicardia, bloqueio atrioventricular)^{30,45}. O envolvimento cardíaco deve ser avaliado no diagnóstico e ser monitorado após, com ecocardiografia, eletrocardiograma e Holter regularmente, se indicado³⁰.

O cuidado do envolvimento cardíaco é essencialmente de suporte, envolvendo identificação e tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, desenvolvida como resultado da miocardiopatia, geralmente hipertrófica, ou, mais raramente, devido à disfunção valvar grave¹⁰. Nesse caso, o paciente deve ser tratado com beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou diuréticos, conforme avaliação clínica e tratamento preconizado para a população geral. Em casos extremos, os pacientes podem ser submetidos à valvoplastia com balão ou reparação/substituição valvar cirúrgica, embora tais procedimentos sejam raros¹⁰. A hipertensão é, geralmente, sub-diagnosticada em pacientes com MPS II e deve ser tratada com medicamentos utilizados para tal condição. As arritmias devem ser tratadas com ablação, medicamentos antiarrítmicos, anticoagulantes e, se necessário, com desfibrilador cardioversor implantável¹⁰. A profilaxia para endocardite bacteriana é indicada apenas para pacientes com história de endocardite ou prótese valvar⁴⁶.

7.1.13. Outros aspectos do acompanhamento clínico

Como se trata de uma doença crônica, multissistêmica e progressiva, os pacientes com MPS II e suas famílias requerem, geralmente, apoio psicológico e social considerável a partir do diagnóstico¹⁰. As associações de pacientes fornecem apoio psicossocial muito importante e a possibilidade de estabelecer vínculos com outros indivíduos afetados, proporcionando troca de experiências e melhor enfrentamento das dificuldades encontradas.

Deve ser oferecido aconselhamento genético a todas as famílias e aos pacientes, visando fornecer informações sobre heterozigotas, diagnóstico pré-natal e chance de recorrência. A chance de um novo filho do sexo masculino do mesmo casal apresentar MPS II é de 50%, se a mãe for heterozigota⁹. É importante que uma equipe multidisciplinar acompanhe o paciente, com nutricionistas, fonoaudiólogos, psicólogos, fisioterapeutas e dentistas^{10,30,31}.

7.2. Tratamento cirúrgico

Muitos pacientes apresentam infecções respiratórias recorrentes e obstruções de vias aéreas, sendo que a indicação de adenoidectomia e amigdalectomia pode ser apropriada¹⁰. Entretanto, o bloqueio das vias aéreas nas mucopolissacaridoses é multifatorial e os resultados de adenotonsilectomia variam. Na maioria dos casos, a melhora a médio prazo na qualidade respiratória é percebida. A cirurgia das vias aéreas pode ser complicada pela macroglossia, abertura limitada da boca e instabilidade da coluna cervical. Além disso, existe o risco de compressão medular aguda após a hiperextensão do pescoço³³.

Uma alternativa de realização de adenoidectomia quando o acesso pela abertura oral está comprometido é a cirurgia endoscópica por via nasal⁴⁷. No entanto, à medida que a doença progride, a traqueostomia pode ser necessária¹⁰. Há evidência que adenoamigdalectomia é efetiva em crianças com MPS II diagnosticadas com apneia obstrutiva do sono leve a moderada, conforme revisão sistemática da Cochrane⁴⁸. A traqueostomia deve ser evitada, sempre que possível, por dificuldades na técnica cirúrgica, endurecimento da traqueia, alterações anatômicas significativas, como pescoço curto, além da alta taxa de complicações pós-operatórias, como traqueíte, pneumonia recorrente e bloqueio da traqueostomia por secreções espessas⁴⁹. A broncoscopia pode ser realizada para uma avaliação mais detalhada das vias aéreas³⁰. A deglutição, já prejudicada pela anatomia e pelo comprometimento neurológico, tende a piorar, aumentando o risco de aspiração⁵⁰. Os desafios da gestão de uma traqueostomia nesses

pacientes, associados à dificuldade de aceitação pelo paciente e pela família, também devem ser considerados na tomada de decisão.

Em pacientes com perda auditiva secundária à otite crônica secretora, pode ser discutida a possibilidade de miringotomia e colocação de tubos de ventilação ou o uso de aparelhos auditivos^{10,31}. Ambos são efetivos, mas os aparelhos auditivos são preferidos nas crianças com comorbidades significativas¹⁰.

Complicações neurológicas, como hidrocefalia comunicante e compressão medular, podem surgir ao longo da evolução da doença⁹. Os sinais clássicos de hipertensão intracraniana geralmente estão ausentes, evoluem de forma insidiosa e os sintomas são difíceis de distinguir de danos primários ao cérebro¹⁰. Alterações comportamentais, como agitação ou hipoatividade, podem ser sinais de hipertensão intracraniana⁵¹. Pode ser difícil a diferenciação entre hidrocefalia e atrofia cerebral e, sendo assim, a combinação de estudos de imagem e raquimanometria para medida de pressão líquórica pode fornecer um diagnóstico mais confiável⁵¹.

Em pacientes com hidrocefalia comunicante ou evidência de aumento ventricular progressivo, a derivação ventriculoperitoneal pode ser eficaz em reduzir a pressão intracraniana^{33,51}. Embora pouco se saiba sobre como modificar a progressão da doença, há relatos de melhora motora, de sintomas como dor de cabeça ou do comportamento do sono, após a colocação da derivação³³. Devido ao mecanismo particular da hipertensão intracraniana nas mucopolissacaridoses, recomenda-se utilizar válvulas de alta pressão, no intuito de evitar síndrome de hiperdrenagem⁵¹.

