

Estudo prospectivo da deglutição na Mucopolissacaridose II (síndrome de Hunter) antes e após tratamento enzimático

Prospective studies of swallowing in Mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome) before and after enzyme treatment

Ana Carolina Rocha Gomes Ferreira¹, Zelita Caldeira Ferreira Guedes²

RESUMO

Estudo de caso para avaliar a deglutição pré e pós-tratamento enzimático de um indivíduo com Mucopolissacaridose e analisar se o tratamento ocasionou melhora na deglutição. Foi realizado o estudo descritivo de um indivíduo com 9 anos e 6 meses do gênero masculino, com a forma grave da doença, com observação em três momentos: uma avaliação pré-tratamento e duas pós-tratamento. Foram realizadas as seguintes avaliações: fonoaudiológica para disfagia; quadro respiratório por um pneumologista; clínica otorrinolaringológica e a videoendoscopia da deglutição. Posteriormente, os resultados foram interpretados segundo a escala *Functional Oral Intake Scale* (FOIS) e os dados analisados por meio de análise descritiva. Os resultados demonstraram nas avaliações pré e primeira pós-tratamento, presença de disfagia com repercussão na dinâmica alimentar. A segunda avaliação pós-tratamento evidenciou ausência de disfagia, com possibilidade para todas as consistências, porém com restrição da consistência sólida devido à dificuldade na mastigação consequente à alteração oclusal significativa. Além disso, verificou-se normalidade da videoendoscopia da deglutição e gradativa melhora na dinâmica da deglutição no decorrer do tratamento. O estudo mostrou presença de disfagia com repercussão negativa na dinâmica alimentar, e ainda que o tratamento enzimático por mais de um ano trouxe melhoras para a deglutição, com repercussão positiva na dinâmica alimentar.

Descritores: Transtornos de deglutição; Mucopolissacaridose II; Terapêutica; Estudos de casos; Estudos prospectivos

INTRODUÇÃO

As Mucopolissacaridoses (MPS) são consideradas doenças metabólicas hereditárias causadas por erros inatos do metabolismo⁽¹⁾. Também chamadas de doenças lisossômicas de depósitos causadas pela deficiência de qualquer uma das enzimas envolvidas na degradação dos glicosaminoglicanos (GAGs)⁽²⁾.

Quanto à classificação, existem seis tipos de MPS, respectivamente: MPS I, chamada de síndrome de Hurler; MPS II, síndrome de Hunter; MPS III, síndrome de Sanfilippo; MPS

IV, síndrome de Mórqui; MPS V, não classificada; MPS VI, síndrome de Maroteaux-Lamy e por fim a MPS VII, síndrome de Sly. Os nomes das MPS possuem relação com seu defeito enzimático⁽²⁾.

Em relação à herança, o modo autossômico recessivo é predominante com exceção do tipo II, que possui herança ligada ao X. O curso das MPS é crônico e progressivo com envolvimento multissistêmico, o qual acomete, principalmente, o sistema esquelético e cardiopulmonar, a pele, a córnea, o fígado, o baço, o cérebro e as meninges⁽²⁾. Quanto aos achados clínicos as MPS podem apresentar face grosseira, pelos grossos, miocardiopatia, hérnia umbilical e ou inguinais, alteração neurológica progressiva, déficit no crescimento corporal e facial, síndrome dismórfica, alteração respiratória, deformações ósseas, enrijecimento das articulações, dificuldades respiratórias e cardíacas, aumento do fígado, baço e das mucosas em geral^(2,3).

Em particular a MPS II, também chamada de síndrome de Hunter, apresenta alteração no cromossomo Xq27-q28, que resulta da deficiência da enzima iduronate-2-sulfatase. Por esta razão, ocorre o aumento na concentração urinária dos GAGs dermatan sulfato e heparan sulfato^(2,3). No tipo II há heterogeneidade clínica, chamada de tipos leve e grave, resultantes

Trabalho realizado na Faculdade de Fonoaudiologia da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas – UNCISAL – Maceió (AL), Brasil e no Programa de Pós-graduação (Mestrado) em Distúrbio da Comunicação Humana, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

(1) Programa de Pós-graduação (Mestrado) em Distúrbio da Comunicação Humana, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil; Faculdade de Fonoaudiologia, Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas – UNCISAL – Maceió (AL), Brasil.

