

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

Fabiane Lopes de Oliveira

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES
COM DOENÇA DE GAUCHER, DOENÇA DE FABRY E
MUCOPOLISSACARIDOSES**

Porto Alegre
2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

FABIANE LOPES DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM DOENÇA DE
GAUCHER, DOENÇA DE FABRY E MUCOPOLISSACARIDOSES**

Dissertação para a obtenção do título de Mestre apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

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

Porto Alegre
2010

Dedicatória

Aos meus pais Stone e Tetê, pelo amor, apoio incondicional em todos os dias da minha vida e pelo exemplo de vida.

Aos meus irmãos Filipe e Flávia, pelo amor e amizade.

Ao meu sobrinho Fernando, pela amizade e carinho

AGRADECIMENTOS

Escrever os agradecimentos é mais difícil que redigir a dissertação. Não tenho dúvidas. Diversas pessoas colaboraram direta e indiretamente para a realização deste sonho, deste trabalho, com sugestões, críticas, idéias e opiniões. Outros contribuíram com amizade, carinho e afeto, provavelmente os ingredientes mais importantes para um bom trabalho. Temendo esquecer alguém, agradeço a todos que conviveram comigo nestes últimos dois anos. Gostaria de destacar algumas pessoas que foram especialmente importantes.

A minha orientadora professora Dra. Ida Vanessa Doederlein Schwartz, pelo exemplo de mulher determinada, inteligente, ética, e por acreditar que este trabalho seria possível. Meu muito obrigado pela dedicação e auxílio nos momentos bons e ruins.

Ao professor Dr. Paulo Dorneles Picon, pelo incentivo, confiança e por todas as oportunidades que me foram oferecidas e por participar da sua equipe.

A Dra. Cristina Brinckmann Oliveira Netto pela motivação, experiência e amizade.

Ao Dr. Guilherme Sander pela disponibilidade e apoio nas análises estatísticas, fundamentais para apresentação do pôster que foi premiado em congresso.

Aos colegas do Serviço de Genética Médica/HCPA, pelo incentivo e colaboração na confecção resumos e pôsteres.

A minha irmã, do coração, Bárbara Correa Krug Trevisan pelo constante apoio e por fazer parte dos momentos mais felizes da minha vida. Obrigada pela importante e sincera amizade. Uma amiga que quero levar para toda vida.

A farmacêutica Dra. Karine Amaral pela amizade e incentivo.

As colegas Tatiane Vieira, Taciane Alegria, Divair Doneda e Alicia Dorneles pelo carinho e amizade.

À Unimed Porto Alegre, na figura de administrador, Dr. Paulo Roberto Soares, ao Superintendente Gerson Weber e a Gerente Mariele Chrischon pelo apoio institucional durante os últimos 2 anos.

A Equipe do Home Care – Unimed Porto Alegre - pelo auxílio na minha ausência durante o período de aulas.

Aos meus funcionários Jedi, John, Marco e Denise Kirst, pelo incentivo, amizade, carinho e companheirismo.

RESUMO

Introdução: As doenças de Gaucher (DG), Fabry (DF) e Mucopolissacaridoses (MPS) constituem-se nos tipos mais frequentes de doenças lisossômicas (DL) tratados por terapia de reposição enzimática (TRE). No Brasil, até o presente momento, não há dados de avaliação da qualidade de vida de pacientes com DL, nem instrumento específico validado paratanto. **Objetivo:** Avaliar a qualidade de vida (QV) de uma amostra de pacientes brasileiros com DG, DF e MPS por meio da aplicação do questionário SF-36. **Método:** Estudo transversal observacional. O SF-36 é composto por 8 domínios: capacidade funcional, aspecto físico, dor e estado geral de saúde; vitalidade, aspecto social e saúde mental. O questionário foi aplicado, em uma consulta de rotina no ano de 2008, aos pacientes atendidos no ambulatório de DL do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil (SGM/HCPA), com idade igual ou superior a 12 anos e com habilidade cognitiva para preenchimento do mesmo. **Resultados:** Quarenta e quatro pacientes foram incluídos no estudo (DG= 21, DF=14, MPS= 9; média de idade=27,5±13,7 anos; sexo masculino=27), sendo que 34 (77,2%) estavam em TRE. Considerando a amostra total de pacientes tratados, houve diferença significativa em relação aos domínios capacidade funcional ($p=0,036$) e estado geral de saúde ($p=0,030$), sugestiva de melhor QV na DG. *Doença de Gaucher:* quinze pacientes estavam recebendo TRE com imiglucerase (DG tipo I= 14; DG tipo III= 1; μ tratamento= 8,5±2,5 anos). O domínio com maior pontuação foi saúde mental ($\mu= 77,3\pm9,7$ para o grupo com TRE, e 72,0±10,8, para o grupo sem TRE); o domínio com menor pontuação foi vitalidade ($\mu= 67,7\pm19,9$) para o grupo com TRE, e aspectos emocionais ($\mu= 38,8\pm44,7$) para o grupo sem TRE. A comparação dos pacientes com e sem TRE mostrou que os mesmos diferem somente no domínio “dor” ($p= 0,036$), cujo escore foi maior entre os pacientes tratados. *Doença de Fabry:* oito pacientes estavam recebendo TRE com alfa-galactosidase e 4 com beta-galactosidase (μ tratamento= 3,5±2,2 anos). Considerando somente os pacientes do sexo masculino ($n=10$, todos em TRE), o domínio que apresentou maior pontuação foi aspectos emocionais ($\mu= 66,6\pm39,4$) e o que apresentou menor pontuação foi aspectos físicos ($\mu= 45,0\pm40,0$). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos recebendo alfa-galactosidase ou beta-galactosidase. Para os indivíduos do sexo feminino ($n=4$, dois em TRE), o domínio que apresentou maior pontuação foi aspectos sociais ($\mu= 89,8\pm6,0$) e o que apresentou menor pontuação foi estado geral de saúde ($\mu= 62,2\pm27,4$).

Mucopolissacaridoses: nove pacientes foram incluídos (MPS I=3; MPS II=2 MPSIV A= 2, MPS VI=2), sendo que 7 estavam em TRE (MPS I=3; MPS II=2, MPS VI=2; μ tratamento= $4,2 \pm 2,3$ anos). Considerando os pacientes em TRE, a média de pontuação dos domínios variou de $71,4 \pm 45,7$ (aspectos físicos) a $44,1 \pm 21,7$ (dor), sendo que em 4 domínios a média foi superior a 60. Entre os pacientes sem TRE, o domínio que apresentou maior pontuação foi aspectos sociais (média= $93,5 \pm 6,25$) e o que apresentou menor pontuação foi vitalidade (média= $37,5 \pm 17,5$), sendo que em 5 domínios a média foi superior a 60. **Discussão/Conclusão**: Embora os nossos achados sejam limitados pelo tamanho amostral, eles sugerem a TRE com imiglucerase tem efeito benéfico na dor apresentada pelos pacientes com DG, e que estes pacientes apresentam melhor QV quando comparados aos pacientes com DF e MPS. Em relação à DF, os escores obtidos foram maiores nas heterozigotas, o que pode ser explicado pela doença ser ligada ao X. Parece existir diferenças tipo-específicas na QV de pacientes com MPS. Estudos adicionais devem ser realizados para confirmar estes achados.

Palavras-chave: Qualidade de vida; Doença de Gaucher; Doença de Fabry; Mucopolissacaridoses; SF-36

ABSTRACT

Introduction: Gaucher (GD) and Fabry (FD) disease and mucopolysaccharidosis are the most frequent types of lysosomal storage diseases (LSD) treatable with enzyme replacement therapy (ERT). In Brazil, no data are currently available about the quality of life (QoL) of patients with LSD. **Objective:** To evaluate QoL in a sample of Brazilian patients with GD, FD and MPS using the SF-36 survey. **Method:** Observational cross-sectional study. The SF-36 survey was administered to cognitively able patients 12 years or older, who were seen in the Medical Genetics Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, (SGM/HCPA), Porto Alegre, Brazil. **Results:** Forty-four patients were included (GD = 21; FD = 14; MPS = 9); mean age was 27.5 ± 13.7 years; and 34 (77.2%) were receiving ERT. The analysis of patients receiving ERT revealed a statistically significant difference in the physical function ($p = 0.036$) and general health ($p = 0.030$) domains; results suggests that QoL is better in GD. The comparison of patients with GD on ERT ($n = 15$) and naïve to ERT ($n = 6$) revealed differences only in the bodily pain domain ($p = 0.036$). In the analysis of patients with FD, no significant differences were found in SF-36 scores between male patients receiving agalsidase alpha ($n = 7$) or agalsidase beta ($n = 3$); heterozygous women had higher scores than hemizygous individuals. In the group of patients with MPS receiving ERT (MPS I = 3; MPS II = 2; MPS VI = 2), mean domain scores ranged from 71.4 ± 48.7 (role-physical) to 44.1 ± 23.4 (bodily pain), whereas in the group of patients not receiving ERT (MPS IV A = 2), scores ranged from 37.5 ± 24.7 (vitality) to 93.7 ± 8.8 (social functioning). **Discussion and Conclusion:** Although limited because of the small number of patients included, findings suggest that patients with GD receiving ERT have a better QoL than patients with FD or MPS, and that ERT with imiglucerase has a beneficial effect on pain for patients with GD. In the group of patients with FD, scores were higher in heterozygous women, which may be explained by the fact that FD is an X-linked disorder. There seem to be type-specific QoL differences in the group of patients with MPS. Further studies should be conducted to confirm our findings.

Key words: Quality of life; Gaucher disease; Fabry disease; Mucopolysaccharidosis; SF-36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estudos realizados sobre qualidade de vida em doenças lisossômicas.....	17
Tabela 2: Classificação clínica dos Erros Inatos do Metabolismo.....	21
Tabela 3: Classificação das doenças lisossômicas.....	22
Tabela 4: Classificação das Mucopolissacaridoses.....	31

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA: Agencia Nacional de Vigilância Sanitária

DG: Doença de Gaucher

DL: Doenças Lisossômicas

DF: Doença de Fabry

EIM: Erros Inatos do Metabolismo

EMA: *European Medicines Agency*

EUA: Estados Unidos da América

FDA: *Food and Drug Administration*

GAG: glicosaminoglicanos

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

LREIM: Laboratório de Referência para Erros Inatos do Metabolismo

MPS: Mucopolissacaridoses

QV: Qualidade de Vida

SGM: Serviço de Genética Médica

TGO: Transaminases glutâmicas oxalacética

TGP: Transaminases glutâmicas pirúvicas

TRE: Terapia de Reposição Enzimática

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	13
1. REVISÃO DA LITERATURA	15
1.1. QUALIDADE DE VIDA	15
1.2. NO BRASIL	16
1.3. PACIENTES COM DL	16
1.4. QUESTIONÁRIO SF- 36	17
1.4.1. VALIDAÇÃO PARA LÍNGUA PORTUGUESA	18
1.4.2. DOMÍNIOS	18
1.4.2.1. COMPONENTE FÍSICO	19
1.4.2.2. COMPONENTE MENTAL	19
1.5. ERROS INATOS DO METABOLISMO	20
1.6. DOENÇAS LISOSSÔMICAS	21
1.7. ESFINGOLIPIDOSES	22
1.7.1. DOENÇA DE GAUCHER	22
1.7.1.1. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS	23
1.7.1.2. DIAGNÓSTICO	24
1.7.1.3. CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA	24
1.7.1.4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	25
1.7.1.5. TRATAMENTO	27
1.7.2. DOENÇA DE FABRY	28
1.7.2.1. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS	28
1.7.2.2. DIAGNÓSTICO	29
1.7.2.3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	29
1.7.2.4. TRATAMENTO	30
1.8. MUCOPOLISSACARIDOSES	30
2. JUSTIFICATIVA	38
3. OBJETIVOS	39
3.1. OBJETIVO PRINCIPAL	39
3.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	39
4. REFERÊNCIAS	40
5. ARTIGO EM INGLÊS	47
6. ARTIGO EM PORTUGUÊS	73
7. CONCLUSÕES	95
7.1. OBJETIVO PRINCIPAL:	95
7.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:	95
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	97
9. ANEXOS	98
ANEXO I	99
ANEXO II	102
ANEXO III	104

ANEXO IV 108

INTRODUÇÃO

A introdução do conceito de qualidade de vida (QV) como medida de desfecho em saúde surgiu a partir da década de 1970, no contexto do progresso da medicina⁽¹⁾. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS)⁽²⁾ – “*Qualidade de vida é a percepção do indivíduo, de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação às suas metas, expectativas, padrões e interesses*”⁽³⁾. Desta forma, um indivíduo que apresenta uma doença, esta poderá interferir em sua saúde e em outros aspectos gerais de sua vida.

A questão sobre QV vem assumindo importância, sob vários aspectos, nos últimos anos, particularmente no que diz respeito a sua avaliação ou mensuração, quer individualmente quer coletivamente. O fato de sobreviver, às vezes por longos períodos, não significa “viver bem”, pois quase sempre há limitações com prejuízos da participação em várias atividades^(4, 5).

No Brasil, vem crescendo o interesse pelo tema QV no campo da saúde. Alguns trabalhos publicados, foram considerados relevantes tendo em vista a sua contribuição para o avanço das pesquisas sobre QV no país e por sua consonância com as tendências históricas observadas no contexto internacional⁽⁶⁾.

Em 1999, autores brasileiros fizeram a tradução e validação para língua portuguesa de um instrumento genérico para a avaliação da qualidade de vida, denominado SF-36 (Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Health Survey)⁽⁷⁾. O SF-36 é um instrumento⁽⁸⁾ formado por 36 itens, englobando 8 subescalas ou domínios: quatro subescalas para avaliar a saúde física [capacidade funcional (CF), aspectos físicos (AF), aspectos emocionais (AE), dor] e quatro que avaliam a saúde mental [estado geral de saúde (EGS), vitalidade (VT), aspectos sociais (AS) e saúde mental (SM)]^(8, 9). O escore para cada domínio varia de 0 a 100, sendo 0 o pior estado de saúde e 100 o melhor^(7, 10). O

questionário apresenta perguntas com respostas dicotômicas e de escala ordinal, e que são relativas às 4 semanas anteriores à sua aplicação ⁽¹¹⁾. Esse questionário é uma ferramenta que pode ser aplicada em pessoas a partir de 12 anos de idade e que objetiva pesquisar o estado de saúde física e mental na prática clínica individualmente e na população geral.

As doenças lisossômicas (DL) são doenças genéticas raras causadas por deficiências enzimáticas específicas que resultam em depósito anormal de substratos normais ou de seus produtos catabólicos dentro dos lisossomos ⁽¹²⁾. As DL são um grupo de erros inatos do metabolismo que engloba aproximadamente 50 doenças ⁽¹³⁾ e que tem uma incidência estimada em 1:7.000 recém-nascidos vivos ^(12, 14). Elas podem ser classificadas, conforme o substrato acumulado, em esfingolipidoses (doença de Gaucher, Fabry e outras), mucopolissacaridoses (MPS), glicoproteinoses e outras DL ^(15, 16). O tratamento das DL consiste em repor o tipo de enzima específica que está deficiente. No Brasil estão disponíveis enzimas para o tratamento de pacientes com doença de Gaucher, doença de Fabry, MPSI, MPSII e MPSVI.

No Brasil, até o presente momento, não há dados na literatura de avaliação da qualidade de vida de pacientes com doenças lisossômicas, bem como instrumento específico para sua avaliação, traduzido e validado.

Este trabalho teve o objetivo de avaliar a qualidade de vida dos pacientes com doenças lisossômicas (DL) tratados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre por meio da aplicação do questionário SF-36, estudar o efeito da TRE na QV dos pacientes e verificar a existência de diferenças na QV de pacientes com diferentes DL.

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1. Qualidade de Vida

O conceito de qualidade de vida foi usado pela primeira vez pelo presidente dos Estados Unidos, Lyndon Johnson, em 1964, quando declarou: *“os objetivos não podem ser medidos através do balanço dos bancos. Eles só podem ser medidos através da qualidade de vida que proporcionam às pessoas”* ⁽³⁾.

Continuando a progredir no tempo, o conceito de QV foi introduzido na pesquisa, na área da saúde, durante a década de 80, com o principal objetivo de avaliar o impacto específico não médico da doença crônica e como um critério para a avaliação da eficácia dos tratamentos médicos e psicossociais ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Na década de 90 assistiu-se ao desenvolvimento de vários instrumentos destinados à avaliação da QV, bem como a um aumento substancial de estudos que procuraram avaliar o impacto de doenças específicas na QV dos pacientes ⁽²⁰⁾.

A introdução do conceito QV foi uma importante contribuição para as medidas de desfecho em saúde. Por sua natureza abrangente e por estar estreitamente ligado àquilo que o próprio indivíduo sente e percebe, tem um valor intrínseco e intuitivo. Definir a QV ou seus conceitos mais próximos (felicidade e bem-estar) é uma preocupação antiga ⁽¹⁷⁾.

Na medicina e na saúde pública, as alterações relatadas pelos pacientes são cada vez mais usadas para ajudar a determinar se os tratamentos estão sendo mais benéficos do que maléficos ⁽²¹⁾.

Ultimamente, tem-se valorizado fatores como satisfação, qualidade dos relacionamentos, realização pessoal, percepção de bem-estar, possibilidades de acesso a eventos culturais, oportunidades de lazer, entre outros, como a felicidade, solidariedade e liberdade ⁽²³⁾.

1.2. No Brasil

No Brasil, vem crescendo o interesse pelo tema QV no campo da saúde. Alguns trabalhos publicados foram considerados relevantes tendo em vista a sua contribuição para o avanço das pesquisas sobre QV no país e por sua consonância com as tendências históricas observadas no contexto internacional ⁽⁶⁾.

