

## Artigos de revisão

## Características audiológicas na mucopolissacaridose: revisão sistemática da literatura

*Audiological characteristics in mucopolysaccharidosis: a systematic literature review*Flávia Teixeira Chimelo<sup>1</sup><https://orcid.org/0000-0002-8007-9745>Liliane Aparecida Fagundes Silva<sup>1</sup><https://orcid.org/0000-0001-8985-0447>Chong Ae Kim<sup>2</sup><https://orcid.org/0000-0002-1754-1300>Carla Gentile Matas<sup>1</sup><https://orcid.org/0000-0001-5861-3342>

<sup>1</sup> Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina FMUSP, Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional, São Paulo, São Paulo, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina FMUSP, Unidade de Genética do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas HCFMUSP, São Paulo, São Paulo, Brasil.

Trabalho realizado no Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP – São Paulo, São Paulo, Brasil.

Conflito de interesses: Inexistente



Recebido em: 30/10/2018  
Aceito em: 12/08/2019

**Endereço para correspondência:**

Flávia Teixeira Chimelo  
Rua Cipotânea, 51, Cidade Universitária  
CEP: 05360-160 - São Paulo, São Paulo,  
Brasil  
E-mail: [fla\\_chimelo@hotmail.com](mailto:fla_chimelo@hotmail.com)

## RESUMO

**Objetivo:** descrever as características audiológicas de pacientes com Mucopolissacaridose.

**Métodos:** após formular a pergunta de pesquisa, foram consideradas três bases de dados (*Science Direct*, Biblioteca Virtual em Saúde e *Web of Science*), sendo utilizados os seguintes descritores: mucopolissacaridoses, perda auditiva, audiologia. Foram incluídos artigos originais e completos, que apresentavam dados de avaliação audiológica em pacientes com mucopolissacaridose. Cada estudo foi classificado de acordo com o grau de recomendação e o nível de evidência científica, baseado nos critérios estabelecidos pela *Oxford Centre for Evidence-based Medicine*, e foram analisados os resultados obtidos nas avaliações.

**Resultados:** dentre os 499 artigos encontrados, oito contemplaram os critérios de inclusão. A audiometria tonal e a timpanometria foram realizadas em todos os estudos. A incidência de perda auditiva em pacientes com MPS variou entre 54% a 100% dos casos, sendo que as perdas auditivas condutivas corresponderam à 30% e 58,33%, as perdas auditivas mistas corresponderam à 28,5% e 66,66% e as perdas auditivas neurossensoriais corresponderam à menos de 14%. Nenhum dos estudos descreveu as respostas das emissões otoacústicas e dos potenciais evocados auditivos.

**Conclusão:** a prevalência de perda auditiva entre indivíduos com MPS é superior à 54% dos casos, sendo esta predominantemente condutiva e mista.

**Descritores:** Perda Auditiva; Mucopolissacaridoses; Audiologia

## ABSTRACT

**Purpose:** to describe the audiological characteristics of patients with mucopolysaccharidosis.

**Methods:** after formulating the research question, three databases were considered for the search (*Science Direct*, *Virtual Health Library* and *Web of Science*); the following descriptors were used: mucopolysaccharidoses, hearing loss, and audiology. Articles were included that were original and complete, presenting audiological evaluation data in patients with mucopolysaccharidosis. Each study was classified according to the degree of recommendation and the level of scientific evidence, based on the criteria established by the Oxford Center for Evidence-based Medicine, and the results obtained from the evaluations were analyzed.

**Results:** of the 499 articles found, eight met the inclusion criteria. Pure tone audiometry and tympanometry were performed in all studies. The incidence of hearing loss in patients with MPS ranged from 54% to 100% of the cases, with conductive hearing loss corresponding to 30% and 58.33%, mixed hearing loss corresponding to 28.5% and 66.66% and sensorineural hearing loss corresponding to less than 14%. None of the studies described the responses of otoacoustic emissions and auditory evoked potentials.

**Conclusion:** the prevalence of hearing loss among individuals with MPS is higher than 54% of the cases, of which conductive and mixed are predominant.

