

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**ASPECTOS FARMACOECONÔMICOS ASSOCIADOS
À TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA PARA
MUCOPOLISSACARIDOSES TIPO I, II E VI:
UM ESTUDO COM ÊNFASE EM INTERVENÇÕES MÉDICAS**

FERNANDA HENDGES DE BITENCOURT

PORTO ALEGRE

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**ASPECTOS FARMACOECONÔMICOS ASSOCIADOS
À TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA PARA
MUCOPOLISSACARIDOSES TIPO I, II E VI:
UM ESTUDO COM ÊNFASE EM INTERVENÇÕES MÉDICAS**

FERNANDA HENDGES DE BITENCOURT

Orientador: Prof^a. Dr^a. Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS, como requisito para obtenção do título de Mestre.

PORTO ALEGRE

2013

CIP - Catalogação na Publicação

de Bitencourt, Fernanda Hendges

Aspectos farmacoeconômicos associados à terapia de reposição enzimática para mucopolissacaridoses tipo I, II e VI: um estudo com ênfase em intervenções médicas / Fernanda Hendges de Bitencourt. -- 2013. 140 f.

Orientadora: Ida Vanessa Doederlein Schwartz.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2013.

1. mucopolissacaridose tipo I. 2. mucopolissacaridose tipo II. 3. mucopolissacaridose tipo VI. 4. terapia de reposição enzimática. 5. aspectos farmacoeconômicos. I. Schwartz, Ida Vanessa Doederlein, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

À Prof^a. Ida Schwartz, por acreditar na minha capacidade. Obrigada pela confiança, ensinamentos e oportunidades.

Ao Dr. Carlos Steiner, à Dra. Carmem Bonfim, ao Dr. Jordão Netto, à Dra. Raquel Boy e suas respectivas equipes, por todo o carinho com que me receberam em seus locais de trabalhos e por estarem sempre disponíveis.

À UFRGS, pela excelente qualidade de ensino.

Aos amigos do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas, em especial ao Juarez Huve e à Kristiane Michelin, pelo carinho, companheirismo e bom humor.

Aos meus colegas de Grupo de Pesquisa, pelo apoio e pela amizade ao longo dessa trajetória.

À Tássia Tonon, por estar sempre ao meu lado, apoiando-me em todos os momentos de dificuldade e por compartilhar comigo todos os momentos de alegria.

Aos meus amigos, que apesar da minha ausência, nunca deixaram de me apoiar.

Aos meus pais e ao meu irmão, por serem responsáveis pela minha felicidade.

Viva como se fosse morrer amanhã.

Aprenda como se fosse viver para sempre.

Mahatma Gandhi

RESUMO

Introdução: As mucopolisacaridoses tipo I (MPS I), tipo II (MPS II) e tipo VI (MPS VI) são doenças lisossômicas (DL) para as quais está disponível a terapia de reposição enzimática (TRE) com laronidase, idursulfase e galsufase, respectivamente.

Objetivo Primário: Analisar a frequência anual de intervenções médicas (número de consultas, internações, cirurgias, exames solicitados, medicamentos prescritos, equipamentos de uso crônico e outras formas de terapia) em uma amostra de pacientes brasileiros com MPS I, II e VI e, desta forma, contribuir para o conhecimento dos aspectos farmacoeconômicos relacionados a essas doenças.

Metodologia: Estudo exploratório, retrospectivo, de base hospitalar, baseado em revisão de prontuário, com amostragem por conveniência, e que foi realizado em duas etapas (etapas 1 e 2). Um instrumento específico para a coleta de dados de ambas as etapas foi construído pela equipe do estudo, que é multidisciplinar. Os desfechos de interesse foram as frequências anuais de intervenções médicas (consultas, exames, cirurgias, internações, medicamentos utilizados, outras formas de terapia). A etapa 1 consistiu em estudo pré-experimental, realizado no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SGM-HCPA), e que comparou as variáveis de interesse, para o mesmo grupo de pacientes, entre o período pré e pós-TRE. Os critérios de inclusão dessa etapa foram: ter diagnóstico confirmado de MPS I; estar em acompanhamento regular no SGM-HCPA desde o diagnóstico; estar em TRE por pelo menos um ano; e não ter participado de ensaio clínico envolvendo TRE ou ter realizado transplante de células-tronco hematopoiéticas. A etapa 2 foi transversal, multicêntrica (centros incluídos: SGM-HCPA, Departamento de Genética Médica da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, Pontifícia Universidade Católica de Campinas – PUC-Campinas, e Departamento de Pediatria da Universidade Estadual do Rio de Janeiro - UERJ), e comparou as variáveis de interesse entre grupos diferentes de pacientes (aqueles recebendo TRE e aqueles não recebendo TRE). Para essa etapa, foram considerados somente os dados relativos a 2010, sendo os seguintes os critérios de inclusão dos pacientes: ter diagnóstico confirmado de MPS I, II e VI; não estar participando de nenhum ensaio clínico envolvendo TRE ou ter realizado transplante

de células-tronco hematopoiéticas; estar em TRE por pelo menos 12 meses antes do início da coleta, ou em acompanhamento por pelo 12 meses antes do início da coleta.

Resultados: Etapa 1 - Nove pacientes (graves=3; atenuados=6) com MPS I foram incluídos no estudo, com mediana de idade de diagnóstico de 4,4 anos. Somente o número de cirurgias/ano/paciente foi dependente do tempo de doença ($p=0,0004$) e da gravidade do fenótipo ($p=0,014$). Com relação às comparações pré e pós-TRE, as variáveis que apresentaram diferença significativa (média do número/ano/paciente) foram: exames (pré-TRE= $10,2\pm 2,7$; pós-TRE= $22,5\pm 2,1$; $p=0,005$) e internações (pré-TRE= $0,05\pm 0,04$; pós-TRE= $0,30\pm 0,11$; $p=0,013$). Para as demais variáveis, não foi encontrada associação. **Etapa 2** - Trinta e quatro pacientes com MPS I ($n=12$), II ($n=17$) e VI ($n=5$) foram incluídos no estudo. Desses, sete não utilizavam TRE (grupo "sem TRE") e 27 faziam uso de tratamento específico (grupo "com TRE"). Não foi encontrada correlação significativa entre tempo de doença e as variáveis estudadas. Considerando a amostra total, foi encontrada diferença entre o grupo "sem TRE" e o grupo "com TRE" em relação à mediana de internações hospitalares e de cirurgias realizadas [1(0-2) vs. 0 (0-1), $p=0,015$; e 0 (0-2) vs. 0 (0-0), $p=0,040$, respectivamente]. Para as crianças/adolescentes (<18 anos), não foi encontrada diferença estatística entre os grupos. Os pacientes com comprometimento cognitivo utilizavam mais medicamentos que os demais ($p=0,024$). Encontrou-se correlação negativa entre as variáveis duração da TRE e número anual de internações ($r= -0,504$; $p=0,007$).

Discussão/ Conclusões: Este é um dos primeiros estudos a avaliar aspectos relacionados à farmaconomia da TRE para as MPS. De acordo com os resultados obtidos na etapa 2, verifica-se que, desconsiderando-se o custo associado às infusões, o custo do tratamento de pacientes com MPS parece ser menor para aqueles pacientes que utilizam a TRE do que para os pacientes que fazem somente tratamento sintomático. Entretanto, de acordo com a etapa 1 do estudo, a TRE parece não impedir a evolução da doença, pelo menos em relação à MPS I, e, assim, a cada ano de vida do paciente ocorreria um incremento do custo associado ao tratamento. Estudos adicionais, com maior tamanho amostral, deverão ser realizados para confirmar nossos achados.

Palavras-chave: mucopolissacaridose tipo I, mucopolissacaridose tipo II, mucopolissacaridose tipo VI, terapia de reposição enzimática, aspectos farmacoeconômicos.

ABSTRACT

Introduction: The mucopolysaccharidoses type I (MPS I), II (MPS II) and VI (MPS VI) are lysosomal disorders (LSD) for which enzyme replacement therapy (ERT) with laronidase, idursulfase and galsulfase, respectively, are available.

Principal objective: To analyze the annual frequency of medical interventions (number of medical appointments, hospital admissions, surgical procedures, exams performed, medications prescribed, ancillary therapies and the use of medical devices) in a sample of Brazilian patients with MPS I, II and VI, and thus, contribute to the understanding of some pharmaco-economic aspects related to these diseases.

Methodology: Retrospective, exploratory, hospital-based study, based on medical records review, with convenience sampling, which was conducted in two steps (steps 1 and 2). A specific data collection instrument for both steps was designed by the study team, which is multidisciplinary. The chosen outcomes were: annual frequencies of medical interventions (medical appointments, exams, surgical procedures, hospital admissions, medications used and ancillary therapies). Step 1 was a pre-experimental study conducted at the Medical Genetics Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SGM-HCPA), and compared the variables of interest between the pre and post-ERT periods for the same group of patients. The patient inclusion criteria were: a biochemical diagnosis of MPS I and regular follow-up at SGM-HCPA since diagnosis; ERT for at least 1 year; no enrollment in any clinical trials involving ERT, and no history of hematopoietic stem cell transplantation. Step 2 was a cross-sectional and multicentric study (Centers included: SGM-HCPA), the Department of Medical Genetics of Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, Pontifícia Universidade Católica de Campinas - PUC-Campinas, and the Department of Pediatrics at Universidade Estadual do Rio de Janeiro – UERJ, which compared the variables of interest between different groups of patients (those receiving and those not receiving ERT). For this step only data from 2010 were considered. The inclusion patient criteria were: a biochemical diagnosis of MPS I, II or VI; no enrollment in any clinical trials involving ERT, and no history of hematopoietic stem cell transplantation, to be on ERT for at least 12 months before the start of data collection or to undergo regular follow-up for at least 12 months before the start of data collection.

Results: Step 1 – Nine MPS I patients (severe=3; attenuated phenotype=6) were included in the study with median age at diagnosis was 4.4 years. Only the number/year/patient of surgeries was found to be dependent on length of disease ($p=0.0004$) and on severity of phenotype ($p=0.014$). Regarding pre- and post-ERT comparisons, the variables for which a significant difference was detected (mean number/year/patient) were exams (pre-ERT, 10.2 ± 2.7 ; post-ERT, 22.5 ± 2.1 ; $p=0.005$) and hospital admissions (pre-ERT, 0.05 ± 0.04 ; post-ERT, 0.30 ± 0.11 ; $p=0.013$). For the other variables, no association was found. **Step 2:** Thirty-four patients with MPS I, II and VI were included (I=12, II=17, VI=5). From them, 27 on ERT (“ERT group”) and 7 receiving supportive care only (“non-ERT group”). There were no significant correlation between length of disease and any of the variables of interest. There were significant between-group differences in the median number of hospital admissions and surgical procedures, both of which were higher in the non-ERT group [1(0-2) vs. 0 (0-1), $p=0,015$; e 0 (0-2) vs. 0 (0-0), $p=0,040$, respectively]. There were no significant between-group differences when only children and adolescents (<18 years) were taken into account. Patients with cognitive involvement used more medications than the others ($p=0.024$). A correlation was detected between time on ERT and the hospital admissions variable ($r= -0.504$; $p=0.007$).

Discussion/conclusions: This was one of the first studies to evaluate aspects related to pharmacoeconomics of ERT for MPS. According to the results of step 2, and not acknowledging the costs associated with recombinant enzyme infusions, patients with MPS who undergo ERT generate less cost to SUS than patients on symptomatic treatment. On the other hand, according to the results of step 1, ERT seems not to stop the disease progress, at least in respect to MPS I, and thus, for each year of a patient life occurred an increase in cost associated with treatment. Additional studies with larger sample size are needed to confirm our findings.

Keywords: mucopolysaccharidosis type I, mucopolysaccharidosis type II, mucopolysaccharidosis type VI, enzyme replacement therapy, pharmacoeconomics.

LISTA DE FIGURAS

Revisão da literatura

Figura 1 Funções que podem ser afetadas por doenças lisossômicas.	20
Figura 2 Estrutura química dos glicosaminoglicanos.....	22
Figura 3 Esquema fisiopatológico das mucopolissacaridoses.....	24
Figura 4 Rota de degradação do heparan sulfato nos lisossomos.	27
Figura 5 Rota de degradação do dermatan sulfato nos lisossomos.	28
Figura 6 Localização cromossômica do gene IDUA.	29
Figura 7 Localização cromossômica do gene IDS.....	33
Figura 8 Rota de degradação afetada pela mucopolissacaridose tipo VI.	36
Figura 9 Localização cromossômica do gene ARSB.....	37
Figura 10 Fluxograma para diagnóstico das mucopolissacaridoses.....	40

LISTA DE TABELAS

Revisão da literatura

Tabela 1 Classificação das mucopolissacaridoses.	23
Tabela 2 Opções de tratamentos de suporte/sintomáticos.	42
Tabela 3 Terapia de reposição enzimática para mucopolissacaridose tipo I.	45
Tabela 4 Terapia de reposição enzimática para mucopolissacaridose tipo II.	47
Tabela 5 Terapia de reposição enzimática para mucopolissacaridose tipo VI.	49
Tabela 6 Tipos de custos analisados de acordo com a perspectiva do estudo.....	57

Artigo original 1

Tabela 1 Profile of MPS I patients included in the study.	97
Tabela 2 Enzyme replacement therapy for MPS I	98

Artigo original 2

Tabela 1 Classification of mucopolysaccharidoses and their corresponding enzyme replacement therapies	120
Tabela 2 Profile of MPS I, II, and VI patients included in the sample.....	121
Tabela 3 Adequacy of medical records in relation to variables analyzed in the present study.....	122
Tabela 4 Adequacy of medical records in relation to the use of medical devices and ancillary therapies by patients with MPS I, II, and VI.....	123
Tabela 5 Comparison between the ERT and non-ERT groups	124

ABREVIATURAS

APMPS: Associação Paulista de Mucopolissacaridoses

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ASB: arilsulfatase B

ATS: Avaliação de Tecnologias em Saúde

CHO: células de ovários de *hamster* chinês

CS4: condroitin-4-sulfato

CS6: coindroitin-6-sulfato

DL: doença lisossômica

DS: dermatan sulfato

EIM: erros inatos do metabolismo

EMA: *European Medicines Agency*

FDA: *Food and Drug Administration*

GAGs: glicosaminoglicanos

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HS: heparan sulfato

IDS: iduronato-2-sulfatase

IDUA: α -L-iduronidase

LREIM: Laboratório de Referência para Erros Inatos do Metabolismo

MPS: mucopolissacaridose

MPS I: mucopolissacaridose tipo I

MPS II: mucopolissacaridose tipo II

MPS VI: mucopolissacaridose tipo VI

QS: queratan sulfato

SGM-HCPA: Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

SUS: Sistema Único de Saúde

TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas

TMO: transplante de medula óssea

TRE: terapia de reposição enzimática

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1	Erros inatos do metabolismo	18
2.2	Doenças lisossômicas	19
2.3	Mucopolissacaridoses	21
2.3.1	Mucopolissacaridose tipo I	26
2.3.1.1	Aspectos bioquímicos e moleculares	26
2.3.1.2	Epidemiologia	29
2.3.1.3	Aspectos clínicos	30
2.3.2	Mucopolissacaridose tipo II	31
2.3.2.1	Aspectos bioquímicos e moleculares	31
2.3.2.2	Epidemiologia	33
2.3.2.3	Aspectos clínicos	33
2.3.3	Mucopolissacaridose tipo VI	35
2.3.3.1	Aspectos bioquímicos e moleculares	35
2.3.3.2	Epidemiologia	37

2.3.3.3	Aspectos clínicos.....	37
2.3.4	Diagnóstico das MPS I, II e VI.....	39
2.3.5	Tratamentos para MPS I, II e VI.....	41
2.3.5.1	Terapia de reposição enzimática (TRE).....	43
2.3.5.2	Transplante de células-tronco hematopoiéticas.....	49
2.4	Economia da Saúde.....	51
2.4.1	Avaliação de Tecnologias em Saúde.....	52
2.4.2	Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde.....	54
2.4.2.1	Farmacoeconomia.....	55
2.4.2.2	Custo da doença.....	56
2.5	Estudos farmacoeômicos sobre o tratamento das mucopolissacaridoses	58
3	JUSTIFICATIVA.....	60
4	PRESSUPOSTOS DO ESTUDO.....	61
5	OBJETIVOS.....	62
5.1	Objetivo primário.....	62
5.2	Objetivos secundários.....	62
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO.....	63
7	ARTIGO 1.....	80

8	ARTIGO 2.....	99
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS.....	125
10	CONCLUSÕES	127
10.1	Objetivo primário	127
10.2	Objetivos secundários	128
10.3	Resultante dos dois estudos.....	130

1 INTRODUÇÃO

As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças lisossômicas (DL) causadas pela deficiência de enzimas envolvidas na catálise e nas etapas de degradação de glicosaminoglicanos (GAGs), sendo caracterizadas pelo acúmulo intralisossomal e aumentada excreção urinária de GAGs parcialmente degradados, o que, por fim, resulta em disfunção de células, tecidos e órgãos (NEUFELD e MUENZER, 2001).

Apesar de serem individualmente raras, a prevalência das DL é significativa quando todo o grupo é considerado, variando entre 1:4000 a 1:9000 nascidos vivos (FULLER *et al.*, 2006). No Brasil, Coelho e colaboradores encontraram uma frequência relativa de DL de 59,8% entre os pacientes com EIM (COELHO *et al.*, 1997).

As etapas de degradação dos GAGs envolvem dez enzimas diferentes: quatro glicosidases, cinco sulfatases e uma transferase não hidrolítica (COUTINHO *et al.*, 2012). A atividade deficiente de cada uma dessas enzimas associa-se a um tipo específico de MPS, levando ao acúmulo de substrato não degradado. 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 Único de Saúde (SUS) (BOY *et al.*, 2011). A estimativa da incidência conjunta das MPS é de 1,9 a 4,9/100.000 recém-nascidos vivos (BAEHNER *et al.*, 2005; NELSON *et al.*, 2003; APPLGARTH *et al.*, 2000; MEIKLE *et al.*, 1999; POORTHUIS *et al.*, 1999).

A mucopolissacaridose tipo I (MPS I) é uma doença de caráter autossômico recessivo que provoca a não degradação ou degradação parcial de dermatan e heparan sulfato, devido à deficiência da atividade da enzima α -L-iduronidase (IDUA;) (NEUFELD e MUENZER, 2001). A mucopolissacaridose tipo II (MPS II), por sua vez, é uma doença recessiva ligada ao X causada pela deficiência de enzima iduronato-2-sulfatase (IDS) necessária para a degradação sequencial do dermatan e do heparan sulfato (NEUFELD e MUENZER, 2001). Por fim, a mucopolissacaridose tipo VI (MPS VI) é uma doença autossômica recessiva, causada pela deficiência da N-acetilgalactosamina-4-sulfatase, ou arilsulfatase B (ASB) (MAROTEAUX *et al.*,

1963). As rotas de degradação do dermatan sulfato e do condroitin-4-sulfato acabam sendo prejudicadas. Em todas as MPS, a fisiopatologia é explicada pelo acúmulo de GAGs parcialmente degradados dentro dos lisossomos de múltiplos órgãos (NEUFELD e MUENZER, 2001).

Antes da década de 1980, o tratamento para MPS I, II e VI estava baseado apenas na prevenção e manejo de complicações associadas à doença. O tratamento era basicamente sintomático e paliativo (PASTORES *et al.*, 2007). Nos anos 80, foi proposto o tratamento para MPS com transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) e, nos anos 90, a terapia de reposição enzimática (TRE) foi desenvolvida, fornecendo assim duas novas ferramentas terapêuticas para restaurar, ao menos parcialmente, a atividade da enzima deficiente. A TRE para MPS I foi aprovada nos Estados Unidos e na União Europeia para uso clínico em 2003, para MPS VI em 2005 e para MPS II em 2006 (GIUGLIANI *et al.*, 2010). É também importante considerar que as MPS estão associadas a uma carga psicossocial devido ao seu caráter crônico, debilitante e progressivo (VALAYANNOPOULOS e WIJBURG, 2011).

Desde o surgimento da terapia específica para essas doenças (TRE), há um grande interesse no desenvolvimento de estudos que avaliem a eficácia da mesma e o impacto orçamentário do tratamento, uma vez que o medicamento apresenta um alto custo. Tendo em consideração que nenhum dos três medicamentos (laronidase, idursulfase e galsulfase) está coberto pelo SUS e que a maioria dos exames genéticos também permanece fora da tabela de reembolso, estudos de farmacoeconomia são fundamentais, uma vez que é a primeira etapa para uma possível análise de custo de tratamento para as MPS.

Considerando esses comentários, e tendo em mente que o tratamento das MPS engloba aspectos além da terapia de reposição enzimática, o presente trabalho tem como objetivo fundamental analisar a frequência anual de intervenções médicas em uma amostra de pacientes brasileiros com MPS I, II e VI e, desta forma, contribuir para o conhecimento dos aspectos farmaeconômicos relacionados a essas doenças. Além disso, o presente estudo apresenta um caráter interdisciplinar fornecendo informações não somente para a área da genética, mas também para a economia de saúde, avaliação de tecnologias em saúde e alocação orçamentária.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Erros inatos do metabolismo

Doenças metabólicas hereditárias ou erros inatos do metabolismo (EIM) – nome sugerido por Sir Archibald Garrod -, são enfermidades relativamente raras. Entretanto, apesar de ser um único grupo de doenças, ele representa uma vasta, diversa e heterogênea coleção de doenças genéticas que são uma causa significativa de morbidade e mortalidade, principalmente na infância, apresentando uma importante presença de síndromes neurológicas. Em torno de 700 EIM já foram descritos, sendo que a incidência cumulativa está em torno de 1:2500 a 1:5000 nascidos vivos. Entretanto, devido a sua intensa heterogeneidade e o crescente número de novas doenças, a incidência real acaba sendo subestimada e, dados sobre a incidência global ainda são escassos (PAMPOLS, 2010).

Atualmente, os EIM são definidos como distúrbios transmitidos, na sua quase totalidade, de maneira autossômica recessiva (WAJNER *et al.*, 2001). Os EIM resultam de deficiências em proteínas, geralmente enzimas, que levam ao acúmulo de substrato em reações enzimáticas, ou à deficiência de produtos finais ou ainda ao excesso nocivo de produtos de vias metabólicas acessórias (POLLIT *et al.*, 1997).

Entre as doenças genéticas, os EIM destacam-se por serem complexas em termos de diagnóstico e, por muitas vezes serem, ao contrário da maior parte das demais doenças genéticas, possíveis de serem tratadas (GIUGLIANI, 1988). O entendimento da fisiopatologia da maioria dessas doenças permitiu o estabelecimento de protocolos de manejo metabólico que minimizam ou mesmo evitam as manifestações clínicas de muitos EIM, inicialmente aplicados aos distúrbios do metabolismo intermediário. Nos últimos anos, progressos espetaculares têm se registrado também nos EIM que envolvem moléculas maiores e organelas subcelulares, como é o caso das doenças lisossômicas (DL) (SCHWARTZ *et al.*, 2008).

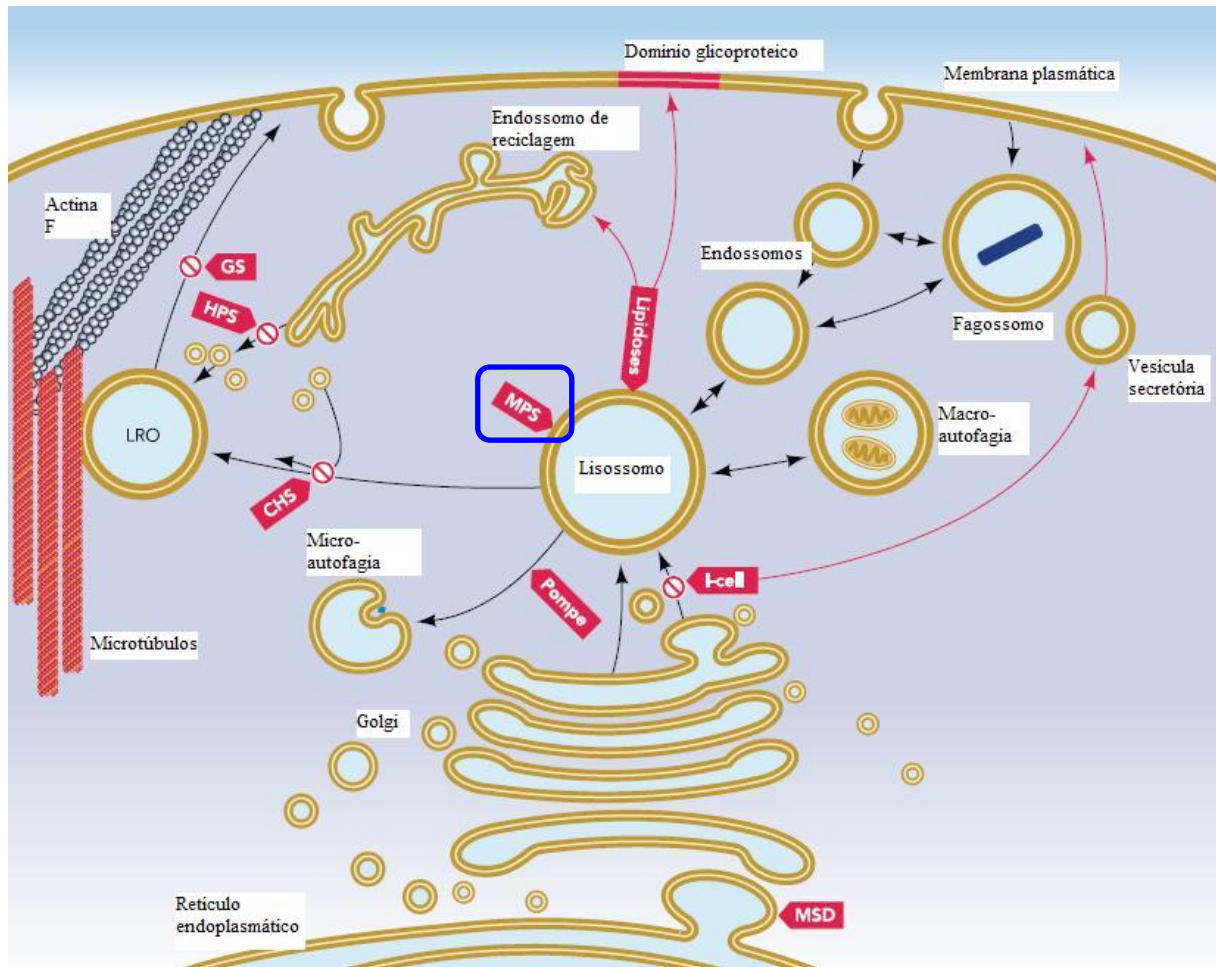
2.2 Doenças lisossômicas

Lisossomos são organelas citoplasmáticas ácidas, as quais contêm numerosas enzimas hidrolíticas capazes de degradar a maioria das moléculas biológicas (KORNFELD, 1986). Eles foram descritos pela primeira vez em 1955 por De Duve. As macromoléculas são enviadas aos lisossomos para sua degradação através de vias endocíticas do ambiente extracelular ou de vias a partir do citosol. Endossomos e lisossomos apresentam diversas funções importantes dentro das células, incluindo a apresentação de antígenos, imunidade inata, autofagia, sinais de transdução, divisão celular e neurotransmissão (PARKINSON-LAWRENCE *et al.*, 2010).

O lisossomo tem fundamental importância, uma vez que diversas doenças do grupo dos EIM resultam de uma deficiência em uma enzima lisossomal, o que gera acúmulo de substrato, transporte deficiente de produtos hidrolíticos através da membrana lisossomal, ausência de cofatores ou defeitos de proteínas ativadoras (KORNFELD, 1986; NEUFELD, 1991). Essas doenças são denominadas DL. A figura 1 mostra algumas DLs.

O termo DL foi introduzido por Hers em 1965 ao explicar a patogênese da doença de Pompe (glicogenose tipo II), uma DL causada pela deficiência da atividade da enzima α -1,4-glicosidase (HERS, 1965). As DL são um grupo de EIM que engloba aproximadamente 50 doenças (WRAITH, 2002). Todas elas apresentam a mesma etiologia: um defeito genético em uma enzima lisossomal específica, receptor alvo, ativador de proteínas, proteínas de membrana ou transportador, que causam um acúmulo de substratos específicos. Esses produtos de degradação acumulam-se progressivamente causando deterioro das funções celulares e teciduais (WILCOX, 2004). O tipo de substrato e o local de acúmulo variam (HOPWOOD e BROOKS, 1997).

Figura 1 Funções que podem ser afetadas por doenças lisossômicas.



Exemplos de DL lisossômicas que afetam diferentes organelas celulares. Em azul, o exemplo das mucopolissacaridoses. As mucopolissacaridoses envolvem diferentes defeitos em uma enzima de processamento o que gera um impacto sobre a degradação de glicosaminoglicanos no interior do lisossomo. Devido à inter-relação dinâmica entre o sistema endossomo-lisossomo, os defeitos primários podem ter um efeito secundário em outras funções lisossomais. (Adaptado de PARKINSON-LAWRENCE *et al.*, 2010).

As DLs podem ser classificadas, conforme o tipo de substrato acumulado em quatro grandes grupos (GIESELMANN, 1995; WATTS, 2003):

- a) Esfingolipidoses: deficiência na degradação de esfingolipídeos contendo três ou menos resíduos de carboidratos;
- b) Mucopolissacaridoses (MPS): deficiência de hidrolase lisossomal ou sulfatase lisossomal que conduz ao acúmulo de glicosaminoglicanos nos lisossomos e sua excreção na urina;

- c) Glicoproteinoses: deficiência na clivagem sequencial de resíduos de açúcares dos carboidratos das glicoproteínas;
- d) Outras DL: grupo heterogêneo formado por outras DL clinicamente intermediárias entre esfingolipidoses e mucopolissacaridoses, como a mucopolidose.

Apesar da categorização, muitas similaridades clínicas são observadas intra e intergrupos. Sintomas clínicos comuns às DL incluem anomalias ósseas, organomegalia, disfunção do sistema nervoso central, e fáceis grosseiras (FULLER *et al.*, 2006).

A gravidade das DL dependerá do tipo e da quantidade de macromoléculas acumuladas nas células dos tecidos envolvidos e das consequências patológicas dessa alteração (MABE *et al.*, 2003).