Uma característica comum da MPS II é a compressão progressiva da medula espinhal, que resulta em mielopatia cervical e pode levar a atividade reduzida, dificuldade para sentar, paresias e espasticidades, dor ou perda de sensibilidade na parte superior e inferior do corpo, bem como disfunção vesical e intestinal^{10,33}. O dano medular pode ser irreversível se não tratado. Recomenda-se, então, considerar a descompressão cirúrgica quando ocorrem os sintomas e o diagnóstico é confirmado^{10,33}.

Em pacientes com síndrome do túnel do carpo, a descompressão cirúrgica do nervo mediano é indicada^{9,34}. Nos pacientes com MPS II, a articulação do quadril pode apresentar o acetábulo muito raso, ocorrendo o achatamento da cabeça do fêmur, levando à osteoartrite e à redução da mobilidade. Assim, os pacientes podem necessitar de artroplastia do quadril com colocação de prótese³⁰. Como se trata de um procedimento de grande porte, os riscos, benefícios e a expectativa de vida do paciente devem ser considerados. As hérnias inguinais e umbilicais são comuns entre os pacientes com MPS II e, em muitos deles, a história de reparo de uma hérnia pode anteceder o diagnóstico da doença^{9,30}.

O risco anestésico em muitos desses pacientes é elevado por características próprias da doença, como pescoço curto e obstrução das vias aéreas superiores. Sempre que possível, as cirurgias devem ser realizadas em CR com experiência no cuidado de pacientes com MPS, sendo fundamental a presença de anestesista com habilidade em intubação difícil para a realização dos procedimentos, pois a necessidade de acompanhar a intubação com fibroscópio é frequente. As máscaras laringeas podem ser usadas para a viabilização das vias aéreas por períodos curtos ou para facilitar a intubação de fibra óptica⁵². A extubação também apresenta risco importante, como edema pulmonar pós-operatório e edema das vias aéreas superiores. Além disso, alguns pacientes podem não conseguir manter a via aérea após a extubação, resultando na necessidade de reintubação urgente ou traqueostomia^{10,52}. Como a extubação precoce pode reduzir esse risco⁵², a anestesia local ou regional deve ser considerada, sempre que possível¹⁰.

7.3. Tratamento com TCTH

Para elegibilidade ao TCTH, o paciente deve ter diagnóstico de MPS II e observar normas técnicas do Sistema Nacional de Transplantes. A utilização das fontes de células-tronco hematopoéticas, de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical, deve considerar os riscos para o doador e os riscos e benefícios para o receptor^{1,5,27,33}.

O TCTH alogênico mieloablativo, aparentado (preferencialmente com doadores homozigotos normais, ou seja, não portadores de variantes patogênicas no gene IDUA) e o não aparentado, parecem ter risco de morbimortalidade progressivamente menor com o passar dos anos e alguns efeitos positivos na MPS II.

A indicação de transplante envolvendo doadores heterozigotos portadores de mutações patogênicas no gene IDUA deve ser avaliada caso-a-caso.

O TCTH pode ser indicado como tratamento para a forma neuronopática da MPS II, uma vez que ele é o único tratamento atualmente disponível, potencialmente capaz de proporcionar benefícios em termos neurológicos, quando critérios rígidos de seleção são respeitados. Assim, o TCTH alogênico pode ser indicado em idade precoce, preferencialmente, até 3 anos de idade^{9,30}.

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

21

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

mieloablativo halogênico aparentado ou não aparentado de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical deverão ter sua evolução registrada no REREME a cada três meses até completar pelo menos um ano da realização do transplante.

7.4. Tratamento medicamentoso

A idursulfase alfa é uma forma recombinante da IDS produzida por técnicas de engenharia genética utilizando a linhagem celular derivada de fibrossarcoma (HT-1080) que produz uma proteína glicosilada análoga à IDS humana nativa²⁶. Segundo avaliações, a TRE pode reduzir a hepatoesplenomegalia e a excreção de GAG urinários e melhorar a capacidade funcional^{26,53}.

Segundo revisão sistemática com meta-análise⁵⁴, há efeitos positivos na distância percorrida no Teste da Caminhada de 6 minutos (TC6M) e na capacidade vital forçada (CVF), embora ambos sejam considerados clinicamente não significativos. A maioria dos estudos não incluiu pacientes com regressão neurológica, que é o fenótipo grave e, ainda, a idade ótima para o início da TRE é desconhecida. Sugere-se que o início precoce, nos primeiros meses de vida, tenha benefício adicional⁵⁴.

7.4.1. Medicamento

- Idursulfase alfa: 2 mg/mL solução injetável.

7.4.2. Esquema de administração

A dose de idursulfase alfa é de 0,5 mg/kg de peso corporal administrado uma vez por semana por infusão intravenosa (IV). A solução deve ser diluída em 100 mL de cloreto de sódio a 0,9% e administrada durante 1 a 3 horas.

Deve ser feita em ambiente hospitalar ou ambulatorial, sob vigilância de um médico ou outro profissional de saúde em ambiente dotado de infraestrutura necessária ao manejo clínico relacionado às intercorrências. Infusões domiciliares podem ser consideradas após 6 meses de tratamento, caso não tenham ocorrido intercorrências.

Recomenda-se o uso de um dispositivo de infusão com um filtro de 0,2 μm ⁵⁵. A taxa de infusão inicial deve ser 8 mL/hora nos primeiros 15 minutos e, se bem tolerado, pode ser aumentada em 8 mL/hora a cada 15 minutos, até uma taxa máxima de 100 mL/h. Se a taxa for reduzida, o tempo de infusão não deve exceder 8 horas, uma vez que o medicamento não possui conservantes⁵⁶. A administração de medicamentos antitérmicos e anti-histamínicos antes das infusões não deve ser considerada como recomendação padrão, sendo utilizada somente para prevenção de recorrência de reações à infusão⁵⁷.