**Keywords:** Hearing Loss; Mucopolysaccharidoses; Audiology

## INTRODUÇÃO

A mucopolissacaridose (MPS) faz parte de um grupo de doenças raras que é caracterizada pela deficiência de enzimas lisossomais, que são responsáveis por degradar os glicosaminoglicanos (GAGs). A concentração progressiva lisossômica de GAGs resulta em déficits profundos de crescimento, deformidades esqueléticas, perda auditiva, mobilidade articular pobre, características faciais grosseiras e organomegalia. A incidência considerada para esse grupo de doenças raras é de 1:10.000 a 1:25.000<sup>1</sup>.

As MPSs podem ser classificadas em: I (Hurler, Hurler Scheie e Scheie), II (Hunter), III (Sanfilippo), IV (Morquio), VI (Maroteaux-Lamy) e VII (Sly). Exceto a MPS II, de herança recessiva ligada ao cromossomo X, todos outros tipos de MPS são de herança autossômica recessiva. Em cada um dos tipos de MPS, há uma deficiência específica de diferentes enzimas lisossômicas, no entanto todas as formas levam à uma disfunção celular a partir do acúmulo progressivo de GAGs não degradados dentro das células de vários tecidos corporais<sup>2,3</sup>.

Há na literatura científica que pacientes com MPS frequentemente apresentam alterações audiológicas ocasionadas pela deposição patológica de GAGs no espaço pós-nasal, tuba auditiva e orelha média. Sendo assim, frequentemente esses pacientes necessitam de serem submetidos à colocação de tubo de ventilação devido à otite média secretora ou aguda com efusão<sup>3,4</sup>. A perda auditiva condutiva geralmente é secundária a infecções recorrentes do trato respiratório superior e otite média serosa, ou uma deformidade dos ossículos ósseos, sendo necessária a utilização de tubos de ventilação<sup>5</sup>.

Embora, o comprometimento de orelha média seja o mais recorrente, o acúmulo de GAG pode prejudicar múltiplas regiões do sistema auditivo, tais como a cóclea, o nervo auditivo e o tronco cerebral, podendo assim, resultar em perda auditiva neurossensorial, no qual as próteses auditivas podem ser um recurso clínico necessário para o tratamento<sup>5</sup>.

Considerando que esta deficiência enzimática é capaz de comprometer em diversos aspectos a integridade do sistema auditivo, faz-se necessário um amplo conhecimento sobre as características audiológicas destes pacientes com o objetivo de nortear os seguimentos para serem introduzidos na rotina clínica desses indivíduos, bem como direcionar novas pesquisas.

Assim, o objetivo do presente trabalho foi descrever as características audiológicas de pacientes com MPS.

## MÉTODOS

### Estratégia de pesquisa

A primeira etapa da pesquisa consistiu na elaboração da pergunta para a revisão bibliográfica: “Quais são as características audiológicas de pacientes com Mucopolissacaridose?”. Utilizando-se a estratégia PICO<sup>6</sup> a estratégia de pesquisa pode ser delineada como:

- **Paciente:** indivíduos portadores de MPS. Considerando a raridade da doença, não foi restringido a faixa etária ou o tipo de MPS;
- **Intervenção:** conter dados da avaliação audiológica, entre elas, Imitanciometria, Audiometria tonal, Emissões Otoacústicas (EOA) e/ou Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE);
- **Comparação:** foram considerados estudos comparando os resultados com o de indivíduos sem a doença (grupo controle), ou comparação com critérios de normalidade definidos na literatura ou estudos sem nenhum tipo de comparação.
- **Outcomes (desfecho):** Apresentar ou não alteração audiológica, considerando tipo, grau, configuração e/ou prevalência da perda auditiva em pacientes com MPS.

A revisão sistemática da literatura científica foi fundamentada na busca por estudos publicados nas bases de dados *Science Direct*, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Web of Science*. Foram considerados os seguintes descritores encontrados nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e no *Medical Subject Headings* (MeSH) em inglês e português: Perda Auditiva (*Hearing Loss*), Mucopolissacaridoses (*Mucopolysaccharidoses*), Audiologia (*Audiology*). A combinação entre os descritores foi realizada com o operador booleano “AND”.

Sendo assim, quatro buscas foram realizadas entre os meses de março e abril de 2018 em cada base de dados, contando com as seguintes combinação:

- “Mucopolysaccharidoses” AND “hearing loss”;
- “Mucopolysaccharidoses” AND “audiology”;
- “Mucopolissacaridoses” AND “perda auditiva”;
- “Mucopolissacaridoses” AND “audiologia”

As estratégias de busca, seleção e análise dos artigos, seguiu os padrões do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews* (PRISMA)<sup>7</sup>.