A frequência das DL varia de acordo com a população e região estudadas (MEIKLE *et al.*, 1999; POORTHUIS *et al.*, 1999; PINTO *et al.*, 2004). Apesar de serem individualmente raras, a prevalência das DL é significativa quando todo o grupo é considerado, variando entre 1:4000 a 1:9000 nascidos vivos (FULLER *et al.*, 2006). No Brasil, Coelho e colaboradores encontraram uma frequência relativa de DL de 59,8% entre os pacientes com EIM (COELHO *et al.*, 1997).

2.3 Mucopolissacaridoses

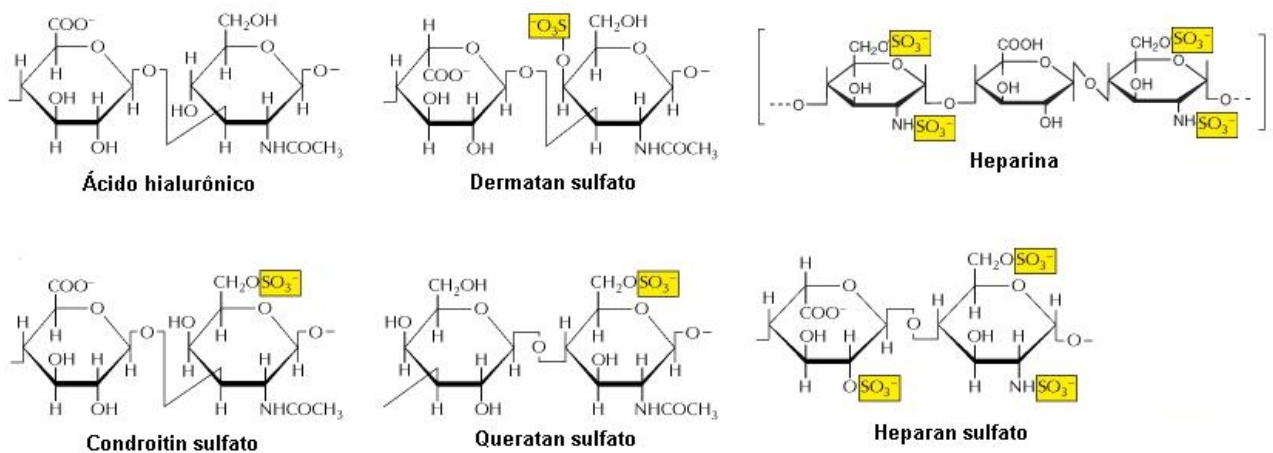
As MPS são um grupo de doenças lisossômicas causadas pela deficiência de enzimas envolvidas na catálise e nas etapas de degradação de GAGs e são caracterizadas pelo acúmulo intralisossomal e aumentada excreção urinária de GAGs parcialmente degradados, o que, por fim, resulta em disfunção de células, tecidos e órgãos (NEUFELD e MUENZER, 2001).

Apesar das MPS terem sido descritas clinicamente pela primeira vez por Hunter em 1917, sua base bioquímica só foi elucidada nas décadas de 50 e 60 e só mais recentemente as bases moleculares e os subtipos foram descritos (HOPWOOD

e MORRIS, 1990). Em 1952, Brante isolou e identificou a substância acumulada nos pacientes com gargoilismo, denominação dada aos indivíduos com característica faciais típicas de MPS, como sendo mucopolissacarídeos (atualmente denominados GAGs) e propôs o termo mucopolissacaridose para a doença (BRANTE, 1952).

Os GAGs são cadeias de polissacarídeos não ramificadas que, com exceção do ácido hialurônico, são altamente sulfatados e constituem a porção glicídica das moléculas de proteoglicanos que existem na matriz extracelular. Dependendo da composição do monossacarídeo e da região de ligação proteica, assim como o padrão e grau de sulfatação, os GAGs podem ser agrupados em quatro subfamílias: condroitin/dermatan sulfato, heparan sulfato/heparina, ácido hialurônico e queratan sulfato (VIOLA *et al.*, 2012). As estruturas químicas dos principais GAGs estão mostradas na figura 2. Os GAGs estão envolvidos na estabilização da matriz fibrilar extracelular, controle da hidratação, regulação de tecido, desenvolvimento do organismo pelo controle do ciclo celular, comportamento celular e diferenciação (VIOLA *et al.*, 2012).

Figura 2 Estrutura química dos glicosaminoglicanos.



Estrutura do ácido hialurônico, dermatan sulfato, heparina, condroitin sulfato, queratan sulfato e heparan sulfato.

De forma geral, a degradação dos GAGs ocorre principalmente dentro do compartimento lisossomal através de clivagem exoglicosídica de açúcares terminais

específicos. Moléculas destinadas à degradação lisossomal viajam através da rede endossomal após a endocitose. Entretanto, a clivagem de proteoglicanos por proteases e a clivagem endoglicolítica dos GAGs pode ocorrer no interior da matriz extracelular assim como no compartimento endossomal. Por fim, os monossacarídeos e sulfatos inorgânicos gerados a partir da completa degradação dos GAGs são ativamente transportados para fora do lisossomo (CLARKE, 2008).

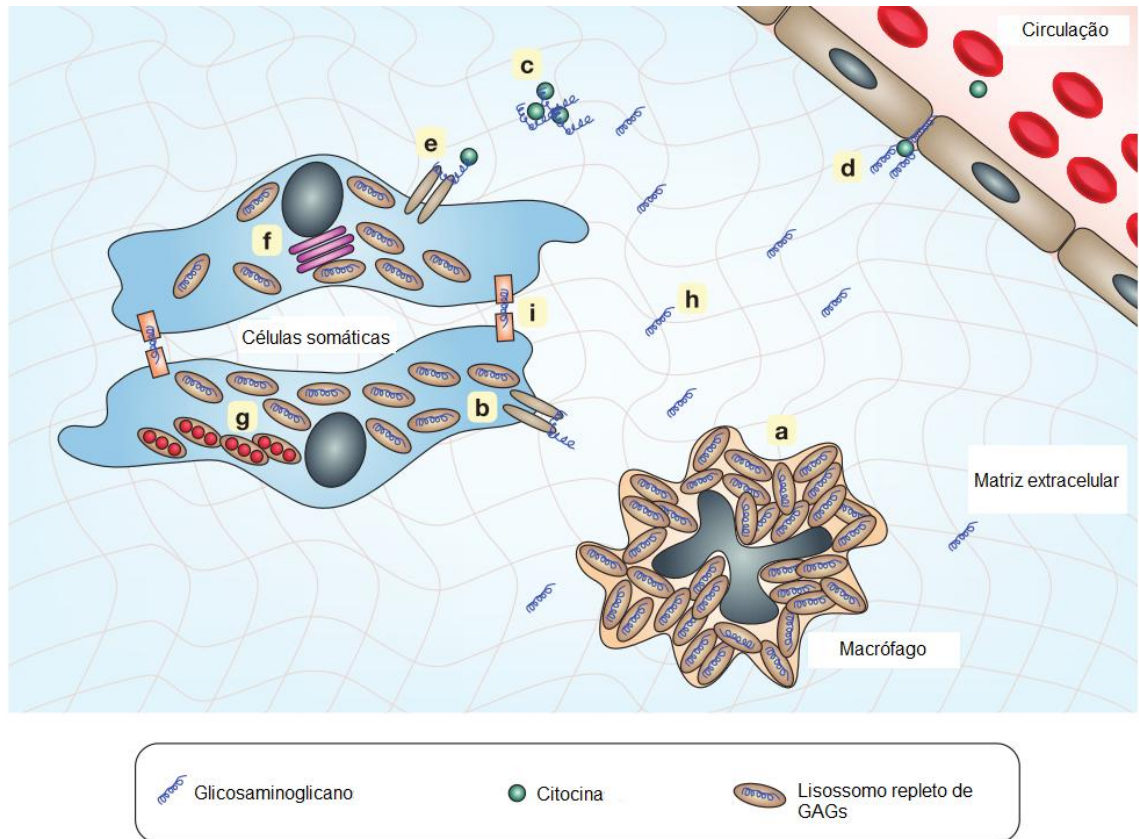
As etapas de degradação envolvem onze enzimas diferentes: quatro glicosidases, cinco sulfatases, uma transferase não hidrolítica e uma endoglicosidase (COUTINHO *et al.*, 2012). A atividade deficiente de cada uma dessas enzimas associa-se a um tipo específico de MPS (Tabela 1), levando ao acúmulo de substrato não degradado. O acúmulo de GAGs nos diferentes tecidos está associado à fisiopatologia da doença. A figura 3 mostra os processos fisiológicos que podem ser afetados pela degradação ineficiente dos GAGs.

Tabela 1 Classificação das mucopolissacaridoses.

Tipos de MPS	Enzima com atividade deficiente	Genes relacionados à doença	GAGs não degradados	Epônimo
I	α -L-iduronidase	<i>IDUA</i>	DS, HS	Hurler, Hurler-Scheie e Scheie
II	Iduronato-2-sulfatase	<i>IDS</i>	DS, HS	Hunter
IIIA	Sulfaminidase (heparin-N-sulfatase)	<i>SGHS</i>	HS	Sanfilippo A
IIIB	α -N-acetilglicosaminidase	<i>NAGLU</i>	HS	Sanfilippo B
IIIC	Acetil-CoA- α -glicosaminidase acetiltransferase	<i>HGSNAT</i>	HS	Sanfilippo C
IIID	N-acetilglicosamina 6-sulfatase	<i>GNS</i>	HS	Sanfilippo D
IVA	N-acetil-galactosamina 6-sulfatase	<i>GALNS</i>	QS, CS6	Morquio A
IVB	β -galactosidase	<i>GLB1</i>	QS	Morquio B
VI	N-acetilgalactosamina 4-sulfatase (arilsulfatase B)	<i>ARSB</i>	DS, CS4	Maroteaux-Lamy
VII	β -glicuronidase	<i>GUSB</i>	DS, HS, CS4, CS6	Sly
IX*	Hialuronidase		Hialuronan	Natowicz

DS: dermatan sulfato; HS: heparan sulfato; QS: queratan sulfato; CS4: condroitin 4-sulfato; CS6: condroitin 6-sulfato. *apenas um paciente foi descrito, até o momento, com mucopolissacaridose IX. Ele apresentava nódulos cutâneos somente. (Adaptado de NEUFELD e MUENZER, 2001).

Figura 3 Esquema fisiopatológico das mucopolissacaridoses.



A figura ilustra os diferentes processos fisiológicos que podem ser afetados pela degradação deficiente de GAGs, o que pode conduzir ao acúmulo intralisossomal e ao aumento dos níveis de GAGs na matriz extracelular. (a) disfunção na atividade do macrófago resultante do acúmulo intralisossomal de GAGs; (b) alteração nos receptores de membrana; (c) sequestro alterado das citocinas e fatores do crescimento; (d) alteração no recrutamento de citocinas circulantes; (e) alteração na apresentação de citocinas aos receptores de sinalização celular; (f) interferência no tráfego celular; (g) aumento no acúmulo de GAGs nos lisossomos devido à interferência de hidrolases lisossomais; (h) ligações cruzadas anormais da matriz extracelular; (i) alteração na ligação celular. (Adaptado de CLARKE, 2008).

Cada uma das enfermidades é caracterizada por uma doença multissistêmica e progressiva com manifestações clínicas afetando o esqueleto, articulações, tecidos somáticos, coração e, em alguns tipos de MPS, o sistema nervoso central. Interessantemente, cada uma das doenças é caracterizada por um espectro de manifestações clínicas e de curso de doença, que varia entre uma progressão rápida e com início precoce (geralmente levando ao óbito) e formas atenuadas caracterizadas por início tardio e progressão lenta (frequentemente resultando em sobrevida normal) (CLARKE, 2008). A expectativa de vida costuma ser diminuída e a causa de óbito é geralmente cardiorrespiratória (VIEIRA *et al.*, 2008).

A estimativa da incidência conjunta deste grupo de doenças é de 1,9 a 4,9/100.000 recém-nascidos vivos (BAEHNER *et al.*, 2005; NELSON *et al.*, 2003; APPLGARTH *et al.*, 2000; MEIKLE *et al.*, 1999; POORTHUIS *et al.*, 1999). Não existem estudos relativos à incidência das MPS no Brasil. O diagnóstico dessas doenças, em nosso país, está centralizado no Laboratório de Referência para Erros Inatos do Metabolismo do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (LREIM-HCPA), por meio das atividades da Rede MPS Brasil, projeto financiado pelo CNPq e sediado no Serviço de Genética Médica do HCPA (SGM-HCPA). Um estudo realizado no LREIM-HCPA verificou que as MPS têm uma alta frequência entre os EIM e que os tipos I e VI são os mais frequentemente identificados na população, seguido pelo tipo II (COELHO *et al.*, 1997). De acordo com a Rede MPS Brasil, desde 1982 até hoje, foram registrados 999 pacientes brasileiros com MPS: 195 com MPS I, 299 com MPS II, 38 com MPS IIIA, 69 com MPS IIIB, 29 com MPS IIC, nenhum com MPS IIID, 116 com MPS IVA, 8 com MPS IVB, 233 com MPS VI e 12 com MPS VII. A sobrevivência destes pacientes é desconhecida (Rede MPS).

Testes de triagem e dados clínicos podem ser úteis no diagnóstico das MPS, porém o padrão-ouro é a medida da atividade enzimática. Entre os testes de triagem, temos aqueles realizados em amostras de urina. Os exames na urina podem ser qualitativos (cromatografia ou eletroforese de GAGs) ou quantitativos (dosagem de GAGs) (LEHMAN *et al.*, 2011). Até alguns anos atrás, o teste do azul de toluidina ainda era utilizado como forma de triagem qualitativa.

A cromatografia ou eletroforese de GAGs, por sua vez, permite detectar o tipo de GAGs excretado na urina. A dosagem de GAGs mede o aumento da excreção urinária de GAGs. Os resultados obtidos são comparados com os níveis de GAGs de indivíduos normais (LEHMAN *et al.*, 2011). A excreção urinária de GAGs em indivíduos normais é mais alta ao nascimento, decrescendo rapidamente logo depois. Após os 21 anos, a concentração permanece estável. Assim, os resultados devem ser interpretados de acordo com os padrões de referência para cada faixa etária (GIUGLIANI *et al.*, 2010). A medida da atividade enzimática é realizada empregando-se sangue ou fibroblastos. Por fim, testes de biologia molecular são utilizados para confirmação do diagnóstico de um tipo específico de MPS ou para

avaliar a presença de uma mutação específica em membros de uma família (LEHMAN *et al.*, 2011).

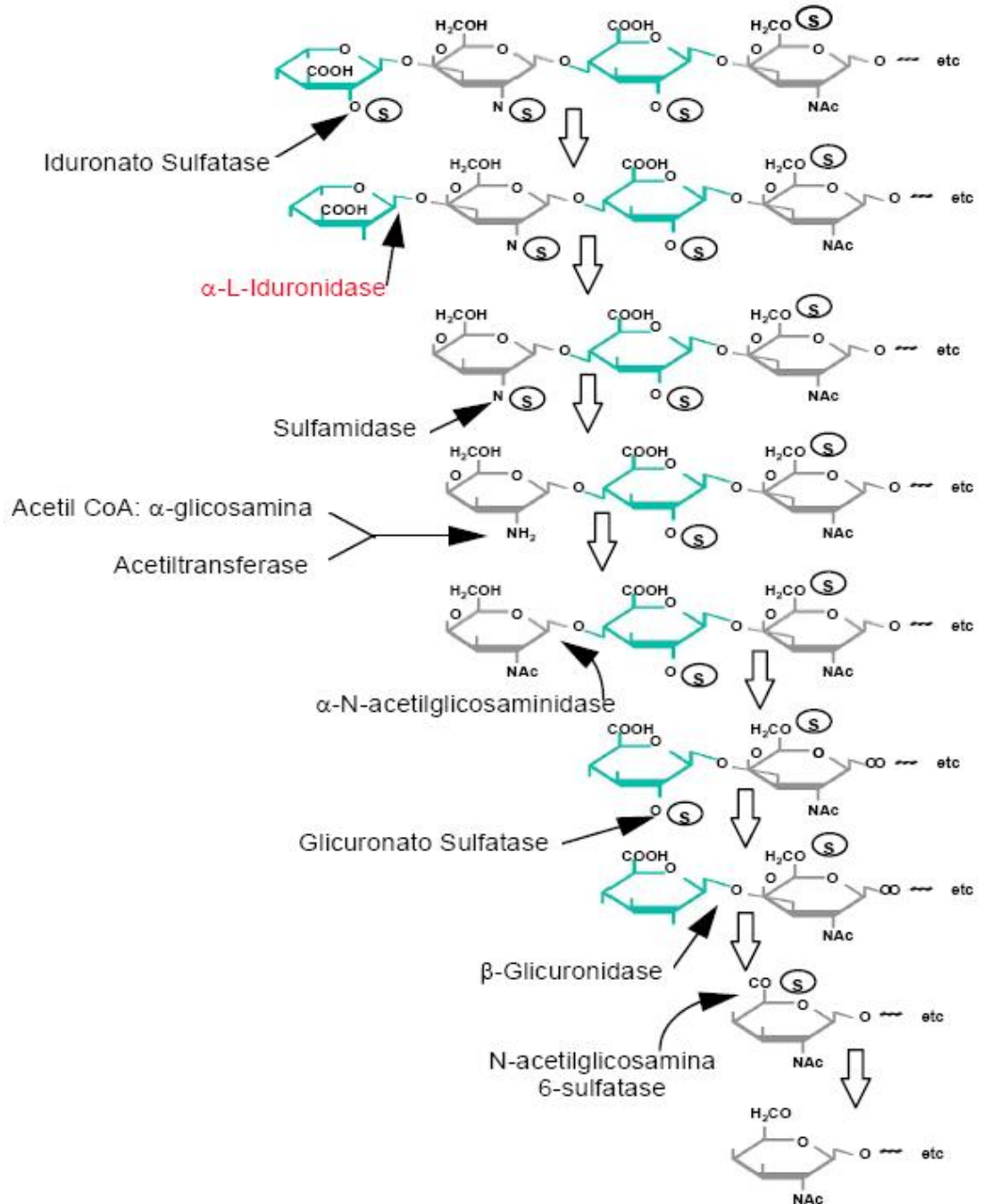
Não existe tratamento curativo para as MPS. O tratamento disponível pode ser classificado em duas estratégias: sintomático/suporte, incluindo o aconselhamento genético, e o específico (terapia de reposição enzimática ou transplante de medula óssea). Outras estratégias, tais como uso de chaperonas, inibidores de síntese de substrato e terapia gênica, estão ainda em fase de desenvolvimento (SCHWARTZ *et al.*, 2008).

2.3.1 Mucopolissacaridose tipo I

2.3.1.1 Aspectos bioquímicos e moleculares

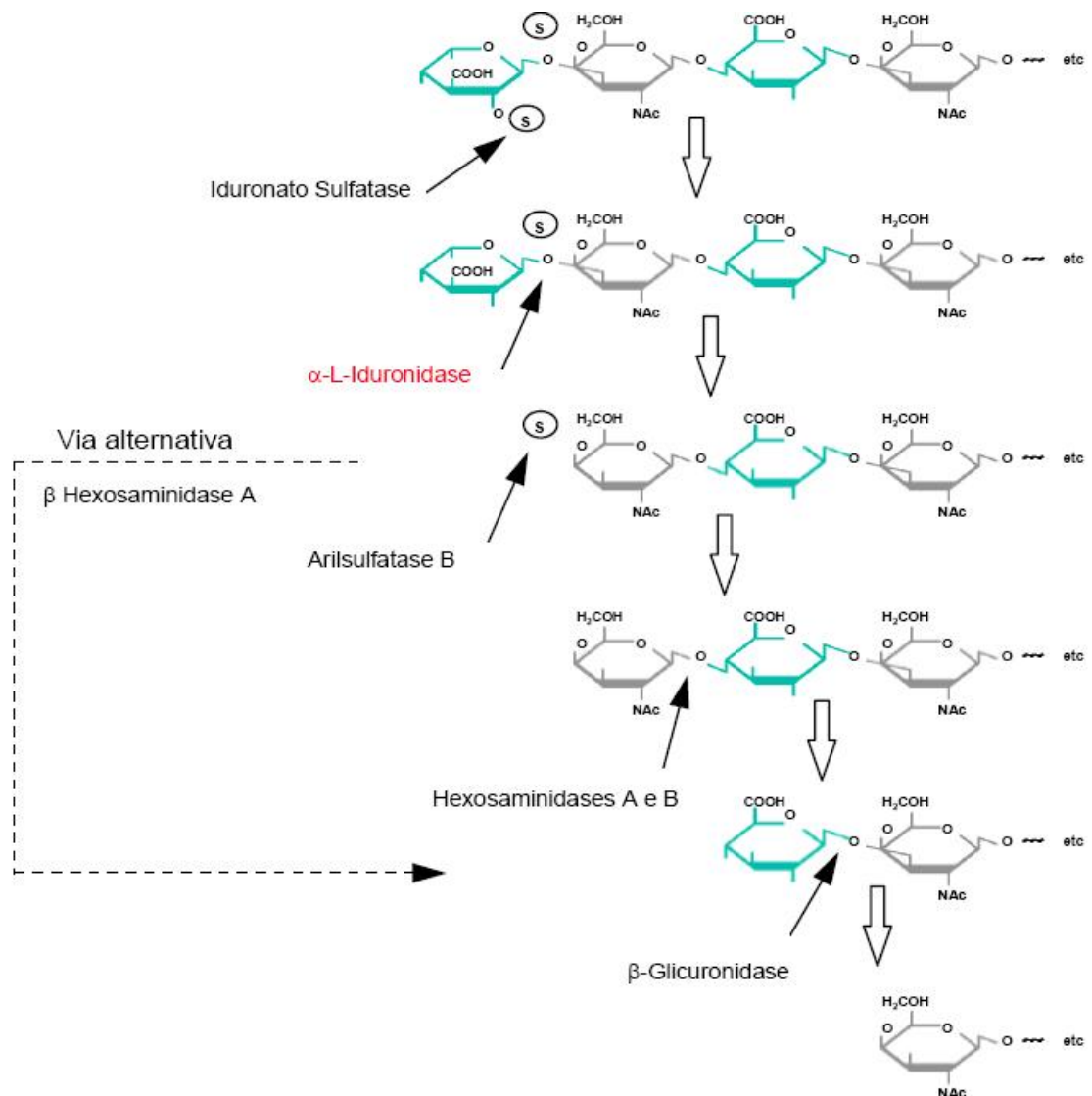
A MPS I é uma DL de caráter autossômico recessivo que provoca a não degradação ou degradação parcial de dermatan e heparan sulfato, devido à deficiência da atividade da enzima α -L-iduronidase (IDUA; E.C. 3.2.1.76; Figura 4) (NEUFELD e MUENZER, 2001). As figuras 4 e 5 mostram a rota de degradação do heparan sulfato e do dermatan sulfato, respectivamente.

Figura 4 Rota de degradação do heparan sulfato nos lisossomos.



Adaptado de WINCHESTER, 1996.

Figura 5 Rota de degradação do dermatan sulfato nos lisossomos.

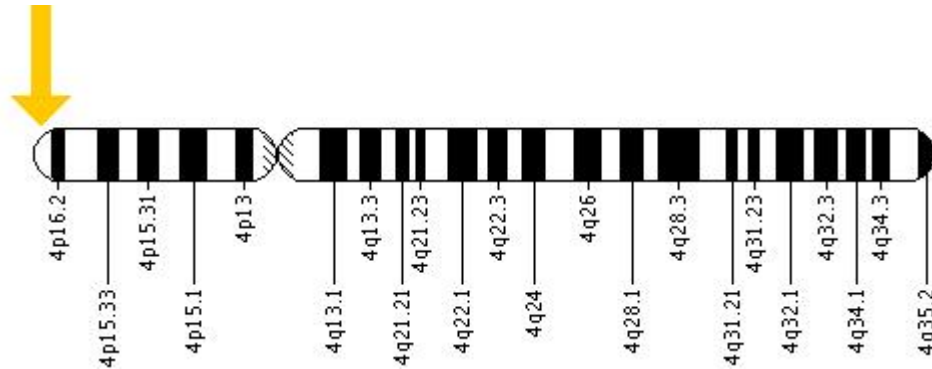


Adaptado de WINCHESTER, 1996.

O gene *IDUA* está localizado no braço curto do cromossomo 4, na região 4p16.3 (Figura 6) (SCOTT *et al.*, 1990) e possui cerca de 19kb – entre regiões codificantes e não codificantes -, sendo formado por 14 éxons (SCOTT *et al.*, 1991). As mutações p.W402X, p.Q70X e p.P533R são responsáveis pela metade das mutações na população europeia (BUNGE *et al.*, 1994). Em caucasianos, homocigotos ou heterocigotos compostos para as mutações sem sentido p.W402X e p.Q70X são as causas mais frequentes da Síndrome de Hurler, enquanto que a presença da mutação R89Q conduz a um fenótipo mais atenuado (VOSKOBOEVA

et al., 1998). No Brasil, as mutações p.W402X e p.P533R representam aproximadamente 50% dos casos estudados (MATTE *et al.*, 2003).

Figura 6 Localização cromossômica do gene IDUA.



Adaptado de Genetics Home Reference (US National Library of Medicine), 2012.

Como consequência da ausência ou baixa atividade da enzima mutante, os GAGs acumulam-se dentro dos compartimentos lisossomais de múltiplas células em todo o corpo. Consequentemente, a MPS I é uma doença crônica, progressiva e multissistêmica. Além disso, a MPS I apresenta uma grande variedade de sintomas clínicos, em parte devido à variação no grau de atividade residual da enzima associada a diferentes mutações gênicas.

2.3.1.2 Epidemiologia

A MPS I é uma doença pan-étnica com uma incidência estimada em 1:100.000 nascidos vivos (MEIKLE *et al.*, 1999). Aproximadamente, 50% a 80% dos pacientes apresentam o fenótipo grave da doença (ou Síndrome de Hurler). Um estudo populacional mostrou que o fenótipo atenuado representa 26% da população total de pacientes com MPS I (SCOTT *et al.*, 1995). Entretanto, esses dados podem estar subestimados, uma vez que o diagnóstico de casos graves parece ser mais fácil que o de casos atenuados (MUENZER *et al.*, 2009). Segundo o *MPS I Registry* (patrocinado pela Genzyme Corporation), até 2009 existiam 8245 pacientes com

MPS I identificados em todo o mundo, sendo 71 pacientes brasileiros (41 com a forma atenuado da doença – Síndrome de Scheie ou Hurler Scheie) (MUÑOZ-ROJAS, 2011). Já de acordo com a Associação Paulista de Mucopolissacaridoses (APMPS), em dezembro 2012, havia 160 pacientes vivos com MPS I no Brasil (APMPS, 2012).

2.3.1.3 Aspectos clínicos

Historicamente, a MPS I tem sido classificada em três formas fenotípicas: forma grave ou síndrome de Hurler (OMIM #607014), forma intermediária/moderada ou síndrome de Hurler-Scheie (OMIM #607015) e forma atenuada ou síndrome de Scheie (OMIM #607016), que diferem entre si com base na presença de comprometimento neurológico, na velocidade de progressão da doença e na gravidade do acometimento dos órgãos-alvo (NEUFELD e MUENZER, 2001).

- Síndrome de Hurler: Pacientes com a Síndrome de Hurler, forma mais grave da doença, usualmente apresentam no primeiro ano de vida alguns sintomas clínicos típicos, como hepatoesplenomegalia, deformidades esqueléticas, opacificação da córnea. Doenças respiratórias obstrutivas, infecções respiratórias e complicações cardíacas geralmente levam ao falecimento do paciente antes da primeira década de vida (McKUSICK e NEUFELD, 1983). Assim, os sintomas surgem logo após o nascimento e progredem rapidamente (PASTORES *et al.*, 2007). De acordo com Neufeld e Muenzer, pode ocorrer uma aceleração no crescimento no início da infância, porém entre os 6 e 18 meses, inicia-se a desaceleração e a estatura estabiliza em torno de 1,1 metros. Ainda é bastante comum nesse tipo de MPS I retardo mental e problemas neurológicos em geral (NEUFELD e MUENZER, 2001). A média de idade ao diagnóstico para a forma grave é de, aproximadamente, nove meses, sendo a maioria dos pacientes diagnosticados antes dos dezoito meses de vida (CLARKE e HEPNER, 1993). A maioria dos pacientes não tratados evolui para o óbito antes da primeira década de vida devido a complicações

cardiorrespiratórias ou a complicações relacionadas ao dano cerebral (McKUSICK e NEUFELD, 1983; WEISSTEIN, 2004; BOELENS, 2006).

- Síndrome de Hurler-Scheie: é a forma intermediária da doença, apresentando sintomas por volta dos três aos oito anos de vida, sendo que a baixa estatura final é importante (de SOUZA *et al.*, 2010). É caracterizada por envolvimento neurológico relativamente reduzido ou ausente, mas a maioria dos sintomas clínicos descritos para a Síndrome de Hurler está presente, o que leva a uma considerável perda de mobilidade (McKUSICK e NEUFELD, 1983). Apesar de mais branda que a Síndrome de Hurler, ela reduz a expectativa de vida dos pacientes a 20 ou 30 anos devido aos problemas somáticos que provoca (PASTORES *et al.*, 2007).
- Síndrome de Scheie: é a forma mais branda da doença, apresentando seus sintomas mais tardiamente e com evolução mais lenta, propiciando assim, uma expectativa de vida normal (ZHENG *et al.*, 2003). Pacientes com a forma atenuada da MPS I têm seu diagnóstico estabelecido entre a infância e a sexta década de vida (THOMAS *et al.*, 2010).

Entretanto, devido à alta heterogeneidade da MPS I e à sobreposição de sintomas em pacientes, parece mais adequado classificar os pacientes em forma atenuada (Síndromes de Hurler-Scheie e Scheie) e forma grave (Síndrome de Hurler) (VIJAY e WRAITH, 2005; MUENZER *et al.*, 2009a).