O uso de idursulfase alfa administrada por infusão IV na dose de 0,5 mg/kg quinzenalmente é relatada em alguns centros e é considerada prescrição *off label*, não aprovada no registro do medicamento⁵⁷. O estudo de Muenzer et al. (2006)²⁶ considerou os desfechos em pacientes utilizando a dose de 0,5 mg/kg semanalmente, a dose de 0,5 mg/kg quinzenalmente e placebo e identificou uma taxa de melhora estatisticamente significativa no TC6M quando comparou pacientes que utilizaram a dose semanal e o placebo ($44,3 \pm 12,3$ metros versus $7,3 \pm 9,5$ metros; $P=0,0131$). Já com a dose quinzenal, apesar de pequena melhora, não houve significância estatística ($30,3 \pm 10,3$ metros versus $7,3 \pm 9,5$ metros; $P=0,0732$). Ainda, os resultados referentes à CVF absoluta foram estatisticamente superiores no tratamento com idursulfase semanal quando comparado ao grupo placebo ($0,22 \pm 0,05$ litros versus $0,06 \pm 0,03$ litros; $P=0,0011$); e entre o grupo da idursulfase quinzenal e o grupo placebo ($0,07 \pm 0,03$ litros versus $0,06 \pm 0,03$ litros; $P=0,0176$). No entanto, quando comparado a intervenção da idursulfase com o placebo, houve melhora no escore composto pela distância percorrida no TC6M e a previsão da porcentagem da CVF, tanto na intervenção com idursulfase semanal (escore diferença do tratamento = $18,96 \pm 6,47$; $P=0,0049$) quanto quinzenal (escore diferença do tratamento = $12,86 \pm 6,17$; $P=0,0416$)²⁶. Não há estudos comparando de forma direta o uso semanal e quinzenal da enzima. Sendo assim, a mudança de dose e esquema posológico não está preconizado neste PCDT, visto que não foram identificadas evidências sobre eficácia, efetividade ou segurança de esquemas posológicos de administração quinzenal⁵⁷.

7.4.3. Eventos adversos

Os eventos adversos relatados, na maioria dos casos, são leves e facilmente tratáveis, apesar de frequentes, tanto relacionado à infusão quanto ao tratamento em si. Os eventos adversos graves com risco de vida, que ocorreram durante a TRE, estavam dentro do esperado para a história natural da MPS II e não foram relacionados ao medicamento^{20,26,58-60}.

Os eventos adversos relacionados à infusão são frequentes, mas podem ser atenuados com medicamentos, conforme o caso. Os eventos mais comuns foram

cefaleia, febre, reações cutâneas, como urticária e eritema⁵⁷⁻⁶⁰, vômitos⁶⁰, dispneia, dor abdominal e síncope vasovagal⁵⁹.

Em relação ao desenvolvimento de anticorpos IgG antiidursulfase alfa, sabe-se que ocorrem em 50% a 60% dos pacientes^{26,55,60-63} e em 67,9% dos pacientes pediátricos incidem em pelo menos uma ocasião⁶¹. Apesar da alta prevalência de anticorpos entre os pacientes tratados, a sua presença não parece reduzir o efeito do tratamento de forma clinicamente significativa^{55,64}. Quando houver reação mediada por IgE à infusão, deve ser discutida a possibilidade do uso de protocolos que promovam a tolerabilidade⁶³.

7.4.4. Critérios de interrupção

O tempo de tratamento não é pré-determinado, mas devido às características da doença e à ausência de tratamento específico alternativo, deve ser mantido por toda a vida do paciente. Para fins deste PCDT, recomenda-se que a TRE seja interrompida nas seguintes situações³¹:

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

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

a) redução da excreção urinária de GAG, em pelo menos 50%;

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

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

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

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

menos 50% do número de infusões, consultas ou de avaliações previstas em um ano.

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

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

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

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

7.5. Tratamento em populações específicas

A idursulfase alfa é considerada um medicamento classe C para uso na gestação e aleitamento. Foi excretada no leite de ratas lactantes em uma concentração 4 a 5 vezes maior do que no plasma, mas não se sabe se é excretada no leite humano⁶⁵. Ainda, como a doença é recessiva e ligada ao X, as mulheres são, geralmente, assintomáticas e não há relatos na literatura de pacientes femininas tratadas com idursulfase alfa, até o momento. Sendo assim, o uso da TRE com idursulfase alfa em mulheres grávidas ou que estejam amamentando não é recomendado⁶⁵.

Não foram encontradas evidências na literatura sobre o efeito na espermatogênese em pacientes tratados com idursulfase alfa. Contudo, o uso do medicamento não apresentou efeito na fertilidade nem na reprodutibilidade de ratos do sexo masculino⁶⁵.

8. MONITORAMENTO

Os pacientes devem ser monitorizados para a resposta terapêutica e os eventos adversos. O médico deve realizar anamnese completa em cada visita e coletar dados de altura, em pé ou decúbito dorsal ou por segmento, em caso de restrições nos membros inferiores, peso e perímetro cefálico, de preferência usando o mesmo instrumento devidamente calibrado. O exame físico deve ser completo e incluir sinais vitais (temperatura, frequência cardíaca, frequência respiratória e pressão arterial), bem como medidas para quantificação do tamanho do fígado por hepatimetria e do baço. A avaliação do desenvolvimento sexual deve ser realizada em adolescentes, de acordo com os critérios de Tanner^{10,31}.

Nas visitas, dados sobre todas as avaliações realizadas desde o último agendamento devem ser obtidos e os testes necessários devem ser solicitados, incluindo avaliação por especialistas em neurologia, otorrinolaringologia, oftalmologia, cardiologia e pneumologia; um estudo do sono; e avaliação de volumes viscerais com RNM, TC ou, quando o paciente não for capaz de passar por esses exames, com ecografia^{10,31}.