## Critérios de seleção

Foram considerados para a presente revisão, estudos que se enquadravam dentro da estratégia PICO previamente delineada. Sendo assim, foram considerados artigos que realizaram a avaliação audiológica em pacientes com MPS, descrevendo os achados quanto ao tipo, grau e/ou configuração da perda auditiva.

Além disso, no que tange à busca, foram considerados estudos nacionais e internacionais, publicados até dezembro de 2017, nos idiomas português brasileiro e inglês, disponíveis eletronicamente nas bases de dados selecionadas.

Visto o pequeno número de artigos relacionados ao tema, optou-se por considerar artigos com nível 1, 2, 3 e 4, com grau de recomendação A, B ou C, de acordo com *Oxford Centre for Evidence-based Medicine*<sup>8</sup>.

Foram excluídos da análise artigos de opinião de especialista, resumos de congressos, capítulos de livros e cartas ao editor.

## Análise de dados

Para ser possível contabilizar o número total de artigos encontrados, uma tabela foi preenchida com a referência de cada estudo levantado. Ao finalizar o levantamento bibliográfico com cada combinação de descritores em cada base de dados, foi realizada uma pesquisa para identificar e excluir os títulos repetidos.

Sequencialmente, dois revisores independentes realizaram a seleção dos artigos que se enquadravam dentro dos critérios de inclusão, sendo que foram seguidas as seguintes etapas eliminatórias: leitura dos títulos; leitura dos resumos; e, finalmente, leitura

dos textos completos. Após finalizar cada etapa, os revisores conferiam os artigos selecionados, sendo que as divergências foram solucionadas por meio de discussão entre os revisores.

Após selecionar os estudos que contemplavam todos os critérios de inclusão, os artigos foram analisados quanto aos aspectos importantes para responder à pergunta de pesquisa no âmbito de objetivo, metodologia e resultados obtidos.

No que tange à análise metodológica, cada estudo foi classificado de acordo com o grau de recomendação e o nível de evidência científica, baseado nos critérios estabelecidos pela *Oxford Centre for Evidence-based Medicine*<sup>8</sup>.

Os resultados foram apresentados, considerando os seguintes aspectos: período de publicação, tipo de estudo, grau de recomendação e nível de evidência, número amostral, faixa etária, procedimentos, tipo de MPS, classificação da perda auditiva e da curva timpanométrica e principais resultados encontrados. Cabe destacar que nos estudos longitudinais foram analisados os dados da última avaliação.

## REVISÃO DE LITERATURA

### Resultados nas bases eletrônicas de dados

A somatória de trabalhos encontrados em cada busca foi de 499 artigos, sendo que a maior quantidade de artigos foi encontrada na base de dados *Science Direct*. Com o uso dos descritores em inglês também foi possível encontrar o maior número de artigos. Após excluir os títulos repetidos, foi obtido um total de 453 títulos publicados (Tabela 1).