Um dos trabalhos pioneiro disponibilizou um instrumento genérico de avaliação da QV, o SF-36 (*Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey*), que avalia os domínios de percepção geral de saúde, capacidade funcional, limitação por aspectos físicos e emocionais, dor, vitalidade, aspectos sociais e saúde mental⁽⁷⁾.

No Brasil, este instrumento também foi utilizado para avaliar à saúde de idosos do sudeste brasileiro segundo fatores demográfico e socioeconômicos. O estudo demonstrou a piora da QV para os idosos do sexo feminino, de idade mais avançada, com menor nível de renda, menor escolaridade e de religião evangélica. As maiores diferenças entre os subgrupos sócio demográficos foram observadas na capacidade funcional e aspectos físicos dos idosos⁽²⁴⁾.

1.3. Pacientes com DL

No Brasil, até o presente momento, não há dados na literatura de avaliação da QV de pacientes com DL, bem como nenhum instrumento específico para sua avaliação, traduzido e validado.

O resumo dos trabalhos publicados sobre QV com DL, todos no exterior, encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1: Estudos* realizados sobre qualidade de vida em doenças lisossômicas

Estudos	Número de pacientes	País	Doença	Idade = $\mu \pm DP$ (anos)	Resultados
Damiano et al., 1998	212	EUA	Gaucher	>14	Os pacientes com doença de Gaucher em TRE relataram uma melhora na qualidade de vida que foi maior do que o relatado por pacientes com outras doenças crônicas. Os fatores de risco, incluindo idade e história de esplenectomia e substituição da articulação, merecem um estudo mais aprofundado. Medidas específicas para avaliação de QV são susceptíveis em compreender melhor os resultados, na perspectiva do paciente de Gaucher.
Giraldo et al., 2005	69	Espanha	Gaucher	33,6 \pm 11,7	A atividade física e doença óssea de grau 1 e 3 são negativamente relacionados com a qualidade de vida. No entanto, não houve correlação com a crise de dor óssea, possivelmente devido ao caráter transitório desse evento. Apesar da melhora induzida pelo TRE, 1/4 dos pacientes permaneceram com as limitações físicas relacionadas com a doença óssea, bem como na necessidade de correção de seqüelas ortopédicas óssea. A fim de melhorar a qualidade de vida deve ser considerada uma avaliação precisa da doença óssea para definir abordagens terapêuticas.
Gold et al., 2002	53	EUA	Fabry	> 18 (20-40)	Como na população em geral, AVC, problemas cardíacos e insuficiência renal podem diminuir substancialmente a qualidade de vida. Além disso, dois sintomas específicos da doença (acroparestesia e anidrose) e dor também são preditores para diminuição da qualidade de vida. Com a TRE cada vez mais disponível para Doença de Fabry, será interessante avaliar o impacto do tratamento sobre a qualidade de vida dos pacientes
Masek & cols., 1999	25	EUA	Gaucher	41,7 \pm 11,5	Os resultados indicam que a TRE para doença de Gaucher tipo 1 tem um impacto positivo na qualidade de vida a partir da perspectiva do paciente.
Weinreb & cols., 2007	32	EUA	Gaucher	\leq 70	O tratamento com imiglucerase tem um impacto positivo e significativo na qualidade de vida dos pacientes com DG tipo 1 e com doença óssea, incluindo aqueles com infartos ósseos, lesões líticas e necrose avascular

DL= doenças lisossômicas, QV= qualidade de vida. * Todos os estudos foram realizados através do questionário SF-36.

1.4. Questionário SF- 36

Os instrumentos para avaliação de QV são conhecidos como gerais ou genéricos quando idealizados para aplicação em populações sadias ou doentes e indicados para estudos populacionais ou epidemiológicos, planejamento e avaliação geral do sistema de saúde.

O SF-36 é um dos instrumentos mais utilizados no Brasil, por pesquisadores, para avaliação da QV na área da saúde. Trata-se de um instrumento derivado do questionário *Functioning and Well-Being Profile* (FWBP), testado em mais de 22.000 pacientes americanos, como parte de um estudo de avaliação de saúde – *The Medical Outcomes Study* – MOS⁽⁷⁾. Foi criado com a finalidade de ser um questionário genérico relacionado à saúde.

Atualmente o SF-36 já foi submetido à adaptação transcultural em mais de 60 países, em seis continentes, e há cerca de 4000 artigos publicados com o uso do instrumento, sendo que aproximadamente 800 são referentes à tradução e validação. O instrumento já foi aplicado em diversos tipos de pacientes: portadores de artrite, câncer, doenças pulmonares, cardíacas, renais, diabéticos, pós-procedimentos cirúrgicos específicos, transplantes, traumas, HIV/AIDS, doenças psiquiátricas, neuromusculares, gastrointestinais, neurológicas, doenças do sono, abuso de drogas, entre outros⁽²⁵⁾.

1.4.1. Validação para língua portuguesa

A tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de QV foi realizado na Unifesp, por médicos pesquisadores, no ano de 1997. O objetivo do estudo foi avaliar a tradução, adaptação cultural e propriedades de medida do SF-36 em pacientes com artrite reumatóide (AR). O estudo concluiu que a versão para a língua portuguesa do SF-36 é um parâmetro reprodutível e válido para ser utilizado na avaliação da QV de pacientes brasileiros com AR⁽⁷⁾.

1.4.2. Domínios

O SF-36 é um questionário multidimensional formado por 36 itens, englobando dois componentes (físico e mental) e oito subescalas (Anexo III):

1.4.2.1. Componente físico

Capacidade Funcional (10 itens): a escala corresponde à função física. Pretende medir desde a limitação para executar atividades físicas menores (como tomar banho ou vestir-se) até às atividades mais extenuantes, passando por atividades intermédias como levantar ou carregar as compras da mercearia, subir lances de escadas, inclinar-se, ajoelhar-se, baixar-se ou mesmo andar uma determinada distância. Os itens avaliam tanto a presença como a extensão das limitações impostas à capacidade física (em 3 níveis: muita, pouca ou sem limitação);

Aspectos físicos (4 itens): as escalas de desempenho medem a limitação em saúde em termos do tipo e da quantidade de trabalho executado. Inclui a limitação no tipo usual de tarefas executadas, a necessidade de redução da quantidade de trabalho e a dificuldade de realizar tarefas.

Aspectos emocionais (3 itens): reflexo das condições emocionais no desempenho das atividades diárias e ou profissionais.

Dor (2 itens): as escalas da dor representam não só a intensidade e o desconforto causados pela dor, mas também a forma como interfere nas atividades normais. Os itens foram baseados em uma questão do SF-20 sobre a intensidade da dor, acrescida de uma questão sobre a interferência da dor nas atividades da vida diária do paciente;

1.4.2.2. Componente Mental

Estado Geral de Saúde (5 itens): pretende medir o conceito de percepção holística da saúde, incluindo não só a saúde atual mas também a resistência à doença e a aparência saudável, tornando-se assim, aos olhos dos respondentes em relação às restantes perguntas, menos redundante. Derivados do questionário General Health Rating Index (GHRI);

Vitalidade (4 itens): os itens são derivados do questionário de avaliação de Saúde Mental (Mental Health Inventory - MHI). Esta escala permite captar melhor as diferenças de bem-estar.

Aspectos sociais (2 itens): avaliar a quantidade de atividades sociais, assim como o impacto dos problemas físicos e emocionais nas mesmas. Analisam a integração do indivíduo em atividades sociais.

Saúde mental (5 itens). Esta escala inclui questões referentes a quatro das mais importantes dimensões da saúde mental. São elas: ansiedade, a depressão, termos comportamentais ou emocionais e o bem-estar psicológico. Estes itens foram escolhidos porque resumem os 38 itens do questionário de avaliação de Saúde Mental (MHI-38).

1.5. Erros inatos do metabolismo

Os erros inatos do metabolismo (EIM) constituem um grupo heterogêneo de defeitos genéticos que afetam a síntese, degradação, processamento e transporte de moléculas no organismo. Individualmente raros, em seu conjunto representam uma situação frequente, com uma prevalência estimada de 1:2.500 indivíduos⁽²⁶⁾. Ao contrário da maioria das doenças genéticas, muitos EIM são tratáveis através de medidas que incluem manejo dietético, reposição de produtos, administração de enzimas, transplantes e transferência gênica, entre outras modalidades de tratamentos⁽²⁷⁾. A classificação clínica dos EIM está demonstradas na Tabela 2.

Tabela 2: Classificação clínica dos Erros Inatos do Metabolismo*

GRUPOS	CARACTERÍSTICAS	DOENÇAS
Grupo 1 - Defeitos de síntese ou catabolismo de moléculas complexas	Manifestações clínicas permanentes que tendem a acentuar com o passar do tempo, como fácies grosseira, dismorfias, visceromegalias, neurodegeneração, entre outros, respeitando a localização do acúmulo.	Doenças Lisossômicas e Peroxissomais
Grupo 2 - Defeito no metabolismo intermediário	Intoxicação aguda e crônica; intervalo livre de sintomas; relação com ingestão alimentar	Aminoacidopatias; Acidúrias Orgânicas; Defeitos do ciclo de uréia e Intolerância aos açúcares
Grupo 3 - Defeito na produção ou utilização de energia	Clínica é decorrente de alterações de produção e consumo energéticos. São provenientes de distúrbios do fígado, miocárdio, músculo e cérebro. Manifestam-se, através de hipoglicemia, hipotonia generalizada, miopatia, insuficiência cardíaca, retardo de crescimento e até morte súbita, entre outros sintomas.	Glicogenoses, hiperlactemias congênitas, doenças mitocondriais da cadeia respiratória e defeitos na oxidação de ácidos graxos. 3,5,

* Adaptado de Platt et al 2004.⁽²⁸⁾

1.6. Doenças Lisossômicas

O termo doenças lisossômicas (DL) foi introduzido por Hers (1965) ao explicar a patogênese da doença de Pompe (glicogenose tipo II), DL causada pela atividade deficiente da enzima α -1,4-glicosidase. As DL são um grupo de erros inatos do metabolismo que engloba aproximadamente 50 doenças⁽²⁹⁾ e que tem uma incidência estimada em 1:7.000 recém-nascidos vivos^(14, 26). Podem ser classificadas, conforme o tipo de substrato acumulado, em esfingolipidoses, mucopolissacaridoses, glicoproteinoses e outras DL⁽¹⁵⁾.

Todas as DL são doenças monogênicas e, com três exceções, são herdadas de modo autossômico recessivo. As exceções são: MPSII (Síndrome Hunter), Doença de Fabry e doença de Danon, todas com herança ligada ao X⁽³⁰⁾.

Em um estudo realizado no Laboratório de Referência para Erros Inatos do Metabolismo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (LREIM/HCPA), centro de referência para o diagnóstico EIM no Brasil, as DL correspondem a 59% dos EIM diagnosticados.⁽³¹⁾ Elas podem ser classificadas de acordo com o substrato, em

esfingolipidoses, mucopolissacaridoses (MPS), glicoproteinoses e outras DL, conforme demonstrado na Tabela 3.

Tabela 3: Classificação das doenças lisossômicas*

Tipo	Doenças (exemplos)
Mucopolissacaridoses (MPS)	MPS I (Síndrome de Hurler, Hurler – Scheie e Scheie) MPS II (Síndrome de Hunter) MPS III A, B, C (Síndrome de Sanfilippo A, B, C,D) MPS IV A ou B (Síndrome de Morquio A ou B) MPS VI (Síndrome de Maroteaux – Lamy) MPS VII (Síndrome de Sly)
Esfingolipidoses	Gangliosidose GM1 Doença de Tay - Sachs Doença de Sandhoff Doença de Fabry Doença de Gaucher Doença de Farber Doença de Niemann-Pick A e B Doença de Krabbe Leucodistrofia Metacromática Deficiência Múltipla de Sulfatases
Mucolipidoses	Mucolipidoses II e III
Glicoproteinoses	Fucosidose Manosidoses (alfa ou beta) Sialidose Aspartilglicosaminúria
Distúrbios do transporte da membrana	Doença de depósito do Ácido Siálico Doença de Salla Cistinose
Outras	Doença de Pompe Doença de Niemann-Pick C

*Adaptado de Platt et al 2004.⁽²⁸⁾

1.7. Esfingolipidoses

1.7.1. Doença de Gaucher

A doença de Gaucher (DG) é a mais comum das esfingolipidoses⁽³²⁾. É considerada a doença genética mais comum entre os Judeus Ashkenazi⁽³³⁾.

Trata-se de uma doença genética autossômica recessiva, causada por mutações do gene *GBA* (gene da glucocerebrosidase), localizado no braço longo do cromossomo 1. Esse

gene codifica a enzima beta-glucocerebrosidase, sendo que mutações genéticas determinam deficiência de sua atividade⁽³⁴⁾. Dessa maneira, a DG caracteriza-se pelo acúmulo intralisossomal de glucocerebrosídeo, um glicolípido derivado de membranas celulares fagocitadas em macrófagos, nos tecidos do sistema reticuloendotelial⁽¹²⁾. Essas células carregadas de lipídeos são conhecidas como células de Gaucher. ⁽³⁵⁾ São encontrados por todo o sistema reticuloendotelial⁽³⁶⁻³⁹⁾ principalmente em baço, fígado, medula óssea, rins e pulmão, podendo também acumular-se no sistema nervoso central (SNC)⁽⁴⁰⁾ Este acúmulo perturba e inibe o funcionamento normal desses órgãos e tecidos, o que pode causar danos irreparáveis ⁽²⁷⁾.

Estudos recentes sugerem que as células de Gaucher armazenadas podem estimular um aumento na liberação de citocinas tais como a interleucina IL-6 e IL-10 ⁽⁴¹⁾ e o fator de necrose tumoral,⁽⁴²⁾ que podem, por sua vez, contribuir para o desenvolvimento da doença⁽²⁷⁾.

1.7.1.1. Dados epidemiológicos

A doença de Gaucher tem baixa incidência mundial, encontrando-se no grupo das enfermidades raras ou pouco frequentes (inferior a cinco casos por 10.000 habitantes). Estima-se uma incidência de DG tipo I de 1/200.000 recém-nascidos vivos (RNs) em populações não-judaicas ⁽⁴³⁾. Nos EUA, a incidência estimada em descendentes de judeus é de 1:400-1000 recém-nascidos, enquanto que na população em geral é de apenas 1:40.000-60.000 ^(44, 45)

Não existem estudos epidemiológicos sobre a doença de Gaucher no Brasil. Segundo o Ministério da Saúde (MS), aproximadamente 610 pacientes foram tratados através da terapia de reposição enzimática com imiglucerase em 2010.

1.7.1.2. Diagnóstico

O diagnóstico da doença de Gaucher é feito através da demonstração da redução da atividade da enzima β -glicocerebrosidase em células nucleadas⁽³³⁾. A dosagem da enzima nos leucócitos do sangue ou em fibroblastos encontra-se 10 a 30% abaixo do normal nos pacientes com DG tipo I⁽⁴⁶⁾. As típicas células de Gaucher são encontradas na medula óssea, tecido esplênico ou no tecido hepático. Entretanto, células muito similares têm sido descritas em muitas outras doenças, como leucemia mielóide crônica, leucemia mieloblástica, linfoma de Hodgkin dentre outras⁽³⁸⁾.

Outro método que pode ser utilizado como auxiliar no diagnóstico é a quantificação da quitotriosidase. A quitotriosidase é uma enzima plasmática que geralmente encontra-se com atividade elevada em pacientes com doenças lisossômicas⁽⁴⁷⁾.

Exames de sangue mais seletivos, de acordo com a idade e quadro clínico de cada paciente, como tempo de tromboplastina, transaminase glutamina oxalacética (TGO), transaminase glutâmica pirúvica (TGP), ferro sérico, ferritina e vitamina B₁₂⁽⁴⁸⁾ podem ser úteis a fim de descartar etiologias coexistentes⁽²⁷⁾.

1.7.1.3. Classificação clínica

É uma doença multissistêmica, associada com grande variação em suas manifestações clínicas, na sua gravidade e evolução⁽⁴⁹⁾. Manifesta-se através de anemia, hepatoesplenomegalia e lesões ósseas. Acometimento pulmonar e envolvimento do sistema nervoso central (SNC) são menos freqüentes⁽⁵⁰⁾. Pode ser classificada em três tipos, baseado na presença e gravidade do envolvimento neurológico.

O tipo I, ou não-neuronopático, afeta crianças e adultos, a idade de início dos sinais e sintomas é muito variável. A apresentação clínica típica é hepatomegalia, esplenomegalia levando a hiperesplenismo com progressiva anemia, trombocitopenia e leucopenia. O

quadro é ainda associado à fadiga, cansaço, plenitude gástrica pós-prandial e retardo de crescimento em crianças. O acúmulo de glicocerebrosídeo na medula óssea leva à osteopenia, lesões líticas, fraturas patológicas, dor óssea crônica, crises ósseas, infarto e osteonecrose. A progressão do quadro é, em geral, lenta ou variável, e a sobrevida pode ser normal, na dependência da gravidade das complicações^(33, 51, 52). O tipo I é o mais freqüente, correspondendo a 95 % dos casos de DG, tendo uma incidência de 1:10.000 a 1:20.000⁽⁵³⁾.

O tipo II, ou doença neuronopática aguda, é o mais raro. A incidência descrita é menor que 1:100.000. Afeta lactentes com 4-5 meses de idade, compromete cérebro, baço, fígado e pulmão. O quadro neurológico é grave, com múltiplas convulsões, hipertonia, apnéia e progressivo retardo mental. A evolução é rápida, com morte nos primeiros dois anos de vida, em geral pelo envolvimento pulmonar^(45, 51).

O tipo III, ou doença neuronopática subaguda, afeta crianças e adolescentes e combina aspectos das duas formas anteriores, leve disfunção neurológica lentamente progressiva. A incidência descrita é menor que 1:100.000. A sobrevida se dá até a segunda ou terceira década de vida^(45, 51, 54).