2.3.2 Mucopolissacaridose tipo II

2.3.2.1 Aspectos bioquímicos e moleculares

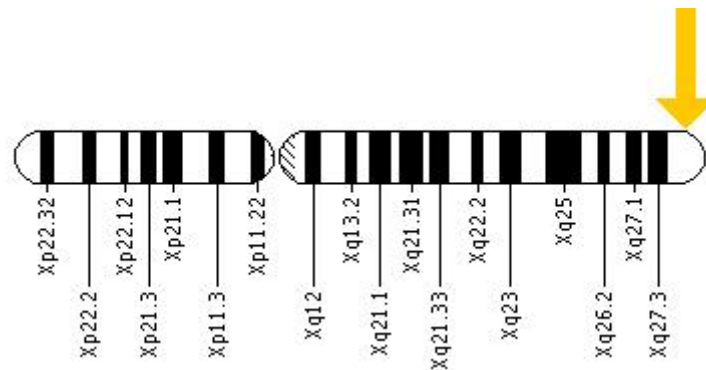
A MPS II (OMIM #309900) foi descrita pela primeira vez em 1917 por Charles Hunter (HUNTER, 1917). A MPS II, também conhecida como Síndrome de Hunter, é

uma doença recessiva ligada ao cromossomo X causada pela deficiência de enzima iduronato-2-sulfatase (IDS; E.C. 3.1.6.13), necessária para a degradação sequencial do dermatan e do heparan sulfato (NEUFELD e MUENZER, 2001). As figuras 4 e 5 mostram a rota de degradação desses dois GAGs.

A expressão fenotípica de doenças recessivas ligadas ao X em mulheres pode ser resultante de anomalias estruturais do cromossomo X, o que conduz a um quadro de homozigose para mutações causadoras da doença, ou de anomalias no processo de inativação do X. A inativação aleatória do cromossomo X ocorre pouco tempo depois da implantação do blastocisto através do silenciamento da maioria dos genes localizados no cromossomo X. Consequentemente, as mulheres heterozigotas para a MPS II raramente são afetadas a menos que haja uma presença simultânea de dois alelos mutantes ou se um defeito genético levar a um desvio na inativação do X ou à hemizigose (JURECKA *et al.*, 2012).

O gene *IDS* está localizado no braço longo do cromossomo X, na região Xq27.3-28 e possui 2842kb, sendo formado por 9 éxons (Figura 7) (WILSON *et al.*, 1993). Esse gene codifica a proteína IDS, a qual é formada por 550 aminoácidos. A presença de diversos transcritos em indivíduos normais reflete um complexo sistema de *splicing* e sugere fortemente que o gene *IDS* é suscetível a mutações durante o *splicing* (ZHANG *et al.*, 2011). Aproximadamente a 80kb do gene *IDS* transcrito, há um pseudogene denominado *IDS2*, o qual apresenta os éxons 2 e 3 e os íntrons 12/13 e 17 homólogos ao gene *IDS* (BONDESON *et al.*, 1995). Até 2011, mais de 350 mutações já foram descritas sendo a maioria delas mutações de ponto ou pequenas deleções (The Human Gene Mutation Data Base, 2013).

Figura 7 Localização cromossômica do gene IDS



Adaptado de Genetics Home Reference (US National Library of Medicine), 2012.

Assim como na MPS I, a baixa atividade ou ausência da enzima mutante leva ao acúmulo dos GAGs, o que desencadeia uma série de sintomas clínicos.

2.3.2.2 Epidemiologia

A incidência da MPS II situa-se entre 0,3 a 0,71:100.000 nascidos vivos (MARTIN *et al.*, 2008) e é encontrada exclusivamente em jovens do sexo masculino devido a sua condição de ser uma doença ligada ao cromossomo X. No Brasil não há dados sobre a incidência dessa doença, mas, de acordo com a Rede MPS Brasil, ela é a MPS mais frequentemente diagnosticada (Rede MPS). Em dezembro de 2012, de acordo com dados da APMPS, havia 191 pacientes vivos com MPS II no Brasil (APMS, 2012).

2.3.2.3 Aspectos clínicos

A MPS II é uma doença progressiva e multissistêmica. Na maioria dos pacientes, os sintomas são graves e a morte ocorre em idade precoce. Em outros pacientes, a doença apresenta um curso mais crônico e prolongado. O início dos sintomas também é variável (WRAITH *et al.*, 2008).

As principais manifestações clínicas da MPS II: face grosseira, alterações articulares, hepatoesplenomegalia, doenças respiratórias e cardiovasculares, atraso no desenvolvimento, baixa estatura e retardo mental (YOUNG *et al.*, 1982).

Quanto aos fenótipos clínicos, a MPS II pode ser classificada em:

- Fenótipo atenuado: associado a um início mais tardio dos sintomas, mas ainda na infância, uma progressão mais lenta e mais atenuada da doença somática, e pequeno ou ausente déficit cognitivo (OKUYAMA *et al.*, 2010). Geralmente os pacientes são diagnosticados entre os quatro e oito anos de idade. A sobrevivência até a vida adulta é comum, mas o óbito comumente ocorre entre os vinte e trinta anos devido a problemas cardíacos ou respiratórios (WRAITH *et al.*, 2008).
- Fenótipo grave: é caracterizado pelo início dos sintomas entre dois e quatro anos de idade, progressão dos sintomas somáticos, grave comprometimento cognitivo durante a infância (NEUFELD e MUENZER, 2001). O diagnóstico ocorre aproximadamente entre os dezoito e trinta e seis meses de vida. O óbito ocorre ainda na adolescência devido a uma combinação entre deterioro neurológico e falha cardiorrespiratória (WRAITH *et al.*, 2008 –ter). As alterações de comportamento, como hiperatividade e agressividade, também são comuns (SCHWARTZ *et al.*, 2007).

A aparência dos recém-nascidos com MPS II é normal. A face grosseira característica, resultado da deposição de GAGs nos tecidos moles, geralmente manifesta-se entre os dezoito meses e quatro anos no fenótipo grave e aproximadamente dois anos depois na forma atenuada da doença (SCARPA, 2007).

Apesar de essa classificação entre os fenótipos (atenuado - sem comprometimento neurológico, e grave - com comprometimento neurológico), a doença deve ser considerada como um espectro contínuo entre os dois extremos (WRAITH *et al.*, 2008).

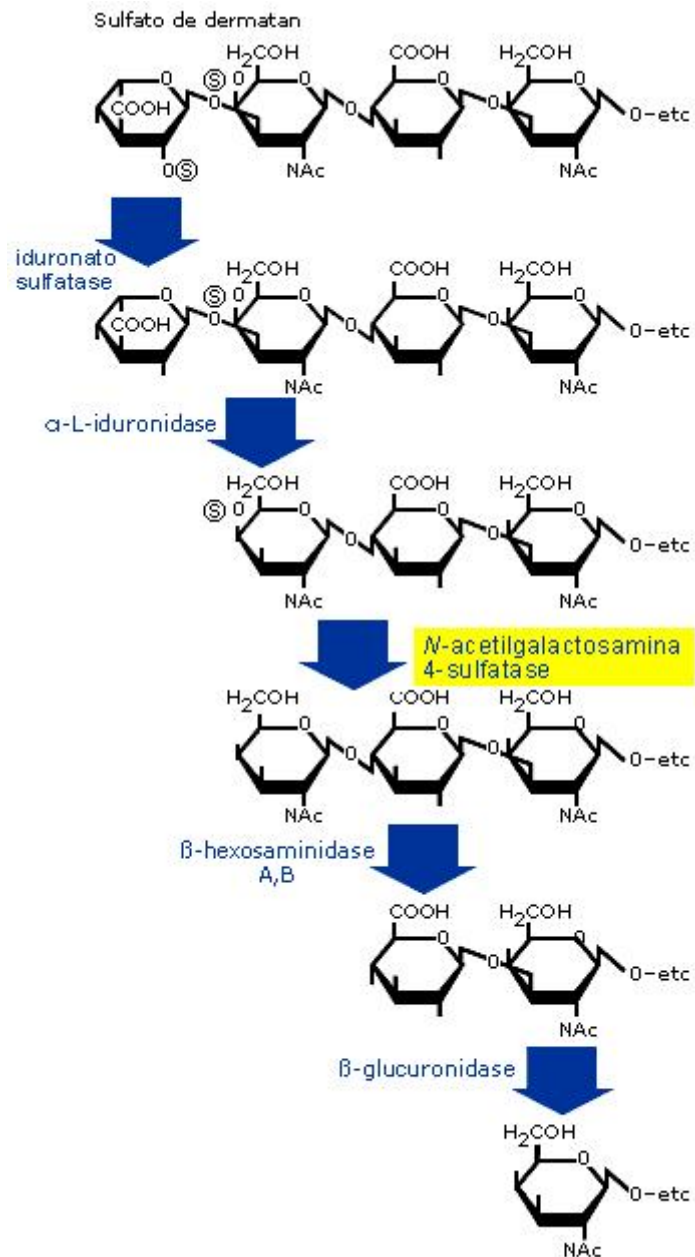
2.3.3 Mucopolissacaridose tipo VI

2.3.3.1 Aspectos bioquímicos e moleculares

A MPS VI (OMIM #253200), ou Síndrome de Maroteaux-Lamy, é uma doença autossômica recessiva, causada pela deficiência da N-acetilgalactosamina-4-sulfatase, ou arilsulfatase B (ASB; E.C. 3.1.6.12), inicialmente descrita por dois médicos franceses em 1963 (MAROTEAUX *et al.*, 1963). As rotas de degradação do dermatan sulfato (Figura 5) e do condroitin-4-sulfato acabam sendo prejudicadas (Figura 8) e o GAGs parcialmente degradados acumulam-se intracelularmente nos lisossomos causando uma doença progressiva com disfunção de múltiplos órgãos (NEUFELD e MUENZER, 2001).

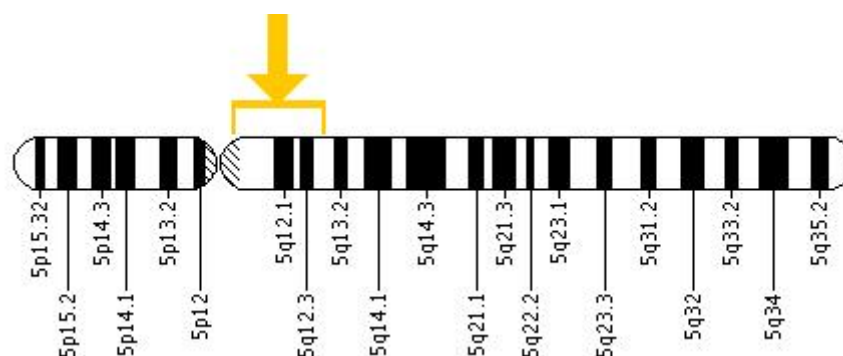
O gene que codifica a ASB (*ARSB*) está localizado no cromossomo 5 na região 5q13-5q14 (LITJENS *et al.*, 1989; Figura 9), apresenta 8 éxons e resulta na produção de uma proteína de 533 aminoácidos (PETERS *et al.*, 1990). Existem mais de 130 mutações descritas, sendo que a maioria são mutações com sentido trocado ou sem sentido (Human Gene Mutation Database). O amplo espectro de manifestações clínicas está possivelmente associado à grande variedade de mutações que causam a doença (KARAGEORGOS *et al.*, 2007).

Figura 8 Rota de degradação afetada pela mucopolissacaridose tipo VI.



Adaptado de <http://www.maroteaux-lamy.com/Portuguese/HCP/BiochemBasis.aspx>

Figura 9 Localização cromossômica do gene ARSB



Adaptado de Genetics Home Reference (US National Library of Medicine), 2012.

2.3.3.2 Epidemiologia

A incidência mundial estimada para MPS VI é de 1:238.000 a 1:1.298.000 nascidos vivos (PINTO *et al.*, 2004; LOWRY *et al.*, 1990). Não se sabe a incidência exata da doença no Brasil. Um estudo realizado no LREIM-HCPA verificou que as MPS têm uma alta frequência entre os EIM e que os tipos I e VI são os mais frequentemente identificados na população (COELHO *et al.*, 1997). De acordo com a APMPS, no Brasil em dezembro de 2012, havia 182 pacientes vivos com MPS VI. Em uma região do Nordeste do Brasil, Monte Santo, há uma incidência aumentada de várias doenças genéticas, entre elas, a MPS VI. Estima-se que a incidência de MPS VI nesse local seja de 1:5.000 nascidos vivos (COSTA-MOTTA *et al.*, 2011).

2.3.3.3 Aspectos clínicos

Assim como as outras MPS, a MPS VI é uma condição clínica heterogênea (SPRANGER *et al.*, 1970). Um estudo de 2005 sugeriu que os pacientes podiam ser classificados em dois grupos de acordo com a altura e os níveis de GAGs urinários. Altos níveis de GAGs urinários (superior a 200µg/mg creatinina) forma associados a um curso clínico avançado em relação à idade e com baixa estatura (80 a 120cm), baixo peso, resistência diminuída ao teste da caminhada, função pulmonar comprometida e redução da mobilidade articular. Dosagem de GAGs inferior a

100µg/mg creatinina podem estar associada a maior sobrevida dos pacientes. Os pacientes com progressão lenta tendem a apresentar altura superior a 140cm e GAGs urinários inferiores a 100µg/mg creatinina (SWIEDLER *et al.*, 2005).

De forma geral, apresenta um espectro clínico desde formas lentamente progressivas até formas rapidamente progressivas (BROOKS *et al.*, 2005).

- Forma rapidamente progressiva: apresenta-se com desaceleração progressiva da taxa de crescimento, faces dismórficas, obstrução das vias aéreas superiores, infecções de ouvido recorrentes e deformações articulares. Posteriormente, os pacientes passam a utilizar cadeira de rodas ou ficam restritos ao leito devido a deformidades esqueléticas, doenças articulares, doenças cardiopulmonares, cegueira ou compressão da medula espinhal. Indivíduos com a forma rapidamente progressiva geralmente vão ao óbito na adolescência ou início da vida adulta por infecções, complicações cirúrgicas ou doenças cardiopulmonares (GIUGLIANI *et al.*, 2007).
- Forma lentamente progressiva: indivíduos com a forma lentamente progressiva podem sobreviver até os quarenta ou cinquenta anos (GIUGLIANI *et al.*, 2007). Apesar de serem classificados como lentamente progressivos, esses pacientes podem desenvolver complicações esqueléticas (incluindo túnel do carpo) e declínio do *status* funcional no final da adolescência (SWIEDLER *et al.*, 2005). O diagnóstico geralmente ocorre após os cinco anos de idade e pode ser atrasado até a segunda ou terceira década de vida (MIEBACH *et al.*, 2007).

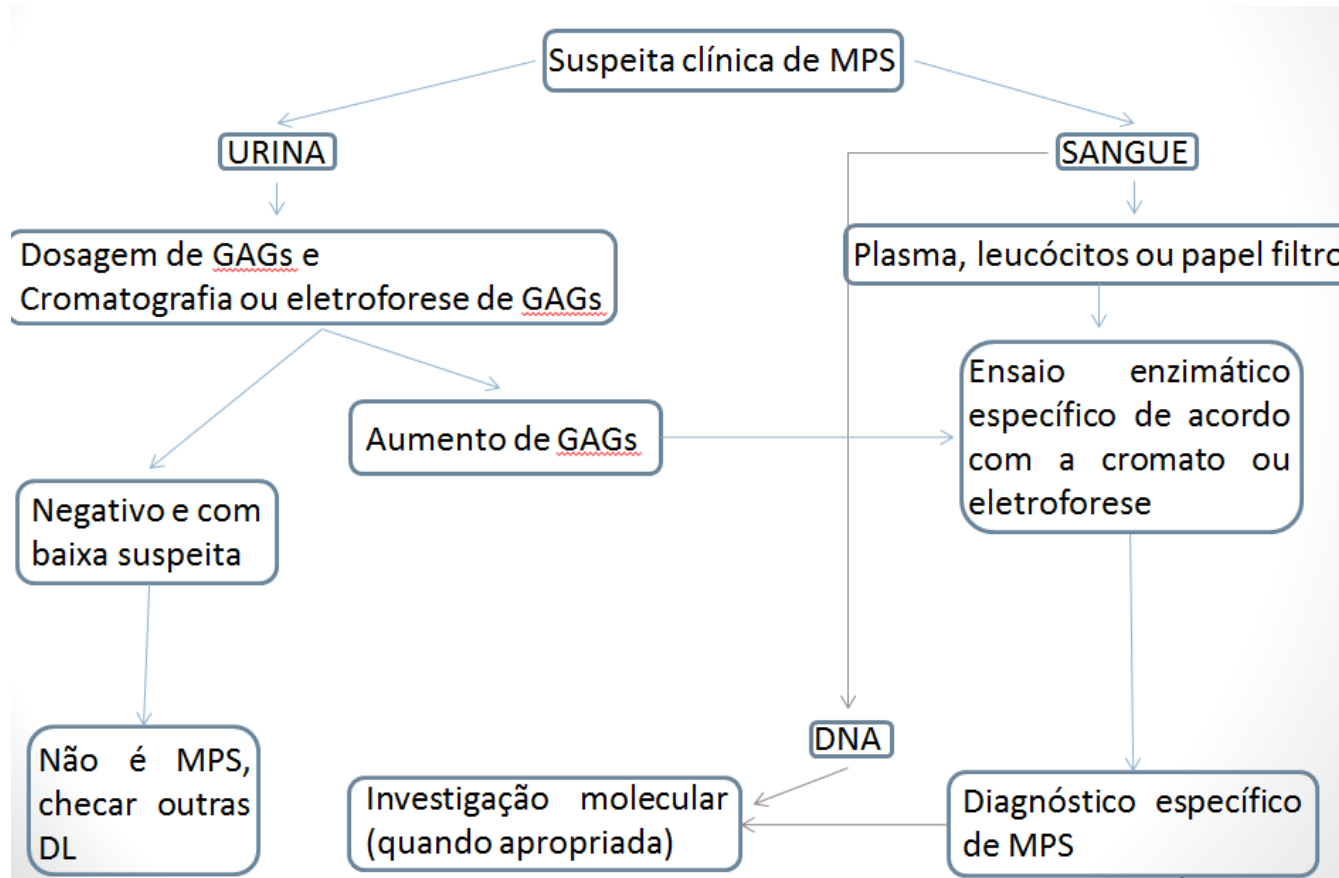
A maioria dos pacientes com MPS VI apresenta desenvolvimento intelectual normal (SPRANGER *et al.*, 1970), mas a ocorrência de retardo mental também é descrita (AZEVEDO *et al.*, 2012).

2.3.4 Diagnóstico das MPS I, II e VI

A partir de sinais e sintomas clínicos sugestivos de MPS, são realizados primeiramente os testes triagem na urina. A figura 10 mostra um fluxograma para diagnóstico dos diferentes tipos de MPS.

O diagnóstico definitivo dos pacientes com MPS I pode ser realizado a partir da determinação da atividade enzimática e/ou da análise molecular do gene *IDUA*. A determinação da atividade enzimática pode ser realizada por fluorimetria, imunocaptura e espectrometria de massas em diferentes tecidos, como leucócitos de sangue periférico, plasma e cultura de fibroblastos (HALL e NEUFELD, 1973; LIEM e HOOGHWINKEL, 1975; ROME *et al.*, 1979). Um método fluorimétrico de determinação da atividade da IDUA a partir da utilização de papel filtro impregnado com sangue também se encontra disponível (CHAMOLES *et al.*, 2001; MÜLLER *et al.*, 2011). É fundamental, no entanto, que os achados bioquímicos sejam relacionados com a sintomatologia do paciente, uma vez que no caso da MPS I pode ocorrer um fenômeno de pseudodeficiência. A pseudodeficiência está relacionada a uma redução ou até mesmo a não detecção da atividade da enzima IDUA quando é utilizado um substrato artificial (ARONOVICH *et al.*, 1996). Por fim, o diagnóstico também pode ser obtido através da pesquisa de mutações no gene *IDUA* (NEUFELD e MUENZER, 2001).

Figura 10 Fluxograma para diagnóstico das mucopolissacaridoses.



Adaptado de GIUGLIANI, 2012.

O padrão-ouro para o diagnóstico da MPS II em um probando do sexo masculino é a demonstração da deficiência da atividade enzimática da IDS em leucócitos, fibroblastos ou plasma (SCARPA *et al.*, 2007). A medida da atividade da IDS em papel filtro impregnado com sangue também representa um método valioso para triagem (CHAMOLES *et al.*, 2001a). A documentação de atividade normal de, no mínimo, outra sulfatase é essencial para excluir o diagnóstico de deficiência múltipla de sulfatases. O único teste definitivo para a determinação de mulheres heterozigotas é baseado na análise molecular do gene *IDS* (WRAITH *et al.*, 2008).

No caso da MPS VI, o diagnóstico definitivo é realizado a partir da medida da atividade enzimática da ASB (padrão-ouro) (GIUGLIANI *et al.*, 2007). Nos pacientes com MPS VI, a análise da atividade enzimática da ASB em leucócitos isolados ou cultura de fibroblastos da pele é utilizada para demonstrar um grande decréscimo (menos de 10% do limite inferior da atividade normal da ASB) ou total ausência da atividade da enzima (BROOKS *et al.*, 2005). Assim, o diagnóstico final dá-se através da associação entre uma atividade enzimática da ASB e a presença de achados clínicos consistentes com MPS VI (GIUGLIANI *et al.*, 2007). A deficiência de múltiplas sulfatases deve ser excluída a partir da documentação de níveis normais de atividade de uma segunda sulfatase (DIERKS *et al.*, 2005). A confirmação da mutação do gene *ARSB* por técnicas de biologia molecular deve ser utilizada na identificação de heterozigotos ou nos casos de diagnóstico pré-natal (VALAYANNOPOULOS *et al.*, 2010).

2.3.5 Tratamentos para MPS I, II e VI

Antes do advento do TCTH e da TRE, o principal foco de tratamento das MPS estava baseado na prevenção e manejo de complicações associadas à doença. Esta abordagem multidisciplinar, visando não somente o fornecimento do tratamento, mas também a promoção da saúde tem sido muito importante mesmo após o desenvolvimento de tratamentos específicos. Fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, psicólogos e fonoaudiólogos também são essenciais na manutenção da saúde dos pacientes, evitando complicações e, até certo ponto, retardando a progressão da doença (PASTORES *et al.*, 2007). A tabela 2 mostra os principais tratamentos sintomáticos.

Tabela 2 Opções de tratamentos de suporte/sintomáticos.

Principais manifestações clínicas das MPS e opções de tratamento de suporte/sintomáticos.

Órgão/sistema	Manifestação clínica	Tratamento
Sistema nervoso central	Atraso de desenvolvimento neuropsicomotor Hidrocefalia Crises convulsivas, alteração ciclo sono-vigília, distúrbio do comportamento	Psicopedagogia, fonoaudiologia, fisioterapia, psicomotricidade Derivação ventrículo-peritoneal Farmacológico, psicologia
Sistema nervoso periférico	Compressão medular Síndrome do Túnel do Carpo	Cirurgia, fisioterapia Cirurgia
Olhos	Acuidade visual diminuída Opacificação de córnea	Lentes corretivas Transplante de córnea (em casos específicos)
Vias aéreas	Síndrome da apneia obstrutiva do sono Infecções de repetição, hipersecreção Doença pulmonar restritiva	Amigdalectomia, adenoidectomia, oxigenioterapia (com ou sem pressão positiva) Farmacológico Fisioterapia
Tecido conjuntivo	Hérnias	Cirurgia
Articulações	Dor, contraturas	Fisioterapia, terapia ocupacional
Ossos	Giba toracolombar, genu valgo	Coletes, cirurgias
Orelhas	Hipoacusia Otites de repetição	Próteses (em casos específicos) Farmacológico, cirúrgico
Gastrointestinal	Diarreia Ganho inadequado ou excessivo de peso Distúrbio deglutição	Orientação nutricional Orientação nutricional
Bucomaxilo	Má oclusão, dentição anômala	Farmacológico, fonoaudiologia Cirurgia

Nos anos 80, foi proposto o tratamento para MPS com TCTH e, nos anos 90, a TRE foi desenvolvida, fornecendo assim duas novas ferramentas terapêuticas para restaurar, ao menos parcialmente, a atividade da enzima deficiente. A TRE para MPS I foi aprovada para uso clínico em 2003, para MPS VI em 2005 e para MPS II em 2006 (GIUGLIANI *et al.*, 2010).

As MPS são melhores manejadas por uma equipe multidisciplinar coordenada por um médico com experiência no tratamento de doenças complexas. Tanto o tratamento de suporte como os tratamentos específicos são fundamentais. O acompanhamento regular do paciente é essencial para monitorar a progressão da doença e a resposta ao tratamento (MUENZER *et al.*, 2009; MUENZER *et al.*, 2009a; VALAYANNOPOULOS *et al.*, 2010). É também importante considerar a

carga psicossocial destas doenças crônicas, debilitantes e progressivas. Aconselhamento familiar e individual podem ser úteis. Além disso, associações de pacientes podem fornecer oportunidade de contato com outras pessoas que enfrentam o mesmo desafio, possibilitando, assim, a troca de informações de valor inestimável para pacientes e familiares (VALAYANNOPOULOS e WIJBURG, 2011).

2.3.5.1 Terapia de reposição enzimática (TRE)

A TRE envolve a aplicação periódica, de forma endovenosa, de enzima recombinante semelhante àquela que o paciente não produz adequadamente, estando disponível para as MPS I, II e VI e, em fase de testes clínicos, para MPS IVA. A aplicação endovenosa ocorre semanalmente (no caso das MPS) ou quinzenalmente (no caso de outras DL, como a Doença de Gaucher e a Doença de Fabry). A TRE é uma terapia que deve ser realizada por toda a vida do paciente e cada infusão demorara de 1 a 4 horas, dependendo da enzima e da dose administradas. A maioria das infusões é realizada em ambiente hospitalar devido ao risco de choque anafilático, um potencial efeito adverso da infusão. Entretanto, infusões em ambiente domiciliar já foram relatadas como sendo factíveis e seguras para alguns pacientes (VAYANNOPOULOS e WIJBURG, 2011).

Essa forma de terapia apresenta como principais limitações a necessidade de administrações repetidas, e a sua incapacidade de atingir certos tecidos-alvos, como o sistema nervoso central e ossos, e, desta forma, corrigir de maneira eficiente o defeito metabólico nesses órgãos. Formas alternativas de administração da enzima estão sendo avaliadas, assim como a sua administração pré e pós-transplante de medula óssea (SCHWARTZ *et al.*, 2008).

TRE PARA MPS I

A TRE para MPS I é realizada pela administração intravenosa de laronidase, uma proteína análoga à IDUA humana, e que é produzida por engenharia genética em um sistema de expressão de células de ovário de hamster chinês (CHO) (KRIVIT, 2004).

O primeiro estudo com TRE para MPS I começou em 1997. Os resultados após um ano de terapia mostraram redução dos níveis de depósito lisossomais de

GAGs no fígado e baço, e melhora da aparência histológica do fígado, baço e córtex renal (KAKKIS *et al.*, 2001). Um estudo de fase III com 45 pacientes com MPS I também demonstrou que a TRE com laronidase melhorou significativamente a função respiratória e capacidade física, reduziu o depósito de GAGs e, ainda, mostrou-se segura (WRAITH *et al.*, 2004). Após esses estudos, a TRE com laronidase (Aldurazyme®, enzima α -L-iduronidase recombinante; Genzyme Corporation, Cambridge, MA, USA) foi aprovada em 2003 nos Estados Unidos (*Food and Drug Administration* – FDA) e na União Europeia (*European Medicines Agency* – EMEA). No Brasil, a TRE com laronidase só foi registrada na ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) em 2005.

Ensaio clínico demonstraram que a laronidase melhora a capacidade respiratória, a hepatoesplenomegalia, a mobilidade articular e a capacidade de deambulação dos pacientes (MIEBACH, 2005). Um estudo de fase IV mostrou redução nos níveis de GAGs em aproximadamente 50%, diminuição do tamanho do fígado, redução da proporção de pacientes com hipertrofia ventricular esquerda, melhoria ou estabilização do sono e diminuição do índice de apneia (WRAITH *et al.*, 2007). Entretanto, algumas manifestações clínicas como valvulopatia e disostose múltipla aparentemente não são revertidas pela terapia (GIUGLIANI *et al.*, 2009).

A inabilidade da administração intravenosa da laronidase atingir o sistema nervoso central, pelo menos na dose preconizada, limita seu efeito sobre às desordens neurológicas em pacientes com a forma grave ou neurodegenerativa da doença (Síndrome de Hurler). Entretanto, a TRE pode ser indicada nesses pacientes para o tratamento dos sintomas não neurológicos da enfermidade (GIUGLIANI *et al.*, 2010). A inabilidade da TRE endovenosa ultrapassar à barreira hemato-encefálica levou alguns pesquisadores a buscar uma nova via de liberação medicamentosa direto no sistema nervoso central. A alternativa encontrada é a administração intratecal. Estudos em modelo canino de MPS I serviram para testar a habilidade da TRE de tratar o cérebro, a medula e as meninges a partir da administração intratecal da enzima recombinante humana (DICKSON *et al.*, 2007; KAKKIS *et al.*, 2004).

Nos Estados Unidos, a TRE com laronidase é indicada para pacientes com os fenótipos Hurler e Hurler-Scheie e para pacientes Scheie que apresentam sintomas moderados a graves (Aldurazyme [insert package], 2013). Na União Europeia, a

laronidase é indicada para pacientes com diagnóstico confirmado de MPS I para o tratamento de sintomas não neurológicos da doença (WRAITH, 2005). De acordo com o consenso publicado no Brasil, a TRE deve ser indicada para pacientes com diagnóstico confirmado de MPS I, de qualquer idade, sintomáticos ou que apresentam ao menos um dos seguintes sintomas (que respondem à TRE): doenças respiratórias, enfermidades cardíacas, desordens ósteo-articulares, apneia do sono com índice superior a um evento/hora para pacientes abaixo de 17 anos e cinco eventos/hora para adultos, e média de saturação de O₂ inferior a 92% para crianças e inferior a 85% para adultos (GIUGLIANI *et al.*, 2010).

A tabela 3 mostra as características do medicamento e regime de dose para o tratamento da MPS I.