**Tabela 1.** Descrição do número de artigos encontrados de acordo com os descritores e a base de dados

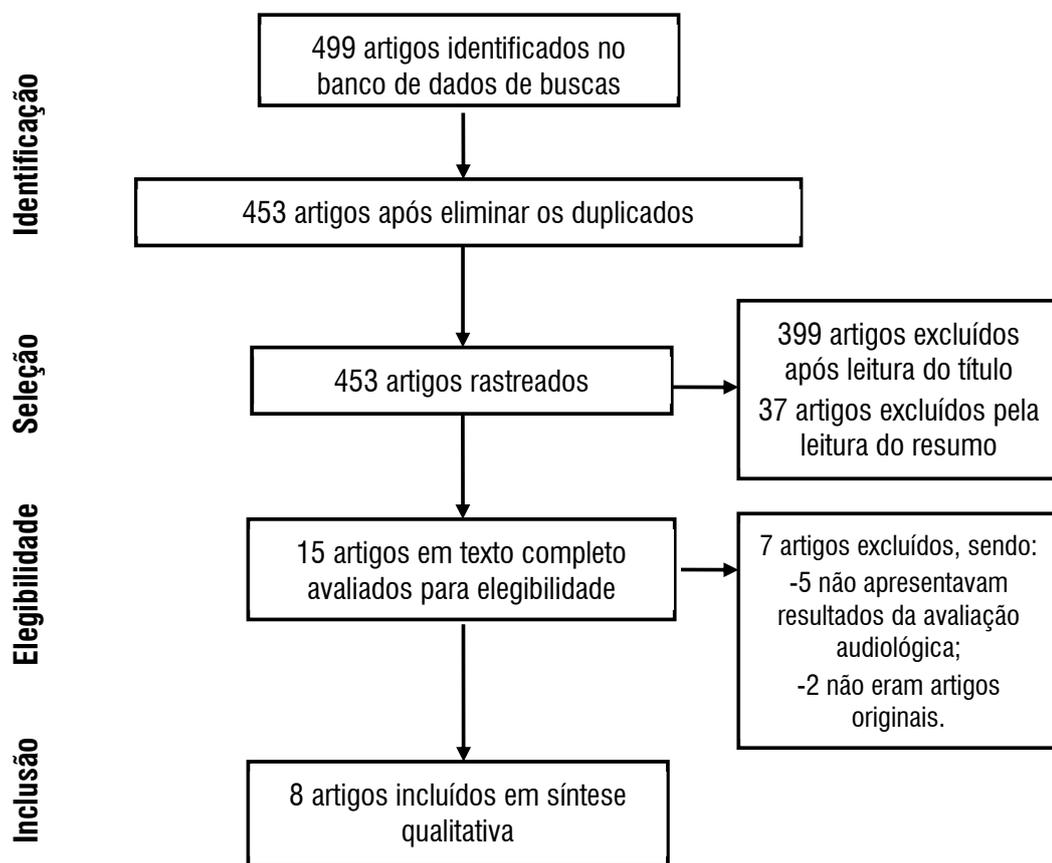
Descritor utilizado	Base de dados		
	Science Direct	BVS	Web of science
«Mucopolysaccharidoses» AND «hearing loss»	423	37	15
«Mucopolysaccharidoses» AND «audiology»	22	0	0
«Mucopolissacaridoses» AND «perda auditiva»	2	15	0
«Mucopolissacaridoses» AND «audiologia»	0	0	0
Número total de artigos encontrados	447	52	0
Número de artigos em cada base após excluir os repetidos	424	36	0
<b>Número final de artigos após excluir os repetidos: 453</b>			

Legenda: BVS - Biblioteca Virtual em Saúde

Atendendo os critérios de inclusão, foram lidos os títulos dos 453 artigos encontrados. A partir desta etapa, 399 artigos foram excluídos e foram lidos os resumos dos 54 artigos restantes. Após a leitura dos resumos, 15 artigos foram selecionados para leitura na íntegra, sendo que um total de oito artigos

contemplaram todos os critérios e foram considerados para análise na presente revisão.

Os oito artigos selecionados foram analisados na presente revisão e os principais aspectos foram destacados Figura 2.