Para fins de diagnóstico e acompanhamento, radiografias do crânio de perfil, de coluna vertebral de perfil, incluindo região cervical, tórax pósterio-anterior, coxofemoral pósterio-anterior e ambas as mãos devem ser realizadas^{10,31}. Exposição excessiva à radiação deve ser evitada. As avaliações de rotina devem ser realizadas anualmente pelo pediatra ou clínico, além de ginecologista para adolescentes e mulheres adultas, com vacinas seguindo o calendário vacinal brasileiro, orientação dietética, exames e informações preventivas.

O médico assistente sempre deve solicitar informações sobre ou avaliar, periodicamente, outros membros afetados da família, além de avaliar se a família tem uma boa compreensão da doença e riscos reprodutivos, fornecendo ou encaminhando para orientação e aconselhamento genéticos adicionais, quando aplicável.

Pacientes com MPS também devem ser monitorados por outros profissionais como dentistas, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionais, nutricionistas e psicólogos^{10,30,31}. É papel do médico dar a estes profissionais informações pertinentes, discutir os riscos e benefícios das intervenções e incentivar a família a seguir corretamente as terapias. O médico também é responsável, juntamente com o assistente social, por identificar as dificuldades encontradas pelas famílias e deve procurar ajudá-los, orientando-os nas avaliações e tratamento, atividades de vida diária, atividades escolares e inserção social do paciente e sua família. O Apêndice 2 apresenta as avaliações consideradas mínimas para o acompanhamento de pacientes com MPS II. São definidos períodos mínimos apenas para aquelas avaliações que têm por objetivo

detectar a eficácia e segurança da TRE; para as demais, a periodicidade de avaliações fica a critério do médico assistente.

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

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste PCDT, a duração e o monitoramento dos tratamentos clínico e de reabilitação necessários, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso do medicamento.

O tratamento da MPS II deve ser feito por equipe em serviços especializados ou de referência em doenças raras, para fins de diagnóstico e de acompanhamento dos pacientes e de suas famílias. Como o controle da doença exige experiência e familiaridade com manifestações clínicas associadas, convém que o médico responsável tenha experiência e seja treinado nessa atividade. Cabe destacar que, sempre que possível, o atendimento da pessoa com MPS II deve ocorrer por equipe multiprofissional, possibilitando o desenvolvimento de Projeto Terapêutico Singular (PTS) e a adoção de terapias de apoio conforme sua necessidade funcional e as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde (SUS).

Para a administração dos medicamentos é essencial o atendimento centralizado, para maior racionalidade do uso e avaliação da efetividade. A infusão deve ser feita em ambiente hospitalar ou ambulatorial sob vigilância de um médico ou outro profissional da saúde, devido ao risco de reações durante a infusão. Infusões domiciliares podem ser consideradas após 6 meses de tratamento sem intercorrências.

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

Os Estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação dos medicamentos e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normas vigentes.

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

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

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

Em 2014, o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e aprovou as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com doenças raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) por meio da Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014 (consolidada no Anexo XXXVIII da Portaria de Consolidação GM/MS nº 2/2017 e na Seção XIV do Capítulo II do Título III da Portaria de Consolidação GM/MS nº 6/2017), relativas à Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras.

A política tem abrangência transversal na Rede de Atenção à Saúde (RAS) e como objetivo reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno, redução de incapacidade e cuidados paliativos. A linha de cuidado da atenção aos usuários com demanda para a realização das ações na Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras é estruturada pela Atenção Básica e Atenção Especializada, em conformidade com a Rede de Atenção à Saúde (RAS) e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS. A Atenção Básica é responsável pela coordenação do cuidado e por realizar a atenção contínua da população que está sob sua responsabilidade adstrita, além de ser a porta de entrada prioritária do usuário na RAS. Já a Atenção Especializada é responsável pelo conjunto de pontos de atenção com diferentes densidades tecnológicas para a realização de ações e serviços de urgência, ambulatorial especializado e hospitalar, apoiando e complementando os serviços da atenção básica.

28

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Os hospitais universitários, federais e estaduais, em torno de 50 em todo o Brasil e as associações beneficentes e voluntárias são o lócus da atenção à saúde dos pacientes com doenças raras. Porém, para reforçar o atendimento clínico e laboratorial, o Ministério da Saúde incentiva a criação de serviços da Atenção Especializada, assim classificados:

- Serviço de atenção especializada em doenças raras: presta serviço de saúde para uma ou mais doenças raras; e
- Serviço de referência em doenças raras: presta serviço de saúde para pacientes com doenças raras pertencentes a, no mínimo, dois eixos assistenciais (doenças raras de origem genética e de origem não genética).

No que diz respeito ao financiamento desses serviços, para além do ressarcimento pelos diversos atendimentos diagnósticos e terapêuticos clínicos e cirúrgicos e a assistência farmacêutica, o Ministério da Saúde instituiu incentivo financeiro de custeio mensal para os serviços de atenção especializada em doenças raras.

Assim, o atendimento de pacientes com doenças raras é feito prioritariamente na Atenção Primária, principal porta de entrada para o SUS e, se houver necessidade, o paciente será encaminhado para atendimento especializado em unidade de média ou alta complexidade, e a linha de cuidados de pacientes com Doenças Raras é estruturada pela Atenção Básica e Atenção Especializada, em conformidade com a Rede de Atenção à Saúde e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde.

Considerando que cerca de 80% das doenças raras são de origem genética, o aconselhamento genético (AG) é fundamental na atenção às famílias e pacientes com essas doenças. O aconselhamento genético é um processo de comunicação que lida com os problemas humanos associados à ocorrência ou ao risco de ocorrência de uma doença genética em uma família. Este processo envolve a participação de pessoas adequadamente capacitadas, com o objetivo de ajudar o indivíduo e a família a compreender os aspectos envolvidos, incluindo o diagnóstico, o curso provável da doença e os cuidados disponíveis.