Tabela 3 Terapia de reposição enzimática para mucopolissacaridose tipo I. Características do medicamento e regime de dose para MPS I

MPS I	
Medicamento e fabricante	Aldurazyme® (Genzyme Corporation)
Apresentação	Frascos contendo 2,9mg/5mL (0,58mg/mL)
Dose padrão e via de administração	0,58mg/kg peso corporal, intravenoso
Frequência	Semanal (7 ± 3 dias)
Tempo de infusão	Aproximadamente 3-4h

Adaptado de GIUGLIANI *et al.*, 2010.

A laronidase não está incluída em nenhum das listas de medicamentos do SUS. Um estudo publicado em 2011 com 68 pacientes brasileiros com MPS I, mostrou que 88,2% estavam sendo tratados com TRE. Destes, 86,6% tiveram acesso ao medicamento através de ações judiciais contra o estado ou contra a federação. Dos oito pacientes sem tratamento, três obtiveram o direito de receber a terapia por processos judiciais. Entretanto, o tratamento não foi realizado devido à falta de instalações adequadas para a realização da infusão (BOY *et al.*, 2011).

TRE PARA MPS II

A TRE para MPS II é realizada pela administração intravenosa de idursulfase, uma proteína glicosilada análoga à IDS humana endógena, a qual é produzida por engenharia genética a partir de uma linhagem celular humana (MUENZER *et al.*, 2007). A TRE com idursulfase (Elaprase®; Shire Humana Genetic Therapies, Inc, Cambridge, MA, USA) foi aprovada para o tratamento de pacientes nos Estados Unidos pelo FDA em 2006, e na Europa pelo EMEA em 2007. No Brasil, o registro na ANVISA só ocorreu em 2008 (GIUGLIANI *et al.*, 2010).

O primeiro estudo com idursulfase foi realizado em 2002 a partir da administração do medicamento em um modelo animal. Foram observados redução do acúmulo de GAGs no fígado, rins, coração, baço, pulmões, pele e musculatura esquelética (MUENZER *et al.*, 2002).

Um estudo internacional e multicêntrico de fase II/III com 96 pacientes com MPS II foi realizado em 2006. Os pacientes foram divididos em três grupos distintos: placebo, idursulfase (0,5mg/kg) semanal e idursulfase (0,5mg/kg) quinzenal. A administração de idursulfase resultou em melhora no teste de caminhada de 6 minutos, diminuição do tamanho do fígado em mais de 20% em ambos os grupos, 80% dos pacientes tratados apresentaram fígado de tamanho normal entre 18 e 53 semanas, melhorias articulares, diminuição do tamanho do baço e diminuição dos níveis de GAGs urinários. Entretanto, nenhum impacto no sistema nervoso central foi observado (MUENZER *et al.*, 2006).

Um estudo de 2010 com pacientes com MPS II (n=10) e fenótipo atenuado, mostrou uma redução da excreção urinária de GAGs e redução da hepatoesplenomegalia, e uma tendência a melhora da capacidade funcional, da função respiratória e de articulação dos joelhos (OKUYAMA *et al.*, 2010).

De acordo com o consenso brasileiro, a TRE com idursulfase pode ser indicada a pacientes com diagnóstico confirmado de MPS II, de qualquer idade, sintomáticos, sem déficit cognitivo grave e que apresente, ao menos uma das manifestações clínicas que respondem ao tratamento: doenças respiratórias, desordens ósteo-articulares que prejudiquem a locomoção, apneia respiratória durante o sono (frequência superior a um evento por hora para pacientes com idade inferior a 18 anos e mais do que cinco eventos por hora para adultos), média noturna

de saturação de O₂ inferior a 92% em crianças e inferior a 85% em adultos (GIUGLIANI *et al.*, 2010).

A tabela 4 mostra as características da medicamento e regime de dose para o tratamento da MPS II.

Tabela 4 Terapia de reposição enzimática para mucopolissacaridose tipo II. Características do medicamento e regime de dose para MPS II

MPS II	
Medicamento e fabricante	Elaprase® (Shire HGT)
Apresentação	Frascos contendo 6mg/3mL (2mg/mL)
Dose padrão e via de administração	0,50mg/kg peso corporal, intravenoso
Frequência	Semanal (7 ± 3 dias)
Tempo de infusão	Aproximadamente 1-3h

Adaptado de GIUGLIANI *et al.*, 2010.

Assim como a laronidase, a idursulfase não faz parte de nenhuma das listas de medicamentos do SUS.

TRE PARA MPS VI

A TRE para MPS VI é realizada a partir da administração intravenosa de galsulfase, uma forma recombinante da enzima ASB, sintetizada através de engenharia genética a partir de CHO (FULLER *et al.*, 1998). O uso da galsulfase (Naglazyme®; BioMarin, Novato, CA, USA) foi aprovada nos Estados Unidos pelo FDA em 2005, na União Europeia pelo EMEA em 2006 e o medicamento foi registrado na ANVISA em 2009 (GIUGLIANI *et al.*, 2010).

Os primeiros estudos sobre o uso da galsulfase em modelos animais foram publicados em 1999. Os pesquisadores mostraram que a TRE reduziu o acúmulo de GAGs nos órgãos, diminui a excreção urinária de GAGs e preveniu ou diminuiu a progressão da doença esquelética (BIELICKI *et al.*, 1999). Um estudo de fase I/II e outro de fase II mostraram que a infusão semanal de idursulfase (1mg/kg) é bem tolerada, produz uma rápida redução da excreção urinária de GAGs e melhora a

resistência em pacientes com uma doença rapidamente avançada (HARMATZ *et al.*, 2004; HARMATZ *et al.*, 2005).

Um estudo de fase III foi conduzido por Harmatz e colaboradores. Os 39 pacientes do estudo utilizaram a galsufase (1mg/kg) durante 24 semanas. Os principais resultados encontrados foram: diminuição da excreção urinária de GAGs, melhora no teste da caminhada de 12 minutos e melhora na habilidade de subir escadas. Além disso, somente um paciente não desenvolveu anticorpos específicos à galsufase (HARMATZ *et al.*, 2006). A análise adicional dos dados obtidos nos três estudos também demonstrou que a TRE parece melhorar a capacidade pulmonar dos pacientes (HARMATZ *et al.*, 2010). A resposta a TRE parece depender da severidade da condição do paciente e da idade de início do tratamento (WRAITH *et al.*, 2008).

De acordo com o *guideline* brasileiro, a terapia com galsufase está indicada para pacientes com diagnóstico confirmado de MPS VI de qualquer idade, sintomáticos e que apresentem ao menos um dos sintomas clínicos que respondem ao tratamento com a TRE: doenças respiratórias, desordens ósteo-articulares que causem prejuízo à locomoção, frequência de apneias respiratórias durante o sono superiores a um evento por hora para pacientes com menos de 18 anos e cinco eventos por hora para adultos, média noturna de saturação de O₂ inferior a 92% para crianças e inferior a 85% para adultos, pacientes difíceis de entubar (GIUGLIANI *et al.*, 2010).

A tabela 5 mostra as características do medicamento e regime de dose para o tratamento da MPS VI.

Tabela 5 Terapia de reposição enzimática para mucopolissacaridose tipo VI. Características do medicamento e regime de dose para MPS VI

MPS VI	
Medicamento e fabricante	Naglazyme® (BioMarin Pharmaceuticals)
Apresentação	Frascos contendo 5mg/5mL (1mg/mL)
Dose padrão e via de administração	1mg/kg peso corporal, intravenoso
Frequência	Semanal (7 ± 3 dias)
Tempo de infusão	Mínimo 4h

Adaptado de GIUGLIANI *et al.*, 2010.

A TRE com galsulfase não está incluída em nenhuma das listas de medicamentos do SUS.

2.3.5.2 Transplante de células-tronco hematopoiéticas

Desde a década de 80 que o TCTH mostrou-se seguro e eficaz no tratamento de formas graves da MPS I (Síndrome de Hurler) (HOBBS *et al.*, 1981). Inicialmente, o TCTH era realizado a partir do transplante de medula óssea (TMO) e mais recentemente tem sido empregado o transplante de cordão umbilical (MUENZER *et al.*, 2009).

O TCTH ocasiona a reposição progressiva da linhagem de células hematopoiéticas, em compartimentos intra e extra vasculares de todo o corpo, por células com enzimas competentes oriundas do doador (KRIVIT *et al.*, 1995).

A grande vantagem do TCTH é que, após o transplante, há um constante fornecimento de micróglia oriundas dos monócitos derivados do doador. Essa micróglia pode mover-se facilmente para o cérebro, transpassando a barreira hemato-encefálica, e, garantindo assim, uma fonte constante da enzima que está deficiente (PRASAD e KURTZBERG, 2010).

O TCTH e a sua aplicação para doenças metabólicas, como as MPS, deve levar em consideração a história natural da doença e os estudos prévios com TCTH,

a probabilidade de atingir a estabilização ou a melhoria sintomática e/ou os parâmetros neuropsicológicos, e a probabilidade de sobrevivência com o transplante (PETERS e KRIVIT, 2000).

TCTH PARA MPS I

Um estudo de 2003 com 27 pacientes com a Síndrome de Hurler transplantados a partir de doadores aparentados e não aparentados mostrou que: nos primeiros três meses após o transplante houve completa redução da hepatoesplenomegalia; entre três e seis meses, melhora significativa nos quadros de rinorréia, obstrução das vias aéreas superiores e capacidade de audição. Também foi observada melhora na função cognitiva. Entretanto, parece não haver melhora das funções esqueléticas (SOUILLET *et al.*, 2003), da valvulopatia cardíaca e do comprometimento do olho (WRAITH *et al.*, 2007). Uma das hipóteses relacionada à falha do TCTH no tratamento das manifestações esqueléticas é a relativamente pobre vascularização dos tecidos ósseos (TAYLOR *et al.*, 2008).

O TCTH é um procedimento associado à alta morbi-mortalidade, mas que tem a vantagem, em relação à TRE, de ter efeito benéfico sobre o sistema nervoso central; atualmente, está indicado principalmente para as formas graves da MPS I (Síndrome de Hurler) desde que o paciente tenha idade inferior a 24 meses (SCHWARTZ *et al.*, 2008). O transplante precoce, previamente ao deterioro cognitivo estar evidente, provavelmente possibilita um melhor desfecho em relação à recuperação das funções intelectuais (de RU *et al.*, 2011).

O uso da TRE em associação com o TCTH por um breve período de tempo vem ganhando espaço nos últimos anos. Os pacientes geralmente recebem TRE durante um pequeno período antes do transplante (WYATT *et al.*, 2012). De acordo com de Ru e colaboradores (2011), a condição clínica do paciente no momento do transplante influenciará na morbidade e mortalidade do TCTH. Como a TRE parece melhorar as funções respiratórias e cardiovasculares, a TRE pode melhorar as condições pré-transplante do paciente. É importante salientar que a utilização da TRE não pode atrasar o transplante (de RU *et al.*, 2011).

TCTH PARA MPS II

Para os outros tipos de MPS, a experiência com TCTH é limitada e os resultados não são considerados satisfatórios (MARTIN *et al.*, 2006; WRAITH *et al.*, 2008). A maioria dos estudos e estudos de casos relatam algum benefício somático e benefício neurocognitivo variável (VALAYANNOPOULOS e WIJBURG, 2011).

Em geral, essa terapia não tem sido recomendada para esses pacientes devido à falta de clara demonstração de benefícios neurológicos e à alta taxa de morbidade e mortalidade (ZAREBA, 2007).

TCTH PARA MPS VI

O TCTH é considerado uma alternativa terapêutica para pacientes com MPS VI (HERSKHOVITZ *et al.*, 1999), mas desde a introdução da TRE, ele foi deixado para segundo plano uma vez que os benefícios parecem não ultrapassar os riscos associados à técnica (GIUGLIANI *et al.*, 2007). Além disso, pouco se sabe a respeito dos efeitos, em longo prazo, do TCTH para MPS VI. Apesar de alguns estudos descreverem desfechos satisfatórios, é difícil estabelecer conclusões devido ao pequeno número de pacientes transplantados e ao limitado período de tempo de acompanhamento pós-transplante (TURBEVILLE *et al.*, 2011).

2.4 Economia da Saúde

A Economia da Saúde integra as teorias econômicas, sociais, clínicas e epidemiológicas a fim de estudar os mecanismos e fatores que determinam e condicionam a produção, a distribuição, o consumo e o financiamento dos serviços de saúde, constituindo-se instrumento indispensável para a gestão em saúde e alocação de recursos pela orientação que oferece à tomada de decisão em busca de alternativas mais eficientes e racionais (HERRERA *et al.*, 2002).

No Brasil, o financiamento tem sido tema de destaque na agenda do campo da Economia da Saúde desde a criação do SUS. Vários estudos foram e vêm sendo

realizados para demonstrar a evolução e a insuficiência dos recursos alocados, enfocando tanto as fontes de financiamento quanto a participação das esferas de governo (MENDES e MARQUES, 2006).

Em um contexto mundial de crise financeira e recessão econômica, é fundamental aplicar os conhecimentos de Economia da Saúde para estabelecer prioridades na política de saúde, considerando seu potencial para oferecer oportunidade de alocar melhor os recursos escassos, reduzindo a morbidade e a hospitalização, além de potencializar o capital humano (KYRIOPOULOS e TSIANTOU, 2010).

2.4.1 Avaliação de Tecnologias em Saúde

A Avaliação de Tecnologias em Saúde (*Health Technology Assessment-HTA*; ATS) pode ser definida como um conjunto de métodos que estuda as conseqüências de curto, médio e longo prazos da aplicação de uma tecnologia de cuidados à saúde (ABBOT, 2009).

Na sua definição mais abrangente, a avaliação tecnológica em saúde é aquela que toma como sua unidade de análise, ou ponto de partida, uma tecnologia, de produto ou de processo, passível de ser caracterizada na sua dimensão temporal e espacial (que, onde, como, quando, para quem, para quê) (NOVAES, 2000). Uma das formas propostas de avaliação tecnológica busca responder à necessidade de conhecimentos aprofundados sobre algumas tecnologias, no que diz respeito às suas dimensões técnicas (a segurança e efetividade de uma tecnologia, ou seja, a capacidade de produzir o resultado para o qual ela foi desenvolvida, sem causar danos, em condições normais de utilização nos serviços de saúde) e econômicas (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade ou custo-benefício), quando então se associam às avaliações econômicas (DRUMMOND *et al.*, 1997; ELIXHAUSER *et al.*, 1998).

Tecnologia em saúde inclui uma gama variada de procedimentos, equipamentos e medicamentos que são aplicados na manutenção, promoção e restauração da saúde. Estas tecnologias dizem respeito a intervenções empreendidas em quaisquer níveis dos setores da saúde: prevenção primária,

detecção de doenças, avaliação de identificação de fatores de risco, diagnóstico, tratamento, reabilitação e cuidados paliativos (PEDDECORD, 1980).

A decisão para a incorporação de novas tecnologias é geralmente baseada nos seguintes critérios:

Eficácia - critério fundamental para a incorporação de uma nova tecnologia é a comprovação de sua eficácia. Para isto é tradicionalmente necessário que tenham sido realizados ensaios clínicos fase III com as seguintes características:

- utilização de tratamento padrão, quando existir algum, nas doses ideais preconizadas na literatura internacional, como grupo controle, e não placebo (placebo pode ser considerado apenas na ausência de um tratamento alternativo eficaz);
- demonstração de benefícios em desfechos primordiais, com tamanho de efeito clinicamente relevante;
- baixa probabilidade de erro alfa e vieses sistemáticos minimizados, além de validade externa.

Segurança - evidências recentes de exposição dos usuários a riscos não identificados nos ensaios clínicos utilizados para fins de registro têm reforçado a perspectiva de que são necessários esforços de vários segmentos da sociedade, e não somente as instâncias de vigilância, para identificação/monitorização dos eventos adversos.

Custo-Efetividade - a premissa mais importante para estabelecer a importância da relação custo-efetividade é a de que os recursos públicos são finitos, independente da área que estejamos falando. Esta é uma premissa válida universalmente. Sendo os recursos finitos, são necessários métodos para a adequada alocação destes recursos (DRUMMOND *et al.*, 1997). Análises de custo-efetividade são métodos que avaliam a relação entre os custos e os benefícios de cada intervenção em saúde. Buscando avaliar criteriosamente custos e benefícios, a análise de custo efetividade permite buscar racionalização do processo de incorporação tecnológica, buscando entre alternativas não competitivas as

intervenções que maximizem a possibilidade de benefício e entre alternativas competitivas àquelas que tenham relação de custo-efetividade incremental mais apropriada. Não se pretende utilizar os resultados da análise de custo-efetividade de uma maneira mecânica, mas, sem dúvida, seus resultados podem influenciar de maneira substancial a tomada de decisão em saúde (GOLD, 1996). Segundo a OMS, intervenções que custassem até 1 vez o valor da renda per capita de determinado país seriam consideradas altamente custo-efetivas. Aquelas entre 1 e 3 vezes, moderadamente custo-efetivas, e as que custassem mais que 3 vezes a renda per capita nacional seriam consideradas não custo-efetivas (WHO, 2006).

Análise de Impacto Orçamentário - Princípio da Reserva do Possível: segundo este princípio, que se encaixa perfeitamente dentro da lógica da Constituição Brasileira, a disponibilização de um recurso (financeiro ou não) para um indivíduo somente deve ser feita quando tivermos a possibilidade da disponibilização do mesmo recurso para todos aqueles que dele necessitam. Assim, se o impacto financeiro de uma determinada tecnologia é insuportável para a nação, não podemos pretender o impossível e devemos abrir mão desta em prol daquela menos onerosa e que pode ser disponibilizada para todos.

2.4.2 Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde

Avaliação econômica de tecnologias em saúde pode ser definida como uma análise comparativa dos alternativos cursos de ação tanto em termos de custos como de consequências. Portanto, a tarefa básica de qualquer análise econômica é identificar, medir, valorar e comparar os custos e consequências das alternativas que estão sendo consideradas (DRUMMOND *et al.*, 1997).

A orientação de se avaliar políticas e ações do ponto de vista econômico não implica a predominância da dimensão econômica sobre as demais, e sim que esta dimensão não pode ser ignorada e deve ser obrigatoriamente parte integrante do processo decisório que determina a adoção de políticas de saúde e a alocação de recursos. O dinheiro disponível para a saúde é limitado e, portanto, deve ser

utilizado eficientemente e de maneira a maximizar o resultado obtido (COUTTOLENC, 2001).

2.4.2.1 Farmacoeconomia

A farmacoeconomia é uma disciplina nova cujo corpo de conhecimentos está pautado na economia da saúde - especialidade surgida nos países desenvolvidos no período pós-guerra, como estratégia para melhorar a eficiência dos gastos no sistema de saúde (DRUMMOND *et al.*, 1997). A International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research – ISPOR - define farmacoeconomia como o *campo de estudo que avalia o comportamento de indivíduos, empresas e mercados com relação ao uso de produtos, serviços e programas farmacêuticos, e que freqüentemente enfoca os custos e as conseqüências desta utilização* (PASHOS *et al.*, 1998).

O seu objetivo global é o apoio à tomada de decisão, identificando as intervenções farmacológicas que contribuem para maximizar o bem-estar relacionado com a saúde dos cidadãos, minimizando o custo de oportunidade num contexto de escassez de recursos. A função da farmacoeconomia consiste em identificar, medir e valorizar os custos e conseqüências das alternativas terapêuticas partindo do juízo de valor de que os recursos devem ser preferencialmente utilizados na produção de bens e serviços que geram maiores ganhos de saúde, em relação aos seus respectivos custos, observando deste modo o princípio normativo da eficiência econômica (PEREIRA e BARBOSA, 2009).

Estudos farmacoeconômicos realizados a partir dessas concepções são complexos, caros, de longa duração, envolvem vários segmentos da sociedade e os resultados visam auxiliar, geralmente, decisões nacionais. Alguns estudos farmacoeconômicos visam identificar e quantificar os custos diretos e indiretos relacionados a doenças crônicas ou incapacitantes, que apresentam importantes repercussões econômicas na sociedade (SECOLI *et al.*, 2005). Os resultados desses estudos podem oferecer apoio à tomada de decisões que envolvam avaliação e direcionamento de investimentos baseados numa distribuição mais racional de recursos disponíveis (SACRISTÁN, 1994).

2.4.2.2 Custo da doença

O objetivo do estudo do custo da doença é estimar a carga ou o impacto de uma doença para priorizar alocação de recursos em políticas públicas de saúde, orientar fundos para pesquisa e identificar as doenças que mais comprometem o orçamento da saúde (ARAUJO, 2009).

Os estudos sobre custos das doenças não são uma forma de avaliação econômica, pois não compara alternativas de tratamento, mas apenas os custos das próprias doenças. Podem, assim, serem vistos como um complemento da informação epidemiológica tradicional, distinguindo-se desta ao contabilizar o sacrifício econômico decorrente da experiência e tratamento dos problemas de saúde (PEREIRA e BARBOSA, 2009).

O ponto inicial da estimativa do custo da doença é definir a perspectiva do estudo. A perspectiva é um termo econômico que descreve de quem são os custos relevantes com base no propósito do estudo. A teoria econômica convencional sugere que a perspectiva mais adequada e abrangente é a da sociedade. Os custos para sociedade incluem os custos para a empresa de seguro-saúde, custos para o paciente, custos de outros setores e custos indiretos devido à perda de produtividade (RASCATI, 2010).

A perspectiva para os estudos de avaliação econômica no Brasil deve ser preferencialmente a do SUS, podendo apresentar uma das três perspectivas abaixo analisadas:

- perspectiva do órgão gestor do SUS como comprador de serviços públicos e privados de saúde: todos os custos diretos cobertos pelo sistema público deverão ser computados (tabela 6). Devem ser considerados como custos os repasses de recursos efetuados para a compra de serviços prestados por hospitais ou outros serviços de saúde (procedimentos cobertos pela tabela de reembolso de procedimentos do SUS);

- perspectiva do órgão prestador de serviços: deverão ser identificados e quantificados todos os insumos utilizados na produção do serviço/procedimento, aos

quais deve ser atribuído um valor monetário, explicitando-se o período de base e a forma de valoração utilizada;

- perspectiva da sociedade: deverão ser incluídos todos os custos diretos da produção/procedimento e dos tempos perdidos pelos pacientes e familiares, além dos custos relacionados à perda de produtividade e morte prematura (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Tabela 6 Tipos de custos analisados de acordo com a perspectiva do estudo.

Tipos de custos	Perspectiva do estudo	
	Sociedade	Setor Público (comprador)
Tratamento médico	Todos os custos com tratamento médico	Pagamento (reembolso) dos serviços utilizados
“Preço”	Oportunidade (maior valor), incluindo custo administrativo	Quantidade paga e custo administrativo
“Unidade”	Todas	Serviços utilizados
Tempo do paciente com tratamento ou intervenção	Custo de todo tempo utilizado	Nenhum
Tempo de familiares ou terceiros envolvidos no tratamento	Todos os custos	Nenhum
Transporte e outros serviços não médicos	Todos os custos	Nenhum

Oportunidade = valor estimado de acordo com o máximo que poderia ser obtido se o paciente não estivesse dispendendo tempo com o tratamento. (Adaptado de MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

Adota-se, sempre que possível, a perspectiva da sociedade, em que todos os custos incorridos são computados, independentemente de quem os financia. Já na perspectiva do pagador o custo direto relacionado à doença é mensurado, porém o custo indireto resultante da improdutividade e do absenteísmo não é computado, pois não é contemplado por esse pagador. Na perspectiva da sociedade, tanto o custo direto quanto o indireto possuem importância na análise e, por isso, ambos são coletados e estimados (ARAUJO, 2009).

Custos diretos: são aqueles relacionados diretamente aos serviços de saúde, que implicam dispêndios imediatos, de identificação objetiva, correspondendo aos

cuidados médicos e não médicos (LEW *et al.*, 1996). Os custos diretos relativos aos cuidados médicos contemplam produtos e serviços desenvolvidos para prevenir, detectar e/ou tratar uma doença, por exemplo, os honorários profissionais. Os custos diretos não médicos são decorrentes da doença, resultam do processo de adoecimento, mas não envolvem os serviços médicos, por exemplo, custo de alimentação, transporte, residência temporária, entre outros (SECOLI *et al.*, 2005).

Custos indiretos: são relacionados à perda da capacidade produtiva do indivíduo ante o processo de adoecimento ou mortalidade precoce. Eles representam dias de trabalho perdidos, incapacidade de realizar as atividades profissionais, tempo gasto em viagens para receber cuidado médico e morte prematura decorrente da doença (LEW *et al.*, 1996).

Custos intangíveis: são custos de difícil mensuração monetária. Embora muito importantes para os pacientes, ainda necessitam de significado econômico. São os custos do sofrimento, da dor, da tristeza, da redução da qualidade de vida (LEW *et al.*, 1996).

2.5 Estudos farmacoeconômicos sobre o tratamento das mucopolissacaridoses

Atualmente na literatura só há dois estudos farmacoeconômicos sobre o tratamento das MPS. O primeiro foi publicado em 2006. Trata-se de uma revisão sistemática a respeito da efetividade clínica e do custo-efetividade da TRE para MPS I. De acordo com os autores na época do estudo não havia nenhum artigo publicado a respeito do custo-efetividade da TRE em pacientes com MPS I, sendo, então, só avaliada a efetividade da terapia (CONNOCK *et al.*, 2006).

O segundo estudo foi publicado no segundo semestre de 2012 e avalia tanto a efetividade como o custo do tratamento de 68 pacientes com MPS I e 39 pacientes com MPS II provenientes de diversos centros do Reino Unido. Todas as estimativas basearam-se em questionários que solicitavam informações sobre os últimos 12 meses de acompanhamento de cada paciente. Os questionários foram aplicados aos pacientes e, quando não possível, aos seus cuidadores. Os autores do estudo estimaram que o custo anual do tratamento para o *National Health Service* e para os

serviços de assistência social públicos (contando com serviços hospitalares e não hospitalares) é de £2000 para um adulto e de £5300 para uma criança com MPS I. Para adultos e crianças com MPS II, o custo anual é de £15.500 e £3500, respectivamente. Além disso, o estudo mostra que o custo anual da laronidase para um paciente adulto é £258.201, enquanto que para uma criança, £139.563, enquanto que o custo anual da idursulfase para um paciente adulto é £537.605, enquanto que para uma criança, £314.004. Os autores também demonstraram que não havia associação entre o tempo em TRE e os custos totais para o NHS e serviços-sociais em crianças com MPS I, e, em crianças com MPS II, há uma associação positiva entre tempo em TRE e custos hospitalares (WYATT *et al.*, 2012).

3 JUSTIFICATIVA

A revisão de literatura indica que, a partir do ano 2000, houve um aumento do interesse de cientistas médicos e de pesquisa básica em relação às MPS, provavelmente despertado pela emergência de tratamentos específicos para as mesmas, tal como a TRE.

As MPS para as quais existe tratamento específico por TRE (MPS I, MPS II e MPS VI), parecem ser os tipos mais frequentes (ou, pelo menos, mais diagnosticados) no Brasil. Este achado nos remete à questão do tratamento: a TRE para estas doenças é um tratamento de alto custo, novo, e que foi aprovado pelas agências regulamentadoras dos Estados Unidos e União Europeia com base na legislação vigente, naqueles países, para Medicamentos Órfãos. Não existem estudos, na literatura, a respeito da eficácia, segurança e custo-efetividade em longo prazo destes medicamentos, seja em relação à sobrevida ou à qualidade de vida dos pacientes. Apesar disso, os pacientes brasileiros com MPS estão tendo acesso à TRE por meio de ações judiciais. A busca por este tipo de acesso acontece, entre outros, pelo fato de não haver, no Brasil, uma política de assistência farmacêutica específica para doenças raras (BOY *et al.*, 2009).

Considerando esses comentários, e tendo em mente que o tratamento das MPS engloba aspectos além da TRE, e que o próprio acesso à terapia enzimática envolve questões além da obtenção do medicamento (tais como a estruturação de centros adequados de infusão), torna-se necessário caracterizar o efeito da TRE nessas MPS a partir da evolução de desfechos usualmente não analisados na literatura e que podem contribuir para uma futura análise econômica, auxiliando, assim, no processo de ATS.

Esta análise poderá auxiliar na tomada de decisão não somente em relação à incorporação das novas tecnologias no SUS (no caso, terapia de reposição enzimática para MPS), mas, também, na elaboração de uma política de assistência farmacêutica voltada para o tratamento das doenças genéticas raras.

4 PRESSUPOSTOS DO ESTUDO

Mesmo que este seja um estudo exploratório, abaixo estão relacionadas as nossas principais hipóteses de trabalho:

- a) A TRE para MPS I, II e VI associa-se a uma diminuição das intervenções médicas quando comparada ao tratamento sintomático, diminuindo, assim, quando excluído o custo para a obtenção das enzimas recombinantes, o custo do tratamento desses pacientes.
- b) O tratamento de pacientes graves ou com comprometimento cognitivo gera maior custo que o de pacientes atenuados ou sem comprometimento cognitivo;
- c) A duração da TRE associa-se a uma diminuição das intervenções médicas e, conseqüentemente, com uma diminuição dos custos do tratamento de pacientes com MPS I, II e VI, excluindo-se o custo da enzima recombinante.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo primário

Analisar a frequência anual de intervenções médicas (número de consultas, internações, cirurgias, exames solicitados, medicamentos prescritos, equipamentos de uso crônico e outras formas de terapia) em uma amostra de pacientes brasileiros com MPS I, II e VI e, desta forma, contribuir para o conhecimento dos aspectos farmaeconômicos relacionados a essas doenças.

5.2 Objetivos secundários

- a) Considerar os desfechos “frequências anuais de intervenções médicas” como medida de eficácia e da segurança da TRE para MPS I, II e VI, e analisar a influência desses desfechos na eficácia do tratamento;
- b) Estimar se o tratamento de pacientes graves ou com comprometimento cognitivo gera maior custo que o de pacientes atenuados ou sem comprometimento cognitivo;
- c) Avaliar se a duração da TRE associa-se a uma diminuição das intervenções médicas e, conseqüentemente, a uma diminuição dos custos do tratamento de pacientes com MPS I, II e VI.
- d) Testar o instrumento de coleta e a metodologia proposta para o estudo (estudo retrospectivo e baseado em revisão de prontuário).

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO

Abbot T. **Custo em saúde, qualidade e desfechos**. São Paulo: ISPOR Brasil, 2009.

Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. **Pediatrics**. 2000 Jan; 105(1):e10.

Araujo DV. Custo e gerenciamento de doenças. In: Zucchi P, Ferraz MB. **Guia de economia e gestão em saúde**. São Paulo: Manole, 2009. Cap. 17, p.377-386.

Aronovich EL, Pan D, Whitley CB. Molecular genetic defect underlying alpha-L-iduronidase pseudodeficiency. **Am J Hum Genet**. 1996 Jan; 58(1):75-85.

Azevedo AC, Artigalás, O, Vedolin L, Komlós M, Pires A, Giugliani R, Schwartz IV. Brain magnetic resonance imaging findings in patients with mucopolysaccharidosis VI. **J Inher Metab Dis**. 2012 Nov 21; no prelo.

Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, Kohlschütter A, Kampmann C, Beck M. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. **J Inher Dis**. 2005; 28(6):1011-1017.

Bielicki J, Crawley AC, Davey RC, Varnai JC, Hopwood JJ. Advantages of using same species enzyme for replacement therapy in a feline model of mucopolysaccharidosis type VI. **J Biol Chem**. 1999 Dec 17; 274(51):36335-36343.

Boelens JJ. Trends in haematopoietic cell transplantation for inborn errors of metabolism. **J Inher Metab Dis**. 2006 Apr-Jun; 29(2-3):413-420.

Bondeson ML, Malmgren H, Dahl N, Carlberg BM, Pettersson U. Presence of an IDS-related locus (IDS2) in Xq28 complicates the mutational analysis of Hunter syndrome. **Eur J Hum Genet**. 1995; 3(4):219-227.

Boy R, Schwartz IV, Krug BC, Santana-da-Silva LC, Steiner CE, Acosta AX, Ribeiro EM, Galera MF, Leivas PG, Braz M. Ethical issues related to the Access to orphan drugs in Brazil: the case of mucopolysaccharidosis type I. **J Med Ethics**. 2011 Apr; 37(4):233-239.

Brante G. Garlolysm: a mucopolysaccharidosis. **Scan J Clin Lab Invest.** 1952; 4:4-43.

Brooks DA, Gibson GJ, Karageorgos L, Hein LK, Robertson EF, Hopwood JJ. An index case for the attenuated end of the mucopolysaccharidosis type VI clinical spectrum. **Mol Genet Metab.** 2005 Jul; 85(3): 236-238.

Bunge S, Kleijer WJ, Steglich C, Beck M, Zuther C, Morris CP, Schwinger E, Hopwood JJ, Scott HS, Gal A. Mucopolysaccharidosis type I: identification of 8 novel mutations and determination of the frequency of the two common alpha-L-iduronidase mutations (W402X and Q70X) among European patients. **Hum Mol Genet.** 1994 Jun; 6(3):861-866.

Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D. Diagnosis of alpha-L-iduronidase deficiency in dried blood spots on filter paper: the possibility of newborn diagnosis. **Clin Chem.** 2001 Apr; 47(4):780-781.

Chamoles NA, Blanco MB, Gaggioli D, Casentini C. Hurler-like phenotype: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. **Clin Chem.** 2001 Dec; 47(12):2098-2102.

Clarke LA, Heppner J. Mucopolysaccharidosis type I. In: Paggon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP (ed). **GeneReviews.** Seattle (WA): University of Washington, 1993 [updated 2011 Jul 21].

Clarke LA. The mucopolysaccharidoses: a success of molecular medicine. **Expert Rev Mol Med.** 2008 Jan 18; 10:e1.

Coelho JC, Wajner M, Burin MG, Vargas CR, Giugliani R. Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. **Eur J Pediatr.** 1997 Aug; 156(8):650-654.

Connock M, Juarez-Garcia A, Frew E, Mans A, Dretzke J, Fry-Smith A, Moore D. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1. **Health Technol Assess.** 2006 Jun; 10(20):iii-iv, ix-113.

Costa-Motta FM, Acosta AX, Abé-Sandes K, Bender F, Schwartz IV, Giugliani R, Leistner-Segal S. Genetic studies in a cluster of mucopolysaccharidosis type VI patients in Northeast Brazil. **Mol Genet Metab.** 2011 Dec; 104(4):603-607.

Coutinho MF, Lacerda L, Alves S. Glycosaminoglycan storage disorders: a review. **Biochem Res Int.** 2012; no prelo.

Couttolenc BF. Por que avaliação econômica em saúde? **Rev Assoc Med Bras.** 2001; 47(1):18-19.

Dickson P, McEntee M, Vogler C, Le S, Levy B, Peinovich M, Hanson S, Passage M, Kakkis E. Intrathecal enzyme replacement therapy: successful treatment of brain disease via the cerebrospinal fluid. **Mol Genet Metab.** 2007 May; 91(1):61-68.

Dierks T, Dickmanns A, Preusser-Kunze A, Schmidt B, Mariappan M, von Figura K, Ficner R, Rudolph MG. Molecular basis for multiple sulfatase deficiency and mechanism for formylglycine generation of the human formylglycine-generating enzyme. **Cell.** 2005 May 20;121(4):541–552.

Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'brien BJ, Stoddart GL (ed.) **Methods for the economic evaluation of health care programmes.** Oxford: Oxford University Press. 1997.

Elixhauser A, Halpern M, Schmier J, Luce BR. Healthcare cost-benefit and cost-effectiveness analysis: an update. **Med Care.** 1998; 36 (suppl 5):MS1-MS9,MS18-147.

Fuller M, Meikle PJ, Hopwood JJ. Epidemiology of lysosomal storage diseases: an overview. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G (ed.) **Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS.** Oxford: Oxford PharmaGenesis, 2006. Chapter 2.

Fuller M, Hopwood JJ, Anson DS. Receptor mediated binding of two glycosylation forms of N-acetylgalactosamine-4-sulphatase. **Biochim Biophys Acta.** 1998 Apr 28; 1406(3):283-290.

Gieselmann V. Lysosomal storage diseases. **Biochim Biophys Acta**. 1995 Apr 24; 1270(2-3):103-136.

Giugliani R. Erros inatos do metabolismo: uma visão panorâmica. **Pediatr Mod**. 1998; 23(1):29-39.

Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. **Pediatrics**. 2007 Aug; 120(2):405-418.

Giugliani R, Rojas VM, Martins AM, Valadares ER, Clarke JT, Góes JE, Kakkis ED, Worden MA, Sidman M, Cox GF. A dose-optimization trial of laronidase (Aldurazyme) in patients with mucopolysaccharidosis I. **Mol Genet Metab**. 2009 Jan; 96(1):13-19.

Giugliani R, Federhen A, Rojas MV, Vieira T, Artigalás O, Pinto LL, Azevedo AC, Acosta A, Bonfim C, Lourenço CM, Kim CA, Horovitz D, Bonfim D, Norato D, Marinho D, Palhares D, Santos ES, Ribeiro E, Valadares E, Guarany F, de Lucca GR, Pimentel H, de Souza IN, Correa J Sr, Fraga JC, Goes JE, Cabral JM, Simionato J, Llerena J Jr, Jardim L, Giuliani L, da Silva LC, Santos ML, Moreira MA, Kerstenetzky M, Ribeiro M, Ruas N, Barrios P, Aranda P, Honjo R, Boy R, Costa R, Souza C, Alcantara FF, Avilla SG, Fagundes S, Martins AM. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. **Genet Mol Biol**. 2010 Oct; 33(4):589-604.

Giugliani, R. Mucopolysaccharidoses: From understanding to treatment, a century of discoveries. **Genet Mol Biol**. 2012 Dec; 35 (4(suppl)): 924-931.

Gold M. Panel on cost-effectiveness in health and medicine. **Med Care**. 1996; 34(suppl 12):DS197-DS199.

Hall CW, Neufeld EF. Alpha-L-iduronidase activity in cultured skin fibroblasts and amniotic fluid cells. **Arch Biochem Biophys**. 1973 Oct; 158(2):817-821.

Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, Wrait JE, Beck M, Arash L, Scarpa M, Yu ZF, Wittes J, Berger KI, Newman MS, Lowe AM, Kakkis E, Swiedler SJ, MPS VI Phase 3 Study Group. 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-up, open-label extension study. **J Pediatr.** 2006 Apr; 148(4):533-539.

Harmatz P, Whitley CB, Waber L, Pais R, Steiner R, Plecko B, Kaplan P, Simon J, Butensky E, Hopwood JJ. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy Syndrome). **J Pediatr.** 2004 May; 144(5):574-580.

Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, Yu ZF, Swiedler SJ, Hopwood JJ, MPS VI Study Group. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. **Pediatrics.** 2005 Jun;115(6):e681-689.

Harmatz P, Yu ZF, Giugliani R, Schwartz IV, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, Wraith JE, Beck M, Arash L, Scarpa M, Ketteridge D, Hopwood JJ, Plecko B, Steiner R, Whitley CB, Kaplan P, Swiedler SJ, Hardy K, Berger KI, Decker C. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: evaluation of long-term pulmonary function in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. **J Inherit Metab Dis.** 2010 Feb; 33(1):51-60.

Hers HG. Pompe's disease. **Gastroenterol.** 1965; 48:625-633.

Herrera MC, Rodríguez JC, López RG, Abreu RM, González AMG, Casulo JC. La economía de la salud: ¿debe ser de interés para el campo sanitario? **Rev Panam Salud Publica.** 2002; 12(5):359-365.

Herskhovitz E, Young E, Rainer J, Hall CM, Lidchi V, Chong K, Vellodi A. Bone marrow transplantation for Maroteaux-Lamy syndrome (MPS VI): Long-term follow-up. **J Inherit Metab Dis.** 1999 Feb; 22(1):50-62.

Hobbs JR, Hugh-Jones K, Barrett AJ, Byrom N, Chambers D, Henry K, James DC, Lucas CF, Rogers TR, Benson PF, Tansley LR, Patrick AD, Mossman J, Young EP. Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation. **Lancet.** 1981 Oct 3; 2 (8249):709-712.

Hopwood JJ, Morris CP. The mucopolysaccharidoses. Diagnosis, molecular genetics and treatment. **Mol Biol Med.** 1990 Oct; 7(5):381-404.

Hopwood J, Brooks D. An introduction to the basic science and biology of the lysosome and storage disease. In: Applegarth D, Dimmick J, Hall J. (ed.) **Organelle diseases, clinical features, diagnosis, pathogenesis and management.** London: Chapman and Hall Medical, 1997. p.7-36.

Hunter C. A Rare Disease in Two Brothers. **Proc R Soc Med.** 1917; 10(Sect Study Dis Child):104-116.

Jurecka A, Krumina Z, Zuber Z, Rozdzyńska-Swiatkowska A, Kloska A, Czartoryska B, Tylki-Szymanska A. Mucopolysaccharidosis type II in females and response to enzyme replacement therapy. **Am J Med Genet A.** 2012 Feb; 158A(2):450-454.

Kakkis E, McEntee M, Vogler C, Le S, Levy B, Belichenko P, Mobley W, Dickson P, Hanson S, Passage M. Intrathecal enzyme replacement therapy reduces lysosomal storage in the brain and meninges of the canine model of MPS I. **Mol Genet Metab.** 2004 Sep-Oct; 83(1-2):163-174.

Karageorgos L, Brooks DA, Pollard A, Melville EL, Hein LK, Clements PR, Ketteridge D, Swiedler SJ, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE, Guffon N, Leão Teles E, Sá Miranda MC, Hopwood JJ. Mutational analysis of 105 mucopolysaccharidosis type VI patients. **Hum Mutat.** 2007 Sep; 28(9):897-903.

Kornfeld S. Trafficking of lysosomal enzymes in normal and disease states. **J Clin Invest.** 1986 Jan; 77(1):1-6.

Krivit W, Sung JH, Shapiro EG, Lockman LA. Microglia: the effector for reconstitution of the central nervous system following bone marrow transplantation for lysosomal and peroxisomal storage diseases. **Cell Transplant.** 1995 Jul-Aug; 4(4):385-492.

Krivit W. Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of lysosomal and peroxisomal metabolic diseases. **Springer Semin Immunopathol.** 2004 Nov; 26(1-2):119-132.

Kyriopoulos J, Tsiantou V. The role of health economics in public health planning. **J Biomed Clin Res.** 2010; 3(2):88-92.

Lehman TJ, Miller N, Norguist B, Underhill L, Keutzer J. Diagnosis of the mucopolysaccharidoses. **Rheumatology (Oxford)** 2011 Dec; 50 Suppl 5:v41-v48.

Lew MA, Forgia GM & Sulvetta MB. Mensuring public hospital costs: empirical evidence from Dominican Republic. **Social Science and Medicine.** 1996; 43(2):221-234.

Liem KO, Hooghwinkel GJ. The use of alpha-L-iduronidase activity determinations in leucocytes for the detection of Hurler and Scheie syndromes. **Clin Chim Acta.** 1975 Apr 16; 60(2):259-262.

Litjens T, Baker EG, Beckmann KR, Morris CP, Hopwood JJ, Callen DF. Chromosomal localization of ARSB, the gene for human N-acetylgalactosamine-4-sulphatase. **Hum Genet.** 1989 Apr; 82(1):67-68.

Lowry RB, Applegarth DA, Toone JR, MacDonald E, Thunem NY. An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia. **Hum Genet.** 1990 Aug; 85(3):389-390.

Mabe P, Leistner S, Schwartz I, Matte U, Giugliani R. Errores innatos del metabolismo lisosomal. In: Colombo M, Cornejo V, Raimann E (ed.) **Errores innatos en el metabolismo del niño.** 2ª edición. Santiago de Chile: Editorial Universitaria; 2003. p.225-256.

Maroteaux P, Leveque B, Marie J, Lamy M. A new dysostosis with urinary elimination of chondroitin sulfate B. **Presse Med.** 1963 Sep 25; 71:1849-1852.

Martin PL, Carter SL, Kernan NA, Sabdev I, Wall D, Pietryga D, Wagner JE and Kurtzberg J. Results of the Cord Blood Transplantation Study (COBLT): Outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with lysosomal and peroxisomal storage diseases. **Biol Blood Marrow Transplant.** 2006 Feb; 12(2):184-194.

Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Muñoz V, Muenzer J. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). **Pediatrics**. 2008 Feb;121(2) :e377-386.

Mateus C. Medição e valoração de custos. In: Pereira J. (coord.) **Farmacoeconomia: princípios e métodos (Pharmacoeconomics SRA Formação Contínua)**. Madrid: Wolters Kluwer Health Pharma Solutions España, SA, 2009. p.21-32.

Matte U, Yogalingam G, Brooks D, Leistner S, Schwartz I, Lima I, Norato DY, Brum JM, Bessley C, Winchester B, Giugliani R, Hopwood JJ. Identification and characterization of 13 new mutations in mucopolysaccharidosis type I patients. **Mol Genet Metab**. 2003 Jan; 78(1):37-43.

McKusick VA, Neufeld EF. The mucopolysaccharide storage diseases. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brownn MS (ed.) **The metabolic basis of inherited disease**. 5ª ed. New York: McGraw-Hill; 1983. p.751-777.

Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage diseases. **JAMA**. 1999 Jan 20; 281:249-254.

Mendes NA, Marques RM. Sobre a Economia da Saúde: campos de avanço e sua contribuição para a gestão da saúde pública no Brasil. In: Campos GWS *et al.*(org.). **Tratado de saúde coletiva**. São Paulo: Hucitec, 2006. p. 259-293.

Miebach E. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis type I. **Acta Paediatr Suppl**. 2005 Mar; 94(447):58-60.

Miebach E, Thuemler A, Arash L, Bajbouj M, Link B, Kampmann C, *et al.* Adult patients with mucopolysaccharidosis VI. **J Inherit Metab Dis**. 2007. Ref Type: Abstract.

Ministério da Saúde. **Avaliação econômica em saúde: desafios para gestão no Sistema Único de Saúde/Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva, Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2008.

Muenzer J, Lamsa JC, Garcia A, Dacosta J, Garcia J, Treco DA. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a preliminary report. **Acta Paediatr Suppl.** 2002; 91(439):98-99.

Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, Vellodi A, Martin R, Ramaswami U, Gucsavas-Calikoglu M, Vijayaraghavan S, Wndt S, Puga AC, Ulbrich B, Shinawi M, Cleary M, Piper D, Conway AM, Kimura A. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idurilsulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). **Genet Med.** 2006 Aug; 8(8): 465-473.

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 Mar; 90(3): 329-337.

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 Dec; 124(6):e1228–e1239.

Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA; International Consensus Panel on management and treatment of mucopolysaccharidosis I. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. **Pediatrics.** 2009a Jan; 123(1):19-29.

Müller KB, Pereira VG, Martins AM, D'Almeida V. Evaluation of α -iduronidase in dried blood spots is an accurate tool for mucopolysaccharidosis I diagnosis. **J Clin Lab Anal.** 2011; 25(4):251-254.

Muñoz-Rojas MV, Bay L, Sanchez L, van Kuijck M, Ospina S, Cabello JF, Martins AM. Clinical manifestations and treatment of mucopolysaccharidosis type I patients in Latin America as compared with the rest of the world. **J Inher Metab Dis.** 2011 Oct; 34(5):1029-1037.

Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. **Am J Med Genet A.** 2003 Dec 15; 123A(3):310-313.

Neufeld EF. Lysosomal storage diseases. **Annu Rev Biochem.** 1991; 60:257-280.

Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidosis. In: Scriver C, Beaudet A, Valle D, Sly W (ed.). **The metabolic and molecular bases of inherited disease**. New York, NT: McGraw-Hill; 2001: 3421-3425.

Novaes HMD. Avaliação de programas, serviços e tecnologias em saúde. **Rev Saúde Pública**. 2000;34(5):547-59.

Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, Ida H, Tanaka T, Cox GF, Eto Y, Orii T. Japan Elaprase Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). **Mol Genet Metab**. 2010 Jan; 99(1):18-25.

Pampols T. Inherited metabolic rare disease. **Adv Exp Med Biol**. 2010; 686:397-431.

Parkinson-Lawrence EJ, Shandala T, Prodoehl M, Plew R, Borlace GN, Brookes DA. Lysosomal storage disease: revealing lysosomal function and physiology. **Physiology (Bethesda)**. 2010 Apr; 25(2):102-115.

Pashos CL, Klein EG, Wanke LA. **International for Pharmacoeconomic and Outcomes Research**. Princeton: ISPOR Lexicon. 1998.

Pastores GN, Arn P, Beck M, Clarke JT, Guffon N, Kaplan P, Muenzer J, Norato DY, Shapiro E, Thomas J, Viskochil D, Wraith JE. 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 May; 91(1):37-47.

Peddecord KM. The medical technologist and evaluation of health technologies. **Am J Med Technol**. 1980; 46:30-32.

Pereira J, Barbosa C. Avaliação econômica aplicada aos medicamentos. In: PEREIRA, J. (coord.) **Farmacoeconomia: princípios e métodos (Pharmacoeconomics SRA Formação Contínua)** Madrid: Wolters Kluwer Health Pharma Solutions España, SA, 2009. p.7-20.

Peters C, Schmidt B, Rommerskirch W, Rupp K, Zühlsdorf M, Vingron M, Meyer HE, Pohlmann R, von Figura K. Phylogenetic conservation of arylsulfatases. cDNA

cloning and expression of human arylsulfatase B. **J Biol Chem.** 1990 Feb 25; 265(6):3374-3381.

Peters C, Krivit W. Hematopoietic cell transplantation for mucopolysaccharidosis IIB (Hunter syndrome). **Bone Marrow Transplant.** 2000 May; 25(10):1097-1099.

Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, Pinto E, Silva E, Rocha S, Marcão A, Ribeiro I, Lacerda L, Ribeiro G, Amaral O, Sá Miranda MC. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. **Eur J Hum Genet.** 2004 Feb; 12(2):87-92.

Pollit RS, Green A, McCabe CJ, Booth A, Coopler NJ, Leonard JV, Nicholl J, Nicholson P, Tunaley JR, Viridi NK. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome . **Health Technol Asses.** 1997; 1(7):i-iv, 1-202.

Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JEM, de Jong JGN, van Weely S, Niezen-Koning KE, van Diggelen OP. The frequency of lysosomal storage diseases in the Netherlands. **Hum Genet.** 1999 Jul-Aug; 105(1-2):151-156.

Prasad VK, Kurtzberg J. Cord blood and bone marrow transplantation in inherited metabolic diseases: scientific basis, current status and future directions. **Br J Haematol.** 2010 Feb; 148(3):356-372.

Rascati KL. **Introdução à farmacoeconomia.** Porto Alegre: Artmed. 2010. p.280.

Rome LH, Weissmann B, Neufeld EF. Direct demonstration of binding of a lysosomal enzyme, alpha-L-iduronidase, to receptors on cultured fibroblasts. **Proc Natl Acad Sci USA.** 1979 May; 76(5):2331-2334.

de Ru MH, Boelens JJ, Das AM, Jones SA, van der Lee JH, Mahlaoui N, Mengel E, Offringa M, O'Meara A, Parini R, Rovelli A, Sykora KW, Valayannopoulos V, Vellodi A, Wynn RF, Wijburg FA. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. **Orphanet J Rare Dis.** 2011 Aug 10; 6:55.

Sacristán JA, Soto J, Reviriego I, Galende I. Farmacoeconomia: el cálculo de la eficiencia. **Medicina Clínica (Barcelona).** 1994; 103(1):143-149.

Secoli SR, Padilha KG, Litvoc J, Maeda ST. Farmacoeconomia perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. **Ciênc Saúde Coletiva**. 2005; 10. Disponível em: www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232005000500029&lng=en&nrm=iso>. ISSN 1413-8123. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232005000500029>.

Scarpa M. Mucopolysaccharidosis type II. In Pagon RA, Bird TD, Dolan CR *et al.* (ed.) **Gene Reviews**. Seattle (WA): University of Washington; 2007.

Schwartz IV, Ribeiro MG, Mota JG, Toralles MB, Correia P, Horovitz D, Santos ES, Monlleo IL, Fett-Conte AC, Sobrinho RP, Norato DY, Paula AC, Kim CA, Duarte AR, Boy R, Valadares E, De Michelena M, Mabe P, Martinhago CD, Pina-Neto JM, Kok F, Leistner-Segal S, Burin MG, Giugliani R. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. **Acta Paediatr Suppl**. 2007 Apr; 96(455):63-70.

Schwartz IV, de Souza CF, Giugliani R. Treatment of inborn errors of metabolism. **J Pediatr (Rio J)**. 2008; 22(suppl 84).

Scott HS, Ashton IJ, Eyret HJ, Baker E, Brooks DA, Callen DF, Shuterland GR, Morris CP, Hopwood JJ. Chromosomal localization of the Human alpha-L-iduronidase gene (IDUA) to 4p16.3. **Am J Hum Genet**. 1990 Nov; 47(5):802-807.

Scott HS, Anson DS, Orsborn AM, Nelson PV, Clements PR, Morris CP, Hopwood JJ. Human alpha-L-iduronidase: cDNA isolation and expression. **Proc Natl Acad Sci USA**. 1991 Nov 1; 88(21):9695-9699.

Scott HS, Bunge S, Gal A, Clarke LA, Morris CP, Hopwood JJ. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type I: diagnostic, clinical, and biological implications. **Hum Mutat**. 1995; 6(4):288-302.

Souillet G, Guffon N, Maire I, Puiol M, Taylor P, Sevin F, Bbleyzac N, Mulier C, Durin A, Kebaili K, Galambrun C, Bertrand Y, Froissart R, Dorche C, Gebuhrer L, Garin C, Berard J, Guibaud P. Outcome of 27 patients with Hurler's syndrome transplanted from either related or unrelated haematopoietic stem cell sources. **Bone Marrow Transplan**. 2003 Jun; 31(2):1105-1117.

de Souza MV, Krug BC, Picon PD, Schwartz IV. High cost drugs for rare diseases in Brazil: the case of lysosomal storage disorders. **Cien Saúde Colet.** 2010 Nov; 15 suppl 3:3443-3454.

Spranger JW, Koch F, McKusick VA, Natzschka J, Wiedemann HR, Zellweger H. Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy's disease). **Helv Paediatr Acta.** 1970; 25 :337– 362.

Swiedler SJ, Beck M, Bajbouj M, Giugliani R, Schwartz I, Harmatz P, Wraith JE, Roberts J, Ketteridge D, Hopwood JJ, Guffon N, Sá Miranda MC, Teles EL, Berger KI, Piscia-Nichols C. Threshold effect of urinary glycosaminoglycans and the walk test as indicators of disease progression in a survey of subjects with Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). **Am J Med Genet.** 2005 Apr; 134A(2):144-150.

Taylor C, Brady P, O'Meara A, Moore D, Dowling F, Fogarty E. Mobility in Hurler syndrome. **J Pediatr Orthop.** 2008 Mar; 28(2):163-168.

Thomas JA, Beck M, Clarke JT, Cox GF. Childhood onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidosis I. **J Inherit Metab Dis.** 2010 Aug; 33(4):421-427.

Tuberville S, Nicely H, Rizzo JD, Pedersen TL, Orchard PJ, Horwitz ME, Horwitz EM, Veyes P, Bonfim C, Al-Seraihy A. Clinical outcomes following hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of mucopolysaccharidosis VI. **Mol Genet Metab.** 2011 Feb; 102(2):111-115.

Turner CT, Hopwood JJ, Bond CS, Brooks DA. Immune response to enzyme replacement therapy: 4 sulfatase epitope reactivity of plasma antibodies from MPS VI cats. **Mol Genet Metab.** 1999 Jul; 67(3):194-205.

Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Tuberville S. Mucopolysaccharidosis VI. **Orphanet J Rare Dis.** 2010 Apr 12; 5:5.

Valayannopoulos V, Wijburg FA. Therapy for the mucopolysaccharidoses. **Rheumatology (Oxford).** 2011 Dec; 50 Suppl 5:v49-v59.

Vieira T, Schwartz I, Muñoz V, Pinto L, Steiner C, Ribeiro M, Boy R, Ferraz V, de Paula A, Kim C, Acosta A, Giugliani R. Mucopolysaccharidosis in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis? **Am J Med Genet A**. 2008 Jul; 146A(13):741-1747.

Vijay S, Wraith JE. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. **Acta Paediatr**. 2005 Jul; 94(7):872-877.

Viola M, Douglas TE, Alaniz L, Bartolini B. Glycosaminoglycans metabolism. **Biochem Res Int** 2012; 2012:245792.

Voskoboeva EY, Krasnopolskaya XD, Mirenburg TV, Weber B, Hopwood JJ. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type I: mutation analysis among the patients of the former Soviet Union. **Mol Genet Metab**. 1998 Oct; 65(2):174-180.

Wajner M, Vargas CR, Burin MG, Giugliani R, Coelho JC. Investigação de erros inatos do metabolismo. **Revista HCPA**. 2001;. 3:343-360.

Watts RW. A historical perspective of the glycosphingolipids and sphingolipidoses. **Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci**. 2003 May 29; 358(1433):975-983.

Weisstein JS, Delgado E, Steinbach LS, Hart K, Packman S. Musculoskeletal manifestations of Hurler syndrome: long-term follow-up after bone marrow transplantation. **J Pediatr Orthp**. 2004 Jan-Feb; 24(1):97-101.

Wilcox WR. Lysosomal storage disorders: the need for better pediatric recognition and comprehensive care. **J Pediatr**. 2004 May; 144(5 Suppl):S13-S14.

Wilson PJ, Meaney CA, Hopwood JJ, Morris CP. Sequence of the human iduronate 2-sulfatase (IDS) gene. **Genomics**. 1993 Sep; 17(3):773-775.

Winchester B. Lysosomal metabolism of glycoconjugates. In: Lloyd, Mason (ed) **Subcellular Biochemistry Biology of the Lysosome**. New York: Plenum Press; 1996. P. 191-238.

Wraith JE. Lysosomal disorders. **Semin Neonatol**. 2002 Feb; 7(1):75-83.

Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, Rapoport DM, Berger KI, Swiedler SJ, Kakkis ED, Braakman T, Chadbourne E, Walton-Bowen K, Cox GF. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). **J Pediatr.** 2004 May; 144(5):581-588.

Wraith JE, Beck M, Lane R, van der Ploeg A, Shapiro E, Xue Y, Kakkis ED, Guffon N. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). **Pediatrics.** 2007 Jul; 120(1):e37-e46.

Wraith JE. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. **Expert Opin Pharmacother.** 2005 Mar; 6(3):489-506.

Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, De Meirleir L, Guffon N, Meldgaard Lund A, Malm G, Van der Ploeg AT, Zeman J. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. **Eur J Pediatr.** 2008 Mar; 167(3):267-277.

Wraith JE, Beck MD, Lane R, van der Ploeg A, Shapiro E, Xue Y, Kakkis ED, Guffon N. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human α -L-iduronidase (laronidase). **Pediatrics.** 2007 Jul; 120(1):e37-46.

Wyatt K, Henley W, Anderson R, Nikolaou V, Stein K, Klinger L, Hughes D, Waldek S, Lachmann R, Mehta A, Vellodj A, Logan S. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. **Health Technol Assess.** 2012 Oct; 16(39):1-543.

Young ID, Harper PS, Newcombe RG, Archer IM. A clinical and genetic study of Hunter's syndrome. 2 differences between the mild and severe forms. **J Med Genet.** 1982 Dec; 19(6):408-411.

Zareba G. Idursulfase in Hunter Syndrome treatment. **Drugs Today (Barc).** 2007 Nov; 43(11):539-546.

Zhang H, Li J, Zhang X, Wang Y, Qiu W, Ye J, Han L, Gao X, Gu X. Analysis of the IDS gene in 38 patients with Hunter syndrome: the c.879G>A (p.Gln293Gln) synonymous variation in a female create exonic splicing. **PLoS One**. 2011; 6(8):e222951.

Zheng Y, Rozengurt N, Ryazantsev S, Kohn DB, Satake N, Neufeld EF. Treatment of the mouse model of mucopolysaccharidosis I with retrovirally transduced bone marrow. **Mol Gen Metab**. 2003 Aug; 79(4):233-244.