**Figura 1.** Fluxograma da seleção dos artigos, de acordo com o modelo proposto pelo PRISMA

Referência	Tipo de estudo	Nível de Evidência	Grau de recomendação	Número amostral	Faixa etária	Tipo do MPS	Procedimentos audiológicos empregados	Critério de Classificação da PA	Critério de Classificação da PA	Prevalência da PA	Tipo da perda auditiva	Grau da perda auditiva	Tipos de curva timpanométrica verificadas	Incidência de pacientes com histórico de TV
Papsin et al., 1998	Ensaio clínico randomizado,prospectivo, longitudinal	2B	B	11	3,7 a 12,5 anos	I, II, III, IV	Audiometria, Timpanometria	Não Informado	Não Informado	81,81%	33,33% PAC 55,55% PAM 11,11% PANS	33,33% leve 33,33% moderada 33,33% severa	A B	Não Informado
Gomes et al., 2011	Estudo de série de casos, retrospectivo	4	C	7	1 a 19 anos	I, II, IV	Audiometria, impedanciometria, EOA e PEATE	Não Informado	Não Informado	85,71%	42,85 PAC 28,5% PAM 14,3%PANS	Leve a moderada	Não Informado	71,42%
Costa et al., 2012	Ensaio clínico randomizado,retrospectivo	1B	A	30	0,5 a 11,3 anos	I, II, III	Audiometria PEATE	<25 dB normal 26-40 dB leve 41-55 dB moderada 56-70 dB mod. severa 71-90 severa >91 dB profunda	Não Informado	90%	Não Informado	Leve para a média das frequências da audiometria	Avaliação não realizada	26,66%
Mesolella et al., 2013	Ensaio clínico randomizado,prospectivo, longitudinal	1B	A	20	1 a 6 anos	I, II, III, IV, VI	Audiometria, Timpanometria	Não Informado	-200 - +100; ≥0,2 = A -200 - +100; <0,2 = B ≤200; ≥0,2 = C	75%	43,33% PAC 43,33% PAM 13,33% PANS	Não Informado	30% A 50% B 20% C	15%
Lin et al., 2014	Ensaio clínico randomizado,prospectivo, longitudinal	1B	A	39	4,4 a 34,2 anos	I, II, IV, VI	Audiometria, Timpanometria	Organização mundial da Saúde	Não Informado	84,61%	30% PAC 33% PAM 27% PANS 9% indefinida	18% leve 36% moderada 23% severa 5% profunda	30% A 51% B 19% C	15,38
Dualibi et al., 2016	Ensaio clínico randomizado,prospectivo, longitudinal	2B	B	9	3 a 20 anos	I	Audiometria, LRF e Timpanometria	LRF < 20 dB	Jergert, 1970	85,7%	Não Informado	14,28% leve 42,85% moderada 28,57% severa	20% A 80% B	22,22%
Gökdoğan et al., 2016	Estudo de coorte, prospectivo transversal	2B	B	9	2 a 9 anos	I, III, IV, VI	Audiometria, Timpanometria	<15 dB normal 16-25 dB discreta 26-40 dB leve 41-55 dB moderada 56-70 dB mod. severa 71-90 severa > 91 dB profunda	100% (todos os sujeitos foram encaminhados por suspeita de PA)	-150 - +50 = A -399 - -150 = C ≤-400 = B	OD 11,11% discreta 55,55% moderada 33,33% severa OE 22,22% leve 44,44% moderada 22,22% severa 9,99% profunda	OD 77,77% B 22,22% C OE 11,11% A 77,77% B 11,11% C	Não Informado	
Vargas-Gamara et al., 2017	Ensaio clínico randomizado,retrospectivo	2B	B	23	7,25 a 16 anos	I, II, III, IV	Audiometria, Otoemissões, PEATE	Não Informado	Não Informado	54%	58,33% PAC 33,33% PAM 8,33% PANS	33,33% leve 50% moderada 8,33% severa 8,33% profunda	Avaliação não realizada	39,13%

**Legenda:** MPS- mucopolissacarídeos; PAC- perda auditiva condutiva; PAM- perda auditiva mista; PANS- perda auditiva neurossensorial; EOA – Emissões otoacústicas; PEATE – Potenciais auditivos evocados de tronco encefálico; LRF- Limiar de reconhecimento de fala; TV-Tubo de Ventilação.

**Figura 2.** Síntese dos principais aspectos metodológicos e dos principais resultados dos estudos selecionados

## Características metodológicas

Observou-se dentre os estudos selecionados que embora não se tenha restringido o ano de publicação, o resultado do levantamento bibliográfico evidenciou que os estudos contendo avaliação auditiva em pacientes com MPS, apenas um apresentou 20 anos de publicação<sup>9</sup> e sete apresentaram menos de sete anos de publicação<sup>10-17</sup>.

Em relação aos aspectos metodológicos, observou-se que o tipo de estudo foi balanceado, sendo que três foram retrospectivos<sup>10-12</sup> e cinco foram prospectivos<sup>9,13-17</sup>, sendo que desses quatro foram longitudinais<sup>9,13,14,16</sup> e um transversal<sup>15</sup>.

A faixa etária também foi ampla, sendo que os estudos reuniram pacientes entre um a 34 anos. Dois artigos observaram menor incidência e severidade da perda auditiva em indivíduos mais jovens<sup>9,14</sup>, porém um outro estudo não observou correlação com a idade<sup>12</sup>. Cabe ressaltar que como foram apenas três estudos que analisaram esta variável e apresentaram resultados divergentes, com base nos estudos incluídos na presente revisão, pouco se pode concluir sobre a relação entre a faixa etária e a incidência da perda auditiva em pacientes com MPS.