1.7.1.4. Manifestações clínicas

A doença de Gaucher caracteriza-se pela heterogeneidade clínica. Alguns pacientes com DG apresentam poucos sintomas; outros têm uma clínica mais intensa.

Envolvimento visceral: o fígado e o baço são os órgãos com maior conteúdo do sistema reticuloendotelial, correspondendo a 10% de todo o tecido hepatoesplênico⁽⁴⁸⁾. Esplenomegalia é o sinal mais comum,⁽⁵⁵⁾ e é definida, em alguns estudos, como a massa esplênica superior a 0,2% do peso corporal total em quilogramas,⁽⁵⁶⁾. A hepatomegalia é definida, em alguns estudos, como volume do fígado superior a 2,5% do peso corporal. É

um evento comum em paciente com doença de Gaucher ⁽⁵⁹⁾ e pode ser assintomática ou estar associada à distensão abdominal, desconforto e dor, e/ou anemia e trombocitopenia⁽⁶⁰⁾. Fibrose hepática ocorre freqüentemente, mas falência hepática, cirrose ou hipertensão porta não são comuns⁽⁶¹⁾.

Alterações hematológicas: o acúmulo de células de Gaucher na medula óssea, juntamente com seqüestro esplênico provocam deformidades na estrutura óssea e complicações vasculares intraesponjosas graves⁽⁴⁸⁾. Entre essas anomalias estão anemia, trombocitopenia, neutropenia, pancitopenia, coagulopatia e tendência a sangramento e hematoma⁽⁵⁶⁾.

Alterações esqueléticas: o mecanismo no qual a infiltração da medula óssea leva à doença óssea ainda é desconhecido ⁽⁶⁰⁾, mas um mecanismo hipotético é que as células de Gaucher interferem na função normal dos osteoblastos pela liberação de citocinas e outras interleucinas, causando diminuição na sua capacidade de sintetizar osso novo ⁽⁶¹⁾. As manifestações esqueléticas podem estar associadas a alto grau de morbidade e impacto nas atividades diárias ^(51,62). As anormalidades focais mais freqüentes encontradas são: “deformidade em frasco de Erlenmeyer”, osteopenia, osteonecrose e osteoesclerose^(63,64,65,67). Mais da metade dos pacientes com baço intacto e 80% dos esplenectomizados já experimentaram uma dor óssea e apresentam evidências de doença óssea grave⁽⁵¹⁾. Outro achado comum, que afeta aproximadamente metade das crianças com doença de Gaucher, é o atraso de crescimento ^(7,65,68) e cerca de 25% das crianças têm baixa estatura ⁽⁷⁾.

Outras manifestações: os pulmões representam um dos locais de acúmulo de macrófagos patológicos na doença de Gaucher. Entretanto apenas 1 a 2% dos pacientes tipo I apresentam manifestações pulmonares na forma de doença pulmonar intersticial ou vasculopatia ⁽⁶⁹⁾. As manifestações dermatológicas podem ser secundárias às hematológicas, e envolvimento renal e cardíaco são menos comuns⁽²⁷⁾.

1.7.1.5. Tratamento

Antes da introdução da TRE, no início dos anos 90, havia somente tratamento paliativo para a morbidade associada à DG, além do aconselhamento genético⁽³⁷⁾. Esplenectomia era realizada para aliviar sintomas de compressão abdominal, citopenias e retardo do crescimento.

O tratamento cirúrgico da esplenomegalia é controverso, pois é possível que a remoção deste órgão, que serve de armazenamento para a deposição progressivo de macrófagos ingurgitados de glicolipídios, acelere este depósito em outros órgãos como o esqueleto (no tipo I) e SNC (no tipo 3),^(38, 57, 58) além dos riscos inerentes ao procedimento.

Posteriormente, surgiu a possibilidade de transplante de medula óssea. Com a disponibilidade da TRE, criou-se a perspectiva de melhor qualidade de vida para os pacientes, com a reversão de muitos sintomas⁽⁶²⁾.

A terapia de reposição enzimática (TRE) para a doença de Gaucher foi aprovada em 1991 pela *Food and Drug Administration (FDA)*. A glicosilceramidase exógena, inicialmente extraída de placenta humana (alglucerase) foi substituída em 1994 pela forma recombinante (imiglucerase)⁽¹⁰⁾. Na última década, a TRE tornou-se o tratamento padrão para doença de Gaucher do tipo I. No tipo III, a TRE tem bons efeitos sobre as manifestações hematológicas, viscerais e esqueléticas, mas os resultados são inconsistentes em relação às manifestações neurológicas⁽²⁷⁾. Em 2003, foi aprovada pelo FDA a terapia de redução de substrato com miglustate para o tratamento, via oral, da DG tipo I. O miglustate inibe reversivelmente a síntese de glicosilceramida e reduz o acúmulo do substrato intracelular. Tem sido indicado como opção terapêutica para pacientes entre de 18 e 70 anos com manifestações leves a moderadas e sem risco de novas complicações ósseas e que tenham restrições ao uso da TRE⁽⁸⁴⁾. No Brasil o miglustat foi aprovado em 2009, pela

ANVISA, para DG tipo I, com doença leve a moderada; paciente que não toleram a TRE ou quando a TRE for contra indicada. Em Agosto/2010, a ANVISA autorizou a importação, em caráter excepcional, taliglucerase alfa. A decisão foi tomada após a análise da documentação apresentada e a constatação de que um estudo clínico fase III, em conclusão, aponta resultados clinicamente relevantes no controle da DG. Esta autorização foi feita devido ao fabricante do medicamento imiglucerase, estar enfrentando problemas para suprir as necessidades dos pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS).

1.7.2. Doença de Fabry

A doença de Fabry é ligada ao cromossomo X e foi primeiramente descrita em 1989 por Willian Anderson, na Inglaterra, Johannes Fabry, na Alemanha. Ambos os dermatologistas, independentemente, descreveram pacientes com *angiokeratoma corporis diffusum*, lesões de pele de cor vermelho-púrpura, que reconhecemos como característica desta doença⁽⁶³⁾.

1.7.2.1. Dados epidemiológicos

A doença de Fabry (DF) é um EIM dos glicosfingolipídeos (GL), em especial de globotriasilceramida (GB3), resultante da atividade deficiente da enzima alfa-galactosidase A (α -galA). Herdada de forma ligada ao X, acomete principalmente homens e apresenta uma prevalência estimada de 1:40000 recém-nascidos do sexo masculino⁽⁶⁴⁾

A prevalência de mulheres com a mutação de Fabry foi estimada em 1:339,000 no Reino Unido⁽⁶⁵⁾. As heterozigotas eram geralmente descritas como assintomáticas ou como apresentando sintomas intermitentes ou leves da doença^(66, 67).

1.7.2.2. Diagnóstico

A doença de Fabry pode ser diagnosticada pela observação da baixa atividade da α -galA em plasma e/ou leucócitos, ou pela identificação da mutação no gene GAL⁽⁶⁸⁾.

A medida da atividade da α -galA, nem sempre permite a identificação dos heterozigotos^(67, 69), e acredita-se que não há correlação entre a atividade da α -galA (de plasma ou leucócitos), o genótipo e a gravidade da quadro clínico presente nas heterozigotas⁽²⁸⁾. No entanto, alguns autores afirmam que mulheres com DF clássico geralmente têm menor atividade α -galA e níveis aumentados de Gb3 na urina⁽⁷⁰⁾. Em mulheres que apresentam suspeita de DF, devido à sintomatologia ou resultados em uma biópsia de tecido, mas com uma história familiar negativa, a análise do DNA é freqüentemente necessária para o diagnóstico definitivo^(71, 72).

1.7.2.3. Manifestações clínicas

Os primeiros sinais clínicos, usualmente aparecem na infância ou adolescência. As manifestações precoces incluem dor nas extremidades (acroparestesias), aparecimento de lesões cutâneas (angioqueratomas) e hipoidrose. Em alguns casos os sinais e sintomas podem ser mais tardios, aparecendo somente após a segunda ou terceira década de vida⁽⁶⁷⁾.

O sintoma mais debilitante da doença de Fabry é a dor⁽⁶⁷⁾. O padrão típico é a acroparestesia ou sensação de queimação nas palmas das mãos e plantas dos pés⁽⁶⁴⁾.

Os angioqueratomas, característicos da manifestação cutânea da doença de Fabry, geralmente tornam-se evidentes entre as idades de 5 a 10 anos⁽⁷³⁾.

Outros sinais clínicos incluem a hipoidrose ou anidrose causada pelo acúmulo de Gb3 nas glândulas sudoríparas e seus vasos sanguíneos associados⁽⁷⁴⁾. A hipohidrose é, muitas vezes, acompanhada pela redução da produção de lágrimas e saliva⁽⁷⁵⁾.

Deegan et al⁽⁷⁶⁾ mostrou que 70% das heterozigotas podem apresentar sinais e / ou sintomas. A doença em mulheres pode ser tão grave como em pacientes do sexo

masculino^(66, 77, 78). No entanto, o aparecimento em mulheres muitas vezes é tardio⁽⁷⁹⁾. A expectativa de vida é reduzida em cerca de 20 anos nas mulheres heterozigotos⁽⁶⁹⁾.

1.7.2.4. Tratamento

O tratamento para DF é possível atualmente através da terapia de reposição enzimática (TRE). Com o diagnóstico definido, o tratamento com enzima recombinante pode melhorar a qualidade de vida destes pacientes. Em 2003⁽⁷⁹⁾, foi aprovada pelo FDA e pela EMEA a betagalsidase. Esta é uma forma recombinante da enzima humana. Este fármaco já possui registro na ANVISA, é de alto custo e não faz parte da lista de medicamentos excepcionais. A alfafalsidase, produzida a partir de células humanas, é a outra opção para o tratamento da doença de Fabry. Foi aprovada pela EMEA, com base no estudo de Schiffmann et al.⁽⁸⁰⁾, mas não pelo FDA. Em 2009, foi aprovada para comercialização no Brasil, pela ANVISA. Embora a dose recomendada de betagalsidase (1,0 mg/kg) seja cinco vezes superior à dose recomendada de alfafalsidase (0,2 mg/kg), o custo dos tratamentos é semelhante⁽⁸¹⁾. Estudos têm mostrado que a infusão de alfafalsidase recombinante em acometidos reduz o acúmulo de GB3 no endotélio dos rins, coração e pele. O tratamento é bem tolerado pelos pacientes, com poucas reações adversas⁽⁸²⁾.

1.8. Mucopolissacaridoses

As mucopolissacaridoses (MPS) constituem um grupo de doenças genericamente referidas como “de acúmulo”, caracterizadas por deficiências enzimáticas que resultam em bloqueio na degradação dos mucopolissacárides, os quais são depositados nos lisossomos teciduais. Em consequência, há excreção urinária aumentada destas substâncias

parcialmente degradadas e fenótipos anormais. A criança é normal ao nascimento, mas, paralelamente ao acúmulo de mucopolissacarídes, surgem deformidades progressivas⁽⁸³⁾

As MPS são doenças raras, apresentando incidência diversa entre países, a qual pode variar de 1,9 a 4,5:100,000 em recém-nascidos vivos^(26, 84). A classificação das MPS podem ser encontradas na Tabela 4⁽⁸⁵⁾.

Tabela 4: Classificação das Mucopolissacaridoses (Neufeld e Muenzer, 2001)

Tipo de MPS	Enzima com atividade deficiente		Glicosaminoglicano(s) não-degradado(s)	Epônimo
I	α -L-iduronidase		DS, HS	Hurler Hurler-Scheie Scheie
II	iduronato-2-sulfatase		DS, HS	Hunter
IIIA	Sulfamidase (heparan N-sulfatase)		HS	Sanfilippo A
IIIB	α -N-acetilglicosaminidase		HS	Sanfilippo B
IIIC	acetil-Coa: α -glicosaminida acetiltransferase		HS	Sanfilippo C
IIID	N-acetilglicosamina sulfatase	6-	HS	Sanfilippo D
IVA	N-acetil-galactosamina sulfatase (galactose-6-sulfatase)	6-	QS, CS6	Morquio A
IVB	β -galactosidase		QS	Morquio B
VI	N-acetilgalactosamina sulfatase (arilsulfatase B)	4-	DS, CS4	Maroteaux-Lamy
VII	β -glicuronidase		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.*

A Rede MPS Brasil, uma iniciativa para promoção do diagnóstico das MPS em nosso país coordenada pelo SGM/HCPA tem um total de 796 pacientes brasileiros com MPS cadastrados desde 2004 até junho de 2009, sendo 177 com MPS I, 217 com MPS II, 110 com MPS III (MPS IIIA: 26; MPS IIIB: 55; MP IIIC: 29; MPS IIID: 0), 100 com MPS IV (MPS IV-A: 91 e MPSIV-B: 09); 182 com MPS VI; e 10 com MPS VII⁽⁸⁶⁾.

As MPS são caracterizadas fenotipicamente pela presença de: face grosseira, contraturas articulares, hepatoesplenomegalia, disostose múltipla, surdez, opacificação córnea, diarreia, cardiopatia, doença pulmonar obstrutiva crônica, apnéia do sono e retardo mental⁽⁸⁷⁾.

MPS I é causada pela deficiência da enzima lisossômica a-L-iduronidase⁽⁸⁸⁾. A herança da doença é autossômica recessiva e afeta igualmente pessoas do sexo masculino e do sexo feminino⁽⁸⁹⁾. É encontrada em todas as populações, numa frequência aproximada de 1:100.000 a 1:280.000⁽²⁶⁾, com proporções grosseiramente iguais nas formas neuronopática e não-neuronopática. Está associada a três formas clássicas 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 (sistema nervoso central, ossos, articulações, vias aéreas superiores e inferiores, coração e córnea, principalmente)⁽⁸⁷⁾

A Síndrome de Hurler, forma grave, os pacientes costumam ser diagnosticados até os dois anos de idade, apresentar atraso de desenvolvimento aparente entre os 14 e 24 meses e estatura máxima de 110 cm; a história clínica é dominada por problemas respiratórios e o óbito ocorre geralmente durante a primeira década de vida, por insuficiência cardíaca ou respiratória.

A Síndrome de Hurler-Scheie, forma intermediária, os pacientes costumam apresentar evidência clínica da doença entre os três e 8 anos de idade, sendo que a baixa

estatura final é importante; a maioria dos pacientes apresenta inteligência normal, e a sobrevivência até a idade adulta é comum.

A Síndrome de Scheie, forma atenuada, a sintomatologia dos pacientes costuma iniciar entre os 5 e 15 anos de idade, sendo que o curso clínico é dominado por problemas ortopédicos; a altura final é normal ou quase normal, assim como o tempo de vida, o qual pode se mostrar reduzido pela doença cardíaca^(87, 90).

O diagnóstico é confirmado por um nível baixo ou indetectável de a-L-iduronidase nos leucócitos ou nos fibroblastos da pele, e por uma concentração alta de fragmentos de Glicosaminoglicanos (GAG) na urina⁽⁹¹⁾.

Não existe tratamento curativo para a MPS I. As opções terapêuticas disponíveis incluem intervenções realizadas no nível do fenótipo clínico (tais como cirurgias para correção de hérnias) ou no nível da proteína mutante (transplante de células hematopoiéticas e TRE com laronidase). A TRE para MPS I está indicada para pacientes de qualquer idade, que tenham o diagnóstico confirmado, que sejam sintomáticos, e que apresentem pelo menos uma manifestação clínica que responda ao tratamento com TER⁽¹¹¹⁾.

A laronidase é um medicamento de alto custo. Foi aprovado em 2003, pelo FDA para o tratamento das formas graves, intermediárias e atenuadas, com sintomas graves ou moderados da MPS I. Em junho do mesmo ano, foi aprovado também pela EMEA. Em 2005, recebeu registro na ANVISA, mas que não se encontra incluído na lista de medicamentos excepcionais do MS⁽⁹⁰⁾.

Estudos sobre a história natural das MPS II são raros e, quando existentes, retrospectivos⁽⁹²⁾; os pacientes costumam ser normais ao nascimento, e um curso progressivo é a regra, embora as etapas dessa progressão não estejam bem delineadas na literatura^(87, 93). MPS II é causada pela deficiência da enzima lisossômica iduronato-2-

sulfatase e herança ligada ao X. A incidência tem situado entre 1:100,000 e 1:320,000 em recém nascidos vivos ^(93, 94). No Brasil, não temos dados epidemiológicos a respeito da incidência da MPS II, mas de acordo com os resultados da Rede MPS Brasil ela é a MPS mais freqüentemente diagnosticada (REDE MPS)⁽⁹⁵⁾.

As manifestações clínicas mais freqüentemente encontradas são face grosseira, alterações esqueléticas, baixa estatura, contraturas articulares, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, infecções recorrentes de vias aéreas superiores e inferiores, surdez e cardiopatia. Opacificação de córnea e giba tóraco-lombar não são freqüentes. Lesões papulares no dorso, braços e nádegas são típicas da MPS II, ocorrendo muito raramente em outras MPS^(96, 97). As manifestações esqueléticas são conjuntamente chamadas de disostose múltipla e incluem macrocefalia, sela túrsica em J, redução do diâmetro ântero-posterior das vértebras, coxa valga, irregularidade da diáfise dos ossos longos e displasia da epífise dos ossos tubulares curtos. A MPS II está associada a uma grande heterogeneidade clínica e costuma ser classificada de acordo com a presença de atraso de desenvolvimento e/ou retardo mental, em formas neuronopática ou não-neuronopática⁽⁹³⁾.

A TRE para pacientes com MPS II está usualmente indicada para todos os pacientes sintomáticos com diagnóstico confirmado. A idursulfase foi aprovada, em 2006, pelo FDA. Embora Wraith et al.⁽¹³⁾ sugiram que mesmo pacientes com importante envolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC) devem receber TRE por 12 a 18 meses, cuja manutenção deveria ser avaliada após esse período, os benefícios globais do tratamento são questionáveis em pacientes que apresentam grave comprometimento das funções cognitivas, já que a enzima administrada por via intravenosa não atravessa a barreira hematoencefálica.