(2) Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Ana Carolina Rocha Gomes Ferreira.R. Marechal Antônio Guedes Muniz, 77/504, Jatiúca, Maceió (AL), Brasil, CEP: 57036-670. E-mail: acr_fono@yahoo.com.br

Recebido em: 19/5/2010; **Aprovado em:** 16/2/2011

das mutações diferentes no mesmo gene. A diferença entre os tipos ocorre de acordo com a extensão do envolvimento do sistema nervoso central com repercussão na cognição^(3,4). A forma grave inicia-se com o envolvimento somático, geralmente, entre 2 e 4 anos de idade, com variável acometimento neurológico, e evolui para uma deficiência mental grave com comportamento hiperativo e agressivo. Assim sendo, ocorre comprometimento na linguagem receptiva e expressiva, de forma evolutiva, com perdas das habilidades comunicativas já adquiridas^(1,3,4). A progressiva neuro-degeneração resulta em um quadro vegetativo com perspectiva de morte entre a primeira e segunda década da vida⁽³⁻⁵⁾.

Outra alteração clínica grave é o comprometimento no sistema respiratório devido à obstrução da via aérea por uma combinação de fatores como hipertrofia das adenóides, macroglossia, pescoço curto, secreção nasal, dentre outras, devido ao acúmulo dos GAGs que progressivamente são depositados nos tecidos circunvizinhos do trato respiratório superior, na orofaringe, hipofaringe e laringe; além disso, pode ocorrer apneia obstrutiva do sono, de leve a grave, e quadros de pneumonia^(2,4,5). A alteração da função respiratória e da linguagem repercutem na eficácia da deglutição e no risco de disfagia⁽⁶⁾. Na MPS II evidenciou-se comprometimento na motricidade orofacial pela alteração na morfologia e nas funções do sistema estomatognático e quadros de disfagia com graus variados^(1,7), associados a comprometimento de linguagem⁽⁷⁾. A disfagia foi evidenciada no decorrer da doença⁽¹⁾, sendo um distúrbio de deglutição com sinais e sintomas específicos, caracterizada por alterações em qualquer etapa e/ou entre as etapas da dinâmica da deglutição; pode ocorrer em virtude de lesões neurológicas ou nas estruturas orais ou orofaríngeas⁽⁸⁾. Nas MPS, no decorrer da doença ocorre alteração significativa nestas estruturas^(3,5).

Quanto ao diagnóstico da disfagia orofaríngea, a avaliação clínica é um instrumento importante e norteador para estabelecer condutas tanto avaliativas quanto terapêuticas. Esta avaliação fornece informações sobre a condição de alimentação por via oral nos pacientes com disfagia neurogênica, e muitas vezes é necessária a realização de exames complementares para o diagnóstico. Dentre os métodos complementares de diagnóstico da disfagia destaca-se a nasofibrolaringoscopia funcional da deglutição e a videofluoroscopia da deglutição, este último é o exame dinâmico considerado padrão-ouro, visto que fornece informações sobre o trajeto do bolo alimentar através da orofaringe, hipofaringe e esôfago superior. A nasofibrolaringoscopia funcional da deglutição tem resultados comparáveis à videofluoroscopia, sendo um método seguro para ser realizado em pacientes de qualquer idade, com a vantagem do menor custo, sem exposição à radiação, além de ser realizado à beira do leito. Embora não permita o estudo da fase oral e esofágica da deglutição, mostrou-se um método eficaz, permitindo um diagnóstico seguro⁽⁹⁾. Em um estudo com 28 crianças com MPS, observaram quadros de disfagia nas fases preparatória, oral, e faríngea. Das 28 crianças, oito delas realizaram exames de videofluoroscopia e EED (esôfago, estômago, duodeno), os quais constataram três casos graves de pneumonias aspirativas com indicação de via alternativa de alimentação e orientação para colocação das crianças em posição verticalizada. Nesta posição foi verificada melhora

significativa no estado geral. Muitas das crianças apresentaram alterações nas fases preparatória e oral, com dificuldades para a preparação do bolo devido à má movimentação da língua e à ejeção do bolo para a faringe. Foram preconizadas manobras de estimulação não nutritiva com o objetivo de não perder o reconhecimento da região oral⁽¹⁰⁾.