Ainda quanto à metodologia, nenhum dos estudos teve grupo controle para efeitos de comparação. Desta forma, não foi possível mensurar a prevalência de indivíduos com MPS em comparação à indivíduos sem a doença. No entanto, dentro dos diferentes tipos de MPS, um estudo destacou presença de perda auditiva de maior relevância em indivíduos com MPS do tipo I, II e IV<sup>9</sup>, e um outro estudo destacou maior incidência em indivíduos com MPS do tipo I e II<sup>11</sup>. Os autores descreveram que ainda não é possível determinar com precisão a correlação do tipo de MPS com a perda auditiva, e que mais estudos com um grande número amostral são necessários a fim de confirmar estes achados.

No que diz respeito aos procedimentos realizados, a audiometria tonal e timpanometria foram os principais recursos clínicos utilizados para avaliação auditiva dos pacientes avaliados nos estudos selecionados na presente revisão; apenas dois estudos incluíram em sua bateria a avaliação das emissões Otoacústicas<sup>10,11</sup> e três avaliaram os Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico<sup>10-12</sup>.

Cabe ressaltar que nem todos os estudos descreveram com clareza os critérios adotados para classificação dos valores de normalidade dos limiares auditivos, bem como os critérios de classificação da

curva timpanométrica, prejudicando assim obter maior precisão dos achados encontrados. No entanto, dentre os estudos que se atentaram em descrever os padrões de referência, observou-se que os critérios seguiram os padrões de recomendações internacionais, considerando limiares auditivos normais valores inferiores à 25 dB NA, e, quanto ao tipo de curva timpanométrica, valores próximos aos propostos por Jerger, 1970, que é uma referência utilizada internacionalmente.

## Características audiológicas de pacientes com MPS

Na imitancimetria, embora tenha sido observado alguns estudos que encontraram pacientes apresentando curva timpanométrica do tipo A<sup>9,13-16</sup> pôde ser observado que pacientes com MPS tendem a apresentar maior ocorrência de timpanogramas com curva do tipo B e C<sup>9,13-16</sup>, sendo que, dentre os artigos que disponibilizaram esta informação, estes dois tipos de curva timpanométrica (B e C) corresponderam à mais de 60% dos casos avaliados<sup>13-16</sup>.

Este achado evidencia que o comprometimento de orelha média pode ser destacado como uma característica frequentemente observada em indivíduos com MPS. Além disso, cabe ressaltar também que não foi possível realizar a imitancimetria em muitos participantes dos estudos, pois muitos deles faziam uso de tubo de ventilação na membrana timpânica, devido às otites recorrentes que estes indivíduos apresentavam. Observou-se que entre 15%<sup>13</sup> a 71,42%<sup>10</sup> dos pacientes com MPS que participaram dos estudos selecionados, já foram submetidos à intervenção cirúrgica para colocação do tubo de ventilação na membrana timpânica.

Nos estudos analisados dois não especificaram o tipo de perda auditiva<sup>12,16</sup>. Dentre os seis que descreveram essa variável, observou-se grande ocorrência de perda auditiva condutiva e mista, sendo que a perda condutiva correspondeu a cerca de 30%<sup>14</sup> a 58,33%<sup>11</sup> e a perda mista correspondeu a cerca de 28,5%<sup>10</sup> e 66,66%<sup>15</sup>; no que tange à perda auditiva neurosensorial, observou-se menor incidência, variando entre 0%<sup>15</sup> e 14,3%<sup>10</sup>. Este achado destaca novamente a alta incidência de comprometimento de orelha média em pacientes com MPS, no entanto evidencia que alterações cocleares ou neurais também podem ser encontradas com menor prevalência.

Ainda quanto às características da perda auditiva em pacientes com MPS, dentre os cinco estudos

que descreveram a incidência do grau da perda auditiva<sup>9,11,14-16</sup>, observou-se de maneira geral uma maior incidência de perdas auditivas de grau moderado, correspondendo entre 33,33%<sup>9</sup> a 55,55%<sup>15</sup> de todas as perdas.

Nenhum dos estudos incluídos na presente revisão descreveu a configuração audiométrica, bem como, não há descrição nos artigos sobre quais frequências foram mais afetadas. Considerando isto, é importante que estudos futuros considerem esta análise a fim de melhor classificar as características audiológicas desta população.