Pacientes com suspeita de deficiência intelectual devem ser encaminhados, preferencialmente, a um serviço especializado ou de referência em doenças raras para seu adequado diagnóstico.

10. FLUXO DE TRATAMENTO

A Figura 1 apresenta o fluxograma de diagnóstico e tratamento da MPS II.

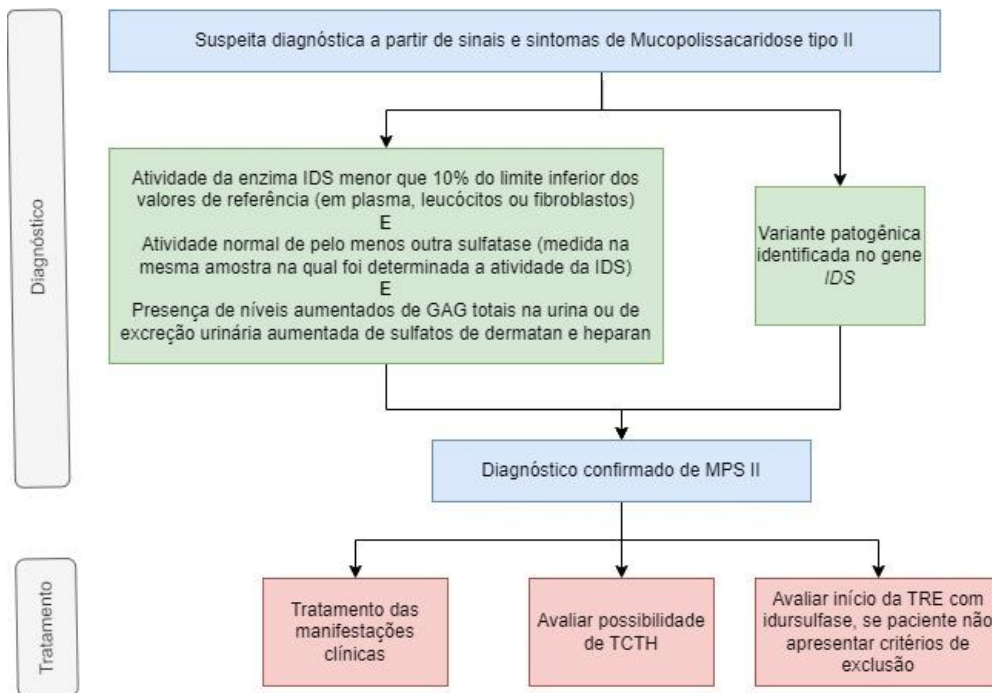


Figura 1. Fluxograma de diagnóstico e tratamento da MPS II.

11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

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

12. REFERÊNCIAS

1. Neufeld EF MJ. The Mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, editor. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. New York; Montreal: McGraw-Hill; 2010.
2. D'Avanzo F, Rigon L, Zanetti A, Tomanin R. Mucopolysaccharidosis Type II: One Hundred Years of Research, Diagnosis, and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 13;21(4):1258.
3. de Camargo Pinto LL, Maluf SW, Leistner-Segal S, Zimmer da Silva C, Brusius-Facchin A, Burin MG, et al. Are MPS II heterozygotes actually asymptomatic? A study based on clinical and biochemical data, X-inactivation analysis and imaging evaluations. *Am J Med Genet A*. 2011;155A: 50–57.
4. Schwartz IVD, Pinto LLC, Breda G, Lima L, Ribeiro MG, Mota JG, et al. Clinical and biochemical studies in mucopolysaccharidosis type II carriers. *J Inher Metab Dis*. 2009;32: 732–738.
5. Schwartz IVD, Ribeiro MG, Mota JG, Toralles MBP, Correia P, Horovitz D, et al. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. *Acta Paediatr*. 2007;96: 63–70.
6. Tuschl K, Gal A, Paschke E, Kircher S, Bodamer OA (2005) Mucopolysaccharidosis type II in females: case report and review of literature. *Pediatr Neurol* 32:270–272.
7. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr*, 2008;167(3):267–277.
8. Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Muñoz V, et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics*. 2008;121: e377–86.
9. Scarpa M. Mucopolysaccharidosis Type II. 2007 Nov 6 [Updated 2018 Oct 4]. In: Adam MP, Mirzazadeh GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.
10. Scarpa M, Almássy Z, Beck M, Bodamer O, Bruce IA, De Meirleir L, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6: 72.

11. Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Am J Med Genet A*. 2003;123A: 310–313.
12. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inher Metab Dis*. 2005;28: 1011–1017.
13. Josahkian JA, Trapp FB, Burin MG, Michelin-Tirelli K, Magalhães APPS, Sebastião FM, Bender F, Mari JF, Brusius-Facchin AC, Leistner-Segal S, Málaga DR, Giugliani R. Updated birth prevalence and relative frequency of mucopolysaccharidoses across Brazilian regions. *Genet Mol Biol*. 2021 Jan 27;44(1):e20200138.
14. Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Clarke J, Martin R, Muenzer J, et al. Initial report from the Hunter Outcome Survey. *Genet Med*. 2008;10: 508–516.
15. Giugliani R, Federhen A, Michelin-Tirelli K, Riegel M, Burin M. Relative frequency and estimated minimal frequency of Lysosomal Storage Diseases in Brazil: Report from a Reference Laboratory. *Genet Mol Biol*. 2017;40: 31–39.
16. Schwartz IV, Souza CFM de, Giugliani R. Treatment of inborn errors of metabolism. *J Pediatr*. 2008;84: S8–19.
17. Motas S, Haurigot V, Garcia M, Marcó S, Ribera A, Roca C, et al. CNS-directed gene therapy for the treatment of neurologic and somatic mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *JCI Insight*. 2016;1: e866g6.
18. Muenzer J, Hendriksz CJ, Fan Z, Vijayaraghavan S, Perry V, Santra S, et al. A phase I/II study of intrathecal idursulfase-IT in children with severe mucopolysaccharidosis II. *Genet Med*. 2016;18: 73–81.
19. Mohamed S, He QQ, Singh AA, Ferro V. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): Clinical and biochemical aspects of the disease and approaches to its diagnosis and treatment. *Adv Carbohydr Chem Biochem*. 2020;77:71-117.
20. Muenzer J, Burton BK, Harmatz P, Gutiérrez-Solana LG, Ruiz-Garcia M, Jones SA, Guffon N, Inbar-Feigenberg M, Bratkovic D, Hale M, Wu Y, Yee KS, Whiteman DAH, Alexanderian D; SHP609-302 study group. Long-term open-label extension study of the safety and efficacy of intrathecal idursulfase-IT in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis II. *Mol Genet Metab*. 2022 Sep-Oct;137(1-2):92-103.