Em relação ao tratamento para MPS, atualmente a maioria dos indivíduos são tratados de forma paliativa, em relação às alterações decorrentes da evolução da doença com atuação de uma equipe interdisciplinar^(3,5). Em particular, a Fonoaudiologia atua no acompanhamento audiológico regular com possibilidade de indicação de aparelho de amplificação sonora, na estimulação de linguagem e, nos casos de disfagia, na utilização de manobras e estratégias terapêuticas para favorecer uma deglutição segura⁽¹⁾. Todavia, o tratamento eficaz para MPS II é a reposição enzimática que substitui a proteína humana para os pacientes graves, com indicação entre os 12 e os 18 meses. Neste tratamento observou-se redução de excreção de GAG's pela urina, com a consequente melhora na atividade biológica, aumentando a perspectiva de vida⁽¹¹⁾. Os estudos atuais são descritivos e transversais sobre o perfil das alterações, com raros estudos prospectivos que demonstrem a evolução clínica após o tratamento⁽⁴⁾. Também não foram encontrados, na literatura pesquisada, estudos sobre a eficiência da enzima no âmbito fonoaudiológico.

Desta forma, torna-se de interesse clínico, científico e social, avaliar a deglutição pré e pós-tratamento enzimático para MPS e analisar se com esse tratamento houve benefício na deglutição.

APRESENTAÇÃO DO CASO CLÍNICO

Realizado estudo descritivo de um indivíduo com MPS II, com a forma grave da doença, gênero masculino, 9 anos e 6 meses de idade, com diagnóstico aos 4 anos de idade. De acordo com o prontuário genético, apresentou sintomas de MPS aos quatro meses de idade. Para verificar a eficácia do tratamento enzimático, foram realizadas uma avaliação pré e duas avaliações pós-tratamento com os respectivos intervalos de um ano e um ano e quatro meses.

Foi realizada uma investigação fonoaudiológica para disfagia⁽¹²⁾, com o objetivo de caracterizar as manifestações apresentadas e considerar a orientação de condutas durante a avaliação instrumental da deglutição. Para esta avaliação foram utilizados alimentos e líquidos em diferentes consistências: líquido (água filtrada à temperatura ambiente), pastoso (Iogurte) e sólido (pão tipo francês de 25 gramas). Durante a avaliação foram utilizados os seguintes materiais: luvas, espátulas e o alimento propriamente dito, além do estetoscópio pediátrico da marca Littmann® para ausculta laríngea durante o procedimento de deglutição. Posteriormente, foi realizada a avaliação clínica otorrinolaringológica e instrumental da deglutição, videoescopia da deglutição, segundo o protocolo de uma Faculdade de Fonoaudiologia, o qual foi realizado em etapas. A primeira etapa do exame foi conduzida por um otorrinolaringologista e a fonoaudióloga pesquisadora. As avaliações estrutural e funcional da deglutição têm por finalidade verificar os aspectos estruturais pela avaliação das pregas vocais, larín-

Quadro 1. Achados das avaliações fonoaudiológicas pré e pós-tratamento enzimático

| | IAF | PD | RDS | RDL | RDP | SIVO |
|--|--------------------|-----|-----|-----|-----|------|
| Avaliação pré-tratamento enzimático em dezembro de 2007 | 9 anos e 6 meses | Sim | Sim | Sim | Não | Não |
| Primeira avaliação pós-tratamento enzimático em dezembro de 2008 | 10 anos e 6 meses | Sim | Sim | Sim | Não | Não |
| Segunda avaliação pós-tratamento enzimático em abril de 2009 | 10 anos e 10 meses | Não | Sim | Não | Não | Não |

Legenda: IAF = idade da avaliação fonoaudiológica; PD = com presença de disfagia; RDS = restrição de dieta sólida; RDL = restrição de dieta líquida; RDP = restrição de dieta pastosa; SIVO = sem indicação de via oral