No que tange às respostas das Emissões Otoacústicas, bem como dos Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico, observou-se que estes recursos foram inseridos na bateria de testes audiológicos dos estudos selecionados na presente revisão apenas com o objetivo de estimar ou confirmar os limiares auditivos, principalmente pelo fato de que alguns estudos avaliaram crianças muito pequenas que ainda não eram capazes de responder às avaliações comportamentais. Sendo assim, nestes estudos não foram exploradas as características das variáveis analisadas nestes procedimentos, tais como valores de amplitude de respostas das emissões otoacústicas, ou valores de latência e interpicos das ondas dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico.

Cabe ressaltar a importância de mais estudos que incluam na bateria de avaliação audiológica a investigação da integridade da via auditiva em tronco encefálico por meio da análise dos valores de latências e interpicos das ondas dos Potenciais Evocados Auditivos, visto que além do comprometimento condutivo, observou-se comprometimento neurosensorial nesses pacientes<sup>10,12-15</sup>. Além disso, sabe-se que, o acúmulo de GAG pode prejudicar múltiplas regiões do sistema auditivo, tais como cóclea, nervo auditivo e tronco encefálico<sup>17</sup>.

## Terapia de Reposição enzimática e transplante de células tronco

Tendo em vista o distúrbio metabólico da MPS, atualmente tem-se disponível como recurso clínico, a Terapia de Reposição Enzimática (TRE) que é um tratamento que consiste na administração endovenosa periódica da enzima deficiente específica em cada paciente<sup>18</sup>. Esta, é considerada um método terapêutico eficiente, fundamentada na substituição periódica da enzima defeituosa que induz a uma maior degradação

dos GAGs nos tecidos e órgãos, promovendo uma melhora significativa em algumas características clínicas<sup>19</sup>.

Dentre os estudos selecionados na presente revisão um deles<sup>16</sup> avaliou longitudinalmente o impacto da TRE sobre as manifestações audiológicas e respiratórias dos pacientes com MPS. Foi observado melhora no quadro respiratório dos pacientes, no entanto não foi observada melhora da perda auditiva. Segundo os autores, outras variáveis podem ter interferido nos resultados audiológicos, tais como a malformação da cadeia ossicular, espessamento da mucosa da orelha média e disfunção tubária. Além disso, os autores destacaram que a perda auditiva neurosensorial destes pacientes apresentam caráter progressivo e tendem a piorar mesmo com o uso da TRE, visto que a enzima não é capaz de ultrapassar a barreira hematoencefálica<sup>16</sup>.

Embora o estudo referido acima tenha demonstrado tais resultados, ainda não é possível determinar o impacto da TRE na audição de indivíduos com MPS. Um segundo estudo que avaliou a TRE, mencionou que a terapia ainda está sob investigação, sendo que foi evidenciada sua eficácia apenas no que tange à redução dos sintomas não neurológicos e na dor<sup>11</sup>.

Em um outro estudo, seis pacientes com MPS II ou VI mostraram melhora na função auditiva após receber inserção de tubo de ventilação e TRE por 1,9 a 8,5 anos<sup>14</sup>.

Sendo assim, são necessários mais estudos que avaliem sistematicamente a perda auditiva visando melhor esclarecer os efeitos da TRE na audição destes pacientes.

Ainda no que tange aos recursos clínicos utilizados para melhorar a qualidade de vida de pacientes com MPS, um dos estudos avaliou o perfil audiológico antes e após o transplante de células tronco hematopoiéticas e observaram melhora qualitativa da perda auditiva neurosensorial em 67% dos casos, sugerindo que este método pode proporcionar melhora da audição desses pacientes<sup>12</sup>.

Outro estudo avaliou o efeito do transplante de medula óssea na audição de crianças com MPS observou que a gravidade da perda auditiva foi menos severa nas crianças que realizaram o transplante de medula óssea do que aquelas que não foram submetidas a esse procedimento<sup>9</sup>.

Por meio de todos esses dados, ressalta-se a importância da avaliação e monitoramento fonoaudiológico e otorrinolaringológico desde os primeiros meses de

vida de pacientes com MPS, visto que o acompanhamento e a intervenção médica o mais precoce possível poderá evitar o agravamento do quadro otológico e viabilizar melhores condições de escuta, favorecendo assim o desenvolvimento da linguagem oral e melhorando a qualidade de vida desses indivíduos.