A MPS III ou Síndrome Sanfilippo afeta principalmente o Sistema Nervoso Central (SNC). Existem 4 subtipos determinados pelas diferentes deficiências enzimáticas, mas as

manifestações clínicas são as mesmas.: MPS IIIA, MPS IIIB, MPS IIIC, MPS IIID. Estes estão associados a deficiência de quatro enzimas, respectivamente: Sulfamidase, α -N-acetilglicosaminidase, acetil-Coa: α -glicosaminida acetiltransferase e N-acetilglicosamina 6-sulfatase. A falta destas enzimas provocam o acúmulo de heparan sulfato generalizado nos tecidos do corpo, o aumento de sua eliminação na urina e o depósito de açúcares com gordura nas células do cérebro⁽⁸⁷⁾. A aparência e o desenvolvimento são normais nos primeiros anos de vida, iniciando com alterações do comportamento entre os 2 e 6 anos de vida ou mais precocemente, e evoluindo com a perda progressiva da capacidade mental. O crescimento pode ser acelerado nos primeiros anos de vida e, após os 3 anos, pode ser mais lento⁽⁹⁸⁾. A degeneração neurológica é sua principal complicação, pois leva a apnéia do sono, não por obstrução de vias aéreas superiores, mas sim por alterações do centro respiratório no cérebro. Na evolução podem apresentar convulsões e dificuldades na alimentação (disfagia)^(87, 99). Por ser um dos tipos mais raros das MPS apresenta incidência diversa entre países, a qual pode variar para MPS IIIA: 1/86.000 a 1/160.300^(14, 26, 100); MPS IIIB: 1/135.000 a 1/238.000^(14, 26, 100), MPS IIIC: 1/476.000 a 1/1.407.000^(14, 26, 100), MPS IIID: 1/1.056.000^(14, 26, 100).

A Síndrome de Morquio (MPS IV) é causada pela degradação deficiente de queratan sulfato. A deficiência de duas enzimas resulta num fenótipo com amplo espectro de manifestações clínicas: deficiência de N-acetilgalactosamina-6 sulfatase resultando na MPS IVA; e de β -galactosidase em MPS IVB⁽⁸⁷⁾. Ambas apresentam excreção de queratan sulfato na urina.

A MPS IVB foi inicialmente considerada como uma forma leve da Síndrome de Morquio porque nos primeiros pacientes descritos a progressão das displasias ósseas e a deficiência de crescimento eram menos proeminentes. No entanto, registros posteriores

descrevem pacientes com MPS IVB cuja condição clínica era tão severa quanto a MPS IVA⁽⁸⁷⁾.

O acúmulo de queratan sulfato e condroitin sulfato devido à deficiência da enzima lisossomal podem causar as seguintes manifestações clínicas: displasia esquelética e doença sistêmica, baixa estatura e anormalidades articulares, que limitam a mobilidade e a resistência física. A malformação do tórax afeta a função respiratória; a hipoplasia odontoide e a flacidez dos ligamentos provocam instabilidade na coluna cervical e potencial compressão da medula espinhal. Outros sintomas possíveis são: perda auditiva, opacidade da córnea e valvulopatia. Os sintomas iniciais geralmente tornam-se evidentes nos primeiros cinco anos de vida⁽⁸⁷⁾.

Os dados epidemiológicos precisos são escassos para MPS IV. A incidência varia, está estimada entre 1:40.000 e 1:50.000 nascidos vivos⁽¹⁰¹⁾; 1/216.000 British Columbia segundo Lowry et al. (1990)⁽¹⁰²⁾; e 1/76.000 na Irlanda do Norte segundo Nelson et al. (1997)^(87, 103).

O diagnóstico é sugerido pelas observações clínicas e radiográficas que revelam a displasia esquelética, que é diferente da disostose múltipla comum a outras MPS. Excreção urinária de queratan sulfato é um indicativo que deve ser confirmado com o ensaio enzimático em sangue periférico ou em fibroblastos⁽¹⁰¹⁾.

A TRE se encontra em fase preliminar de desenvolvimento e a Terapia Gênica ainda está muito no início das pesquisas. O grande desafio, para ambas, é direcionar a enzima para atuar no sistema ósseo e viabilizar a correção do efeito nesse tecido que não tem muita plasticidade e atividade de regeneração⁽¹⁰⁴⁾.

A MPS tipo VI, ou Síndrome de Maroteaux-Lamy (MPS VI), foi descrita pela primeira vez, em 1693, por Maroteaux e colaboradores, como uma síndrome semelhante à Síndrome de Hurler (MPS I), mas com inteligência preservada e excreção urinária de

dermatan sulfato (DS) não acompanhada de heparan sulfato (HS)⁽⁸⁷⁾. A doença é causada pela deficiência da enzima N-acetilgalactosamina-4-sulfatase, ou arilsulfatase B (ARSB)⁽⁸⁷⁾.

Foi considerada uma das MPS mais raras por Poorthuis et al (1999) e por Meikle et al (1999). Nelson (1997), na Irlanda do Norte, com dados de 25 anos (mais de 800.000 nascimentos), não encontrou casos diagnosticados de MPS VI, assim como Applegart et al (2000), no Canadá, com dados de 24 anos (mais de 1.000.000 de nascimentos). Na Austrália foi relatada uma incidência para MPS VI de 0,4:100.000 nascimentos⁽²⁶⁾. A MPS VI parece ser um dos tipos mais raros de MPS descritos na literatura internacional, mas no Brasil, é um dos tipos mais frequentemente diagnosticados⁽¹¹²⁾.

A maioria dos pacientes tem diagnóstico firmado em torno dos dois anos de idade, quando, nas formas mais graves, já aparecem diversas alterações clínicas⁽¹⁰⁵⁾. Realizado através de triagem da urina para orientar a escolha do ensaio enzimático a ser realizado^(29, 106). O padrão ouro para o diagnóstico das MPS é a medida da atividade da enzima que se supõe deficiente, associada com achados clínicos⁽¹⁰⁷⁾.

De acordo com a idade de diagnóstico, a idade do início dos sintomas e sua progressão são diferenciadas três formas clínicas da MPS VI: infantil ou grave, juvenil ou intermediária e forma adulta ou mais branda⁽⁸⁷⁾. O crescimento e desenvolvimento físico podem ser normais nos primeiros anos de vida, estagnando-se ao redor dos seis ou oito anos^(87, 108). As manifestações oculares incluem: opacificação corneana, glaucoma e papiledema com atrofia óptica em estágios mais avançados^(109, 110).

Em maio de 2005, galsulfase, uma forma recombinante da N-acetilgalactosamina 4-sulfatase, foi aprovada pelo FDA para TRE destes pacientes. Somente em fevereiro de 2009 foi aprovada no Brasil, pela ANVISA.

2. JUSTIFICATIVA

Esta pesquisa foi desenvolvida no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SGM-HCPA). O SGM-HCPA tem longa tradição na área das DL e possui uma equipe de profissionais da saúde que prestam atendimento multidisciplinar a estes pacientes. Ao acompanharmos pacientes com DG, DF e MPS, durante suas consultas mensais foi verificado a escassez de estudos sobre qualidade de vida, e a ausência de informações publicadas sobre a QV de pacientes brasileiros relacionada as manifestações clínicas e ao tratamento com TRE.

A escolha do instrumento de trabalho, questionário SF-36, está relacionada ao fato do mesmo já ter sido utilizado em pesquisas semelhantes (todas fora do Brasil); ao fato de não existir um questionário específico para DL; e ao fato do SF-36 já ter versão brasileira validada.

A avaliação da qualidade de vida nesses pacientes traz informações importantes, sendo um tema cada vez mais estudado e englobando não somente a percepção que o indivíduo tem da sua saúde física, mas também aspectos sociais e emocionais de sua vida, variando conforme sua percepção pessoal.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

Avaliar a qualidade de vida de uma amostra de pacientes brasileiros com DG, DF e MPS, por meio da aplicação do questionário de SF-36.

3.2. Objetivos secundários

- 1) Avaliar o efeito da TRE na QV de pacientes brasileiros com DG, DF e MPS
- 2) Verificar a existência de diferenças na QV de pacientes com DG, DF e MPS.

4. REFERÊNCIAS

1. Panzini, r.g.; Bandeira, D.R. - Quality of life and spiritual-religious coping relations. *Qual Life Res* 14(9):2106-2107, 2005b.
2. The WHOQOL Group (1994). Development of the WHOQOL: Rationale and Current Status. *International Journal of Mental Health*, 23 (3), 24-56
3. Fleck MP, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, et al. [Application of the Portuguese version of the instrument for the assessment of quality of life of the World Health Organization (WHOQOL-100)]. *Rev Saude Publica*. 1999 Apr;33(2):198-205.
4. Hunt SM. The problem of quality of life. *Qual Life Res*. 1997 Apr;6(3):205-12.
5. Carvalho VO, Guimaraes GV, Carrara D, Bacal F, Bocchi EA. Validation of the Portuguese version of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Arq Bras Cardiol*. 2009 Jul;93(1):39-44.
6. Seidl EM, Zannon CM. [Quality of life and health: conceptual and methodological issues]. *Cad Saude Publica*. 2004 Mar-Apr;20(2):580-8.
7. Ciconelli RM FrrM, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol* 1997;39(143):50.
8. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care*. 1993 Mar;31(3):247-63.
9. Hsiung PC, Fang CT, Chang YY, Chen MY, Wang JD. Comparison of WHOQOL-bREF and SF-36 in patients with HIV infection. *Qual Life Res*. 2005 Feb;14(1):141-50.
10. Ferreira PL. [Development of the Portuguese version of MOS SF-36. Part I. Cultural and linguistic adaptation]. *Acta Med Port*. 2000 Jan-Apr;13(1-2):55-66.
11. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992 Jun;30(6):473-83.
12. Meikle PJ, Ranieri E, Ravenscroft EM, Hua CT, Brooks DA, Hopwood JJ. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1999;30 Suppl 2:104-10.
13. Wraith JE. Lysosomal disorders. *Semin Neonatol*. 2002 Feb;7(1):75-83.
14. 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*. 1999 Jul-Aug;105(1-2):151-6.
15. Gieselmann V. Lysosomal storage diseases. *Biochim Biophys Acta*. 1995 Apr 24;1270(2-3):103-36.
16. Raas-Rothschild A, Pankova-Kholmyansky I, Kacher Y, Futerman AH. Glycosphingolipidoses: beyond the enzymatic defect. *Glycoconj J*. 2004;21(6):295-304.
17. Bowling A. The concept of quality of life in relation to health. *Med Secoli*. 1995;7(3):633-45.
18. Fitzpatrick R, Fletcher A, Gore S, Jones D, Spiegelhalter D, Cox D. Quality of life measures in health care. I: Applications and issues in assessment. *BMJ*. 1992 Oct 31;305(6861):1074-7.

19. Angermeyer MC, Holzinger A, Kilian R, Matschinger H. Quality of life--as defined by schizophrenic patients and psychiatrists. *Int J Soc Psychiatry*. 2001 Summer;47(2):34-42.
20. Group TW. Development of the WHOQOL: Rationale and current status. *International Journal of Mental Health*, 23(3), 24-56. 1994.
21. Fleck MPC. A avaliação da qualidade de vida: guia para profissionais da saúde. . *Artmed*; 2008. p. 228.
22. WHOQOL T. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Social Science & Medicine*, 41(10), 1403-1409.1995.
23. Meeberg GA. Quality of life: a concept analysis. *J Adv Nurs*. 1993 Jan;18(1):32-8.
24. Lima MG, Barros MB, Cesar CL, Goldbaum M, Carandina L, Ciconelli RM. Health related quality of life among the elderly: a population-based study using SF-36 survey. *Cad Saude Publica*. 2009 Oct;25(10):2159-67.
25. Aaronson NK, Acquadro C, Alonso J, Apolone G, Bucquet D, Bullinger M, et al. International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Qual Life Res*. 1992 Oct;1(5):349-51.
26. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999 Jan 20;281(3):249-54.
27. krug. B. C. Schwartz I.V. Oliveira F.L. Alegria T. Campos Martins N.L. Todeschini L.A. Picon P.D. The Management of Gaucher Disease in Developing Countries: A Successful Experience in Southern Brazil. *Public Health Genomics*. 2009;1:27-33.
28. PLATT. FM, WALKLEY SU: *Lysosomal Disorders of the Brain Great Britain*: Oxford University Press. 2004.
29. Wraith JE. The clinical presentation of lysosomal storage disorders. *Acta Neurol Taiwan*. 2004 Sep;13(3):101-6.
30. Vellodi A. Lysosomal storage disorders. *Br J Haematol*. 2005 Feb;128(4):413-31.
31. 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):650-4.
32. Beutler E. Commentary: the natural history of Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 1998 Mar;24(1):82.
33. Charrow J, Esplin JA, Gribble TJ, Kaplan P, Kolodny EH, Pastores GM, et al. Gaucher disease: recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. *Arch Intern Med*. 1998 Sep 14;158(16):1754-60.
34. Sorge J, West C, Westwood B, Beutler E. Molecular cloning and nucleotide sequence of human glucocerebrosidase cDNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985 Nov;82(21):7289-93.
35. Parkin JL, Brunning RD. Pathology of the Gaucher cell. *Prog Clin Biol Res*. 1982;95:151-75.
36. Beutler E, Kuhl W, Trinidad F, Teplitz R, Nadler H. Beta-glucosidase activity in fibroblasts from homozygotes and heterozygotes for Gaucher's disease. *Am J Hum Genet*. 1971 Jan;23(1):62-6.

37. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency--macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med*. 1991 May 23;324(21):1464-70.
38. Beutler E. Grabowski GA, *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7 Ed New York: McGraw-Hill. 1995.
39. Beutler E. Enzyme replacement therapy for Gaucher's disease. *Baillieres Clin Haematol*. 1997 Dec;10(4):751-63.
40. Cox TM. Gaucher disease: understanding the molecular pathogenesis of sphingolipidoses. *J Inherit Metab Dis*. 2001;24 Suppl 2:106-21; discussion 87-8.
41. Allen MJ, Myer BJ, Khokher AM, Rushton N, Cox TM. Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: increased release of interleukin-6 and interleukin-10. *QJM*. 1997 Jan;90(1):19-25.
42. Michelakakis H, Spanou C, Kondyli A, Dimitriou E, Van Weely S, Hollak CE, et al. Plasma tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels in Gaucher disease. *Biochim Biophys Acta*. 1996 Dec 16;1317(3):219-22.
43. Giraldo P, Perez-Calvo JJ. [Gaucher's disease and other lysosomal diseases]. *Med Clin (Barc)*. 2001 Nov 24;117(17):660-1.
44. Sobreira E, Pires RF, Cizmarik M, Grabowski GA. Phenotypic and genotypic heterogeneity in Gaucher disease type 1: a comparison between Brazil and the rest of the world. *Mol Genet Metab*. 2007 Jan;90(1):81-6.
45. Grabowski GA, Saal HM, Wenstrup RJ, Barton NW. Gaucher disease: a prototype for molecular medicine. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1996 May;23(1):25-55.
46. de Fost M, Aerts JM, Hollak CE. Gaucher disease: from fundamental research to effective therapeutic interventions. *Neth J Med*. 2003 Jan;61(1):3-8.
47. Rodrigues MR, Sa Miranda MC, Amaral O. Allelic frequency determination of the 24-bp chitotriosidase duplication in the Portuguese population by real-time PCR. *Blood Cells Mol Dis*. 2004 Nov-Dec;33(3):362-4.
48. Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, Andria G, Charrow J, Clarke JT, et al. Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol*. 2004 Oct;41(4 Suppl 5):15-22.
49. Sidransky E, Sherer DM, Ginns EI. Gaucher disease in the neonate: a distinct Gaucher phenotype is analogous to a mouse model created by targeted disruption of the glucocerebrosidase gene. *Pediatr Res*. 1992 Oct;32(4):494-8.
50. Barranger JA, Rice E, Sakallah SA, Sansieri C, Mifflin TE, Cooper DL. Enzymatic and molecular diagnosis of Gaucher disease. *Clin Lab Med*. 1995 Dec;15(4):899-913.
51. Barranger JA, O'Rourke E. Lessons learned from the development of enzyme therapy for Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis*. 2001;24 Suppl 2:89-96; discussion 87-8.
52. Bohm P, Kunz W, Horny HP, Einsele H. Adult Gaucher disease in association with primary malignant bone tumors. *Cancer*. 2001 Feb 1;91(3):457-62.
53. Altarescu G, Schiffmann R, Parker CC, Moore DF, Kreps C, Brady RO, et al. Comparative efficacy of dose regimens in enzyme replacement therapy of type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2000 Aug;26(4):285-90.
54. Sidransky E. Gaucher disease: complexity in a "simple" disorder. *Mol Genet Metab*. 2004 Sep-Oct;83(1-2):6-15.

55. Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006 Jun;160(6):603-8.
56. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralt M, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol.* 2004 Oct;41(4 Suppl 5):4-14.
57. Kyllerman M, Conradi N, Mansson JE, Percy AK, Svennerholm L. Rapidly progressive type III Gaucher disease: deterioration following partial splenectomy. *Acta Paediatr Scand.* 1990 Apr;79(4):448-53.
58. Rose JS, Grabowski GA, Barnett SH, Desnick RJ. Accelerated skeletal deterioration after splenectomy in Gaucher type 1 disease. *AJR Am J Roentgenol.* 1982 Dec;139(6):1202-4.
59. Mankin HJ, Trahan CA, Barnett NA, Laughead J, Bove CM, Pastores GM. A questionnaire study for 128 patients with Gaucher disease. *Clin Genet.* 2006 Mar;69(3):209-17.
60. Baldellou A, Andria G, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, Grabowski GA, et al. Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr.* 2004 Feb;163(2):67-75.
61. Lachmann RH, Wight DG, Lomas DJ, Fisher NC, Schofield JP, Elias E, et al. Massive hepatic fibrosis in Gaucher's disease: clinico-pathological and radiological features. *QJM.* 2000 Apr;93(4):237-44.
62. Mistry PK, Abrahamov A. A practical approach to diagnosis and management of Gaucher's disease. *Baillieres Clin Haematol.* 1997 Dec;10(4):817-38.
63. Fabry H. An historical overview of Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24 Suppl 2:3-7.
64. Masson C, Cisse I, Simon V, Insalaco P, Audran M. Fabry disease: a review. *Joint Bone Spine.* 2004 Sep;71(5):381-3.
65. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet.* 2001 Nov;38(11):769-75.
66. Gibas AL, Klatt R, Johnson J, Clarke JT, Katz J. Disease rarity, carrier status, and gender: a triple disadvantage for women with Fabry disease. *J Genet Couns.* 2008 Dec;17(6):528-37.
67. Desnick RJ, Wasserstein MP, Banikazemi M. Fabry disease (alpha-galactosidase A deficiency): renal involvement and enzyme replacement therapy. *Contrib Nephrol.* 2001(136):174-92.
68. Linthorst GE, Vedder AC, Aerts JM, Hollak CE. Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. *Clin Chim Acta.* 2005 Mar;353(1-2):201-3.
69. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* 2004 Mar;34(3):236-42.
70. Kitagawa T, Suzuki K, Ishige N, Ohashi T, Kobayashi M, Eto Y, et al. Non-invasive high-risk screening for Fabry disease hemizygotes and heterozygotes. *Pediatr Nephrol.* 2008 Sep;23(9):1461-71.

71. Whybra C, Kampmann C, Willers I, Davies J, Winchester B, Kriegsmann J, et al. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inher Metab Dis*. 2001 Dec;24(7):715-24.
72. Linthorst GE, Poorthuis BJ, Hollak CE. Enzyme activity for determination of presence of Fabry disease in women results in 40% false-negative results. *J Am Coll Cardiol*. 2008 May 27;51(21):2082; author reply -3.
73. Mohrenschlager M, Henkel V, Ring J. Fabry disease: more than angiokeratomas. *Arch Dermatol*. 2004 Dec;140(12):1526-8.
74. Lao LM, Kumakiri M, Mima H, Kuwahara H, Ishida H, Ishiguro K, et al. The ultrastructural characteristics of eccrine sweat glands in a Fabry disease patient with hypohidrosis. *J Dermatol Sci*. 1998 Nov;18(2):109-17.
75. Cable WJ, Kolodny EH, Adams RD. Fabry disease: impaired autonomic function. *Neurology*. 1982 May;32(5):498-502.
76. Deegan PB, Baehner AF, Barba Romero MA, Hughes DA, Kampmann C, Beck M. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet*. 2006 Apr;43(4):347-52.
77. Baehner F, Kampmann C, Whybra C, Miebach E, Wiethoff CM, Beck M. Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: results of a phase IIIB study. *J Inher Metab Dis*. 2003;26(7):617-27.
78. Migeon BR. Why females are mosaics, X-chromosome inactivation, and sex differences in disease. *Gend Med*. 2007 Jun;4(2):97-105.
79. Schaefer RM, Tylki-Szymanska A, Hilz MJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review of available evidence. *Drugs*. 2009 Nov 12;69(16):2179-205.
80. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001 Jun 6;285(21):2743-9.
81. Connock M, Burls A, Frew E, Fry-Smith A, Juarez-Garcia A, McCabe C, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2006 Jul;10(24):iii-iv, ix-136.
82. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab*. 2008 Feb;93(2):112-28.
83. Murahovschi. Principais manifestações dos erros inatos do metabolismo. . In: *Pediatria, diagnóstico e tratamento*,. 1995;5.ed., São Paulo: Sarvier, 1995p.113-9..
84. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics*. 2000 Jan;105(1):e10.
85. Arlt G, Brooks DA, Isbrandt D, Hopwood JJ, Bielicki J, Bradford TM, et al. Juvenile form of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). A C-terminal extension causes instability but increases catalytic efficiency of arylsulfatase B. *J Biol Chem*. 1994 Apr 1;269(13):9638-43.
86. Pinto LL, Schwartz IV, Puga AC, Vieira TA, Munoz MV, Giugliani R. Prospective study of 11 Brazilian patients with mucopolysaccharidosis II. *J Pediatr (Rio J)*. 2006 Jul-Aug;82(4):273-8.

87. Neufeld. EF, Muenzer J. The metabolic and molecular basis of inherited disease. The mucopolisaccharidosis In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly S, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Volgelstein B, eds. 2001;8a ed(New York: McGraw-Hill.):p.3421-52..
88. Freeman C, Hopwood JJ. Human alpha-L-iduronidase. Catalytic properties and an integrated role in the lysosomal degradation of heparan sulphate. *Biochem J.* 1992 Mar 15;282 (Pt 3):899-908.
89. Micheletti C MAIIMAMmdoSPp. Mucopolissacaridoses: manual de orientações. Introdução In: Martins AM. 2002;p. 3 – 10..
90. Souza. MV; Krug BC; Picon PD; Schwarts IVD. High cost drugs for rare diseases in Brazil: lysosomal storage disorders as a model http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/artigo_int.php?id_artigo=2406. 2007.
91. Kresse H, von Figura K, Klein U, Glossl J, Paschke E, Pohlmann R. Enzymic diagnosis of the genetic mucopolysaccharide storage disorders. *Methods Enzymol.* 1982;83:559-72.
92. Young ID, Harper PS. The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases. *Dev Med Child Neurol.* 1983 Aug;25(4):481-9.
93. Young ID, Harper PS, Archer IM, Newcombe RG. A clinical and genetic study of Hunter's syndrome. 1. Heterogeneity. *J Med Genet.* 1982 Dec;19(6):401-7.
94. Schwartz IV, Pinto LL, Breda G, Lima L, Ribeiro MG, Mota JG, et al. Clinical and biochemical studies in mucopolysaccharidosis type II carriers. *J Inherit Metab Dis.* 2009 Dec;32(6):732-8.
95. Pinto LL, Vieira TA, Giugliani R, Schwartz IV. Expression of the disease on female carriers of X-linked lysosomal disorders: a brief review. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:14.
96. Knoell KA, Tunnessen WW, Jr. Picture of the month. Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis IIA). *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000 Jan;154(1):85-6.
97. Demitsu T, Kakurai M, Okubo Y, Shibayama C, Kikuchi Y, Mori Y, et al. Skin eruption as the presenting sign of Hunter syndrome IIB. *Clin Exp Dermatol.* 1999 May;24(3):179-82.
98. Tylki-Szymanska A, Metera M. Precocious puberty in three boys with Sanfilippo A (mucopolysaccharidosis III A). *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1995 Oct-Dec;8(4):291-3.
99. Colville GA, Watters JP, Yule W, Bax M. Sleep problems in children with Sanfilippo syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 1996 Jun;38(6):538-44.
100. 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):310-3.
101. Northover H, Cowie RA, Wraith JE. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio syndrome): a clinical review. *J Inherit Metab Dis.* 1996;19(3):357-65.
102. 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):389-90.
103. Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet.* 1997 Dec;101(3):355-8.
104. Tomatsu S, Okamura K, Taketani T, Orii KO, Nishioka T, Gutierrez MA, et al. Development and testing of new screening method for keratan sulfate in mucopolysaccharidosis IVA. *Pediatr Res.* 2004 Apr;55(4):592-7.

105. Auclair D, Hopwood JJ, Brooks DA, Lemontt JF, Crawley AC. Replacement therapy in Mucopolysaccharidosis type VI: advantages of early onset of therapy. *Mol Genet Metab.* 2003 Mar;78(3):163-74.
106. Schwartz. IVD, Matte US, Leistner S, Giugliani R. Mucopolissacaridoses. In: Caralussanski G. *Doenças Genéticas em Pediatria.* 1a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; p. 180-4. 2001.
107. Schwartz. IVD. Mucopolissacaridose tipo I - análise da variabilidade clínica e sua associação com o genótipo em pacientes brasileiros [dissertação mestrado]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2000. 2000.
108. Nyhan. WL, Ozand PT. Maroteux-Lamy disease/ Mucopolysaccharidosis VI (MPS VI)/ N-Acetylgalactosamine-4-sulfatase deficiency. In Nyhan WL, Ozand PT. *Atlas of Metabolic Diseases.* 1a ed. London: Chapman & Hall Medical. p477-81. 1998.
109. Casanova FH, Adan CB, Allemann N, de Freitas D. Findings in the anterior segment on ultrasound biomicroscopy in Maroteaux-Lamy syndrome. *Cornea.* 2001 Apr;20(3):333-8.
110. Collins ML, Traboulsi EI, Maumenee IH. Optic nerve head swelling and optic atrophy in the systemic mucopolysaccharidoses. *Ophthalmology.* 1990 Nov;97(11):1445-9.
111. Giugliani, Roberto et al. Terapia de reposição enzimática para as mucopolissacaridoses I, II e VI: recomendações de um grupo de especialistas brasileiros. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [online]. 2010, vol.56, n.3, pp. 271-277. ISSN 0104-4230
112. 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. 2008. Mucopolysaccharidoses in Brazil: What happens from birth to biochemical diagnosis? *Am J Med Genet Part A* 146A:1741–1747.

5. ARTIGO EM INGLÊS

(este artigo será submetido ao *JIMD - Journal of Inherited Metabolic Disease*)

**Quality of life of Brazilian patients with Gaucher disease, Fabry disease and
Mucopolysaccharidosis**

Fabiane Lopes Oliveira,^{1,2} Taciane Alegria,^{1,2} Alicia Dornelles,² Bárbara Corrêa Krug,^{1,2}
Cristina B. O. Netto,³ Paulo D. Picon,⁵ Ida Vanessa D. Schwartz^{1,2,3,4}

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

² School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

³ Service of Medical Genetics, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

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

⁵ Department of Internal Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, State Health Department of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Corresponding author:

Fabiane Lopes Oliveira
Rua Felicíssimo de Azevedo, 770 / 303
CEP 90540110, Porto Alegre, RS, Brazil
Phone/Fax: +55 51 30245768
fabianeoliveira2004@hotmail.com

Summary

Introduction: Gaucher (GD) and Fabry (FD) disease and mucopolysaccharidosis are the most frequent types of lysosomal storage diseases (LSD) treatable with enzyme replacement therapy (ERT). In Brazil, no data are currently available about the quality of life (QoL) of patients with LSD. **Objective:** To evaluate QoL in a sample of Brazilian patients with GD, FD and MPS using the SF-36 survey. **Method:** Observational cross-sectional study. The SF-36 survey was administered to cognitively able patients 12 years or older, who were seen in the Medical Genetics Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, (SGM/HCPA), Porto Alegre, Brazil. **Results:** Forty-four patients were included (GD = 21; FD = 14; MPS = 9); mean age was 27.5 ± 13.7 years; and 34 (77.2%) were receiving ERT. The analysis of patients receiving ERT revealed a statistically significant difference in the physical function ($p = 0.036$) and general health ($p = 0.030$) domains; results suggests that QoL is better in GD. The comparison of patients with GD on ERT ($n = 15$) and naïve to ERT ($n = 6$) revealed differences only in the bodily pain domain ($p = 0.036$). In the analysis of patients with FD, no significant differences were found in SF-36 scores between male patients receiving agalsidase alpha ($n = 7$) or agalsidase beta ($n = 3$); heterozygous women had higher scores than hemizygous individuals. In the group of patients with MPS receiving ERT (MPS I = 3; MPS II = 2; MPS VI = 2), mean domain scores ranged from 71.4 ± 48.7 (role-physical) to 44.1 ± 23.4 (bodily pain), whereas in the group of patients not receiving ERT (MPS IV A = 2), scores ranged from 37.5 ± 24.7 (vitality) to 93.7 ± 8.8 (social functioning). **Discussion and Conclusion:** Although limited because of the small number of patients included, findings suggest that patients with GD receiving ERT have a better QoL than patients with FD or MPS, and that ERT with imiglucerase has a beneficial effect on pain for patients with GD. In the group of patients with FD, scores were higher in heterozygous women, which may be explained by the fact that FD is an X-linked disorder. There seem to be type-specific QoL differences in the group of patients with MPS. Further studies should be conducted to confirm our findings.

Key words: Quality of life; Gaucher disease; Fabry disease; Mucopolysaccharidosis;

SF-36

Introduction

The concept of quality of life (QoL) as a health outcome measure was introduced in the 1970s and has evolved since then (Panzini and Bandeira 2005). According to the World Health Organization (WHO) (1994), quality of life is an individual's perception of their position in life in the context of the culture and value system in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns. According to this definition, disease may affect an individual's health as well as other general aspects of their life.

Lysosomal storage diseases (LSD) are rare inherited disorders caused by specific enzyme deficiencies that lead to an abnormal storage of normal substrates or their catabolic products in the lysosomes (Meikle et al. 1999b). LSD form a group of about 50 diseases (Wraith 2002) with an estimated incidence of 1:7000 live births (Meikle et al. 1999, Poorthuis et al. 1999). LSDs are classified according to the substrate stored: sphingolipidoses, such as Gaucher disease (GD) or Fabry disease (FD); mucopolysaccharidoses (MPS); glycoproteinoses; and other LSDs (Gieselmann 1995, Raas-Rothschild et al. 2004). Enzyme replacement of the recombinant deficient enzyme, a type-specific treatment for LSD, is known as enzyme replacement therapy (ERT). The main characteristics of LSDs treated with ERT are shown in Table 1. The effects of ERT on the QoL of patients with GD have already been described (Masek et al. 1999, Giraldo et al. 2005, Weinreb et al. 2007), but are still unknown for patients with FD and MPS.

No studies in the literature have evaluated the QoL of Brazilian patients with LSDs, and no disease-specific instrument to evaluate their QoL has been evaluated, translated or validated.

This study used the SF-36 survey to evaluate the QoL of patients with GD, FD or MPS seen in the Medical Genetics Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

Methods

Patients with GD, FD or MPS were invited to participate in this observational cross-sectional study during their routine follow-up visits in 2008. Patients were seen in the Medical Genetics Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, (SGM/HCPA), Porto Alegre, Brazil, a hospital located in Southern Brazil that is national a reference center for the diagnosis and treatment of LSD. Patients should meet the following inclusion criteria: (a) age 12 years or older; AND (b) cognitive ability to fill out the survey; AND (c) signature of an informed consent term (ICT) agreeing to participate in the study.

Patients were evaluated using the SF-36 survey, which was administered after an interview to collect general data, such as type of LSD, current age, age at diagnosis and time on ERT.

Medical Outcomes Study: 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) (Ciconelli et al. 1997)

SF-36 is a generic instrument (Ware Jr and Sherbourne 1992) that has 36 items organized in eight domains. Four of these domains provide a physical component score (PCS): physical functioning (PF), role limitations due to physical health (role-physical; RP), bodily pain (BP), and general health (GH). The other four provide a mental component score (MCS): role limitations due to emotional problems (role-emotional; RE), vitality (VT), social functioning (SF), and mental health (MH) (Ware et al. 1993, McHorney et al. 1993, Hsiung et al. 2005). The survey has dichotomous or ordinal response items and should be answered considering a 4-week period before its administration (Ware et al. 1993, Weinreb et al. 2007). Higher scores indicate better QoL. This survey may be administered to individuals 12 years or older.

Statistical analysis

Means and standard deviations were used to describe the quantitative variables, which were analyzed for the whole group of patients in the study, as well as for sample subgroups. The following subgroups were analyzed: (1) patients on ERT or patients naïve to ERT; and (2) type of LSD. The Kolmogorov-Smirnov test was used to check whether data distribution was normal. Internal consistency of questions was measured using the Cronbach's alpha coefficient. For patients with GD or MPS, the Mann-Whitney test was used to compare patients on ERT and patients naïve to ERT. The Kruskal-Wallis test was used to compare the different LSDs, followed by the Tukey test, if necessary. The Student *t* test was used to compare QoL of Brazilian and American patients with GD receiving ERT. The level of statistical significance was set at 5% for all analyses. Statistical calculations were made using the software SPSS[®] for Windows[®] 18.0.

Definition of clinically significant change

Changes in domain scores were classified as clinically significant according to the study conducted by Kosinski et al. (2000), who evaluated patients with rheumatoid arthritis in the USA. The minimally significant changes defined by those authors were: in physical functioning – 8.4; in role-physical -21.0; bodily pain – 14.7; general health - 4.2; vitality – 11.1; social functioning – 11.7; role-emotional – 17.9; and mental health domain – 7.3. The same criteria were used by Weinreb et al. (2000) in their study about the evaluation of QoL in patients with GD.

Ethical issues

This study was approved by the Ethics in Research Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

Results

Forty-four patients were included in the study. Patient characteristics are summarized in Table 2.

Internal consistency of SF-36

The Cronbach's alpha coefficient of SF-36 was greater than 0.70 for most of the domains, except for role-emotional (Table 3).

Gaucher disease (n = 21)

In the group of patients with GD receiving ERT (n = 15), domain scores ranged from 67.6 ± 20.6 (vitality) to 77.3 ± 9.7 (mental health); for the patients not receiving ERT (n = 6), from 38.8 ± 49.0 (role-emotional) to 72 ± 11.8 (mental health) (Tables 4 and 5). The comparison of patients on ERT and patients naïve to ERT revealed that bodily pain was the only domain whose score had a statistically significant difference between groups ($p = 0.036$), and the higher scores were found for the ERT group. According to the criteria established by Kosinski et al. (2000), this change may also be classified as clinically significant. The physical functioning, role-physical, general health, social functioning and role-emotional domains also showed clinically significant changes that favored the ERT subgroup (Table 5).