21. Cobos PN, Steglich C, Santer R, Lukacs Z, Gal A. Dried blood spots allow targeted screening to diagnose mucopolysaccharidosis and mucolipidosis. *JIMD Rep.* 2015;15: 123–132. 26.
22. Rezende MM, Müller KB, Pereira VG, D'Almeida V. Brazilian reference values for MPS II screening in 12 dried blood spots--a fluorimetric assay. *ClinBiochem.* 2014;47: 1297–1299.
23. de Jong JG, Hasselman JJ, van Landeghem AA, Vader HL, Wevers RA. The spot test is not a reliable screening procedure for mucopolysaccharidoses. *Clin Chem.* 1991;37: 572–575.
24. Auray-Blais C, Lavoie P, Tomatsu S, Valayannopoulos V, Mitchell JJ, Raiman J, et al. UPLC-MS/MS detection of disaccharides derived from glycosaminoglycans as biomarkers of mucopolysaccharidoses. *Anal ChimActa.* 2016;936: 139–148.
25. PLC-MS/MS detection of disaccharides derived from glycosaminoglycans as biomarkers of mucopolysaccharidoses. *Anal ChimActa.* 2016;936: 139–148.
26. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med.* 2006;8: 465–473.
27. Froissart R, Da Silva IM, Maire I. Mucopolysaccharidosis type II: an update on mutation spectrum. *ActaPaediatr.* 2007;96: 71–77.
28. Kato T, Kato Z, Kuratsubo I, Tanaka N, Ishigami T, Kajihara JI, Sukegawa-Hayasaka K, Orii K, Isogai K, Fukao T, Shimosawa N, Orii T, Kondo N, Suzuki Y. Mutational and structural analysis of Japanese patients with mucopolysaccharidosis type II. *J Hum Genet.* 2005;50(8):395-402.
29. Brusius-Facchin AC, Schwartz IVD, Zimmer C, Ribeiro MG, Acosta AX, Horovitz D, et al. Mucopolysaccharidosis type II: identification of 30 novel mutations among Latin American patients. *Mol Genet Metab.* 2014;111: 133–138.
30. Muenzer J, Beck M, Eng CM, Escolar ML, Giugliani R, Guffon NH, Harmatz P, Kamin W, Kampmann C, Koseoglu ST, Link B, Martin RA, Molter DW, Muñoz Rojas MV, Ogilvie JW, Parini R, Ramaswami U, Scarpa M, Schwartz IV, Wood RE, Wraith E. Multidisciplinary management of Hunter syndrome. *Pediatrics.* 2009;124:e1228–39.
31. Giugliani R, Villarreal MLS, Valdez CAA, Hawilou AM, Guelbert N, Garzón LNC, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of Hunter Syndrome for clinicians in Latin America. *Genet Mol Biol.* 2014;37: 315–329.

32. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) - EPILEPSIA. Portaria SAS/MS nº 17, de 21 de junho de 2018 [Internet]. 2018 [acesso em 28 nov 2023]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_epilepsia_2019.pdf
33. Ballenger CE, Swift TR, Leshner RT, El Gammal TA, McDonald TF. Myelopathy in mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Ann Neurol*. 1980;7: 382–385.
34. Haddad FS, Jones DH, Vellodi A, Kane N, Pitt MC. Carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses. *J Bone Joint Surg Br*. 1997;79: 576–582.
35. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. Mucopolysaccharidoses and the eye. *Surv Ophthalmol*. 2006;51:1–17.
36. Principi N, Esposito S. Nasal Irrigation: An Imprecisely Defined Medical Procedure. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14. doi:10.3390/ijerph14050516.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) - ASMA. Portaria SAES/SECTICS/MS nº 32, de 20 de dezembro de 2023 [Internet]. 2023 [acesso em 29 dez 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2023/portaria-conjunta-saes-sectics-no-32-pcdt-asma.pdf>
38. Link B, de Camargo Pinto LL, Giugliani R, Wraith JE, Guffon N, Eich E, et al. Orthopedic manifestations in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) enrolled in the Hunter Outcome Survey. *OrthopRev* . 2010;2: e16.
39. Raluy-Callado M, Chen WH, Whiteman DA, Fang J, Wiklund I. The impact of Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II) on health-related quality of life. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:101.
40. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) – DOR CRÔNICA. Portaria SAS/MS nº 1083, de 02 de outubro de 2012 [Internet]. 2012 [acesso em 28 nov 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/dorcronica-1.pdf>
41. Keilmann A, Nakarat T, Bruce IA, Molter D, Malm G; HOS Investigators. Hearing loss in patients with mucopolysaccharidosis II: data from HOS - the Hunter Outcome Survey. *J Inherit Metab Dis*. 2012 Mar;35(2):343-53.