Referências eletrônicas

Associação Paulista de Mucopolissacaridose [homepage] [acesso em 26 dez, 2012]. Disponível em: www.apmps.org.br/

Aldurazyme® [package insert]. Novato, CA: BioMarin Pharmaceutical Inc.; 2003 (linhas 80-87).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília, 2009. 150 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos) [acesso em 26 dez, 2012]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_economica_tecnologias_saude_2009.pdf

Genetcis Home Reference (US National Library of Medicine) [homepage] [acesso em 26 dez, 2012]. Disponível em: www.ghr.nlm.nih.gov/

International Network of Agencies for Health Technology Assessment. [homepage] [acesso em 26 dez, 2012]. Disponível em: <http://www.inahta.net>

Martin R. Mucopolysaccharidosis type II. Gene Reviews 1993 [homepage] [acesso em 26 dez, 2012]. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov

Rede MPS Brasil [homepage] [acesso em 26 dez, 2012]. Disponível em: www.redempsbrasil.ufrgs.br/

The Human Gene Mutation Data Base [homepage] [acesso em 26 dez, 2012].
Disponível em: www.hgmd.cf.ac.uk/

World Health Organization (WHO) [homepage] [acesso em 26 dez, 2012]. Disponível em: <http://www.who.int>

7 ARTIGO 1

Artigo submetido à revista Jornal de Pediatria.

CAN ENZYME REPLACEMENT THERAPY CHANGE THE FREQUENCY OF MEDICAL INTERVENTIONS IN MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I? AN EXPLORATORY RETROSPECTIVE STUDY

Fernanda H. de Bitencourt¹; Mayna Y.B. Ávila²; Mônica V. de Souza¹;

Taiane A. Vieira³; Ida V. D. Schwartz^{2,4}

1 Graduate Program in Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

2 Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

3 Bioethics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

4 Department of Genetics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Abbreviated title: ERT FOR MPS I: AN EXPLORATORY RETROSPECTIVE STUDY

Institution: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Authors' email:

Fernanda H. de Bitencourt: nandahbitencourt@gmail.com

Mayna Y. B. Ávila: mayna.avila@gmail.com

Taiane A. Vieira: tavieira@hcpa.ufrgs.br

Mônica V. de Souza: vsmonica@uol.com.br

Ida V. D. Schwartz: ischwartz@hcpa.ufrgs.br

All authors have Lattes curriculum.

Corresponding author:

Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Serviço de Genética Médica

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350

90035-003 – Porto Alegre – RS

Brazil

Tel: +555133598011

Fax: +555133598010

Email: ischwartz@hcpa.ufrgs.br

Authors' contribution:

- Fernanda H. de Bitencourt: design, data analyses, statistical analyses and article writing.
- Mayna Y. B. Ávila: design and data collection.
- Taiane A. Vieira: data collection and critical review of the article.
- Mônica V. de Souza: data interpretation and review of the article.
- Ida V. D. Schwartz: design, data interpretation, review of the article and final approval.

Conflict of interests: nothing to declare.

Abstract word count: 320

Article word count: 3188

No. of tables: 2

Financial support: MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT grant no. 033/2007

ABSTRACT

Mucopolysaccharidosis type I (MPS I) is a lysosomal disorder (LSD) for which enzyme replacement therapy (ERT) with laronidase is available. Objective: To characterize the effect of ERT on MPS I patients evaluated at a single referral center for LSD by assessing the frequency of medical interventions. Methods: An exploratory, retrospective study with pre and post-intervention assessments. The inclusion criteria were a confirmed diagnosis of MPS I and regular follow-up at our Center since diagnosis, ERT for at least 1 year, no enrollment in any clinical trials involving ERT, and no history of hematopoietic stem cell transplantation. The number/year/patient of medical appointments, medications used, hospital admissions, surgical procedures and exams performed was obtained through a review of medical records. Results: Nine patients (severe=3; attenuated phenotype=6) were included in the study. The median age at start of ERT was 9 years, and the median time on ERT was 4 years. On average, patients received 90% of infusions predicted for the study period. Only the number/year/patient of surgeries was found to be dependent on length of disease ($p=0.0004$) and on severity of phenotype ($p=0.014$). Regarding pre- and post-ERT comparisons, the variables for which a significant difference was detected (mean number/year/patient) were exams (pre-ERT, 10.2 ± 2.7 ; post-ERT, 22.5 ± 2.1 ; $p=0.005$) and hospital admissions (pre-ERT, 0.05 ± 0.04 ; post-ERT, 0.30 ± 0.11 ; $p=0.013$). Discussion/Conclusions: Our data suggest ERT didn't alter the natural history of MPS I with regard to the outcomes chosen for assessment. This finding may be due to the relatively advanced age at treatment onset in our Center.

Keywords: Mucopolysaccharidosis type I, enzyme replacement therapy.

INTRODUCTION

Several lysosomal enzymes act sequentially in the degradation of glycosaminoglycans (GAGs), which are components of the cell membrane and extracellular matrix. Deficient activity of each of these enzymes is associated with a specific type of lysosomal disorders (LSD) known collectively as mucopolysaccharidoses (MPS), which are characterized by intralysosomal buildup and increased urinary excretion of GAGs. This abnormal buildup jeopardizes normal cell function, leading to a variety of progressive, multiorgan clinical manifestations¹. Like most inborn errors of metabolism (IEMs), MPS are inherited in an autosomal recessive pattern, with the exception of MPS II (also known as Hunter syndrome), which is an X-linked disease¹.

MPS I is caused by deficient activity of the enzyme α -L-iduronidase (E.C. 3.2.1.76; IDUA), which cleaves iduronic acid residues of the GAGs heparan sulfate and dermatan sulfate. The global incidence of MPS I is estimated at about 1:100,000 newborns^{2,3,4,5,6,7}. According to the international MPS I Registry, until September 2009, a total of 845 MPS I patients had been identified across the world; 71 of these were Brazilian⁸.

MPS I is traditionally classified into three phenotypes: the severe form or Hurler syndrome (OMIM ID: 607014), the intermediate/moderate form or Hurler-Scheie syndrome (OMIM ID: 607015), and the attenuated/mild form or Scheie syndrome (OMIM ID: 607016). These distinct phenotypes differ with regard to the presence of neurological involvement, the disease progression, and the severity of organ involvement¹. However, due to the high clinical heterogeneity of MPS I and to the overlap of clinical manifestations in some patients, a simpler classification of the disease into an “attenuated” and a “severe” form appears to be more appropriate⁹.

There is no curative treatment for MPS I. The available management options include interventions that target the clinical phenotype (supportive/symptomatic care, such as herniorrhaphy) or the mutant protein (specific treatment, such as hematopoietic stem cell transplantation [HSCT] and enzyme replacement therapy [ERT])¹⁰. Growing research interest in MPS as it relates to health technology assessment (HTA) is explained by the advent of ERT, a high-cost treatment modality

(estimated cost in children, £139,563; in adults, £258,201)¹¹ that has been approved by regulatory agencies within the framework of so-called orphan drugs.

ERT for MPS I consists of weekly intravenous administration of laronidase, a genetically engineered analog of human α -iduronidase produced in a Chinese hamster ovary (CHO) cell line¹². Laronidase therapy was approved by regulatory authorities in the United States¹³ and European Union¹⁴ in 2003 and in Brazil in 2005, though it has not been yet included in any drug dispensation lists of the Unified Health System (*Sistema Único de Saúde*, SUS). Clinical trials have shown that laronidase improves respiratory capacity, hepatosplenomegaly, joint mobility, and ambulation in MPS I patients¹⁵, but major questions remain as to the effect size of this therapy¹¹, the optimal age of treatment institution^{16,17,18} and whether it is indicated in all phenotypes^{16,17,19}. Furthermore, some clinical manifestations, such as cardiac valve disease and *dysostosis multiplex*, appear to be irreversible despite ERT²⁰.

The aim of this study was to characterize the effect of ERT in MPS I patients evaluated in a single reference center by assessing the frequency of medical interventions. These disease outcomes have not been investigated in prior studies and may contribute to future cost-effectiveness research.

METHODS

This was an exploratory, retrospective, pre/post-intervention study of a sample of MPS I patients treated at a Brazilian center of medical genetics, located in a public university hospital, which provides care free of charge as part of the publicly funded national health system and is a referral center for diagnosis and management of LSD. Our center is responsible for the treatment and follow-up of patients from several Brazilian states and other Latin American countries. In addition to providing outpatient care (a dedicated MPS clinic was established in 1997), the Center follows patients receiving ERT and is a participating center in a variety of international clinical trials involving MPS²¹.

Local protocol for diagnosis and follow-up of MPS patients

The study center is capable of performing a wide range of diagnostic tests for MPS I, including urinary screening (which, during the study period, consisted of toluidine blue test, GAGs chromatography, and GAGs quantification) and

measurement of IDUA activity in plasma/leukocytes/fibroblasts since the 1990s. The last test to be added to the center's capabilities was urinary quantification, which was implemented in 2000. *IDUA* gene analysis²² has been carried out since the late 1990s²³. Throughout the country, these tests are subsidized by the MPS Brasil Network, which comprises several Brazilian medical genetics services and receives both public and private funding²⁴.

All patients followed during the study period received their infusions at the study center attended all or most appointments with other specialists and underwent all or most tests at the center, and were always or usually admitted to the center's parent hospital when they required outpatient care. Regarding follow-up, we would like to point out that the first international protocol designed to guide monitoring of MPS I patients was only published in 2009¹⁸, and the first Brazilian protocol was published shortly thereafter¹⁷. Therefore, before 2009, there were no established follow-up protocols, although routine follow-up at our center included frequent clinical assessment (as dictated by clinical condition) and a periodic, comprehensive workup, usually once yearly, including assessment of hematological and biochemical status, eye examination, cardiologic assessment (including echocardiography and electrocardiography), and assessment of bone involvement by means of radiographic examination. After 2009, with the advent of the aforementioned protocols, other tests were included in routine follow-up, such as lung function testing (including polysomnography and spirometry), walking tests, brain and spine MRI, and urinary GAG dosage.

Regarding patient monitoring, most recommended tests and imaging modalities were available throughout the study period, with no implementation of new modalities or discontinuation of existing ones. The only exceptions were polysomnography and magnetic resonance imaging, which have only been performed at our center since 2000 and 2008 respectively, although still less often than is advocated, due to limited availability.

This project was approved by the local Ethics Committee (project number 09-007).

Sample and variables

The criteria for inclusion were as follows:

- diagnosis of MPS I confirmed by enzyme assay in plasma/leukocytes or fibroblasts and/or DNA analysis;
- regular follow-up at our center since diagnosis and at least until 2009 (or before in case of death);
- no history of being on a clinical trial involving ERT;
- no history of hematopoietic stem cell transplantation;
- being on intravenous ERT for at least 1 year.

The following variables were assessed by means of a review of medical records for each patient: date of birth; number of tests performed for diagnosis (urinary toluidine blue tests, GAGs quantification and GAGs chromatography, and enzyme assays); age at diagnosis; age at first visit to our service; disease phenotype (severe or attenuated, according to the classification done by the physician); date of ERT onset; number of infusions performed; survival; number and types of laboratory tests performed; and number and reasons for hospital admissions required, surgical procedures performed, medical appointments attended, and medications used from diagnosis to 2009 (or to death). Medications used as part of ERT (laronidase, pre-medications and medications used in the treatment of infusion adverse reactions) and those not directly related to MPS management (such as oral contraceptives) were not tallied.

Exams were tallied as a single instance when performed on the same day—e.g. complete blood count alone or complete blood count plus platelet count were both counted as a single test for statistical purposes as long as both tests were performed at a single visit. This practice was used for hematology and biochemistry tests alike, including urea, creatinine, bilirubin, ALT, AST, GGT, LDH, alkaline phosphatase, cholesterol, glucose, sodium, potassium, chloride, magnesium, calcium, phosphorus, albumin, globulins, and total protein. Conversely, imaging tests of different body segments were counted separately even when performed on the same day.

For purposes of analysis, the first year of follow-up was defined as having begun on the day of the first patient visit at the study center, and the day of the first infusion was defined as the start of the first year of the post-ERT period. Only full years of follow-up were taken into account; any subsequent data were censored. For

instance, if the pre-ERT (period A) and post-ERT (period B) periods were 3.2 years and 2.4 years long respectively, they would be counted as 3 and 2 years respectively for purposes of analysis.

Statistical analysis

Databases were constructed in Microsoft Office Excel 2010 and statistical analyses were performed in the SPSS 19.0 software environment. Descriptive data were described as frequencies, means and standard deviations, and medians and quartiles. The variables (number/year/patient) were initially assessed with regard to their relation to the severity of the MPS I phenotype and to length of disease (equivalent to the age of the patient); for this analysis, only data from period A was considered. Initial analysis was conducted using generalized linear models with the following distributions: the Poisson model for number of visits per year per patient and the Tweedie model for the number/year/patient of hospital admissions, surgical procedures and exams.

The number/year/patient of visits, hospital admissions, tests, and surgical procedures was also compared between period A and period B. This analysis was also conducted using generalized linear models, with the aforementioned distributions, as well as Fisher's exact test. The Mann–Whitney test was used for comparison of the total number of medicines used in period A to that of period B. When an influence was detected from phenotype severity, length of disease, or both, the linear model was adjusted so as to take this influence into account.

To assess the influence of ERT duration on the variables of interest, we included data from period B and conducted an analysis using generalized linear models, again with the aforementioned distributions, as well as Fisher's exact test.

For all analyses, p values <0.05 were considered statistically significant.

All monetary values that are expressed in pounds were obtained through the exchange rate of Central Bank of Brazil (Banco Central do Brasil) on December 26, 2012.

RESULTS

As of 2009, 15 MPS I patients were followed at our center. Of these, only nine (severe phenotype=3, attenuated phenotype=6) met the inclusion criteria (Table 1), two of whom died during the study period. On average, patients received 90% of their predicted infusions during the study period.

Biochemical diagnosis of MPS I

For diagnosis, each patient underwent, on average, one of each urinary screening test (toluidine blue test, GAGs chromatography and GAGs quantification), two IDUA activity assays (one for initial measurement, another to confirm the findings of the first) and one measurement of the activity of other enzymes (control enzymes). According to the SUS coding database, SIGTAP (*Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses e Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde*), SUS does not cover the urinary GAGs quantification as a method for monitoring of MPS I (only as method for diagnosis), and does not reimburse IDUA activity assays²⁵.

Influence of length of disease and phenotype severity on the variables of interest

Only the number of surgeries/year/patient was associated both on length of disease (inverse association; $p=0.0004$) and on phenotype severity (severe phenotype= 0.42 ± 0.10 , attenuated phenotype= 0.29 ± 0.05 , $p=0.014$).

Due to the missing data in the medical records, the variable “medications” was not analyzed in terms of the influence of length of disease. We did not find any other associations on analysis of the other variables of interest.

Pre/post-treatment comparisons

Table 2 shows the comparison between periods A and B. Both periods were found to differ only in the number/year/patient of hospital admissions and of exams, both of which were higher in period B.

In both periods, the most commonly seen specialist was the medical geneticist, and the most common reasons for hospital admissions were respiratory issues. The most common types of surgical procedures performed in period A were

for relief of airway obstruction and correction of hernias (early signs of MPS I), whereas the most common surgeries in period B were to address neurodegeneration. The increase in the number of tests performed in period B was mainly due to increased ordering of urinary GAGs quantification in the first year of ERT (data not shown). Regarding medications, the most common medication prescribed in both periods was antibiotics (due to upper respiratory tract infections).

Influence of time on ERT on the variables of interest

Only the number/year/patient of exams was found to be dependent on time on of ERT (inverse association; $p < 0.00001$). We did not find any associations on analysis of the other variables of interest.

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this was the first Brazilian study to assess the effectiveness of laronidase in relation to specific clinical outcomes such as number of medical appointments, hospital admissions, surgical procedures, exams, and medications. The only similar investigation in the international literature was conducted by Wyatt *et al.* (2012) in the United Kingdom, and retrospectively assessed 68 patients with MPS I (43 severe, 25 attenuated; 20 adults, 48 children) followed at several treatment centers. Of these patients, 24 with the attenuated phenotype (12 children and 12 adults) were on ERT, with a mean length of treatment similar to that of our sample. The remaining patients had undergone hematopoietic stem cell transplantation¹¹.

Wyatt *et al.* (2012) estimated the annual cost to the National Health Service (NHS) and publicly funded social-care services of caring for these patients, including the costs of hospital services (admissions, medical appointments, etc.) and non-hospital services (occupational therapy and other therapies), at £2000.00 for an adult and £5300.00 for a child with MPS I. These estimates were based on questionnaires administered to patients or their caregivers and meant to collect data on the year preceding study enrollment. On analysis of children alone, the authors did not find any association between time on ERT and either total NHS and social care costs, hospital care costs, or non-hospital care costs. In adult patients, however, there were associations between time on ERT and total NHS and social care costs (21% higher

costs) and between time on ERT and non-hospital costs (38% higher costs)¹¹. Although our findings are limited by smaller sample size, and despite the differences in design and data collection between the aforementioned study and ours, the data point to the same conclusion: laronidase-based ERT appears to be associated with an increase in the number of medical interventions and, consequently, increased patient costs to the health system. Due to our small sample size, we could not ascertain whether this increase is restricted to adult patients, as reported by Wyatt *et al.* (2012)¹¹. However, our findings do suggest that the higher costs associated with ERT are secondary to an increase in the number of hospital admissions and exams ordered.

In our sample, the most common medical intervention involved in the care of MPS patients is physician appointments and exams. The American Academy of Pediatrics suggest that MPS patients' schedule of follow-up assessments should be individually tailored according to age, disease manifestations, rate of disease progression, types of treatment, and specialized needs. In this case, patients with a severe phenotype should receive a more complete follow-up, including neurologic monitoring, because they commonly exhibit progressive neurodegenerative disease and hydrocephalus²⁶. Care should be provided by or coordinated through the patient's primary physician, usually a metabolic geneticist, but a multidisciplinary team of specialists is usually necessary. In both periods of our study, the most common specialists visited, as expected, were medical geneticists.

In a study by Wyatt *et al.* (2012), 11 of 16 adult patients had attended some medical appointment during the year that preceded the study period, for a mean total cost of less than £90.00¹¹. Children, in turn, underwent a series of check-ups and appointments with cardiologists, orthopedic surgeons, and ophthalmologists, among other specialists, for a mean total cost of £500.00 for check-ups and £700.00 for appointments. According to SIGTAP the reimbursement rate for a visit to a primary care physician (e.g. a pediatrician or general surgeon) is R\$ 2.04 (£0.61), whereas the rate for a specialist physician visit (e.g. medical geneticist, cardiologist) is R\$ 10.00 (£2.97)²⁹. Therefore, we believe that the costs of physician appointments will not be a major burden on the total costs of MPS I patients.

Regarding to exams, we found that the marked increase in the number of urinary GAGs quantification requested during the first year after the onset of ERT

could be explained by the fact that GAGs levels are considered a biomarker of the disease and of the efficacy of ERT^{27,28}, as well as by the treatment team's concern with the implementation of a novel and little-known treatment regimen. The urinary GAGs level has been used extensively in clinical trials of ERT in MPS I, II and VI as a pharmacodynamic marker of *in vivo* enzyme activity and a surrogate marker for response to treatment²⁹. On the other hand, we observed an inverse association between duration of ERT and number of tests ordered, which might be explained by a reduction in the number of urinary GAGs quantification requested after the first year of ERT.

Also according to SIGTAP²⁵, the only test available through the SUS for diagnosis of MPS I is the "urinary GAGs test" with a list price of R\$3.70 (£1.10) per sample. In addition to not listing which assays are included in this test (toluidine blue, GAGs chromatography, or GAGs quantification), this price corresponds to roughly 2.4% of that charged by private laboratories for a urinary MPS screen (GAGs chromatography/electrophoresis and GAGs quantification).

According to Wyatt *et al.* (2012), admissions of adult and pediatric patients account for nearly two-thirds of NHS hospital costs¹¹. In our sample, the leading causes of hospitalization were respiratory tract infections. This was expected, as respiratory involvement is seen in most MPS types, with patients exhibiting recurrent respiratory infections, upper and lower airway obstruction, tracheomalacia, restrictive lung disease, and obstructive sleep apnea. Progressive respiratory disease may severely affect morbidity and mortality in MPS I patients³⁰.

Unfortunately, the median age at ERT onset was late in our sample, in adults and children alike. In the sample of Wyatt *et al.* (2012), the median age at ERT onset for adults was 18.7 years and for children was 3.38 years¹¹; these ages are 48% and 133% lower than those observed in our sample respectively. Several factors may have contributed to the late onset of ERT, including the delay in diagnosis and the lack of reimbursement of laronidase in Brazil. One study showed that a mean 4.8-year delay between the onset of signs/symptoms and establishment of the diagnosis in a group of 113 Brazilian patients with MPS²¹. Furthermore, the majority of MPS I patients in Brazil acquires laronidase through the courts³¹. Since some authors suggest that, the earlier ERT is started, the better the outcomes of treatment³², the

late onset of therapy may have contributed to the lack of benefits of ERT found in our study.

As expected, we also found that patients with a severe phenotype underwent more surgical procedures than patients with an attenuated phenotype. The results obtained in the present study, showing that adenoidectomy, hernia repair and myringotomy are the leading surgical procedures performed in period A, are consistent with the existing literature³³. Conversely, in period B, spinal cord decompression, gastrostomy and adenoidectomy were the most frequent procedures. A possible higher prevalence of spinal cord compression (SCC) in the presence of ERT was recently reported by Horovitz *et al.* (2011) in 4 of 7 patients with MPS VI³⁴. These authors hypothesize that ERT increases the mobility not only of peripheral joints but also of the cervical spine, therefore contributing to increased cervical instability and leading to—or unmasking a previously existent—SCC.

The higher total cost associated with follow-up of pediatric MPS I patients in the Wyatt *et al.* (2012) study probably reflects the predominance of severe phenotypes in children (severe pediatric patients, 35 of 48; severe adult patients, 8 of 20)¹¹. In our study, no such comparison was carried out, due to the small sample size.

CONCLUSIONS

Our data suggest that, in our patient sample, ERT did not alter the natural history of MPS I with regard to the outcomes chosen for assessment. This may have been due to relatively advanced age at treatment onset. Furthermore, ERT appears to be associated with an increase of hospital costs to the health system, mainly due to an increase in the number of hospital admissions. Additional research is required to confirm our findings.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was part of a larger project entitled '*Mucopolissacaridose tipo I e doença de Fabry: modelos para a análise bioética, avaliação de tecnologias em saúde e construção de políticas envolvendo medicamentos para doenças órfãs no SUS*', funded by the Brazilian federal government (MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT

033/2007). The authors would like to thank the team at the HCPA Medical Genetics Service, Andressa Federhen in particular, for their support and Dr. Roberto Giugliani who is responsible for the MPS Brazil Network. Support: FIPE/HCPA.

REFERENCES

- 1 Neufeld E, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 2001, p. 3421-3452.
- 2 Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999 Jan 20; 281 (3):249-54.
- 3 Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics* 2000 Jan;105 (1):109-205.
- 4 Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28(6):1011-1017.
- 5 Nelson J. Incidence of mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet*. 1997 Dec; 101:355-358.
- 6 Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Am J Hum Genet*. 2003 Dec 15; 123(3): 310-313.
- 7 Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet*. 1996 Jul-Aug; 105 (1-2):151-6.
- 8 Muñoz-Rojas MV, Bay L, Sanchez L, van Kujick M, Ospina S, Cabello JF, Martins AM. Clinical manifestations and treatment of mucopolysaccharidosis type I patients in Latin America as compared with the rest of the world. *J Inherit Metab Dis*. 2011 Oct; 34(5):1029-1037.
- 9 Vijay S, Wraith JE. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatr*. 2005 Jul; 94(7):872-877.
- 10 Schwartz IV, de Souza CF, Giugliani R. Treatment of inborn errors of metabolism. *J Pediatr (Rio J)*. 2008 Aug; 84 (4 suppl): S8-S19.
- 11 Wyatt K, Henley W, Anderson L, Anderson R, Nikolaou V, Stein K, Klinger L, Hughes D, Waldek S, Lachmann R, Mehta A, Vellodj A, Logan S. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. *Health Technol Assess*. 2012 Oct; 16(39):1-543.

- 12 Krivit W. Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of lysosomal and peroxisomal metabolic diseases. *Springer Semin Immunopathol* 2004 Nov; 26(1-2):119-132.
- 13 FDA [Internet]. US Food and Drug Administration.[retrieved Dec 12, 2012] Available at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?CFID=2607170&CFTOKEN=743456a4631b75ad-DE29D068-C9F1-7DA5-D532EDAF65B2CC75>
- 14 EMEA [Internet] European Medicines Agency. [retrieved Dec 12, 2012] Available at: <http://www.emea.europa.eu>.
- 15 Miebach E. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatr* 2005, Mar; 94(447):58-60.
- 16 de Ru MH, Teunissen QG, van der Lee JH *et al*. Capturing phenotypic heterogeneity in MPS I: results of an international consensus procedure. *Orphanet Rare Dis*. 2012 Apr 23; 7:22. doi :10.1186/1750-1172-7-22.
- 17 Giugliani R, Federhen A, Rojas MV *et al*. Mucopolysaccharidosis I, II and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biol*. 2010 Oct; 33(4):589-604.
- 18 Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA: International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics*. 2009 Jan; 123(1):19-29.
- 19 Martins AM, Dualibi AP, Norato D *et al*. Guidelines for the management of mucopolysaccharidosis type I. *J Pediatr*. 2009 Oct; 155(Suppl):S32-S46.
- 20 Giugliani R, Muñoz Rojas V, Martins A *et al*. A dose-optimization Trial of laronidase (Aldurazyme) in patients with mucopolysaccharidosis I. *Mol Genet Metab* 2009 Jan; 96(1):13-19.
- 21 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 Jul 1; 146A(13): 1741-1747.
- 22 Scott HS, Ashton LI, Baker E *et al*. Chromosomal localization of the human alpha-L-iduronidase gene (IDUA) to 4p16.3. *Am J Hum Genet*. 1990 Nov; 47(5):802-807.
- 23 Matte U, Leistner S, Lima L *et al*. Unique frequency of known mutations in Brazilian MPS I patients. *Am J Med Genet*. 2000 Jan 17; 90(2): 108-109.
- 24 Rede MPS Brasil [internet] [retrieved Dec 12, 2012]. Available at: <http://www.ufrgs.br/redempsbrasil/>
- 25 SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do Sistema Único de Saúde – SUS) [internet] [retrieved Dec 10, 2012]. Available at: sigtap.datasus.gov.br/

26 Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA; International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics* 2009 Jan; 123(1):19-29.

27 Tomatsu S, Montaña AM, Oguma T, Dung VC, Oikawa H, de Carvalho TG, Gutiérrez ML et al. Dermatan sulfate and heparan sulfate as a biomarker for mucopolysaccharidosis I. *J Inherit Metab Dis*. 2010 Apr; 33(2):141-150.

28 Church H, Tylee K, Cooper A, Thornley M, Mercer J, Wraith E, Carr T, O'Meara A, Wynn RF. Biochemical monitoring after haemopoietic stem cell transplant for Hurler syndrome (MPSIH): implications for functional outcome after transplant in metabolic disease. *Bone Marrow Transplant* 2007 Feb; 39(4):207-210.

29 Clarke LA, Winchester B, Giugliano R, Tytki-Szymanska A, Amartino H. Biomarkers for the mucopolysaccharidoses: Discovery and clinical utility. *Mol Genet Metab* 2012 Aug; 106(4):395-402.

30 Muhlebach MS, Wooten W, Muenzer J. Respiratory manifestations in mucopolysaccharidoses. *Paediatr Respir Rev* 2011, Jun; 12(2):133-138.

31 Boy R, Schwartz IV, Krug BC, Santana-da-Silva LC, Steiner CE, Acosta AX, Ribeiro EM, Galera MF, Leivas PG, Braz M. Ethical issues related to the Access to orphan drugs in Brazil: the case of mucopolysaccharidosis type I. *J Med Ethics* 2011 Apr; 37(4):233-239.

32 Gabrielli O, Clarke LA, Bruni S, Coppa GV. Enzyme-replacement therapy in a 5-month-old boy with attenuated presymptomatic MPSI: 5-year follow-up. *Pediatrics*. 2010 Jan; 125(1):183-187.

33 Arn P, Wraith JE, Underhill L. Characterization of surgical procedures in patients with mucopolysaccharidosis type I: findings from the MPS I Registry. *J Pediatr* 2009 Jun; 154(6):859-864

34 Horovitz DD, Magalhães T de S, Pena e Costa A, Carelli LE, Souza e Silva D, de Linhares e Riello AP, Llerena JC Jr. Spinal cord compression in young children with type VI mucopolysaccharidosis. *Mol Genet Metab* 2011 Nov; 104(3):295-300.

Table 1: Profile of MPS I patients included in the study (n=9).

Variables	n
Gender	
Female : Male	7 : 2
MPS I phenotype*	
Children	
Attenuated	1
Severe	3
Adults	
Attenuated	5
Severe	0
Age at diagnosis (years)	
<2	2 (22.2%)
2-5	3 (33.3%)
6-10	1 (11.2%)
> 10	3 (33.3%)
Median (IQR 25-75) = 4.4 (2.7–11.2)	
Age at first appointment at our Center	
Median (IQR 25-75) = 4.2 (1.9-11.2)	
Age at ERT onset (years)*	
Median (IQR 25-75)	
Children = 7.9 (2.1-8.9)	
Adults = 27.7 (25.3-30.8)	
Total sample= 9 (7.9–17.4)	
Duration of pre-ERT follow-up (years)	
1 year	2
2 – 3 years	0
4 – 5 years	4
6 – 7 years	1
8 – 9 years	2
Median (IQR 25-75) = 5 (4-7)	
Duration of post-ERT follow-up (years)	
2 years	2
3 years	1
4 years	6
Median (IQR 25-75) = 4 (3-4)	
Deaths	2 (22.2%)
Attenuated phenotype**	1
Severe phenotype***	1

*children= <18yo; adults: >18yo

**cause of death: respiratory arrest secondary to severe pneumonia

***cause of death: unknown.

Table 2: Enzyme replacement therapy for MPS I - Comparison between periods A (no treatment) and B (on treatment) (n=9).