Fabry disease (n = 14)

In the group of patients with FD, eight were receiving ERT with agalsidase alpha, and 4, with agalsidase beta (Table 2). In the analysis of male patients only (n = 10, all receiving ERT), mean domain scores ranged from 45.0 ± 42.1 (role-physical) to 66.6 ± 41.5 (role-emotional) (Table 5). No significant differences were found between the groups

of patients receiving agalsidase alpha or agalsidase beta. A summary of clinical manifestations and domain scores for heterozygous women included in the study is shown in Table 6.

Mucopolysaccharidosis (n = 9)

Of the patients with MPS, seven were receiving ERT (mean time on ERT = 4.2 ± 2.3 years); in this subgroup, mean domain scores ranged from 44.1 ± 23.4 (bodily pain) to 71.4 ± 48.8 (role-physical) (Table 5). For the two patients not receiving ERT, both with MPS IV A, scores ranged from 37.5 ± 24.7 (vitality) to 93.7 ± 8.8 (social functioning) (Table 5). There were no statistically significant differences between patients on ERT or patients naïve to ERT, although the patients with MPS IV A tended to have better scores in the mental health domain ($p = 0.051$). According to the criteria established by Kosinski et al. (2000), this change may also be classified as clinically significant. The physical functioning, bodily pain, general health, and social functioning domains also showed clinically significant differences and higher scores in the subgroup not receiving ERT, whereas the score of the vitality domain was better in the ERT subgroup (Table 5).

Comparisons between LSDs

The comparison of patients with GD, FD and MPS receiving ERT revealed a statistically significant difference in the physical functioning ($p = 0.036$) and general health ($p = 0.030$) domains. This significance may indicate a possible improvement of QoL among patients with GD on ERT when compared with the other patients.

Comparisons with other populations

No studies were found in the literature that evaluated QoL using the SF-36 in groups of patients with MPS or FD receiving ERT. For patients with GD receiving ERT, three studies were retrieved (Masek et al. 1999, Giraldo et al. 2005, Weinreb et al. 2007). The study conducted by Masek et al. (1999) with American patients with GD was used for comparisons with our study (Table 4). Vitality was the domain with the lowest score in both studies, and clinically significant differences were found for the general health and vitality domains, both with higher scores in the Brazilian population, and for social functioning, for which the score was higher in the American population. However, only the comparison of social functioning scores showed a statistically significant difference between the two groups (higher score for American patients).

For the comparison with a “normal” population, the reference was the group of elderly patients studied by Lima et al. (2009) because similar studies with “normal” Brazilian adults were not found in the literature. Results are shown in Table 5. Patients with GD receiving ERT had clinically significant differences in social functioning, with a higher score for the elderly, and mental health, with a higher score for the patients with GD. The patients with GD not receiving ERT had clinically significant differences in all the domains, with higher scores for the elderly, except in the vitality and mental health domains. In the group of patients with FD receiving ERT, clinically significant differences were found in the role-physical, general health, social functioning and role-emotional domains, all with higher scores for the elderly. Patients with MPS receiving ERT had clinically significant differences from the elderly, who had higher scores in most domains, except role-physical and mental health, which were not different between groups. For the group not receiving ERT, there were no clinically significant differences in the role-physical, bodily pain and social functioning domains; the MPS group had a better score in

the mental health domain, but the scores for all the other domains were better in the elderly group.

Discussion

This is the first Brazilian study to evaluate quality of life of patients with LSD using the SF-36 survey. Although limited in some of the analyses due to the small number of participants and the study design (cross-sectional), findings suggest that ERT has a beneficial effect on the QoL of patients with GD, and that the QoL of patients with FD and MPS, in special, is significantly and negatively affected. As most patients had already been receiving ERT when the study started, the definition of which domains are more severely affected by LSDs in the absence of ERT was not possible. In addition, in the FD subgroup, only women were not receiving ERT, and in the MPS subgroup, there were only patients with MPS IV A.

The analysis of the internal consistency of the instrument revealed that the Cronbach's alpha coefficient was lower than 0.7 only for the role-emotional domain. This finding may reflect the subjective nature of the two questions in this domain, and also warns readers that the meaning of these scores should be interpreted carefully in this study.

Few studies have been conducted in this area, and there are no adequate groups for comparisons. Therefore, we used studies with populations whose mean ages were, unfortunately, different from our patients' ages.

Gaucher disease

According to our results, GD treatment with ERT has a significant and positive effect on the QoL of these patients. These findings suggest that the generic approach to QoL was sensitive to detect changes in the health of patients with GD on ERT or ERT-naïve, and corroborate findings by Masek et al. (1999), who compared the QoL of the

general population in the United States with that of patients with GD receiving ERT. Their results demonstrated a significant improvement in vitality, role-physical and social functioning. Giraldo et al. (2005) evaluated the QoL of patients after two years of treatment and the importance of bone pain. They showed that role-physical and bodily pain are negatively associated with QoL. They failed to demonstrate that ERT improved QoL for their patients, but suggested that further studies should be conducted. Weinreb et al. (2007) evaluated treatment efficacy before and after 4 years of treatment. They reported that treatment had a positive effect on the QoL of patients with GD.

Patients with GD not receiving ERT had lower scores in the role-emotional domain of the mental component score; in the physical component score, the lowest score was in the role-physical domain. These domains are associated with depression, anxiety and poor physical performance reported by patients when not able to complete or keep the pace of their daily activities, such as their work activities (McHorney et al. 1993). The domain with the highest score was mental health, also in the group receiving ERT. This finding is associated with the type of disease, and most of the patients included in this study group had type 1 GD, except one that had type 3 GD without important cognitive impairment. This is associated with the levels of energy and fatigue (McHorney et al. 1993), which are affected by anemia, one of the hematological disorders in DG (Corrêa Krug et al. 2009).

The comparison between Brazilian and American patients with GD (Masek et al. 1999) revealed clinically significant changes in general health and vitality (higher scores in the Brazilian group) and social functioning (higher score in the American group). These findings may be partially explained by the differences in age and treatment duration between the two populations, as the Brazilians had a higher mean age and a longer time on ERT.

Fabry disease

In this study, it was not possible to evaluate the effect of ERT in the group of patients with FD because the patients receiving ERT were all men, and those not receiving ERT were women. As FD is an X-linked disorder, and as heterozygous women may be either asymptomatic or have a disease similar to that found in hemizygous individuals (Pinto et al. 2010), the authors concluded that the comparison between these two subgroups would not be relevant.

Patients receiving treatment had lower scores in the role-physical domain of the physical component score. This domain is associated with the number of times that the patient had to reduce daily activities due to physical problems. Patient activities may be impaired due to associated clinical comorbidities, such as depression, paresthesia, cardiopathies, or even loss of function. In the mental component score, the lowest result was in the vitality domain.

The heterozygous women in this study had higher scores than hemizygous individuals, which is in agreement with findings reported in the literature and may be explained by the fact that FD is an X-linked disorder.

Mucopolysaccharidosis

Because of our inclusion criteria, the study had only patients with non-neuropathic forms of MPS I and II and patients with MPS IV A and VI, which do not usually affect cognition. No analysis according to specific type of MPS was performed because of the number of patients in the sample. However, the division into subgroups receiving or not ERT separated patients with MPS IV A and enabled us to conduct an analysis of this subgroup alone. Clinically, bone disorders (skeletal dysplasia) were the predominant abnormality in patients with MPS IV A; abnormalities in other organs, and even some stigmatizing features, such as coarse faces, seem to be less frequent than in MPS I, II and

VI. These features may possibly explain the fact that, even when not on ERT, patients with MPS IV A had better scores than patients with MPS I, II and VI in most domains, except general health and vitality, when compared with patients on ERT.

Conclusion

Data in this study suggest that patients with GD receiving ERT have a better QoL than patients with FD or MPS, and that ERT with imiglucerase has a beneficial effect on the pain felt by patients with GD. FD and MPS, in special, seem to affect patient QoL significantly, even when they receive ERT. In the group of patients with FD, scores were higher in the group of heterozygous women, which may be explained by the fact that FD is an X-linked disorder. There seem to be type-specific QoL differences in the group of patients with MPS. Further studies should be conducted to confirm our findings.

Funding: This study was partially funded by FIPE/HCPA, Porto Alegre, Brazil, (project # 08-209) and by grants from CNPq, Brazil, under the following protocol codes: MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT 33/2007; MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT 37/2008; MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT 67/2009. The authors confirm independence from the sponsors; the content of the article has not been influenced by the sponsors.

Competing interest statement: All authors declare that the answer to all questions on the JIMD competing interest form are No, and therefore they have nothing to declare.

Acknowledgements: The authors thank the staff of the Medical Genetics Service of HCPA and the staff of the Reference Center for Gaucher Disease for their support and collaboration in the conduction of this study. We also thank the Research and Graduate Program of HCPA, Porto Alegre, Brazil for their support and preparation of statistical analysis, in special the statistician Marilyn Agranonik.

References

- Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR (1997) [Brazilian-Portuguese version of the SF-36. A reliable and valid quality of life outcome measure]. *Rev Bras Reumatol* 39: 50
- Corrêa Krug B, Doederlein Schwartz IV, Lopes de Oliveira F et al (2009) The Management of Gaucher Disease in Developing Countries: A Successful Experience in Southern Brazil. *Public Health Genomics* [Epub ahead of print]
- Fleck MP, Louzada S, Xavier M et al (1999) [Application of the Portuguese version of the instrument for the assessment of quality of life of the World Health Organization (WHOQOL-100)]. *Rev Saude Publica* 33: 198-205
- Gieselmann V (1995) Lysosomal storage diseases. *Biochim Biophys Acta* 1270: 103-136
- Giraldo P, Solano V, Pérez-Calvo JI, Giralt M, Rubio-Félix D; Spanish Group on Gaucher disease (2005) Quality of life related to type 1 Gaucher disease: Spanish experience. *Qual Life Res* 14: 453-462
- Hsiung PC, Fang CT, Chang YY, Chen MY, Wang JD (2005) Comparison of WHOQOL-BREF and SF-36 in patients with HIV infection. *Qual Life Res* 14: 141-150
- Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, Osterhaus JT, Ware JE Jr (2000) Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 43: 1478-1487
- Lima MG, Barros MB, Cesar CL, Goldbaum M, Carandina L, Ciconelli RM (2009) Health related quality of life among the elderly: a population-based study using SF-36 survey. *Cad Saude Publica* 25: 2159-2167.
- Masek BJ, Sims KB, Bove CM, Korson MS, Short P, Norman DK (1999) Quality of life assessment in adults with type 1 Gaucher disease. *Qual Life Res* 8: 263-268

- McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE (1993) The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 31: 247-263
- Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF (1999a) Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 281: 249-254
- Meikle PJ, Ranieri E, Ravenscroft EM, Hua CT, Brooks DA, Hopwood JJ (1999) Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 30 Suppl 2: 104-110
- Neufeld EF, Muenzer J (2001) The metabolic and molecular basis of inherited disease. The mucopolisaccharidosis. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly S et al, eds. New York: McGraw-Hill, 3421-3452
- Panzini RG, Bandeira DR (2005) Quality of life and spiritual-religious coping relations. *Qual Life Res* 14: 2106-2107
- Pinto LL, Vieira TA, Giugliani R, Schwartz IV (2010) Expression of the disease on female carriers of X-linked lysosomal disorders: a brief review. *Orphanet J Rare Dis* 5: 14
- Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ et al (1999) The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 105: 151-156
- Raas-Rothschild A, Pankova-Kholmyansky I, Kacher Y, Futerman AH (2004) Glycosphingolipidoses: beyond the enzymatic defect. *Glycoconj J* 21: 295-304
- The WHOQOL Group (1994) Development of the WHOQOL: Rationale and Current Status. *Int J Ment Health* 23: 24-56
- Walters BA, Hays RD, Spritzer KL, Fridman M, Carter WB (2002) Health-related quality of life, depressive symptoms, anemia, and malnutrition at hemodialysis initiation. *Am J Kidney Dis* 40: 1185-1194

Ware JE, Snow KK, Kosinski M, et al (1993) SF-36 health survey. Manual and interpretation guide. Boston: New England Medical Center.

Ware JE Jr, Sherbourne CD (1992) The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 30: 473-483

Weinreb N, Barranger J, Packman S, et al (2007) Imiglucerase (Cerezyme) improves quality of life in patients with skeletal manifestations of Gaucher disease. *Clin Genet* 71: 576-588.

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

Table 1. Gaucher disease, Fabry disease and mucopolysaccharidosis* – summary of main clinical, biochemical, epidemiological and treatment characteristics

Disease	Deficient enzyme	Incidence (NB)	Inheritance pattern	Clinical manifestations	ERT agent
Gaucher disease	β -glucocerebrosidase	1:40.000-60.000 (Walters et al. 2002)	AR	Anemia, thrombocytopenia, splenomegaly, hepatomegaly, bone abnormalities (pain, osteoporosis, pathological fractures, avascular necrosis) involvement of the central nervous system (in types 2 and 3).	Imiglucerase Velaglucerase alpha Taliglucerase alpha
Fabry disease	α -galactosidase A	1:40,000 male NB (Meikle et al. 1999a)	X-linked	Acroparesthesia, intolerance to heat and cold, hypohidrosis, angiokeratomas, verticillate cornea, gastrointestinal disorders, renal insufficiency, proteinuria, left ventricular hypertrophy, psychiatric disorders (depression)	Agalsidase alpha Agalsidase beta
MPS I (Hurler, Hurler-Scheie and Scheie Syndromes)	α -L-iduronidase	1:100.000 (Meikle et al. 1999a)	AR	Hepatosplenomegaly, neurological deterioration (Hurler), multiple dysostosis, dysmorphic features, corneal opacification, cardiopathy	Laronidase
MPS II (Hunter Syndrome)	Iduronate-sulfatase	1:162.000 (Meikle et al. 1999a)	X-linked	Hepatosplenomegaly, neurological deterioration (severe form), multiple dysostosis, dysmorphic features, corneal opacification, cardiopathy, dermatological disorders	Idursulfase
MPSIIIA (Sanfilippo Syndrome)	Heparan-N-sulfatase	1:128.000 (Meikle et al. 1999a)	AR	Neurological deterioration, multiple dysostosis, dysmorphic features	Not available
MPSIIIB (Sanfilippo Syndrome)	α -N-acetylglucosaminidase	1:135.000 (Meikle et al. 1999a)	AR	Neurological deterioration, multiple dysostosis, dysmorphic features	Not available
MPSIIIC (Sanfilippo Syndrome)	Acetyl-Coa: α -glucosaminide acetyltransferase	1:1.407.000 (Meikle et al. 1999a)	AR	Neurological deterioration, multiple dysostosis, dysmorphic features	Not available
MPSIIID (Sanfilippo Syndrome)	N-acetylglucosamine 6-sulfatase	1:1.056.000 (Meikle et al. 1999a)	AR	Neurological deterioration, multiple dysostosis, dysmorphic features	Not available
MPSIVA (Morquio Syndrome)	N-acetylgalactosamine-6-sulfatase	1:201.000 (Meikle et al. 1999a)	AR	Multiple dysostosis, cardiopathy, corneal opacification	Not available
MPSIVB (Morquio Syndrome)	β -galactosidase	1:715.000 (Meikle et al. 1999a)	AR	Multiple dysostosis, cardiopathy	Not available
MPSVI (Maroteaux-Lamy Syndrome)	Arylsulfatase B	1:248.000 (Meikle et al. 1999a)	AR	Hepatosplenomegaly, multiple dysostosis, dysmorphic features, corneal opacification, cardiopathy	Galsulfase
MPSVII (Sly Syndrome)	β -glucuronidase	1:2.111.000 (Meikle et al. 1999a)	AR	Hepatosplenomegaly, neurological deterioration, multiple dysostosis, dysmorphic features, corneal opacification, cardiopathy	Not available

AR = autosomal recessive; MPS = mucopolysaccharidosis; ERT = enzyme replacement therapy; NB = newborn.

*MPS classification (Neufeld and Muenzer 2001)

Table 2. Characteristics of the sample included in the present study (n = 44)

	Gaucher disease	Fabry disease	Mucopolysaccharidosis
N	21 (type I = 20; III = 1)	14	9 (MPS I = 3; II = 2; IVA = 2; VI = 2)*
Sex	11F:10M	4F:10M	2F:7M
Age (mean±SD) years	24,9 ± 13,4	37,3 ± 12,9	18,4 ± 5,7
ERT			
N	15	12	7
Time (mean±SD) years	8,5 ± 4,5	3,5 ± 2,1	4,2 ± 2,3

MPS = mucopolysaccharidosis.

*Due to the study inclusion criteria, only patients with the milder forms of MPS I (Hurler-Scheie or Scheie) and MPS II were included.