ge, hipofaringe, orofaringe, cavidade oral, porção superior da traquéia e funcionalidade da deglutição. Este exame é realizado por meio de uma aparelhagem de fibra ótica, rígida ou flexível, conectada à uma micro-câmera e vídeo-cassete. No teste da deglutição utilizando essa aparelhagem, não é possível verificar a fase oral, entretanto foram obtidas informações úteis quanto à capacidade de contenção dos alimentos, escape precoce da fase oral, resíduo faríngeo, penetração laríngea, aspiração laríngea ou regurgitação esofágica. O exame foi realizado com o indivíduo contido, colocado no colo do acompanhante na posição sentada para evitar movimentos espontâneos ou reflexos que pudessem interferir no exame. Este fato ocorreu porque a criança não atendia a comando verbal, e não demonstrou entender a explicação do exame. Primeiramente, foi avaliado o aspecto estrutural e funcional, sem a utilização do alimento, com a observação das fossas nasais, rinofaringe e esfíncter velofaríngeo durante a deglutição espontânea de saliva. O aparelho foi introduzido pela fossa nasal mais pérvia, sem qualquer anestésico, seja nasal ou oral, pelos riscos de diminuir a sensibilidade local e para não alterar os dados do exame quanto ao quadro sensorial. Por deflexão inferior do aparelho, a fibra ótica foi levada até a região da rinofaringe e fletida para baixo, logo atrás da úvula onde foi possível observar: base da língua, hipofaringe, laringe, estase salivar ou de alimentos na valécula ou em seios piriformes⁽⁶⁾. A mobilidade das pregas vocais foi observada durante o choro, pois o indivíduo não apresentava comunicação oral devido ao comprometimento de linguagem receptiva.

Na segunda etapa, a avaliação funcional da deglutição foi realizada oferecendo alimento tingido com anilina azul ao paciente, em quantidades e consistências progressivas. A oferta de alimento foi realizada conforme possibilidade do indivíduo, identificada na avaliação clínica anteriormente realizada pela pesquisadora. Na avaliação pré-tratamento e na primeira pós-tratamento enzimático foi constatada, por meio da avaliação clínica fonoaudiológica, a possibilidade de teste apenas com a consistência pastosa. Na segunda avaliação pós-tratamento foi constatada a possibilidade de realização de teste para líquido e pastoso. Os materiais utilizados foram os mesmos já descritos. Todos os exames foram gravados em DVD, permitindo revisões das imagens obtidas. Foi utilizado um equipamento endoscópico convencional composto por: aparelho televisor SEMP®, 10 polegadas, colorido, modelo TV 1022FAVU11; aparelho de DVD SEMP®; micro-câmera Toshiba® A43, acoplada a um adaptador para endoscópico Machida®, modelo CA-34VS2; fibronasofaringolaringoscópio flexível Olympus® 4,2 mm ENF tipo 10; fonte de luz halógena Olympus® CLE – F10 com flash e fonte metal halide Welch Allyn®. Por fim os resultados foram interpretados

segundo a escala de comprometimento funcional (gravidade) da deglutição após a Videoendoscopia da deglutição (VED)⁽¹³⁾ e a escala *Functional Oral Intake Scale – FOIS*⁽¹⁴⁾. A escala de comprometimento funcional da deglutição após a VED⁽¹³⁾ considera: grau 0 como normal, que caracteriza a contenção oral normal, reflexos presentes, ausência de estase salivar, alimentar e aspiração e menos de três tentativas de propulsão do bolo; grau I, como comprometimento leve, estase pós-deglutição pequena, menos de três tentativas de propulsão do bolo, ausência de regurgitação nasal e penetração laríngea e grau II, como comprometimento moderado, estase salivar moderada, maior estase pós-deglutição, mais de três tentativas de propulsão do bolo, regurgitação nasal, redução da sensibilidade laríngea com penetração porém sem aspiração traqueal. Em relação à escala FOIS⁽¹⁴⁾ considera-se: nível 1, nada por via oral; nível 2, dependente de via oral alternativa e mínima via oral de alimento ou líquido; nível 3, dependente de via oral alternativa com consistente via oral de alimento ou líquido; nível 4, via oral de uma única consistência; nível 5, via oral total com múltiplas consistências, porém sem necessidade de preparo especial ou compensações; nível 6, via oral com múltiplas consistências, sem necessidade de preparo especial ou compensações, porém com restrições alimentares; nível 7, via oral total sem restrições. Os dados foram analisados por meio de análise descritiva.

Após a realização das avaliações fonoaudiológicas foram constatados achados semelhantes nas avaliações pré e primeira pós-tratamento, com presença de disfagia, restrição da dieta sólida e líquida. Na segunda avaliação pós-tratamento verificou-se a ausência de disfagia e a restrição da dieta sólida devido à alteração oclusal significativa, consequente da síndrome dismórfica (Quadro 1).