	Period A	Period B	p
Medical visits			
Number/year/patient (mean ± SD)	7.7 ± 1.6	6.3 ± 1.0	0.134
Patients who attended visits in the period (n)	9	9	
Most commonly seen specialists*	Geneticists, pulmonologists, ophthalmologists	Geneticists, pulmonologists, ear-nose-throat	
Hospital admissions			
Number/year/patient (mean ± SD)	0.05 ± 0.04	0.30 ± 0.11	0.013
Patients who were hospitalized in the period (n)	1 (severe=1)	4 (attenuated=1; severe=3)	
Most common reasons for hospital admission*	Bronchopneumonia, bronchiolitis, respiratory insufficiency	Fever, bronchopneumonia, pleural effusion	
Surgeries			
Number/year/patient (mean ± SD)	0.42 ± 0.05	0.29 ± 0.10	0.438
Patients who underwent surgery in the period (n)	6 (attenuated=3; severe=3)	6 (attenuated=4; severe=2)	
Most commonly performed surgeries*	Adenoidectomy, umbilical hernia repair, myringotomy	Gastrostomy, adenoidectomy, spinal cord decompression	
Exams			
Number/year/patient (mean ± SD)	10.5 ± 2.7	22.5 ± 2.1	0.005
Patients who had tests in the period (n)	9	9	
Most commonly performed tests*	Blood counts/chemistry panels, abdominal ultrasound, chest X-ray	Blood counts/chemistry panels, urinary GAG dosage, abdominal ultrasound	
Medications			
Patients who used medications in the period (n)	9	9	-
Most commonly prescribed medications*	Antibiotics, antiglaucoma agents, vitamins	Antibiotics, analgesics, antihistamines	

*listed in order of frequency

8 ARTIGO 2

Artigo submetido à revista Cadernos de Saúde Pública.

PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF ENZYME REPLACEMENT THERAPY FOR MUCOPOLYSACCHARIDOSIS IN BRAZIL: A MULTICENTER, CROSS-SECTIONAL STUDY BASED ON MEDICAL INTERVENTIONS

de BITENCOURT FH^{1,2}; VIEIRA, TA³; STEINER CE⁴.; NETO JC⁵; BOY R⁶;
SCHWARTZ IVD^{2,7,8}

1 Graduate Program in Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

2 Health Technology Assessment for Clinical Genetics Group, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

3 Bioethics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

4 Department of Medical Genetics, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brazil

5 Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, Brazil

6 Department of Pediatrics, Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

7 Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

8 Department of Genetics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Corresponding author:

Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Serviço de Genética Médica

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350

90035-003 – Porto Alegre – RS

Brazil

Tel: +555133598011

Fax: +555133598010

Email: ischwartz@hcpa.ufrgs.br

No. of tables: 5

Author contributions:

- Fernanda Hendges de Bitencourt: study design; data collection and interpretation; manuscript writing.
- Ida Vanessa Doederlein Schwartz: study conception; data interpretation; critical appraisal of manuscript content; final approval.
- Taiane Vieira: critical appraisal of manuscript content
- Carlos Eduardo Steiner: data collection and interpretation
- Jordão Correa Neto: data collection and interpretation
- Raquel Boy: data collection and interpretation

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflicting financial interests.

ABSTRACT

The mucopolysaccharidoses (MPS) I, II and VI are lysosomal storage disorders for which enzyme replacement therapy (ERT) is available. Objective: To estimate the costs associated with ERT by means of an analysis of the frequency of medical interventions. Methods: This was an exploratory, retrospective, multicenter study. The number/patient and type of medical appointments, hospital admissions, medications used, and surgical procedures performed in 2010 were obtained through a medical record review, as were data on ERT. These variables were then compared between patients undergoing ERT and those not on ERT. Results: Thirty-four patients (27 on ERT) were included in the study. Overall, between-group differences were found in the median absolute frequencies of hospital admissions and surgical procedures per year, both of which were higher in the non-ERT group. Furthermore, we observed a high rate of failure to record medication dosage regimens. Conclusion: Our findings suggest that, excluding the cost of recombinant enzymes, Brazilian patients with MPS I, II, and VI who are on ERT generate less cost to the publicly funded health care system.

Keywords: mucopolysaccharidosis type I, mucopolysaccharidosis type II, mucopolysaccharidosis type VI, economics aspects, enzyme replacement therapy.

INTRODUCTION

The mucopolysaccharidoses (MPS) are a group of lysosomal storage disorders caused by deficient activity of enzymes involved in the degradation of glycosaminoglycans (GAGs). These disorders are characterized by intralysosomal buildup and increased urinary excretion of GAGs, which ultimately leads to cell, tissue, and organ dysfunction¹. The GAGs catabolism pathway involves different enzymes; deficiency of 11 of these enzymes is associated with a specific type of MPS² (Table 1). From a clinical standpoint, the MPS share many features, so that enzyme assays or DNA analysis are required for diagnostic confirmation. All are progressive disorders, characterized by childhood onset, and usually lead to death at an early age; the severity of clinical presentation is extremely variable, but predominantly comprises complications due to the buildup of GAGs in the respiratory system (recurrent respiratory tract infections, obstructive sleep apnea, restrictive lung disease), heart (valve disease) and joints/bone (*dysostosis multiplex*, decreased joint range of motion). Neurological involvement, with cognitive decline, is common; MPS IV-A and MPS VI were originally believed to be “protected” from cognitive involvement, but a recent article suggests it may occur even in MPS VI³. MPS III-D, IV-B, VII, and IX are the rarest types. MPS I is the leading type of MPS in the United Kingdom⁴, MPS II is the most common type in Brazil⁵ and Japan⁶, whereas MPS III-A is the most common type found in Germany⁷. According to the São Paulo State MPS Association (*Associação Paulista de MPS*), as of 2012, there were 645 patients living with MPS in Brazil: 160 with MPS I, 191 with MPS II, 33 with MPS III, 79 with MPS IV, and 182 with MPS VI (personal communication; Nilton Próspero, 2012)⁸. The MPS Brazil Network, in turn, has 999 Brazilian patients in its MPS registry (1982-2012): 195 with MPS I, 299 with MPS II, 38 with MPS IIIA, 69 with MPS IIIB, 29 with MPS IIIC, none with MPS IIID, 116 with MPS IVA, 8 with MPS IVB, 233 with MPS VI, and 12 with MPS VII; unfortunately, the survivor status of these patients is unknown⁵.

There is no curative treatment for MPS. Currently available treatment options include interventions that target the clinical phenotype (supportive care or symptomatic therapy) and those that target the mutant protein (specific treatments, such as hematopoietic stem cell transplantation [HSCT] and enzyme replacement

therapy [ERT])⁹ (Table 1). Growing research interest in MPS from a health technology assessment standpoint is explained by the advent of ERT for MPS I, II, and VI, a high-cost treatment modality⁹ that has been approved by regulatory agencies (Table 1) within the framework of so-called orphan drugs (in Brazil this framework does not exist). ERT for MPS I consists of intravenous administration of laronidase, a protein analogue of human α -L-iduronidase produced from Chinese hamster ovary (CHO) cells¹⁰. ERT for MPS II consists of intravenous administration of idursulfase, an analogue of human iduronate-2-sulfatase produced from human cell lines^{11,12}, whereas therapy for MPS VI consists of intravenous administration of galsulfase, an analogue of N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (arylsulfatase B) also produced from CHO cells^{13,14}.

The present study constitutes the first stage of a larger project that seeks to estimate the economic impact of ERT for MPS I, II, and VI on the Brazilian publicly funded health care system, the Unified Health System (*Sistema Único de Saúde*, SUS). The objective of this study was to test the data collection instrument and obtain an exploratory estimate of the costs associated with ERT by analyzing the frequency of medical interventions in a sample of Brazilian patients with MPS I, II, and VI who are regularly followed by hospitals belonging to SUS.

METHODS

This was a retrospective, cross-sectional, hospital-based study designed to collect data on variables of interest to a pharmaco-economic assessment of ERT for MPS I, II, and VI. The study was approved by all involved ethics committees. The data collection instrument (available upon request) consisted of two sections. The first section was designed to obtain general data on each patient: center of origin, severity of phenotype (with or without cognitive involvement), ERT status, history of HSCT, date of birth, date of diagnosis, date of first medical geneticist appointment, date of first infusion (in case of ERT) and date of death (when applicable). The second section of the instrument was designed to collect data on variables directly associated with the cost of MPS treatment. Data recorded included the date, specialty, and reason for each medical appointment; the date, type, and indication for

each exams; the date, type, and length of stay for each surgical procedure; the type, cause, and length of stay for each hospital admission; and the type, dosage regimen, duration of use, and indication for each medication prescribed. Data were also collected on ancillary therapies, such as physical therapy, speech and language therapy, occupational therapy, social services, and psychology or counseling (duration, frequency, and indication for visits) and on the use of medical devices, including eyeglasses, hearing aids, wheelchairs, and CPAP (continuous positive airway pressure)/BiPAP (bilevel positive airway pressure) devices. For patients on ERT, a separate data collection sheet was specifically designed to record the date and number of infusions performed, the number of infusions lost, the number of vials used (dose calculated according to body weight), premedication and infusion duration. Throughout 2011, one of the investigators (FHB) reviewed the records of all patients included in the study and completed the data collection instrument.

A convenience sampling strategy was used. The Brazilian MPS treatment centers included in this study were the Medical Genetics Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, state of Rio Grande do Sul (SGM-HCPA); the Department of Medical Genetics of Universidade Estadual de Campinas, state of São Paulo (UNICAMP); Pontifícia Universidade Católica de Campinas, state of São Paulo (PUC-Campinas); and the Department of Pediatrics at Universidade Estadual do Rio de Janeiro, state of Rio de Janeiro (UERJ). These centers were chosen because all kept high-quality patient records, all belong to SUS, all were affiliated with universities in the South or Southeast regions of Brazil, and all monitored both patients who were on ERT and those not on ERT (the exceptions were UNICAMP, which followed patients not on ERT, and PUC-Campinas, which only monitored those on ERT). Besides that, all centers are led by medical geneticists. This would ensure good record-keeping and a measure of consistency with respect to follow-up protocols. It bears noting that, of the four participating centers, only one (SGM-HCPA) had electronic medical records.

The patient inclusion criteria were as follows:

- Diagnosis of MPS I, II, or VI confirmed by enzyme assay in plasma/leukocytes or fibroblasts and/or DNA analysis;

- Not being on a clinical trial involving ERT;
- No history of HSCT;
- Treatment duration, according to presence or absence of ERT:
 - Patients in the ERT group were required to undergo regular follow-up and to be on ERT for at least 12 months before the start of data collection (January 2011).
 - Patients in the no ERT group were required to undergo regular follow-up for at least 12 months before the start of data collection (January 2011).

For purposes of analysis, patients aged 18 years or older were considered adults. All others were classified as children/adolescents.

Assessment of the study instrument and data collection method

The data collection instrument was designed by the multidisciplinary team of study investigators, which comprises physicians, pharmacists, Health Technology Assessment experts, and economists.

The study instrument was appraised qualitatively and quantitatively by analysis of the number of missing variables (due to missing data or inadequate record-keeping) and of the quality of information obtained. For the variables medical appointments, exams, hospital admissions, and surgical procedures, records were considered adequate if they contained information on the type of intervention, the date of intervention, the duration or frequency of the intervention, and the indication(s) for the intervention. Records were considered adequate for ancillary therapies if they contained information on the type, frequency and duration of therapy; for medications (pharmacotherapy), if they contained data on the active pharmaceutical ingredients used, duration, dosage regimen, and indications for each medication; for chronic-use medical devices, if they contained information on the date use of each device was started; finally, regarding ERT, records were considered adequate if they contained data on time of ERT, number of vials used, number of scheduled infusions, and number of completed infusions.

Estimation of the effect of ERT on the frequency of medical interventions

The following data were taken into account for this analysis: date of birth, age at diagnosis, presence of cognitive involvement (according to medical records, even in the absence of IQ testing), date ERT was started, and frequency of medical interventions (number and type of hospital admissions, exams, surgical procedures, medical appointments, and drugs prescribed/used) performed between January and December 2010.

Medications used as part of ERT (laronidase, idursulfase, or galsulfase, pre-medications and medications used in the treatment of infusion adverse reactions) and those not directly related to MPS management (such as oral contraceptives) were not tallied. For the purposes of this study, the number of medications used was defined as the number of different active pharmaceutical ingredients used during the study period: e.g. if a patient received two courses of plain amoxicillin and one course of amoxicillin/clavulanate, these would be tallied as “two medications used during the study period”.

Exams were tallied as a single instance when performed on the same day—e.g. complete blood count alone or complete blood count plus platelet count were both counted as a single test for statistical purposes as long as both tests were performed at a single visit. This practice was used for hematology and biochemistry tests alike, including urea, creatinine, bilirubin, ALT, AST, GGT, LDH, alkaline phosphatase, cholesterol, glucose, sodium, potassium, chloride, magnesium, calcium, phosphorus, albumin, globulins, and total protein. Conversely, imaging tests of different body segments were counted separately even when performed on the same day.

Statistical analysis

Databases were constructed in Microsoft Office Excel 2010 and statistical analyses were performed in the SPSS 20.0 software environment. Descriptive data were described as frequencies, means and standard deviations, and medians and quartiles.

Variables (medians) were initially assessed with regard to length of disease (equivalent to the age of the patient); for this analysis, conducted using Pearson correlation coefficients, only data from patients in the non-ERT group was taken into account. The influence of the presence of cognitive involvement on other variables was then assessed using the Kruskal–Wallis test. The Mann–Whitney U test was used for comparison of the median number of medications, medical appointments, hospital admissions, exams, and surgical procedures in the ERT and no-ERT groups. To assess the influence of time on ERT on the variables of interest, data from the ERT group were included and Pearson correlation coefficients were calculated.

For all analyses, p values <0.05 were considered statistically significant.

All monetary values that are expressed in pounds were obtained through the exchange rate of Central Bank of Brazil (Banco Central do Brasil) on December 26, 2012.

RESULTS

Forty-three patients with MPS (I= 15, II= 23, VI= 5) were alive and registered at the four participating centers in 2010. Out of them, only 35 filled out the inclusion criteria since eight did not have any appointment in 2010 (e.g., they were not regularly seen at the center). The medical record chart from one patient was not available for review. Therefore, the sample comprised 34 patients, 27 on ERT (“ERT group”) and 7 receiving supportive care only (“non-ERT group”). The reasons why patients from the non-ERT group were not receiving ERT are not clearly stated in medical records. Table 2 describes the profile of the patients included in the sample.

Appraisal of the data collection instrument

Table 3 lists the variables associated with the cost of MPS treatment and describes our appraisal of the adequacy of record-keeping of these variables in patient charts.

Data on the chronic use of medical devices and information on ancillary therapies is shown in Table 4.

Influence of length of disease on the variables of interest

There were no significant correlations between length of disease and any of the variables of interest.

Comparison between the ERT and non-ERT group

There were significant between-group differences (including children, adolescents and adults) in the median number of hospital admissions and surgical procedures, both of which were higher in the non-ERT group (table 5).

There were no significant between-group differences when only children and adolescents were taken into account. As there were no patients older than 18 in the non-ERT group, no such analysis could be conducted for adult patients.

Influence of cognitive involvement on the variables of interest

Comparison between patients with cognitive involvement and those with no cognitive involvement showed that the former used a significantly greater number of medications, both in the ERT ($p = 0.032$) and in the non-ERT groups ($p = 0.024$).

Influence of time on ERT on the variables of interest

A correlation was found between time on ERT and the median number of hospital admissions ($r = -0.504$; $p = 0.007$). Time on ERT did not correlate with any other variables.

When only patients under the age of 18 were considered, there was also a correlation between time on ERT and median number of hospital admissions ($r = -0.674$; $p = 0.004$). No such correlation was found in adult patients.

DISCUSSION

The present study used an exploratory and retrospective design and was based exclusively on data contained in patient records. Unfortunately, most participating centers did not have electronic medical records. Furthermore, some centers use different records or forms for different departments or sectors where

patients are seen over the course of their treatment, thus making data collection a complex, extensive, and eventually incomplete endeavor.

On the one hand, one of the advantages of chart review studies is that medical records provide very precise information on the date and type of medical appointments, surgical procedures, hospital admissions, and laboratory and exams performed at the hospital where patients receive follow-up, as well as the type and duration of pharmacotherapy. However, at least in this study, data on use of medical devices and ancillary therapies apparently were not adequately recorded.

In 2012, Wyatt *et al.* conducted a pioneering study of the costs of MPS I and MPS II treatment in the United Kingdom (UK). All cost estimates in their investigation were based on data collected by means of questionnaires designed to obtain information on the last 12 months of patient follow-up. Questionnaires were administered directly to patients whenever possible or to their caregivers otherwise¹⁵. One of the advantages of this mode of data collection is that patients and their caregivers are more likely to have reliable information on ancillary therapies, such as physical therapy, speech and language pathology, and occupational therapy, as well as on the duration of use of medical devices. Therefore, we suggest that future studies on this topic employ both designs and data collection methods, so as to ensure collection of reliable data.

We detected a high rate of missing data in relation to the reasons or indications for medical appointments and exams. Although this circumstance hinders assessment of the natural history of MPS, it has little impact on pharmacoeconomic analysis of the treatment of MPS. However, missing data pertaining to pharmacotherapy (medications) dosage regimens will certainly affect calculation of MPS treatment costs in subsequent stages of our project. Another point worth considering concerns collection of data on chronic use of medical devices and use of ancillary therapies, as mentioned above. In addition to the issue of inadequate record-keeping, we found that very few patients actually used these interventions—fewer than expected. Children with severe MPS I, for instance, have limited development of language skills¹, and monitoring by a speech-language pathologist is

essential. From a behavioral standpoint, children with MPS I tend to be placid, whereas those with MPS II tend to exhibit aggressive behavior¹; so, psychological treatment can play a very important role. Hearing loss is quite common in MPS¹, and many patients require hearing aids. Obviously, the low rate of use of these services and devices in our sample may be secondary to failure to record these interventions in patient charts, or may reflect difficulty obtaining access to these therapies. Brazilian MPS treatment centers do not always make ancillary therapies available to all patients; when provided, they are often extramural, which may explain, at least partly, why their use was not reported in patient records. However, previous studies by our group^{16,17} suggest many MPS patients actually did not have access to ancillary therapies. Turra and Schwartz (2009) conducted a multicenter study including 78 Brazilian MPS patients (17/78 presenting with mental retardation) who were evaluated through phonoaudiological anamnesis and physical exam – out of them, only 18 were undergoing speech therapy intervention at the time of the study¹⁶. In 2012, Guarany *et al.* conducted a prospective, longitudinal study with 21 Brazilian MPS patients. Out of them, only 7 reported they have been treated at rehabilitation clinics or institutions; physiotherapy, speech therapy and psychotherapy were among treatments undergone¹⁷.

Despite missing data, the study instrument was able to collect reliable records on the frequency and type of medical interventions in this patient sample, thus providing data for future analysis of the treatment costs of MPS I, MPS II, and MPS VI.

Exploratory estimates of treatment cost in MPS I, II, and VI

Since its establishment in 1990, the SUS has ensured the right to care—including medical appointments, exams, hospital admission, and treatment—at all affiliated health facilities to all Brazilian citizens¹⁸. However, the SUS has no specific pharmaceutical care policy for rare diseases, and attempts at constructing such a policy would run into bioethical issues involving themes such as equity, scarcity of resources, and the legal concept of the “caveat of possibility” or “proviso of possibility” (*Vorbehalt des Möglichen*). Nevertheless, the demand for ERT is on the

rise, with patient requests many times supported by court orders that conflict directly with Brazil's National Medicines Policy and with evidence-based medicine. Furthermore, the influence of pharmaceutical industry lobbying for registration and marketing of new drugs in Brazil cannot be ruled out¹⁹. A Brazilian paper published in 2012 showed that, in the case of MPS, litigation results from the lack of a clear policy in the health system for rare diseases in general, thereby leading to excessive expenditures for MPS treatment. The authors reviewed files from 196 court rulings ordering the Brazilian Ministry of Health to provide medicines, in addition to Ministry of Health administrative records. The "judicialization" of laronidase, idursulfase and galsulfase were required by 195 patients between 2006 and 2010, with a total cost of R\$ 219,664,476 (£66,040,669.83) distributed as follow: R\$ 9,262,981 (£2,784,853.89) for laronidase and 24 patients with MPS I, R\$ 86,985,457 (£26,151,601.53) for idursulfase and 68 patients with MPS II, and R\$ 123,416,039 (£37,104,214.72) for galsulfase and 103 patients with MPS VI²⁰.

Despite the high cost of recombinant enzymes for treatment of MPS I, II, and VI, the current state of the evidence provides only limited information on the overall cost burden of these conditions¹⁵. Within this context, the present study was the first Latin American investigation to assess the economic impact of ERT on the cost burden of disease as represented by medical interventions.

The only similar study in the international literature is the aforementioned investigation by Wyatt *et al.* (2012), which consisted of a retrospective assessment of 68 patients with MPS I (20 adults, 48 children) and 39 patients with MPS II (3 adults, 36 children), recruited from several centers from UK. In the MPS I group, 24 patients with no cognitive involvement (12 children, 12 adults) were on ERT, with a median time on ERT of 4.68 years, slightly higher than that found in our sample. The remaining patients in the Wyatt *et al.* sample had undergone HSCT, whereas the other MPS I patient in our sample was on supportive care alone. Wyatt *et al.* estimated the annual cost of MPS I treatment to the National Health Service (NHS) and publicly funded social-care services, including the costs of hospital services (hospital admissions, medical appointments, etc.) and extramural services (occupational therapy and other therapies), at £2000 (R\$6,650) for adult patients and

£5300 (R\$17,622.50) for children. Furthermore, the annual cost of laronidase ERT was estimated as £258,201 (R\$858,518.32) for an adult patient versus £139,563 (R\$464,046.98) for a child¹⁵. Thirty-seven patients with MPS II were on ERT, with a median time on ERT similar to that found in our sample. The two other patients with MPS II included in the sample were receiving supportive care alone¹⁵. Wyatt *et al.* (2012) estimated the annual cost to the NHS and publicly funded social-care services at £15500 (R\$51,537.50) for an adult MPS II patient and £3500 (R\$11,637.50) for a child with MPS II. The annual cost of idursulfase ERT was £537,605 (R\$1,787,536.62) for an adult patient versus £314,004 (R\$1,044,063.30) for a child with the condition¹⁵.

In the Wyatt *et al.* (2012) sample, median age at ERT onset was 18.7 years for adults and 3.38 years for children with MPS I and 16.6 years for adults and 6.96 years for children with MPS II¹⁵. In our sample, onset of ERT was later in both forms of MPS, and in children and adults alike (data not shown). Many factors may have contributed to this late onset of therapy, including delays in diagnosis and the lack of reimbursement of ERT in Brazil. A study of 113 Brazilian patients with several forms of MPS showed a 4.8-year delay between symptom onset and diagnostic confirmation²¹. Due to the progressive course of MPS, early diagnosis and immediate institution of therapy are paramount²², and may even lead to a reduction in treatment costs. Case studies of non-twin siblings with MPS I, II, and VI have reported much better outcomes in siblings who are diagnosed at birth and begin ERT within the first 6 months of life^{23,24,25}.

When analysis was restricted to children and adolescents, we found no difference between the ERT and non-ERT groups in terms of the frequency of medical interventions. These results are in line with those of Wyatt *et al.* (2012), who found that, in children with MPS I, there was no association between time on ERT and either total NHS and social-care costs, hospital-care costs or non-hospital-care costs, and in children with MPS II, there was no statistically significant association between time on ERT and total NHS and social-care costs or non-hospital-care costs. However, the authors did find an association between time on ERT and hospital costs (hospital admissions, accident and emergency visits, etc) (costs 3.78

times higher) in children with MPS II¹⁵. One major factor that should be taken into account is the difference in profile between the two groups of the present study: the non-ERT group was composed exclusively of children and adolescents, most with MPS II, whereas only 59.3% of patients in the ERT group were children. Contrary to the suggestion by Wyatt *et al.* (2012) that children with MPS II generate a lower cost burden than adults¹⁵, our data suggest higher costs for patients not on ERT; consequently, the higher cost burden of this group must be attributable to children and adolescents.

Analysis of all patients regardless of age showed that the frequency of medical interventions was essentially similar in the ERT and non-ERT groups, with the exception of surgical procedures and hospital admissions, which were less frequent in the ERT group. In our sample, the leading causes of hospitalization in both groups were respiratory tract infections and surgery. According to the SUS coding database, SIGTAP (*Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses e Próteses e Materiais do Sistema Único de Saúde*), the total cost (including hospital charges and provider fees) of an adenoidectomy, bilateral inguinal hernia repair, or umbilical hernia repair—the most common surgical procedures in both groups—is R\$348.18 (£104.68), R\$426.02 (£128.08), and R\$434.99 (£130.78) respectively²⁶. Despite high costs to SUS, the impact of these costs appears to be lower in the ERT group, due to the relatively low frequency of surgical procedures and hospital admissions. According to SIGTAP the cost of a day in an intensive care unit (adult or pediatric) is R\$ 139,00 (£41.79)²⁶.

Our findings also suggest that the most common medical procedures in both groups are physician appointments (medical appointments) and exams. Within the SUS, according to SIGTAP²⁶, the reimbursement rate for a visit to a primary care physician (e.g. to a pediatrician or general surgeon) is R\$ 2.04 (£0.61), whereas the rate for a specialist physician visit (e.g. geneticist, cardiologist) is R\$10.00 (£3.01). Therefore, we believe that the costs of physician appointments will not be a major burden on the total treatment costs of MPS I, II, or VI patients. This finding is consistent with the results reported by Wyatt *et al.* (2012)¹⁵.

Among the most common exams performed by patients, there were complete blood counts/blood chemistry panels, chest radiographs, echocardiography and

urinary GAGs quantification. The SUS covers the costs associated with these interventions, with a reimbursement rate of R\$4.11 (£1.24) per sample for complete blood counts, R\$1.85 (£0.56) to R\$3.51 (£1.06) for each blood chemistry exam (urea, creatinine, bilirubin, ALT, AST, GGT, LDH, alkaline phosphatase, cholesterol, glucose, sodium, potassium, chloride, magnesium, calcium, phosphorus, albumin, globulins, and total protein), R\$6.88 (£2.07) per plain chest radiograph, and R\$ 39.94 (£12.01) for echocardiography²⁶.

We observed an increase in the frequency of urinary GAGs quantification orders in the ERT group. This is attributable to three factors. First, urinary GAGs levels are used extensively in clinical trials of ERT for MPS I, II, and VI as a pharmacodynamic marker of in vivo enzyme activity and a purported surrogate biomarker of treatment response²⁷. Second, as ERT is a novel treatment modality and has been the subject of relatively little study, attending physicians are understandably concerned about its effects; this leads to an increase in test orders. Third, according to the Rede MPS Brasil protocol for follow-up of MPS I, II, and VI patients, GAGs quantification should be performed every 3 months⁵. Also according to SIGTAP, urinary GAGs quantification is only available through the SUS for diagnostic purposes, with a list reimbursement rate of R\$3.70 (£1.11) per sample. In addition to not listing which assays are included in this test (toluidine blue, GAGs chromatography or electrophoresis, or GAGs quantification), it does not cover any form of GAGs quantification for monitoring purposes²⁶. Therefore, at all participating centers, GAGs quantification performed during the pre-ERT period (for diagnostic purposes) and during ERT are covered by MPS Brazil Network, a network of Brazilian medical genetics services supported by public and private funding⁵.

Thus far, no studies have been published on the cost of galsulfase ERT in patients with MPS VI. Although the worldwide incidence of MPS VI is estimated at only 1:250,000 live births²⁸, it seems to be more common in Brazil. A study conducted in the Southern region of the country found a high frequency of MPS among inborn errors of metabolism, with MPS I and MPS VI being the most frequently diagnosed forms²⁹. Monte Santo, a municipality in Northeastern Brazil, features a markedly elevated incidence of several genetic conditions, including MPS VI. The incidence of MPS VI in the area is estimated at 1 in 5,000 live births³⁰. Within

this context, it bears noting that this was the first study to address the pharmacoeconomics of ERT for MPS VI.

A previous study conducted by our group (de Bitencourt *et al.*, 2012) assessed the effects of ERT in a sample of patients with MPS I (n=9) throughout their follow-up at SGM-HCPA. Variables were compared between the pre-ERT and post-ERT periods within the same group of patients. Our findings suggested that ERT does not alter the natural history of MPS I (according to the medical interventions analyzed), and that—contrary to the findings of the present study—the treatment costs of MPS I patients increase during ERT. Comparison between these two retrospective, hospital-based studies clearly shows the superior design and larger sample size of the present investigation. Furthermore, the previous study was restricted to patients with MPS I, whereas the current study included patients with MPS II and MPS VI as well. In view of the sample size, we chose not to conduct subgroup analyses by MPS type. Hence, there may be differences in terms of cost and treatment efficacy among patients with each of these three types of MPS.

CONCLUSIONS

The findings of this study suggest that, not counting the costs associated with recombinant enzyme infusions, patients with MPS who undergo ERT generate less cost to SUS than patients on symptomatic treatment. Despite some missing data, particularly regarding medication dosage and administration regimens, the study instrument appears adequate for collection of data on the costs associated with MPS treatment. Longitudinal studies will be useful in the evaluation of the long-term costs associated with ERT and its impact on SUS.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was part of a larger project entitled '*Avaliação de Tecnologias em Saúde: um estudo multicêntrico e multidisciplinar sobre custo-efetividade dos tratamentos para mucopolissacaridoses no Sistema Único de Saúde*', funded by the Brazilian federal government (MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT 37/2008). The authors would like to thank the team at the HCPA Medical Genetics Service—Mayna Ávila,

Mônica Vinhas and Ricardo Letizia Garcia in particular—for their support, the team at Associação Paulista de Mucopolissacaridose, and Dr. Roberto Giugliani, who is in charge of the MPS Brazil Network.