Table 3. SF-36 for evaluation of quality of life of Brazilian patients with lysosomal storage diseases: number of items for each domain and internal consistency

Domains	Number of items	Cronbach's alpha
Physical functioning	10	0,93
Role-physical	4	0,89
Bodily pain	2	0,81
General health	5	0,74
Vitality	4	0,76
Social functioning	2	0,65
Role-emotional	3	0,85
Mental health	5	0,79

Table 4. Comparison of quality of life of Brazilian and American patients with GD receiving enzyme replacement therapy *, according to SF-36 survey responses

	Brazilian patients with Gaucher disease (n = 15)	American patients with Gaucher disease (Masek et al. 2009) (n = 25)	p
Mean age (years)	22.3	41.7	
Mean treatment time (years)	8.5	2	
<i>SF-36</i>			
<i>Physical component</i>			
Physical functioning	76.30 ± 26.0	76.70 ± 29.5	0.965
Role-physical	70.00 ± 42.4	80.40 ± 32.8	0.318
Bodily pain	76.50 ± 27.3	66.30 ± 25.6	0.241
General health	71.10 ± 21.6**	59.30 ± 24.0**	0.126
<i>Mental component</i>			
Vitality	67.60 ± 20.6**	56.30 ± 23.3**	0.129
Social functioning	70.00 ± 20.9**	87.00 ± 18.6**	0.011 ^a
Role-emotional	68.80 ± 42.6	75.30 ± 36.6	0.612
Mental health	77.30 ± 9.7	73.90 ± 14.5	0.426

* Data described as means and standard deviations for the SF-36 domains. **Clinically significant changes for the SF-36 scores defined according to the criteria for patients with rheumatoid arthritis in the USA (see Methods). ^ap < 0.05

Table 5. Comparison of quality of life of Brazilian patients with lysosomal storage diseases and a group of Brazilian elderly,* according to SF-36 survey responses

	Gaucher disease and ERT (n = 15)	Gaucher disease but no ERT (n = 6)	Fabry disease and ERT (n = 10)	MPS and ERT (n = 7)	MPS but no ERT (n = 2)	Elderly (Lima et al. 2005) (n = 1,958)
Mean age (years)	22.3	31.5	33.5	20.1	12.5	60
<i>SF-36</i>						
<i>Physical component</i>						
Physical functioning	76.3 ^b	59.1 ^{a,b}	66.0	45.7 ^{a,b}	57.5 ^{a,b}	71.4
Role-physical	70.0 ^b	41.6 ^{a,b}	45.0 ^a	71.4	87.5	81.2
Bodily pain	76.5 ^b	47.8 ^{a,b}	59.7	44.1 ^{a,b}	72.0 ^b	74.2
General health	71.1 ^b	62.5 ^{a,b}	50.3 ^a	49.2 ^{a,b}	43.5 ^{a,b}	70.1
<i>Mental component</i>						
Vitality	67.6	56.6	63.5	47.1 ^{a,b}	37.5 ^{a,b}	64.4
Social functioning	70.0 ^{a,b}	55.2 ^{a,b}	65.0 ^a	60.7 ^{a,b}	93.7 ^b	86.1
Role-emotional	68.8 ^b	38.8 ^{a,b}	66.6 ^a	66.5 ^a	66.6 ^a	85.9
Mental health	77.3 ^a	72.0	64.4	68.5 ^b	86.0 ^{a,b}	69.9

*Data described as means and standard deviations for SF-36 components and domains. Data about Fabry disease for male patients, not compared with data for patients not receiving ERT (n = 2) because the two were women, and Fabry disease is an X-linked disorder. ^aClinically significant differences in comparison with group of elderly patients. ^bClinically significant differences between patients with GD and MPS on ERT or ERT-naive. MPS = mucopolysaccharidosis * patients not receiving ERT who showed clinically significant differences from patients receiving ERT

Table 6. Fabry disease - summary of clinical characteristics and SF-36 scores of heterozygous women included in the study

Patient	Age	Clinical manifestations	ERT	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
A	33	Acroparesthesia, angiokeratoma, verticillate cornea, proteinuria	no	100	100	72	100	75	100	66	84
B	41	Acroparesthesia, angiokeratoma, depression, migraine, proteinuria, hematuria	no*	75	100	74	72	70	87,5	100	80
C	52	Acroparesthesia, depression, joint pain	yes	20	0	31	25	35	84,3	0	40
D	61	Hypertension, transient ischemic attack, tinnitus, dizziness, intolerance to heat and cold	yes	90	100	100	52	85	87,5	100	92

ERT = enzyme replacement therapy; PF = physical functioning; RP = role-physical; GH = general health; VT = vitality, SF = social functioning, RE = role-emotional, MH = mental health
 *Patient started ERT immediately after responding to SF-36

6. ARTIGO EM PORTUGUÊS

**Avaliação da qualidade de vida de pacientes brasileiros com doença de Gaucher,
doença de Fabry e Mucopolissacaridoses**

Fabiane Lopes Oliveira^{1,2}, Taciane Alegra^{1,2}, Alicia Dornelles², Bárbara Corrêa Krug^{1,2},
Cristina B. O. Netto³, Paulo D. Picon⁵, Ida Vanessa D. Schwartz^{1,2,3,4}.

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

²Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

³Serviço de Genética Médica Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil

⁴Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil.

⁵Departamento de Medicina Interna, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Secretaria
Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul, Brasil

Autor Correspondente:

Fabiane Lopes Oliveira

Rua Felicíssimo de Azevedo, 770 / 303

CEP 90540110, Porto Alegre, RS, Brasil

Fone/Fax: +55 51 30245768

fabianeoliveira2004@hotmail.com

RESUMO

Introdução: As doenças de Gaucher (DG), Fabry (DF) e Mucopolissacaridoses (MPS) constituem-se nos tipos mais frequentes de doenças lisossômicas (DL) tratados por terapia de reposição enzimática (TRE). No Brasil, até o presente momento, não há dados de avaliação da qualidade de vida (QV) de pacientes com DL. **Objetivo:** Avaliar a QV de amostra de pacientes brasileiros com DG, DF e MPS, e o impacto da TRE na mesma, por meio da aplicação do questionário SF-36. **Método:** Estudo transversal observacional. O questionário SF36 foi aplicado aos pacientes atendidos no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil (SGM/HCPA), com idade mínima de 12 anos e com cognição preservada. **Resultados/Discussão:** foram incluídos 44 pacientes (DG=21, DF=14, MPS=9; média de idade=27,5±13,7 anos; em TRE: 34 ou 77,2%). Considerando a amostra de pacientes tratados, houve diferença significativa em relação aos domínios capacidade funcional ($p=0,036$) e estado geral de saúde ($p=0,030$), sugestiva de melhor QV na DG. A comparação dos pacientes com DG com (n=15) e sem (n=6) TRE mostrou que os mesmos diferem somente no domínio “dor” ($p=0,036$). Em relação à DF, não foi encontrada diferença significativa nos domínios do SF-36 quando comparados os pacientes do sexo masculino recebendo alfa-galactosidase (n=7) ou beta-galactosidase (n=3); as heterozigotas apresentam melhores escores que os hemizigotos. Entre os pacientes com MPS em TRE (MPS I=3; MPS II=2; MPS VI=2), a média de pontuação dos domínios variou de 71,4±48,7 (aspectos físicos) a 44,1±23,4 (dor), enquanto que nos pacientes sem TRE (MPS IVA=2), variou de 37,5±24,7(vitalidade) a 93,7±8,8 (aspectos sociais). Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos com e sem TRE, embora exista tendência deste último grupo apresentar melhores escores no domínio saúde mental ($p=0,051$). **Discussão/Conclusão:** Embora os achados deste estudo sejam limitados pelo tamanho amostral, eles sugerem que os pacientes com DG em TRE apresentam melhor QV quando comparados aos pacientes com DF e MPS, e que a TRE com imiglucerase tem efeito benéfico na dor apresentada pelos pacientes com DG. Em relação à DF, os escores obtidos foram maiores nas heterozigotas, o que pode ser explicado pela doença ser ligada ao X. Parecem existir diferenças tipo-específicas na QV de pacientes com MPS. Estudos adicionais devem ser realizados para confirmar estes achados.

Palavras-chave: Qualidade de vida; doença de Gaucher; doença de Fabry; Mucopolissacaridoses; SF-36

Introdução

A introdução do conceito de qualidade de vida (QV) como medida de desfecho em saúde surgiu a partir da década de 1970, no contexto do progresso da medicina⁽¹⁾. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS)⁽²⁾ – “*Qualidade de vida é a percepção do indivíduo, de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação às suas metas, expectativas, padrões e interesses*”⁽³⁾. Desta forma, a doença poderá interferir na saúde e em outros aspectos gerais de vida do indivíduo.

As doenças lisossômicas (DL) são doenças genéticas raras causadas por deficiências enzimáticas específicas que resultam em depósito anormal de substratos normais ou de seus produtos catabólicos dentro dos lisossomos⁽⁴⁾. Englobam aproximadamente 50 doenças⁽⁵⁾ e tem uma incidência estimada em 1:7.000 recém-nascidos vivos^(4, 6). As DL podem ser classificadas, conforme o substrato acumulado, em esfingolipidoses (por exemplo, a doença de Gaucher ou DG, e a doença de Fabry ou DF), mucopolissacaridoses (MPS), glicoproteinoses e outras DL^(7, 8). Uma das formas de tratamento específico das DL consiste em repor a enzima que está deficiente, estratégia que é conhecida como terapia de reposição enzimática (TRE). As características das principais DL tratadas por TRE estão demonstradas na Tabela 1. O efeito da TRE na QV DG é bem estabelecido⁽⁹⁻¹¹⁾, mas menos conhecido na DF e nas MPS.

Este trabalho teve o objetivo de avaliar a QV dos pacientes com DG, DF e MPS tratados no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e o impacto da TRE na QV, por meio da aplicação do questionário SF-36.

Metodologia

Este foi um estudo de delineamento transversal observacional. Os pacientes com DG, DF e MPS atendidos no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto

Alegre (SGM/HCPA), hospital situado na região sul do Brasil e que é centro de referência para o diagnóstico e tratamento das DL, foram convidados, em uma consulta de rotina do ano de 2008, a participar do estudo. Os pacientes deveriam preencher os seguintes critérios de inclusão: a) ter idade igual ou superior a 12 anos; e b) ter habilidade cognitiva suficiente para preenchimento do questionário; e c) concordar em participar do estudo mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE.

A avaliação dos pacientes foi feita por meio da aplicação do SF-36, precedida de uma entrevista na qual eram obtidas informações gerais sobre o paciente, tais como o tipo de DL apresentada, idade atual, idade ao diagnóstico, tempo em TRE e outros tratamentos realizados.

SF-36 (Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Health Survey)⁽¹²⁾

O SF-36 é um instrumento genérico^(13, 14) composto por 36 itens organizados em oito subescalas. Quatro destas subescalas avaliam o *estado de saúde físico (PSC)*: capacidade funcional (CF), aspectos físicos (AF), aspectos emocionais (AE), dor; as demais tratam do *estado de saúde mental (MCS)*: estado geral de saúde (EGS), vitalidade (VT), aspectos sociais (AS) e saúde mental (SM)^(13, 15, 16). O questionário apresenta perguntas com respostas dicotômicas e de escala ordinal, e que são relativas às 4 semanas anteriores à sua aplicação⁽¹¹⁾. Escores mais elevados estão associados a uma melhor QV. Esse questionário é uma ferramenta que pode ser aplicada em pessoas a partir de 12 anos de idade.

Análise estatística

Na análise descritiva foram fornecidas as médias±desvio padrão das variáveis quantitativas. Estas foram analisadas considerando a amostra total incluída no estudo e,

também, subgrupos da mesma. Os seguintes subgrupos foram analisados: 1) de acordo com a presença ou ausência de tratamento; 2) de acordo com o tipo de DL. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar se a distribuição dos dados aderiu à distribuição normal. A consistência interna das questões foi medida pelo alfa de Cronbach. Para pacientes com DG ou MPS, foi utilizado o teste de Mann-Whitney para comparar os pacientes com e sem TRE. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparação entre as diferentes DL, seguido pelo teste de Tukey quando necessário. Foi utilizado o teste t de Student para comparar a qualidade de vida em pacientes brasileiros e norte-americanos com DG, em terapia de reposição enzimática. O nível de significância em todas as análises foi de 5%. A análise estatística foi realizada através do pacote estatístico SPSS® para Windows® versão 18.0.

Definição de alteração clinicamente significativa

A alteração dos escores dos domínios considerada como clinicamente significativa foi definida de acordo com Kosinski *et al*⁽¹⁷⁾, estudo baseado em pacientes com artrite reumatóide dos EUA: capacidade funcional 8,4; aspectos físicos 21,0; dor 14,7; estado geral de saúde 4,2; vitalidade: 11,1; aspectos sociais 11,7; aspectos emocionais 17,9 e saúde mental 7,3. O mesmo critério foi adotado por Weimreb *et al*⁽¹¹⁾ em seu trabalho sobre avaliação da QV de pacientes com DG.

Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS.

Resultados

Foram incluídos 44 pacientes no estudo. As características dos mesmos encontram-se resumidas na Tabela 2.

Consistência interna do SF-36 (Tabela 3)

A consistência interna do SF-36 foi superior a 0,70 para a maioria dos domínios, com exceção do domínio aspectos emocionais.

Doença de Gaucher (n=21)

Entre os pacientes com DG em TRE (n=15), a pontuação dos domínios variou de 67,6±20,6 (vitalidade) a 77,3±9,7 (saúde mental) e, para os pacientes sem TRE (n=6), de 38,8±49,0 (aspectos emocionais) a 72±11,8 (saúde mental) (Tabelas 5 e 6); Na comparação dos pacientes em TRE e aqueles não estavam com tratamento específico, o domínio dor foi o único que demonstrou diferença estatisticamente significativa (p=0,036), tendo recebido maior pontuação no grupo tratado. De acordo com os critérios de Kosinski *et al* ⁽¹⁷⁾, esta alteração também pode ser considerada clinicamente significativa. Os domínios capacidade funcional, aspectos físicos, estado geral de saúde, aspectos sociais e emocionais também mostraram alterações clinicamente significativas a favor do grupo em TRE (Tabela 6).

Doença de Fabry (n=14)

Entre os pacientes com DF, oito estavam recebendo TRE com alfa-galactosidase e 4 com beta-galactosidase (Tabela 2). Considerando somente os pacientes do sexo masculino (n=10, todos em TRE), a variação das médias dos domínios foi de 45,0±42,1 (aspectos físicos) a 66,6±41,5 (aspectos emocionais) (Tabela 6). Não foram encontradas diferenças

significativas entre os grupos de pacientes recebendo alfacaldase ou betagalactase. Um resumo das manifestações clínicas e das pontuações dos domínios apresentadas pelas heterozigotas incluídas no estudo pode ser encontrada na Tabela 4.

Mucopolissacaridoses (n=9)

Entre os pacientes com MPS, sete estavam recebendo TRE ($\mu = 4,2 \pm 2,3$ anos); nestes pacientes, a pontuação dos domínios variou de 44,1 \pm 23,4 (dor) a 71,4 \pm 48,8 (aspectos físicos). (Tabela 6). Para os pacientes sem TRE, ambos com MPS IVA, esta pontuação variou de 37,5 \pm 24,7 (vitalidade) a 93,7 \pm 8,8 (aspectos sociais) (Tabela 6). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com e sem TRE, embora exista tendência de os pacientes com MPS IVA apresentarem melhor escore no domínio saúde mental ($p=0,051$). De acordo com os critérios de Kosinski *et al*⁽¹⁷⁾, esta alteração também pode ser considerada clinicamente significativa. Os domínios capacidade funcional, dor, estado geral de saúde e aspectos sociais mostraram diferença clinicamente significativa a favor do grupo sem TRE, enquanto que o domínio vitalidade mostrou diferença a favor do grupo com TRE (Tabela 6).

Comparações entre as DL

A comparação entre os pacientes em TRE com DG, DF e MPS mostrou diferença estatisticamente significativa para os domínios capacidade funcional ($p=0,036$) e estado geral de saúde ($p=0,030$). Esta significância representa uma possível melhor QV entre os pacientes com DG em tratamento em relação aos demais.

Comparações com outras populações

Não foram encontrados na literatura estudos avaliando a QV, por meio do SF-36, em pacientes com MPS ou com DF em TRE. Em relação aos pacientes com DG em TRE, foram encontrados 3 estudos (Masek et al 1999, Giraldo et al 2004, Weinreb et al 2007). O estudo de Masek *et al*⁽⁹⁾, realizado em população norte-americana com DG, foi utilizado como comparação no presente estudo (Tabela 5). Vitalidade foi o domínio que apresentou menor pontuação em ambas as amostras, sendo encontradas diferenças clinicamente significativas em relação aos domínios estado geral de saúde e vitalidade (ambas maiores na amostra brasileira) e aspectos sociais (maior na amostra americana). Entretanto, somente o domínio aspectos sociais apresentou diferença estatisticamente significativa entre ambos grupos (maior entre os americanos).

Em relação à comparação com população “normal”, foi utilizada como referência a população de idosos brasileira avaliada por Lima *et al*⁽¹⁸⁾ , uma vez que estudos semelhantes, envolvendo adultos brasileiros “normais”, não foram localizados. Os dados estão apresentados na Tabela 6. Os pacientes com DG em TRE apresentaram diferenças clinicamente significativas somente em relação aos domínios aspectos sociais (maior pontuação em idosos) e saúde mental (maior pontuação na DG), enquanto que os pacientes com DG sem TRE apresentaram diferenças clinicamente significativas em relação em todos os domínios (maior pontuação em idosos) com exceção de vitalidade e saúde mental. Entre os pacientes com DF em TRE, foram encontradas diferenças clinicamente significativas nos domínios aspectos físicos, estado geral de saúde, aspectos sociais e emocionais, todos com pontuação mais elevada entre os idosos. Os pacientes com MPS em TRE apresentaram diferenças clinicamente significativas favorecendo a população de idosos na maioria dos domínios, com exceção dos aspectos físicos e saúde mental, que não apresentaram diferenças entre ambos os grupos; para o grupo sem TRE, não ocorreram

diferenças clinicamente significativas nos domínios aspectos físicos, dor e aspectos sociais, enquanto que no domínio saúde mental ocorreu diferença favorecendo grupo MPS e, nos demais, favorecendo o grupo de idosos.