Foi observada normalidade no resultado do VED na segunda avaliação pós-tratamento enzimático, e gradativa melhora da dinâmica da deglutição no decorrer do tratamento com grau 6 segundo a escala FOIS. Devido à alteração oclusal significativa, houve indicação de restrição de alimentos sólidos (Quadro 2).

Quadro 2. Achados avaliativos da videoendoscopia da deglutição (VED) e da escala FOIS

| Avaliações | Idade do paciente durante a realização da avaliação | | |
|------------|---|-------------------|--------------------|
| | 9 anos e 6 meses | 10 anos e 6 meses | 10 anos e 10 meses |
| VED | Grau II | Grau I | Grau 0 |
| FOIS | Nível 4 | Nível 5 | Nível 6 |

Legenda: VED = videoendoscopia da deglutição; FOIS = Functional Oral Intake Scale

DISCUSSÃO

Para a investigação deste paciente, foi realizada a videoendoscopia da deglutição (VED), que mostrou ser um exame seguro e que tem sido capaz de detectar a maioria dos sintomas da disfagia na fase faríngea⁽⁹⁾. Posteriormente, foi aplicada a escala FOIS, por ser um instrumento de avaliação que gradua em níveis específicos a quantidade de ingestão por via oral⁽¹⁴⁾.

Na literatura pesquisada não foram encontrados estudos prospectivos sobre os benefícios do tratamento enzimático no âmbito fonoaudiológico, apenas um estudo prospectivo sobre a história natural relacionando as manifestações otológicas e o desenvolvimento de linguagem na síndrome de Hunter, os demais estudos são transversais relatando as alterações fonoaudiológicas nas MPS^(7,11,15). Por esta razão, não foi possível discutir os resultados desta pesquisa com outros estudos similares, e sim com as alterações fonoaudiológicas. Acreditamos que tal ocorrência se deva ao pequeno número de fonoaudiólogos que atuam com doenças dos Erros Inatos do Metabolismo, quer no país como em outros centros.

Com relação aos achados da avaliação pré-tratamento enzimático foi evidenciada presença de alteração da morfologia e das funções do sistema estomatognático. Estes achados estão em conformidade com a literatura pesquisada, que verificou alteração importante do sistema estomatognático^(1,7,14). A alteração na face, também chamada de síndrome dismórfica^(2,3), foi evidenciada neste estudo. Quanto aos resultados da

disfagia também foram observados quadros variados em casos de MPS⁽¹⁰⁾, e em particular um estudo evidenciou um quadro severo de disfagia orofaríngea na MPS II, com comprometimento significativo de linguagem⁽⁷⁾, dados semelhantes aos achados deste estudo. Os mesmos resultados foram observados na primeira avaliação pós-tratamento.

Na segunda avaliação, um ano e quatro meses após o tratamento enzimático observou-se melhora na função de deglutição, com repercussão positiva na dinâmica alimentar. A literatura relata que os indivíduos com MPS II que realizaram reposição enzimática apresentaram redução de excreção de GAG's pela urina, com consequente melhora na atividade biológica, aumentando a perspectiva de vida⁽¹¹⁾. Pela excreção de GAG's ocorreu redução de acúmulo de depósitos em regiões do trato respiratório superior, na orofaringe, hipofaringe e laringe^(2,4,5). Desta forma, foi favorecida a melhor fisiologia das estruturas envolvidas na deglutição. Parece que o tratamento enzimático melhora as condições gerais do paciente, dentre elas a função da alimentação.

COMENTÁRIOS FINAIS

Há presença de disfagia com repercussão negativa na dinâmica alimentar, e parece que o tratamento enzimático por mais de um ano, trouxe melhora na deglutição com repercussão positiva na dinâmica alimentar.