42. Carneiro L, Souza CFM, Giugliani R, Fagundes SC. Oropharyngeal Dysphagia in Mucopolysaccharidoses: Evidence from Videofluoroscopic Swallowing Study. *J inborn errors metab screen* [Internet]. 2022;10:e20220004.
43. Turra GS, Schwartz IV. Evaluation of orofacial motricity in patients with mucopolysaccharidosis: a cross-sectional study. *J Pediatr* 2009;85(3):254-260.
44. Ríos AV, Llorensi M. Manifestaciones bucales de pacientes con mucopolisacaridosis. *Revista de la Asociación Odontológica Argentina*, 109(1), 34-40. Epub 15 de abril de 2021.
45. Kampmann C, Beck M, Morin I, Loehr JP. Prevalence and characterization of cardiac involvement in Hunter syndrome. *J Pediatr*. 2011;159: 327–31.e2.
46. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;116:1736-1754.
47. D'Ascanio L, Manzini M. Safe and rapid approach to the deviated nasal septum in children. *Laryngoscope*. 2009;119: 2000–2003.
48. Venekamp RP, Hearne BJ, Chandrasekharan D, Blackshaw H, Lim J, Schilder AGM. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical management for obstructive sleep-disordered breathing in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015.
49. Jeong H-S, Cho D-Y, Ahn KM, Jin D-K. Complications of tracheotomy in patients with mucopolysaccharidoses type II (Hunter syndrome). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70: 1765–1769.
50. Fraga JC, Souza JCK de, Kruel J. Pediatric tracheostomy. *J Pediatr* .2009;85: 97–103.
51. Dalla Corte A, Corte AD, de Souza CFM, Anés M, Giugliani R. Hydrocephalus and mucopolysaccharidoses: what do we know and what do we not know? *Childs Nerv Syst*. 2017;33: 1073–1080.
52. Clark BM, Sprung J, Weingarten TN, Warner ME. Anesthesia for patients with mucopolysaccharidoses: Comprehensive review of the literature with

- emphasis on airway management. *Bosn J Basic Med Sci.* 2018. Feb 20;18(1):1-7.
53. da Silva EM, Strufaldi MW, Andriolo RB, Silva LA. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 5;2(2):CD008185.
54. Alegra T, Eizerik DP, de Cerqueira CCS, Pereira TV, Dornelles AD, Schwartz IVD. [Efficacy and safety of idursulfase therapy in patients with mucopolysaccharidosis type II with and without comparison to placebo: systematic review and meta-analysis]. *CadSaude Publica.* 2013;29 Suppl 1: S45-58.
55. Pano A, Barbier AJ, Bielefeld B, Whiteman DAH, Amato DA. Immunogenicity of idursulfase and clinical outcomes in very young patients (16 months to 7.5 years) with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Orphanet J RareDis.* 2015;10: 50.
56. Sweetman S. Idursulfase. *Martindale: The Complete Drug Reference.* 2009. p. 2324.
57. Elapraxe: Idursulfase. In: *Bulário Eletrônico ANVISA [Internet].* [cited 27 Aug 2023]. Available: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351779252202068/>
58. Muenzer J, Gucsavas-Calikoglu M, McCandless SE, Schuetz TJ, Kimura A. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Mol Genet Metab.* 2007;90: 329- 337.
59. Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, Ida H, Tanaka T, Cox GF, et al. Japan Elapraxe Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). *Mol Genet Metab.* 2010;99: 18-25.
60. Muenzer J, Beck M, Eng CM, Giugliani R, Harmatz P, Martin R, et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. *Genet Med.* 2011;13: 95-101.
61. Giugliani R, Hwu W-L, Tylki-Szymanska A, Whiteman DAH, Pano A. A multicenter, open-label study evaluating safety and clinical outcomes in children (1.4-7.5 years) with Hunter syndrome receiving idursulfase enzyme replacement therapy. *Genet Med.* 2014;16: 435-441.

62. Kim J, Park MR, Kim DS, Lee JO, Maeng SH, Cho SY, et al. IgE-mediated anaphylaxis and allergic reactions to idursulfase in patients with Hunter syndrome. *Allergy*. 2013;68: 796–802.
63. Giugliani R, Harmatz P, Jones SA, Mendelsohn NJ, Vellodi A, Qiu Y, et al. Evaluation of impact of antiidursulfase antibodies during long-term idursulfase enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II patients. *Mol Genet Metab Rep*. 2017;12: 2–7.
64. Barbier AJ, Bielefeld B, Whiteman DAH, Natarajan M, Pano A, Amato DA. The relationship between anti-idursulfase antibody status and safety and efficacy outcomes in attenuated mucopolysaccharidosis II patients aged 5 years and older treated with intravenous idursulfase. *Mol Genet Metab*. 2013;110: 303–310.
65. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006-. Idursulfase. [Updated 2021 Jun 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500606/>
66. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília : Ministério da Saúde, 2022.
67. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) – MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO II. Portaria SAS/SCTIE/MS nº 16, de 24 de maio de 2018 [Internet]. 2012 [acesso em 28 nov 2023]. https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2018/pcdt_mps-ii.pdf

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE IDURSULFASE ALFA

Eu, _____ (nome do (a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **idursulfase alfa**, indicada para o tratamento da **mucopolissacaridose tipo II (MPS II)**.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

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

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

- Desenvolvimento de regressão neurológica (perda de funções adquiridas) durante a vigência do tratamento, uma vez que não há benefício comprovado da TRE nos pacientes que já possuem regressão neurológica;

- O uso da TRE com idursulfase alfa em mulheres grávidas ou que estejam amamentando não é recomendado;

- Os eventos adversos da idursulfase alfa relacionados à infusão mais comuns são dores de cabeça, febre, reações na pele (urticária e eritema);

- Contraindicação em casos de hipersensibilidade (alergia) ao fármaco ou aos componentes da fórmula.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido (a), inclusive se desistir de usar o medicamento.