## CONCLUSÃO

Embasado nos artigos levantados na presente revisão, pode se concluir que a prevalência de perda auditiva entre indivíduos com MPS é superior à 54% dos casos, sendo esta predominantemente condutiva e mista de grau moderado. Considerando a alta incidência de comprometimentos de orelha média, a inserção de tubo de ventilação é um recurso utilizado na maioria dos casos devido aos quadros recorrentes de otite média secretora ou aguda com efusão.

## REFERÊNCIAS

1. Yeung AH, Cowan MJ, Horn B, Rosbe KW. Airway management in children with mucopolysaccharidoses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;135(1):73-9.
2. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (orgs). *The metabolic and molecular bases of inherited diseases.* 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.p.3421-52.
3. Simmons MA, Bruce IA, Penney S, Wraith E, Rothera MP. Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2005;69(5):589-95.
4. Bicalho CG, Rezende MM, Nogueira AMCM, Paulon RMC, Acosta AX. A importância da avaliação otorrinolaringológica de pacientes com mucopolissacaridose. *Arquivos Int. Otorrinolaringol.* 2011;15(3):290-4.
5. Schleier E, Streubel HG. Aspectos foniátricos de crianças com Mucopolissacaridose. *Folia. Phoniatr.* 1976;28:65-72.
6. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2007;15(3):508-11.
7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *Ann Intern Med.* 2009;18;151(4):264-9.
8. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence. Março de 2009. Disponível em: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>. Acesso em: 25 de Junho de 2018.
9. Papsin BC, Vellodi A, Bailey CM, Ratcliffe PC, Leighton SE. Otolgic and laryngologic manifestations of mucopolysaccharidoses after bone marrow transplantation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;118(1):30-6.
10. Gomes AB, Pereira RG, Vassoler TMF, Alcantara L JL, Zimmermann E, Santos MLSF. Avaliação audiológica de pacientes com mucopolissacaridose em um hospital pediátrico. *Arquivos Int. Otorrinolaringol.* 2011;15(2):203-7.
11. Vargas-Gamarra MF, de Paula-Vernetta C, Vitoria Miñana I, Ibañez-Alcañiz I, Cavallé-Garrido L, Alamar-Velazquez A. Audiological findings in children with mucopolysaccharidoses type i-iv. *Acta Otorrinolaringologica.* 2017;68(5):262-8.
12. Costa V, O'Grady G, Jackson L, Kaylie D, Raynor E. Improvements in sensorineural hearing loss after cord blood transplant in patients with mucopolysaccharidosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;138(11):1071-6.
13. Mesolella M, Cimmino M, Cantone E, Marino A, Cozzolino M, Della Casa R et al. Management of otolaryngological manifestations in mucopolysaccharidoses: our experience. *Acta Otorhinolaryngologica Italica.* 2013;33(4):267-2.
14. Lin HY, Shih SC, Chuang CK, Lee KS, Chen MR, Lin HC et al. Assessment of hearing loss by pure-tone audiometry in patients with mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2014;111(4):533-8.
15. Gökdoğan Ç, Altınyay Ş, Gökdoğan O, Tutar H, Gündüz B, Okur İ et al. Audiologic evaluations of children with mucopolysaccharidosis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2016;82(3):281-4.
16. Dualibi APFF, Martins AM, Moreira GA, Azevedo MF, Fujita RR, Pignatari SSN. The impact of laronidase treatment in otolaryngological manifestations of patients with mucopolysaccharidosis. *Braz. j. Otorhinolaryngol.* 2016;82(5):522-8.
17. Mustacchi Z, Peres S. Genética bioquímica - Erros inatos do metabolismo. In: Mustacchi Z, Peres S (orgs). *Genética baseada em evidências: Síndromes e heranças.* São Paulo: CID editora; 2000. p. 429-77.
18. Barton NW, Furbish FS, Murray GJ, Garfield M, Brady RO. Therapeutic response to intravenous

- infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. *Proc Nat Acad Sci USA*. 1990;87(5):1913-6.
19. Viana GM, Cavaleiro R, Alves E, Souza IC, Feio R, Leistner-Segal S et al. Mucopolissacaridoses no norte do Brasil: rastreamento de mutações direcionadas e excreção de glicosaminoglicanos urinários em pacientes submetidos à terapia de reposição enzimática. *Genet Mol Biol*. 2011;34(3):4105.