ABSTRACT

Case study with the aim to evaluate swallowing pre- and post-enzyme treatment of an individual with Mucopolysaccharidosis, and to analyze whether this treatment caused swallowing improvement. It was carried out a descriptive study of a male subject with 9 years and 6 months with the severe type of the disease. The subject was observed in three distinct moments: one pre-treatment and two post-treatment assessments. It was carried out a speech-language pathology assessment of dysphagia, a pneumologist's respiratory assessment, a clinical otorhinolaryngology assessment, and a fiberoptic endoscopic examination of swallowing. After that, results were interpreted according to the Functional Oral Intake Scale (FOIS), and data were descriptively analyzed. Results showed presence of dysphagia with impact on oral feeding in the pre-treatment and the first post-treatment assessments. The second post-treatment assessment did not show any signs of dysphagia, with possibilities for all consistencies, however with restriction to solid consistency due to a significant occlusal alteration. Moreover, the fiberoptic endoscopic examination of swallowing was normal in this assessment, and there was a gradual improvement on the swallowing dynamics along the treatment. The study showed that dysphagia was present and had a negative impact on food dynamics for the subject studied, and also that the enzyme treatment for over a year improved swallowing, with positive impact on food dynamics.

Keywords: Deglutition disorders; Mucopolysaccharidosis II; Therapeutic; Case studies; Prospective studies

REFERÊNCIAS

- Guedes ZC. Alterações oromiofuncionais em síndromes. In: Ferreira LP, Befi-Lopes DM, Limongi SC, organizadoras. Tratado de fonoaudiologia. São Paulo: Roca; 2004. p. 254-60.
- Albano LM, Sugayama SS, Bertola DR, Andrade CE, Utagawa CY, Puppi F, et al. Clinical and laboratorial study of 19 cases of mucopolysaccharidoses. *Rev Hosp Clin Fac Med Univ São Paulo*. 2000;55(6):213-8.
- Muenzer J, Gucsavas-Calikoglu M, McCandless SE, Schuetz TJ, Kimura A. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Mol Genet Metab*. 2007;90(3):329-37.
- Pinto LL, Schwartz IV, Puga AC, Vieira TA, Munoz MV, Giughiani R. Prospective study of 11 Brazilian patients with mucopolysaccharidosis II. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(4):273-8.

5. Schwartz IV, Matte US, Leistner S, Giugliani R. Mucopolissacaridoses. In: Carakushansky G. Doenças genéticas em pediatria. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p.180-6.
6. Furkim AM, Behlau MS, Weckx LL. Avaliação clínica e videofluoroscópica da deglutição em crianças com paralisia cerebral tetraparética espástica. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(3A):611-6.
7. Soderini Ferraciu CC, Henriques E, Rocha AC. Perfil do sistema estomatognático na mucopolissacaridose tipo II em estágio avançado: estudo de caso. *Rev Soc Bras Fonoaudiol*. 2006; Supl. AO-173. [XIV Congresso Brasileiro de Fonoaudiologia, 2006, Salvador].
8. Pinto RA. Neurologia da deglutição. In: Furkin AM, Santini CR, organizadoras. *Disfagias orofaríngeas*. Barueri: Pró-Fono; 2008. p.1-14.
9. Langmore SE, Schatz K, Olson N. Endoscopic and videofluoroscopic evaluations of swallowing and aspiration. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1991;100(8):678-81.
10. Martins AN, Micheletti C, Tavares FM, Santos LM, Oliveira RB, Guedes ZC. Atuação fonoaudiológica junto aos portadores de doenças com erros inatos do metabolismo. In: Hernandez AM, Marchesan IQ. *Atuação fonoaudiológica no ambiente hospitalar*. Rio de Janeiro: Revinter; c2001. p.127-42.
11. Wraith E, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, De Meirleir L, Guffon N, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr*. 2008;167(3):267-77.
12. Frazão YS. Disfagia na paralisia cerebral. In: Ferreira LP, Befi-Lopes DM, Limongi CO, organizadores. *Tratado de fonoaudiologia*. São Paulo: Roca; 2004. p. 370-85.
13. Macedo Filho ED. Avaliação videoendoscópica da deglutição (nasofaringoscopia da deglutição). In: Costa M, Castro LP. *Tópicos em deglutição e disfagia*. Rio de Janeiro: Medsi; 2003. p. 285-97.
14. Furkim AM, Sacco AB. Eficácia da fonoterapia em disfagia neurogênica usando a escala funcional de ingestão por via oral (FOIS) como marcador. *Rev CEFAC*. 2008;10(4):503-12.
15. Turra GS, Schwartz IVD. Evaluation of orofacial motricity in patients with mucopolysaccharidosis: a cross-sectional study. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(3):254-60.