38

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

() Idursulfase alfa

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
----- Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	F:
----- Assinatura e carimbo do médico Data:-----			

NOTA: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica no SUS se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

APÊNDICE 1 - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador da atualização do PCDT de MPS II, contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão), tendo como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

O grupo desenvolvedor deste PCDT foi composto por especialistas e metodologistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Todos os participantes do processo de atualização do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao MS para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações.

Foram consultados a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)⁶⁶ e o sítio eletrônico da Conitec para a identificação das tecnologias disponíveis no Brasil e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas para o tratamento da MPS II. Não foram encontradas tecnologias disponíveis já incorporadas para o tratamento da MPS II, além da idursulfase alfa e TCTH.

Assim, não foram identificadas novas tecnologias diagnósticas e terapêuticas a serem priorizadas nesse PCDT. As buscas de evidências foram realizadas em bases de dados com data a partir da publicação do PCDT vigente e contemplaram, adicionalmente, pontos como a citação da terapia de reposição enzimática quinzenal (realizada de forma *off label*), dados sobre o TCTH e a revisão da necessidade de dosagem de glicosaminoglicanos urinários, que passa a ser recomendado de forma anual.

2. Busca da evidência e recomendações

Por se tratar de atualização do PCDT de MPS II⁶⁷, o trabalho envolveu a revisão das recomendações já publicadas e a busca de novos artigos publicados para o cuidado dos pacientes com MPS II. Optou-se por definir uma data de início

40

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

para as buscas, baseada na data de busca de publicações do PCDT publicado por meio da Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº /2018. Assim, em relação às diretrizes clínicas para a MPS II as bases de dados foram pesquisadas de janeiro de 2018 até a data de 20 de novembro de 2023 (data final da busca).

Foi também realizada, em 20 de novembro de 2023, busca por estudos clínicos, ensaios clínicos randomizados, meta-análises, revisões sistemáticas, diretrizes clínicas e a busca está detalhada no Quadro 1.

Quadro 1. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
Medline (via Pubmed)	((("Mucopolysaccharidosis II"[MeSH Terms]) OR ("MPS II") OR ("Mucopolysaccharidosis II")) Filters: Clinical Trial, Guideline, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	12 artigos
Embase	('mucopolysaccharidosis ii'/exp OR 'mucopolysaccharidosis ii' OR (('mucopolysaccharidosis'/exp OR mucopolysaccharidosis) AND ii)) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta-analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [01-01-2018]/sd NOT [21-11-2023]/sd	31 artigos
Cochrane library	Mucopolysaccharidosis II in Title Abstract Keyword	0 Cochrane Reviews

Nota: Realizadas entre 01 de janeiro de 2018 e 20 de novembro de 2023.

Também foram consultadas manualmente as seguintes bases específicas de diretrizes clínicas:

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

Foram localizados 43 artigos em duas bases de dados. Excluindo as 9 duplicatas restaram 34 artigos; sendo que apenas três^{20,53,60} foram selecionados para leitura na íntegra e incorporados a este relatório, abordando especialmente tópicos sobre a terapia de reposição enzimática, seus benefícios e possíveis efeitos adversos.

Adicionalmente, outros 17 artigos^{2,6,7,13,19,28,35,37,39-42,44,65-67} foram identificados por busca manual/consultada a(s) base(s) PubMed e Embase e incluídos artigos de conhecimento dos autores. Tais artigos visaram responder aos questionamentos sobre manifestações clínicas específicas, diagnóstico e abordagem terapêutica da mucopolissacaridose tipo II.

Relatório preliminar

APÊNDICE 2 - PROGRAMA MÍNIMO DE AVALIAÇÕES PARA SEGUIMENTO CLÍNICO DOS PACIENTES COM MPS II SOB TRE OU NÃO

Avaliações	Avaliação inicial	A cada 6 meses	A cada 12 meses
Atividade enzimática	X		
Análise genética específica	X		
GAG urinários	X		X
História médica	X	X	
Aconselhamento Genético	X		
Revisão do número de infusões realizadas no período		X	
Determinação da adesão ao acompanhamento/tratamento		X	
Avaliação nutricional (peso/altura)	X	X	
Avaliação de Sinais Vitais	X	X	
Hepatimetria	X	X	
Aplicação de questionário de qualidade de vida validado	X		X
AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA			
- Exame neurológico clínico	X		X
- RNM de crânio e/ou TC de crânio - RNM de coluna	X		
- Velocidade de condução do nervo mediano	X		
- Avaliação do neurodesenvolvimento por neurologista	X		X
AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA (acuidade visual, retina, córnea)			
AUDIOMETRIA	X		
AVALIAÇÃO FUNCIONAL			
- Eletrocardiograma	X		

Avaliações	Avaliação inicial	A cada 6 meses	A cada 12 meses
- Ecocardiograma	X		
- CVF/VEF1	X		
- Polissonografia	X		
- Avaliação de Mobilidade Articular	X		
RX ÓSSEO	X		

* Para pacientes em tratamento específico. As demais avaliações devem ser realizadas em períodos determinados pelo médico assistente.

CVF = Capacidade vital forçada; GAG = glicosaminoglicanos; RNM = Ressonância magnética; TC = Tomografia computadorizada; VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo.

APÊNDICE 3 - HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
Relatório nº xx/xxxx	Atualização do conteúdo do PCDT	-	-
Relatório nº 342/2018 Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 16/2018	Primeira versão do PCDT da Mucopolissacaridose tipo II	Idursulfase como terapia de reposição enzimática na mucopolissacaridose tipo II [Relatório Técnico nº 311; Portaria SCTIE/MS nº 62/2017] Ampliação do Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas para Mucopolissacaridose Tipo II [Relatório Técnico nº 330; Portaria SCTIE/MS nº 09/2018].	-



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136