REFERENCES

- 1 Neufeld E, Muenzer J (2001) The Mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. **The metabolic and molecular basis of inherited disease**. New York: McGraw-Hill, 3421-3452
- 2 Coutinho MF, Lacerda L, Alves S. Glycosaminoglycan storage disorders: a review. **Biochem Res Int**. 2012; ID:471325.
- 3 Azevedo AC, Artigalás O, Vedolin L, Komlós M, Pires A, Giugliani R, Schwartz IV. Brain magnetic resonance imaging findings in patients with mucopolysaccharidosis VI. **J Inherit Metab Dis**. 2012 Nov 21 [Epub ahead of print].
- 4 Moore D, Connock MJ, Wraith E, Lavery C. The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. **Orphanet J Rare Dis**. 2008 Sep 16; 3:24.
- 5 Rede MPS Brasil [homepage] [retrieved Dec 14, 2012]. Available at: www.redempsbrasil.ufrgs.br/
- 6 Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Takakura H, Sawada T, Tanaka T, Otomo T, Ohashi T, Ishige-Wada M, Yabe H, Ohura T, Suzuki N, Kato K, Adacho S, Kobayashi R, Mugishima H, Kato S. Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: A nationwide survey in Japan. **Mol Genet Metab**. 2012 Nov; 107(3):513-520.
- 7 Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, Kohlschütter A, Kampmann C, Beck M. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. **J Inherit Metab Dis**. 2005; 28(6):1011-1017.
- 8 Nilton Próspero. Prevalência. [mensagem pessoal]. idaschwartz@gmail.com. Dec 13, 2012.
- 9 Schwartz IV, de Souza CF, Giugliani R. Treatment of inborn errors of metabolism. **J Pediatr (Rio J)**. 2008; 22(suppl 84).
- 10 Clarke LA, Wraith JE, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, Rapoport DM, Berger KI, Sidman M, Kakkis ED, Cox GF. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. **Pediatrics**. 2009 Jan; 123(1):229-240.
- 11 Muenzer J, Beck M, Eng CM, Giugliani R, Harmatz P, Martin R, Ramaswami U, Vellodi A, Wraith JE, Cleary M, Guzsavas-Calikoglu M, Puga AC, Shinawi M, Ulbrich B, Vijayaraghavan S, Wendt S, Conway AM, Rossi A, Whiteman DA, Kimura A. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. **Genet Med**. 2011 Feb; 13(2):95-101.
- 12 Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, Vellodi A, Martin R, Ramaswami U, Guzsavas-Calikoglu M, Vijayaraghavan S, Wndt S, Puga AC, Ulbrich B, Shinawi M, Cleary M, Piper D, Conway AM, Kimura A. A phase II/III clinical

study of enzyme replacement therapy with idurilsulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). **Genet Med.** 2006 Aug; 8(8): 465-473.

13 Harmatz P, Giugliani R, Schwartz IV, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, Wraith JE, Beck M, Arash L, Scarpa M, Ketteridge D, Hopwood JJ, Plecko B, Steiner R, Whitley CB, Kaplan P, Yu ZF, Swiedler SJ, Decker C, MPS VI Study Group. Long-term follow-up of endurance and safety during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulphatase. **Mol Genet Metab.** 2008 Aug; 94(4):469-475.

14 Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, Wraith JE, Beck M, Arash L, Scarpa M, Yu ZF, Wittes J, Berger KI, Newman MS, Lowe AM, Kakkis E, Swiedler SJ, MPS VI Phase 3 Study Group. 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-up, open-label extension study. **J Pediatr.** 2006 Apr; 148(4):533-539.

15 Wyatt K, Henley W, Anderson L, Nikolaou V, Stein K, Klinger L, Hughes D, Waldek S, Lachmann R, Mehta A, Vellodi A, Logan S. The Effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. **Health Technol Assess.** 2012 Oct; 16(39):1-543.

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

17 Guarany NR, Schwartz IV, Guarany FC, Giugliani R. Functional capacity evaluation of patients with mucopolysaccharidosis. **J Pediatr Rehabil Med.** 2012; 5(1):37-46.

18 Brasil. Ministério da Saúde. **Avaliação econômica em saúde: desafios para gestão no Sistema Único de Saúde/Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva, Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento.** Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2008.

19 Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.916, de 30 de novembro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. **Diário Oficial da União** 1998; 10 nov.

20 Diniz D, Medeiros M, Schwartz IV. Consequences of the judicialization of health policies: the cost of medicines for mucopolysaccharidosis. **Cad Saude Publica.** 2012 Mar; 28(3):479-489.

21 Vieira T, Schwartz I, Muñoz V, Pinto I, Steiner C, Ribeiro M, Boy R, Ferraz V, de Paula A, Kim C, Acosta A, Giugliani R. Mucopolysaccharidosis in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis? **Am J Med Genet A.** 2008; 146A(13):741-747.

22 Costa-Motta FM, Acosta AX, Abé-Sandes K, Bender F, Schwartz IV, Giugliani R, Leistner-Segal S. Genetic studies in a cluster of mucopolysaccharidosis type VI patients in Northeast Brasil. **Mol Genet Metab.** 2011 Dec; 104(4):603-607.

23 Valayannopoulos V, Wijburg FA. Therapy for the mucopolysaccharidoses. **Rheumatology (Oxford).** 2011 Dec; 50 Suppl 5:v49-v59.

24 Gabrielli O, Clarke LA, Bruni S, Coppa GV. Enzyme-replacement therapy in a 5-month-old boy with attenuated presymptomatic MPSI: 5-year follow-up. **Pediatrics.** 2010 Jan; 125(1):183-187.

25 Tylki-Szymanska A, Jurecka A, Zuber Z, Rozdzynska A, Marucha J, Czartoryska B. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis II from 3 months of age: a 3-year follow-up. **Acta Paediatr.** 2010 Jan; 101(1):42-47.

26 SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do Sistema Único de Saúde – SUS) [internet homepage] [retrieved Dec 10, 2012]. Available at: sigtap.datasus.gov.br/

27 Clarke LA, Winchester B, Giugliani R, Tylki-Szymanska A, Amartino H. Biomarkers for the mucopolysaccharidoses: Discovery and clinical utility. **Mol Genet Metab.** 2012 Aug; 106(4):395-402.

28 Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes I, Fontes A, Ribeiro H, Pinto E, Silva E, Rocha S, Marcão A, Ribeiro I, Lacerda I, Ribeiro G, Amaral O, Sá Miranda MC. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. **Eur J Hum Genet.** 2004 Feb; 12(2):87-92.

29 Coelho JC, Wajner M, Burin MG, Vargas CR, Giugliani R. Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. **Eur J Pediatr.** 1997 Aug; 156:650-654.

30 Natowicz MR, Short MP, Wang Y, Dickersin GR, Gebhardt MC, Rosenthal DI, Sims KB, Rosenberg AE. Clinical and biochemical manifestations of hyaluronidase deficiency. **N Engl J Med.** 1996; 335:1029-1033.

Table 1. Classification of mucopolysaccharidoses (MPS) and their corresponding enzyme replacement therapies. (Neufeld & Muenzer, 2001).

MPS type	Eponym	Deficient enzyme	Undegraded substrate ¹	ERT (weekly dose)	Regulatory approval			Effect of ERT in Phase III RCTs
					FDA	EMA	ANVISA	
MPS I	Hurler Hurler-Scheie Scheie	α -L-iduronidase	DS, HS	Laronidase (0.58 mg/kg)	2003	2003	2005	- \downarrow hepatomegaly - \uparrow 6MWT distance - \downarrow urinary GAGs levels - \uparrow shoulder range of motion - \uparrow Child Health Assessment Questionnaire / Health Assessment Questionnaire disability index scores
MPS II	Hunter	Iduronate-2-sulfatase	DS, HS	Idursulfase (0.50 mg/kg)	2006	2007	2008	- \downarrow hepatosplenomegaly - \uparrow 6MWT distance - \downarrow urinary GAGs levels - \uparrow shoulder range of motion
MPS IIIA	Sanfilippo A	Heparan N-sulfatase	HS	-----				-----
MPS IIIB	Sanfilippo B	α -N-acetylglucosaminidase	HS	-----				-----
MPS IIIC	Sanfilippo C	Acetyl-CoA: α -glucosaminide N-acetyltransferase	HS	-----				-----
MPS IIID	Sanfilippo D	N-acetyl-galactosamina 6-sulfatase	HS	-----				-----
MPS IVA	Morquio A	N-acetyl-galactosamina 6-sulfatase	KS, CS6	-----				
MPS IVB	Morquio B	B-galactosidase	KS					
MPS VI	Maroteaux-Lamy	N-acetylgalactosamine-4-sulfatase (arylsulfatase B)	DS, CS4	Galsulfase (1 mg/kg)	2005	2006	2009	- \uparrow 12MWT distance - \downarrow urinary GAGs levels - \uparrow stair-climbing ability
MPS VII	Sly	β -glucuronidase	DS, HS, CS4, CS6	-----				-----
MPS IX*	Natowicz	Hyaluronidase	Hyaluronan	-----				-----

DS, dermatan sulfate; HS, heparan sulfate; KS, keratan sulfate; CS4, chondroitin-4-sulfate; CS6, chondroitin-6-sulfate; ERT, enzyme replacement therapy; RCT, randomized clinical trial; 6MWT/12MWT: 6- or 12-minute walk test.* Only 1 case reported thus far²⁸

Table 2. Profile of MPS I, II, and VI patients included in the sample.

	No ERT (n= 7)	ERT (n= 27)
MPS type		
I	1	11
II	5	12
VI	1	4
Sex		
Female-to-male ratio (n)	2:5	8:19
Center of origin		
HCPA	6	17
Other participating centers	1	10
Median age at diagnosis (IQR 25-75), years	2.2 (1.6 – 5.8)	6.2 (6.8 – 12.3)
Median time elapsed between diagnosis and study enrollment (IQR 25-75), years	4.5 (3.9 – 5.7)	9.4 (9.6 – 12.2)
Age at study enrollment		
Children/adolescents (age <18y)	7 (100%)	16 (59.2%)
Adults (age ≥18y)	0	11 (40.8%)
Median (IQR 25-75), years	6.8 (4.8 – 9.4)	12.8 (9.4 – 22.6)
Cognitive involvement		
Present (%)	6 (85.7%)	9 (33.3%)
MPS I	1	4
MPS II	4	5
MPSVI	1	0
Median age at ERT onset (IQR 25-75), years		10.5 (7.7 – 19.0)
MPS I	----	17.8 (14.8 – 25.3)
MPS II	----	10.1 (7.3 – 17.2)
MPS VI	----	9.8 (8.7 – 10.6)
Median time on ERT (IQR 25-75), years	----	2.7 (1.56 – 5.3)
MPS I		3.7 (2.3 – 5.8)
MPS II		2.6 (1.2 – 3.8)
MPS VI		3.2 (2.6 – 4.1)
Scheduled infusions per year	----	48
Median infusions performed (IQR 25-75)	----	46 (45 – 47)

Table 3. Adequacy of medical records in relation to variables analyzed in the present study.

Variable	No. of patients with intervention reported in medical records	No. of patients with adequate records*
Medical appointments	33	33 (100%)
Date		33 (100%)
Type		17 (51,5%)
Indication		
Hospital admissions	12	
Length of stay		11 (91,7%)
Indication		12 (100%)
Surgical procedures	6	
Date		5 (83,3%)
Type		6 (100%)
Length of stay		6 (100%)
Exams	32	
Date		32 (100%)
Type		32 (100%)
Indication		15 (46,9%)
Medications	19	
Type		19 (100%)
Dosage regimen		7 (36,8%)
Indications for use		7 (36,8%)
Duration of use		18 (94,7%)
ERT	27	
Number of vials used		27 (100%)
Number of scheduled and missed infusions		27 (100%)

*Adequate record-keeping was defined as presence of information pertaining to the variables listed in the leftmost column of the table in the medical records of each patient.

Table 4. Adequacy of medical records in relation to the use of medical devices and ancillary therapies by patients with MPS I, II, and VI.

	No. of patients with intervention reported in medical records	No. of patients with adequate records*
Medical devices for long-term use	16**/34 (47.0%)	13/34 (38.2%)
Eyeglasses	6	5
Hearing aid	5	3
CPAP	3	2
BiPAP	1	0
Walker	1	1
Wheelchair	1	0
Leg orthosis	1	1
Neck brace	1	1
Ancillary therapies	15***/34 (44.1%)	9/34 (26.5%)
Physical therapy	10	4
Speech-language pathology	4	1
Occupational therapy	0	0
Social services	4	4
Psychologist/counselor	0	0

CPAP, Continuous Positive Airway Pressure; BiPAP, Bilevel Positive Airway Pressure.

*Adequate record-keeping was defined as presence of information pertaining to the type of device and date device use began (for medical devices) or duration, frequency, and type of therapy (for ancillary therapies).

**Three patients used more than one device.

***Three patients were undergoing more than one type of therapy.

Table 5. Comparison between the ERT and non-ERT groups.

	No ERT (n= 7)	ERT (n= 27)	p
Medical appointments			
Number/patient, median (IQR 25-75)	8 (2-13)	7 (3-10)	0.915
Patients who attended visits in the period (n)	7 (100%)	26 (96.2%)	
Most commonly seen specialists*	Ear-nose-throat, medical geneticists, surgeons	Geneticists, ear-nose-throat, pulmonologists	
Hospital admissions			
Number/patient, median (IQR 25-75)	1 (0-2)	0 (0-1)	0.015
Patients who were hospitalized in the period (n)	5 (71%)	7 (25.9%)	
Most common reasons for hospital admission*	Asthma, respiratory insufficiency	Respiratory insufficiency, surgery	
Surgeries			
Number/patient, median (IQR 25-75)	0 (0-2)	0 (0-0)	0.040
Patients who underwent surgery in the period (n)	3 (42.8%)	3 (11.1%)	
Most commonly performed surgeries*	Adenoidectomy, umbilical hernia repair, tonsillectomy	Adenoidectomy, inguinal hernia repair, myringotomy	
Exams			
Number/patient, median (IQR 25-75)	13 (6-44)	8 (2-13)	0.096
Patients who had tests in the period (n)	7 (100%)	25 (92.5%)	
Most commonly performed tests*	Blood counts/chemistry panels, chest X-ray, echocardiogram	Blood counts/chemistry panels, urinary GAG measurement, echocardiogram	
Medications			
Number/patient, median (IQR 25-75)	2 (0-22)	3 (0-3)	0.735
Patients who used medications in the period (n)	4 (57.1%)	15 (55.5%)	
Most commonly prescribed medications*	Antibiotics, analgesics, corticosteroids	Analgesics, antibiotics, antihistamines	

*Listed in order of frequency.

**Mean and median both refer to the number of different active pharmaceutical ingredients used during the study period.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

As MPS I, II e VI são doenças raras, mas que afetam 533 indivíduos em nosso país (dados de 2012; APMPS, 2012). Desde o surgimento da terapia específica para essas doenças (TRE), há um grande interesse no desenvolvimento de estudos que avaliem a eficácia da mesma e o impacto orçamentário do tratamento, uma vez que o medicamento apresenta um alto custo. Tendo em consideração que nenhum dos três medicamentos (laronidase, idursulfase e galsulfase) está coberto pelo SUS e que a maioria dos exames genéticos também permanece fora da tabela de reembolso, estudos como o nosso são de grande importância, uma vez que é a primeira etapa para uma possível análise de custo de tratamento para as MPS I, II e VI. Como última instância, acreditamos que estudos baseados em farmacoeconomia podem servir de base para a criação de novas Políticas de Saúde.

A escolha de realizar esse estudo em diferentes centros auxilia a compreender como funciona o tratamento dos pacientes com MPS nas diversas regiões do país. Devido à ausência de um Protocolo Clínico ditado pelo Ministério da Saúde, vemos que é de grande importância essa análise, de forma a propiciar conhecimentos para o estabelecimento de um protocolo de acompanhamento unificado.

Com relação às dificuldades do estudo, podemos citar aquelas vinculadas à coleta de dados. Infelizmente, a maioria dos centros responsáveis pelo tratamento desses pacientes não consta com um sistema informatizado de prontuários (prontuários eletrônicos). Assim, mesmo com o avanço da tecnologia, a maior parte das informações médicas está registrada em prontuários de papel. Além disso, alguns centros apresentam diferentes prontuários ou fichas clínicas dependendo do setor por onde o paciente passa ao longo de seu tratamento e acompanhamento. Desta forma, a coleta torna-se complexa e extensa. Outro fator que devemos considerar é que todas as informações referentes aos pacientes do nosso estudo foram coletadas de forma retrospectiva. Assim, muitos dados não puderam ser

incluídos na pesquisa principalmente pela falta de registro completo das informações.

É importante enfatizar que a coleta de dados não se restringiu aos aspectos mencionados por essa dissertação. Também contamos com dados provenientes de pacientes com os outros tipos de MPS, para as quais não há TRE, e também dados de pacientes que realizaram TCTH, uma terapia reconhecidamente efetiva para determinados fenótipos e subtipos de MPS.

Como perspectivas, planejamos o desenvolvimento de uma nova versão do instrumento de coleta de modo a incorporar perguntas sobre potenciais efeitos adversos da TRE (tipo de efeito, frequência e tratamento) e de modo há distinguir consultas de urgência/emergência de consultas agendadas. Além disso, planejamos o desenvolvimento de mais estudos na área de farmacoeconomia, como: realização da próxima etapa do projeto, a qual se constitui da análise dos custos do tratamento com TRE, TCTH e tratamento sintomático, a partir da perspectiva do SUS, para MPS I, II e VI; comparar os custos do tratamento de pacientes em TRE com paciente que fazem uso apenas de tratamento sintomático; expandir a pesquisa a fim de avaliar o custo do tratamento de suporte para as MPS que não são tratadas com TRE.

10 CONCLUSÕES

10.1 Objetivo primário

Analisar a frequência anual de intervenções médicas (número de consultas, internações, cirurgias, exames solicitados, medicamentos prescritos, equipamentos de uso crônico e outras formas de terapia) em uma amostra de pacientes brasileiros com MPS I, II e VI e, desta forma, contribuir para o conhecimento de aspectos farmacoeconômicos associados a essas doenças.

- As intervenções médicas mais realizadas pelos pacientes com MPS I, II e VI, tanto no grupo “com TRE” como no grupo “sem TRE”, são os exames e as consultas;

- Apesar de as cirurgias e internações gerarem um alto custo para o SUS, esses gastos parecem ter um menor impacto no custo das MPS I, II e VI, devido à baixa frequência de realização dessas intervenções;

- Apesar do grande número de consultas realizadas, verifica-se que os custos associados a elas provavelmente não serão de grande peso no custo total da doença, uma vez que o valor de reembolso do SUS para essas intervenções é baixo;

- Em relação aos exames, verifica-se um aumento da solicitação de dosagem urinária de GAGs no grupo “com TRE”, provavelmente como forma de monitorar a eficácia da terapia. O SUS, entretanto, disponibiliza somente a pesquisa de GAGs na urina como procedimento com finalidade diagnóstica, por um valor baixo, sendo que nada é previsto como forma de monitorização;

- Em relação a outras formas de terapias, observa-se que poucos pacientes fazem uso dessa forma de intervenção médica. Isto pode ser resultado de registro inadequado ou da dificuldade de acesso dos pacientes a essas formas de terapia.

10.2 Objetivos secundários

a) Considerar os desfechos “frequências anuais de intervenções médicas” como medida de eficácia e da segurança da TRE para MPS I, II e VI, e analisar a influência desses desfechos na eficácia do tratamento;

- Para os pacientes com MPS I provenientes do SGM-HCPA, parece haver uma relação inversa entre tempo de doença e número de cirurgias realizadas/ano/paciente;

- No período pós-TRE, os pacientes com MPS I provenientes do SGM-HCPA realizam mais internações hospitalares e exames que no período pré-TRE;

- Os dados sugerem que a TRE, no centro SGM-HCPA, não alterou a história natural da MPS I com relação aos desfechos analisados. Isto pode ser resultante do início tardio do tratamento e da progressão da doença.

- Para os pacientes com MPS I, II e VI provenientes dos quatro centros incluídos no estudo, não há correlação entre tempo de doença e as variáveis (consultas, cirurgias, exames, internações e medicamentos);

- A TRE associou-se à ocorrência de um menor número de internações e cirurgias em pacientes com MPS I, II e VI.

- Excluindo-se o custo associado às infusões, os dados sugerem que os pacientes que recebem TRE geram um menor custo para o SUS que os pacientes que fazem uso somente do tratamento sintomático.

b) Estimar se o tratamento de pacientes graves ou com comprometimento cognitivo gera maior custo que o de pacientes atenuados ou sem comprometimento cognitivo;

- Os pacientes graves com MPS I provenientes do SGM-HCPA realizam mais cirurgias que os pacientes atenuados, o que pode gerar um maior custo de tratamento para esses pacientes;

- Os pacientes com MPS I, II e VI com comprometimento cognitivo parecem utilizar mais medicamentos que aqueles sem comprometimento, o que pode gerar um maior custo de tratamento para esses pacientes.

c) Avaliar se a duração da TRE associa-se a uma diminuição das intervenções médicas e, conseqüentemente, a uma diminuição dos custos do tratamento de pacientes com MPS I, II e VI.

- A duração da TRE parece associar-se a uma diminuição do número de internações realizadas, diminuindo assim, o custo do tratamento dos pacientes com MPS I, II e VI.

d) Testar o instrumento de coleta e a metodologia proposta para o estudo (estudo retrospectivo e baseado em revisão de prontuário)

- O estudo baseado em registros nos prontuários médicos, permite obter informações precisas sobre data e tipo de consultas médicas, cirurgias, internações e exames, bem como sobre o tipo e período de utilização de medicamentos;

- Há uma alta taxa de perdas em relação à indicação de realização de consultas e exames, mas que provavelmente pouco afetará o cálculo dos custos do tratamento das MPS I, II e VI;

- A alta perda de informações referentes ao uso/regime de medicamentos poderá afetar o cálculo dos custos do tratamento das MPS I, II e VI;

- A nova versão do instrumento deverá incluir perguntas a respeito de consultas de urgência e emergência. Além disso, esta nova versão possibilitará a

inclusão de informações a respeito dos efeitos adversos relacionado à TRE e suas formas de tratamento;

- Apesar das perdas, o instrumento foi capaz de garantir o registro das frequências e tipos de intervenções médicas mais realizadas pelos pacientes, obtendo-se, assim, dados relevantes para a análise do custo do tratamento das MPS I, II e VI.

10.3 Resultante dos dois estudos

Estabelecendo-se um paralelo entre os dois estudos, verifica-se que, apesar de os pacientes que fazem uso da TRE gerarem um menor custo para o SUS (excluindo-se o custo das infusões) do que aqueles que utilizam somente tratamento sintomático, para os pacientes com MPS I provenientes do SGM-HCPA a TRE parece não alterar o curso natural da doença. Sendo assim, a cada ano de vida do paciente ocorre um incremento no custo do tratamento.

A resultante dos dois estudos é que a TRE ainda é uma tecnologia pouco “incorporável” se observado o custo das infusões, o que justifica a necessidade de implementação de novas políticas de saúde.

APÊNDICES

Apêndice 1

Dados brutos – pacientes com MPS I em TRE (desde o diagnóstico até 2009) – SGM-HCPA

Pac	Fenótipo	Consultas pré-TRE (n)	Internações pré-TRE (n)	Cirurgias pré-TRE (n)	Exames pré-TRE (n)	Medicamentos pré-TRE (n)	Consultas pós-TRE (n)	Internações pós-TRE (n)	Cirurgias pós-TRE (n)	Exames pós-TRE (n)	Medicamentos pós-TRE (n)	Tempo acompanhamento (anos; pré+pós)
1	Atenuado	119	0	3	96	9	46	0	0	122	7	13
2	Atenuado	4	0	0	17	2	45	0	1	137	12	5
3	Grave	38	0	6	15	4	17	2	3	147	29	12
4	Grave	7	0	6	53	11	14	2	2	89	40	3
5	Atenuado	14	0	0	64	7	3	0	0	80	18	8
6	Atenuado	40	0	5	61	11	26	1	0	149	32	6
7	Atenuado	9	0	1	27	1	29	0	1	123	29	8
8	Grave	71	2	5	107	10	83	5	0	81	46	8
9	Atenuado	40	0	0	24	4	42	3	4	119	18	11

Apêndice 2

Dados brutos dos pacientes do grupo "sem TRE" e "com TRE" em 2010

Pac	Tipo de MPS	Tempo em TRE (anos)	Comprometimento cognitivo	Sexo (F ou M)	TRE	Idade em 2010 (meses)	Consultas	Internações	Cirurgias	Exames	Medicamentos
1	II	-----	Sem	M	Não	135	2	1	1	13	0
2	I	-----	Com	F	Não	54	13	1	0	9	2
3	II	-----	Com	M	Não	61	8	8	0	49	16
4	II	-----	Com	M	Não	42	2	1	3	44	12
5	II	-----	Com	M	Não	90	26	2	2	20	3
6	II	-----	Com	M	Não	167	9	0	0	6	0
7	VI	-----	Com	F	Não	81	0	0	0	1	0
8	I	5.9	Sem	F	Sim	276	5	0	0	9	0
9	I	1.7	Sem	F	Sim	307	3	0	0	7	0
10	I	5.8	Sem	F	Sim	264	1	0	0	1	0
11	I	5.8	Sem	M	Sim	267	12	1	1	13	3
12	II	5.8	Sem	M	Sim	192	19	0	0	17	0
13	II	1.0	Sem	M	Sim	81	10	1	1	11	3
14	II	1.2	Sem	M	Sim	351	5	0	0	0	0
15	II	6.8	Sem	M	Sim	250	1	0	0	2	0
16	VI	1.6	Sem	M	Sim	126	17	2	0	33	0
17	VI	1.0	Sem	M	Sim	118	7	0	0	8	0
18	VI	3.7	Sem	F	Sim	137	9	0	0	9	0
19	VI	2.5	Sem	M	Sim	199	8	0	0	9	0
20	I	6.9	Sem	M	Sim	412	11	0	0	0	3
21	I	2.2	Sem	M	Sim	338	9	0	0	2	3

22	I	3.7	Sem	M	Sim	396	8	0	0	5	3
23	I	2.3	Sem	M	Sim	359	10	0	0	5	3
24	II	4.8	Sem	M	Sim	130	1	0	0	1	3
25	II	2.3	Sem	M	Sim	108	3	0	0	4	0
26	I	1.0	Com	F	Sim	153	5	1	0	13	5
27	II	3.2	Com	M	Sim	87	3	0	0	15	0
28	II	2.7	Com	M	Sim	68	3	0	0	13	2
29	II	1.7	Com	M	Sim	125	7	1	2	7	3
30	II	1.3	Com	M	Sim	140	3	1	0	11	7
31	I	1.1	Com	M	Sim	58	12	1	0	3	4
32	I	3.3	Com	F	Sim	67	3	0	0	13	6
33	II	3.2	Com	M	Sim	235	13	0	0	0	5
34	II	6.4	Com	M	Sim	108	7	0	0	8	3

ANEXOS**Anexo 1****Projeto: Avaliação de Tecnologias em Saúde:
um estudo multicêntrico sobre custo-efetividade dos tratamentos para
mucopolissacaridoses no Sistema Único de Saúde**

(Instrumento de coleta de dados para análise de custo)

Data do preenchimento: ___/___/___

Preenchido por: _____

Centro: _____ Estado de Localização do Centro:

Dados coletados de ___/___/___ (1º registro) até ___/___/___ (último registro)

Paciente (apenas as iniciais): _____

Data de Nascimento: ___/___/___

Fenótipo: () grave () intermediário () leve

Genótipo: () conhecido _____

() desconhecido

Óbito: () sim () não

Causa: _____

Idade ao diagnóstico: _____

Transplante de células hematopoiéticas: () sim () não

Data: ___/___/___

Terapia de Reposição Enzimática: () sim () não

Data de início: ___/___/___

Forma de acesso: _____

CONSULTAS MÉDICAS

Data	Especialidade	Motivo

MEDICAMENTOS UTILIZADOS (preencher inclusive para medicamentos utilizados no transplante de medula óssea ou terapia de reposição enzimática)

Início	Término	Medicamento	Dose/Regime uso	Indicação

INTERNAÇÕES

Data	Tipo	Dias de internação	Indicação

CIRURGIAS

Data	Tipo	Dias internação	Medicações (nome, dose, período, indicação)

EQUIPAMENTOS DE USO CRÔNICO (óculos, muleta, bengala, CPAP/BiPAP, cânula para traqueostomia, oxigenioterapia domiciliar, aparelho auditivo, sonda nasointestinal, etc)

Período	Tipo	Indicação

OUTRAS TERAPIAS

Período	Frequência	Indicação

EXAMES

Data	Exame	Indicação

Terapia de Reposição Enzimática

Data	Dose	No. Frascos	Pré medicação	Tempo de infusão

Anexo 3

HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0000921) analisaram o projeto:

Projeto: 06-547

Pesquisadores:

IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ
PAULO DORNELLES PICON
MONICA VINHAS DE SOUZA
ROBERTO GIUGLIANI
LAURA BANNACH JARDIM
CRISTINA BRINCKMANN OLIVEIRA NETTO
FABIANE LOPES DE OLIVEIRA
PAULO GILBERTO COGO LEIVAS
TACIANE ALEGRA

Título: MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO I E DOENÇA DE FABRY: MODELOS PARA AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE E CONSTRUÇÃO DE POLÍTICAS ENVOLVENDO DOENÇAS ÓRFÃS E TRATAMENTOS INOVADORES NO SUS

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Toda e qualquer alteração do Projeto deverá ser comunicada ao CEP/HCPA. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores.

Porto Alegre, 09 de fevereiro de 2007.


Prof. Nadine Clausell
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA

Anexo 4



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
 COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB00000921) analisaram o projeto:

Projeto: 09-007

Versão do Projeto: 11/02/2009

Versão do TCLE: 11/02/2009

Pesquisadores:

IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ
 CELIO LUIZ RAFAELLI
 MONICA VINHAS DE SOUZA
 TAIANE ALVES VIEIRA
 SIMONE CHAVES FAGONDES
 ANDRESSA FEDERHEN
 SANDRA LEISTNER SEGAL
 GRACE SCHAEFFER MATTOS
 LOUISE LAPAGESSE DE CAMARGO PINTO
 NICOLE RUAS
 ANTONIO CARDOSO DOS SANTOS
 FABIO COELHO GUARANY
 CRISTINA BRINCKMANN OLIVEIRA NETTO
 GIOVANA SASSO TURRA
 ANDRY FITERMAN COSTA

Título: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE: UM ESTUDO MULTICÊNTRICO E MULTIDISCIPLINAR SOBRE CUSTO-EFETIVIDADE DOS TRATAMENTOS PARA MUCOPOLISSACARIDOSES NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do GPPG/HCPA.

Porto Alegre, 13 de fevereiro de 2009.