Discussão

Este é o primeiro estudo brasileiro que analisa a qualidade de vida de pacientes com DL utilizando o SF-36. Os dados obtidos, embora limitados em algumas das análises pelo reduzido tamanho amostral e pelo delineamento do estudo (transversal), indicam que a TRE tem efeito benéfico na QV dos pacientes com DG e que a DF e as MPS, em particular, comprometem de forma significativa a QV dos seus portadores. Como a maioria dos pacientes já se encontrava em tratamento quando da realização do estudo, o estabelecimento dos domínios mais afetados pelas DL na ausência do fator intervenção TRE ficou prejudicado. Além disso, na DF, somente indivíduos do sexo feminino figuravam no grupo com ausência de tratamento específico, e, nas MPS, somente pacientes com MPS IV-A. Outra limitação no estudo foi à falta de um instrumento específico para avaliar a QV destes pacientes.

Em relação à consistência interna do instrumento, encontramos um *alfa de Cronbach* inferior a 0,7 somente para o domínio aspectos emocionais. A baixa confiabilidade encontrada neste domínio pode estar relacionada tanto ao número de itens do domínio, quanto ao fato de que esta medida foi avaliada usando os dados de todas as doenças juntas. Este achado pode ser secundário ao caráter mais subjetivo das duas questões que compõe este domínio, bem como indicar que o significado da pontuação do mesmo deverá ser interpretado com maior cautela no presente estudo.

Outro ponto a ser salientado é a relativa escassez de trabalhos na área, impedindo a escolha de grupos adequados para comparação. Os estudos utilizados para este fim

incluíam, infelizmente, amostras com médias de idades diversas daquelas apresentadas pelos nossos pacientes.

Doença de Gaucher

De acordo com os resultados, o tratamento da DG com TRE teve um impacto positivo e significativo na QV destes pacientes.

Os pacientes com DG sem TRE apresentaram o menor escore, no componente mental, para o domínio aspectos emocionais e para o componente físico, o menor escore foi no domínio aspectos físicos. Estes domínios estão vinculados à depressão, à ansiedade e ao desempenho físico relatado pelo paciente em não poder completar ou ter de diminuir as atividades diárias, como, por exemplo, o próprio trabalho⁽¹⁴⁾ O domínio com maior pontuação foi saúde mental, também no grupo em TRE. Este achado está relacionado ao tipo da doença. A maioria dos pacientes com DG incluídos no estudo era do tipo I, com exceção de um com tipo III sem alterações cognitivas importantes.

Analisando a comparação dos pacientes com DG brasileiros e norte americanos⁽⁹⁾ demonstrou alterações clinicamente significativas para o domínio estado geral de saúde, vitalidade e aspectos sociais. A análise estatística foi significativa para o domínio aspectos social ($p=0,01$). Os achados podem ser justificados pela diferença de idade e tempo de tratamentos entre as duas populações.

Comparando os pacientes com e sem TRE, pode-se afirmar que os em tratamento possuem uma melhor QV com relação aos não tratados. Este achado está de acordo com o que é descrito na literatura. Estes dados corroboram com o que foi encontrado por Masek et al 1999 o qual relacionou a QV da população geral dos norte americanos e pacientes com DG em tratamentos. Os resultados indicaram uma melhora significativa indicadas pelos domínios vitalidade, aspectos físicos e sociais. Giraldo et al 2005 avaliou a QV dos pacientes após dois anos de tratamento e a importância da dor óssea. Demonstrou que os

aspectos físicos e a dor óssea estão relacionados negativamente com a QV. Não podendo afirmar que a TER melhora a QV destes pacientes. Sugere a realização de novos estudos. Weinreb et al 2007, que avaliaram a eficácia do tratamento pré e pós 4 anos de tratamento. Os mesmos afirmaram que o tratamento teve um impacto positivo na QV dos pacientes com DG.

Estes achados sugerem que a abordagem genérica para a QV foi sensível para detectar alterações no estado de saúde de pacientes com DG que estejam ou não em tratamento específico.

Doença de Fabry

Não foi possível a avaliação, no presente estudo, do efeito da TRE em pacientes com DF, uma vez que os pacientes em TRE eram todos do sexo masculino, e os sem TRE eram do sexo feminino. Como a doença é ligada ao X, e como as heterozigotas para DF podem ser tanto assintomáticas quanto apresentar doença semelhante aos hemizigotos⁽¹⁹⁾ a comparação entre os dois grupos, na opinião dos autores, não é adequada.

Os pacientes em tratamento apresentaram menor escore, no componente físico, para o domínio aspectos físicos. Este domínio está relacionado ao número de vezes que o paciente teve que reduzir as suas atividades diárias devido as suas condições físicas. Cabe ressaltar que os pacientes podem estar limitados devido a presença de comorbidades clínicas associadas como: a depressão, parestesias, cardiopatias ou até mesmo a perda da função. No componente mental, o menor escore foi no domínio vitalidade.

Observando a amostra de heterozigotas incluídas, as mesmas apresentam escores mais elevados em relação aos hemizigotos, achado que está de acordo com a literatura e que pode ser explicado pelo fato da doença ser ligada ao X.

Mucopolissacaridoses

Devido aos critérios de inclusão do estudo, foram incluídos somente pacientes com as formas não-neuronopatas das MPS I e II, além de pacientes com IVA e VI, tipos de MPS que não costumam comprometer a cognição. Devido ao tamanho amostral, não foi feita análise por tipo específico de MPS. Entretanto, o agrupamento dos pacientes naqueles recebendo e não recebendo TRE acabou por isolar os pacientes com MPS IV-A e permitir uma análise em separado da mesma. Do ponto de vista clínico, os pacientes com MPS IV-A apresentam predominantemente envolvimento ósseo (displasia esquelética), sendo que o acometimento dos demais órgãos, e mesmo a presença de algumas características estigmatizantes (como a face de depósito), parece ser menor do que nas MPS I, II e VI. Estas características provavelmente explicam o fato de que, mesmo na ausência de TRE, os pacientes com MPS IVA apresentaram melhores pontuações, em relação aos pacientes com MPS I, II e VI, para a maioria dos domínios, com exceção do estado geral de saúde e vitalidade, quando comparados aos pacientes com tratamento específico.

Conclusão

Os dados do presente estudo sugerem que os pacientes com DG em tratamento apresentam melhor QV quando comparados aos pacientes com DF e MPS, e que a TRE com imiglucerase tem efeito benéfico na dor apresentada pelos pacientes com DG. A DF e as MPS, especialmente, parecem comprometer de forma grave, e mesmo com a TRE, a QV dos pacientes. Em relação à DF, os escores obtidos foram maiores nas heterozigotas, o que pode ser explicado pela doença ser ligada ao X. Parecem existir diferenças tipo-específicas na QV de pacientes com MPS. Estudos adicionais devem ser realizados para confirmar estes achados.

Agradecimentos

Os autores agradecem a equipe Serviço de Genética Médica do HCPA , a equipe do Centro de Referência para Doença de Gaucher pelo apoio e colaboração sobre esse estudo. Este trabalho foi apoiado pelo FIPE/HCPA (projeto nº 08-209) e pelo Conselho Nacional de Pesquisa de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) – editais: MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT 33/2007; MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT 37/2008; MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT 67/2009. Agradecemos também ao GPPG/HCPA pelo apoio e elaboração das análises estatística, em especial a estatística Marilyn Agranonik.

Tabela 1: Doença de Gaucher, doença de Fabry e Mucopolissacaridoses* – resumo das principais características clínicas, bioquímicas, epidemiológicas e de tratamento.

Doença	Enzima deficiente	Incidência (RN)	Padrão de herança	Manifestações clínicas	Medicamento para TRE
Doença de Gaucher	β -glicosidase	1:40.000-60.000 ⁽¹⁷⁾	AR	Anemia, plaquetopenia, esplenomegalia, hepatomegalia, comprometimento ósseo (dor, osteoporose, fraturas patológicas, necrose avascular), envolvimento do sistema nervoso central (nas doenças do tipo II e III)	Imiglucerase Velaglucerase alfa Taliglucerase alfa
Doença de Fabry	α -galactosidase A	1:40.000 RN sexo masculino ⁽¹⁸⁾	ligada ao X	Acroparestesias, intolerância ao calor e frio, hipohidrose ou anidrose, angioqueratomas, córneas verticilatas, manifestações gastrointestinais, insuficiência renal, proteinúria, hipertrofia ventricular esquerda, manifestações psiquiátricas (depressão)	Alfagalsidase Betagalsidase
MPSI (Síndrome de Hurler, Hurler-Scheie e Scheie)	α -L-iduronidase	1:100.000 ⁽¹⁹⁾	AR	Hepatoesplenomegalia, regressão neurológica (Hurler), disostose múltipla, aparência dismórfica, opacificação das córneas, cardiopatia	Laronidase
MPSII (Síndrome de Hunter)	Iduronato-sulfatase	1:162.000 ⁽²¹⁾	ligada ao X	Hepatoesplenomegalia, regressão neurológica (forma grave), disostose múltipla, aparência dismórfica, opacificação das córneas, cardiopatia, sinais dermatológicos.	Idursulfase
MPSIIIA (Síndrome de Sanfilippo)	Heparan-N-sulfatase	1:128.000 ⁽²¹⁾	AR	Regressão neurológica, disostose múltipla, aparência dismórfica	Não disponível
MPSIIIB (Síndrome de Sanfilippo)	α -N-acetilglicosaminidase	1:135.000 ⁽²¹⁾	AR	Regressão neurológica, disostose múltipla, aparência dismórfica	Não disponível
MPSIIIC (Síndrome de Sanfilippo)	Acetil-Coa: α -glicosaminidase acetiltransferase	1:1.407.000 ⁽²¹⁾	AR	Regressão neurológica, disostose múltipla, aparência dismórfica	Não disponível
MPSIIID (Síndrome de Sanfilippo)	N-acetilglicosamina 6-sulfatase	1:1.056.000 ⁽²¹⁾	AR	Regressão neurológica, disostose múltipla, aparência dismórfica	Não disponível
MPSIVA (Síndrome de Morquio)	N-acetil-galactosamina-6-sulfatase	1:201.000 ⁽²¹⁾	AR	Disostose múltipla, cardiopatia, opacificação das córneas	Não disponível
MPSIVB (Síndrome de Morquio)	β -galactosidase	1:715.000 ⁽²¹⁾	AR	Disostose múltipla, cardiopatia	
MPSVI (Síndrome de Maroteaux-Lamy)	Arilsulfatase B	1:248.000 ⁽²¹⁾	AR	Hepatoesplenomegalia, disostose múltipla, aparência dismórfica, opacificação das córneas, cardiopatia	Galsulfase
MPSVII (Síndrome de Sly)	β -glicuronidase	1:2.111.000 ⁽²¹⁾	AR	Hepatoesplenomegalia, regressão neurológica, disostose múltipla, aparência dismórfica, opacificação das córneas, cardiopatia	Não disponível

AR= autossômica recessiva, MPS= mucopolissacaridoses, TRE= terapia de reposição enzimática, RN= recém-nascidos. *Classificação das MPS⁽²²⁾

Tabela 2: Características da amostra (n=44)

	Doença de Gaucher	Doença de Fabry	MPS
N	21 (tipo I=20; III=1)	14	9 (MPS I =3; II=2; IVA=2; VI=2)*
Sexo	11F:10M	4F:10M	2F:7M
Idade ($\mu \pm DP$) anos	24,9 \pm 13,4	37,3 \pm 12,9	18,4 \pm 5,7
TRE			
N	15	12	7
Tempo($\mu\pm DP$) anos	8,5 \pm 4,5	3,5 \pm 2,1	4,2 \pm 2,3

MPS= mucopolissacaridoses; *devido aos critérios de inclusão do estudo, foram incluídos somente pacientes com as formas mais atenuadas de MPSI (Hurler-Scheie ou Scheie) e de MPSII.

Tabela 3: SF-36 para avaliação da qualidade de vida de pacientes brasileiros com doenças lisossômicas: número de itens para cada domínio e o valor de consistência interna encontrado no presente estudo

Domínios	Nº itens	Alpha de Cronbach's
Capacidade funcional	10	0,93
Aspectos físicos	4	0,89
Dor	2	0,81
Estado geral de saúde	5	0,74
Vitalidade	4	0,76
Aspectos sociais	2	0,65
Aspectos emocionais	3	0,85
Saúde mental	5	0,79

Tabela 4: Doença de Fabry: resumo das características clínicas e pontuações do SF-36 das heterozigotas incluídas no estudo

Paciente	Idade	Manifestações Clínicas	TRE	CF	AF	DOR	EGS	VT	AS	AE	SM
A	33	Acroparestesias, angioqueratoma, córnea verticilata, proteinúria	não	100	100	72	100	75	100	66	84
B	41	Acroparestesias, angioqueratomas, depressão, enxaqueca, proteinúria, hematúria	não*	75	100	74	72	70	87,5	100	80
C	52	Acroparestesias, depressão, dores em articulações	sim	20	0	31	25	35	84,3	0	40
D	61	HAS, acidente isquêmico transitório, zumbido, tonturas, intolerância ao calor e frio	sim	90	100	100	52	85	87,5	100	92

TRE=terapia de reposição enzimática, HAS=hipertensão arterial sistêmica, CF=capacidade funcional, AF=aspectos físicos, EGS=estado geral de saúde, VT=vitalidade, AS=aspectos sociais, AE=aspectos emocionais, SM=sauúde mental; *paciente iniciou TRE logo após preenchimento do SF-36

Tabela 5: Comparação da qualidade de vida avaliada por meio do SF-36 em pacientes brasileiros e norte americanos com doenç Gaucher, em terapia de reposição enzimática*

	Presente Estudo Doença de Gaucher (Brasil) (n=15)	Doença de Gaucher (USA)⁽¹⁴⁾ (n=25)	
Média de Idade (anos)	22,3	41,7	
Média de tempo de tratamento (anos)	8,5	2	
SF-36			
<i>Componente Físico</i>			p
Capacidade Funcional	76,30±26,0	76,70±29,5	0,965
Aspectos Físicos	70,00±42,4	80,40±32,8	0,318
Dor	76,50±27,3	66,30±25,6	0,241
Estado Geral de Saúde	71,10±21,6**	59,30±24,0**	0,126
<i>Componente Mental</i>			
Vitalidade	67,60±20,6**	56,30±23,3**	0,129
Aspectos Sociais	70,00±20,9**	87,00±18,6**	0,011 ^a
Aspectos Emocionais	68,80±42,6	75,30±36,6	0,612
Saúde Mental	77,30±9,7	73,90±14,5	0,426

*Os dados estão sendo apresentados na forma de média e desvio-padrão para os domínios do SF-36 **Alterações clinicamente significativas para os escores do SF-36, definidas de acordo com os critérios determinados em pacientes com artrite reumatóide dos EUA (ver metodologia. ^a p<0,05

Tabela 6: Comparação da qualidade de vida avaliada por meio do SF-36 em pacientes brasileiros com doenças lisossômicas e em Idosos brasileiros**

	Doença de Gaucher em TRE (n=15)	Doença de Gaucher sem TRE (n=6)	Doença de Fabry em TRE (n=10)	MPS em TRE (n=7)	MPS sem TRE (n=2)	Idosos⁽¹⁵⁾ (n= 1.958)
Média de Idade (anos)	22,3	31,5	33,5	20,1	12,5	60
SF-36						
<i>Componente físico</i>						
Capacidade Funcional	76,3 ^b	59,1 ^{a, b}	66,0	45,7 ^{a, b}	57,5 ^{a, b}	71,4
Aspectos Físicos	70,0 ^b	41,6 ^{a, b}	45,0 ^a	71,4	87,5	81,2
Dor	76,5 ^b	47,8 ^{a, b}	59,7	44,1 ^{a, b}	72,0 ^b	74,2
Estado Geral de Saúde	71,1 ^b	62,5 ^{a, b}	50,3 ^a	49,2 ^{a, b}	43,5 ^{a, b}	70,1
<i>Componente mental</i>						
Vitalidade	67,6	56,6	63,5	47,1 ^{a, b}	37,5 ^{a, b}	64,4
Aspectos Sociais	70,0 ^{a, b}	55,2 ^{a, b}	65,0 ^a	60,7 ^{a, b}	93,7 ^b	86,1
Aspectos Emocionais	68,8 ^b	38,8 ^{a, b}	66,6 ^a	66,5 ^a	66,6 ^a	85,9
Saúde Mental	77,3 ^a	72,0	64,4	68,5 ^b	86,0 ^{a, b}	69,9

**Os dados estão sendo apresentados na forma de média e desvio-padrão dos componentes e domínios do SF-36. Os dados apresentados da doença de Fabry correspondem a indivíduos do sexo masculino; não foram comparados os dados dos pacientes sem TRE (n=2) porque ambos são do sexo feminino, e a doença de Fabry é ligada ao X. ^a Alterações clinicamente significativas em comparação aos idosos ; ^bAlterações clinicamente significativas entre os pacientes com e sem TRE com DG ou MPS; MPS=mucopolissacaridoses; * pacientes sem tratamento específico e que apresentaram alterações clinicamente significativas quando comparados aos pacientes em TRE.

Bibliografia

1. Panzini, r.g.; Bandeira, D.R. - Quality of life and spiritual-religious coping relations. *Qual Life Res* 14(9):2106-2107, 2005b.
2. The WHOQOL Group (1994). Development of the WHOQOL: Rationale and Current Status. *International Journal of Mental Health*, 23 (3), 24-56
3. Fleck MP, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, et al. [Application of the Portuguese version of the instrument for the assessment of quality of life of the World Health Organization (WHOQOL-100)]. *Rev Saude Publica*. 1999 Apr;33(2):198-205.
4. Meikle PJ, Ranieri E, Ravenscroft EM, Hua CT, Brooks DA, Hopwood JJ. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1999;30 Suppl 2:104-10.
5. Wraith JE. Lysosomal disorders. *Semin Neonatol*. 2002 Feb;7(1):75-83.
6. 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*. 1999 Jul-Aug;105(1-2):151-6.
7. Gieselmann V. Lysosomal storage diseases. *Biochim Biophys Acta*. 1995 Apr 24;1270(2-3):103-36.
8. Raas-Rothschild A, Pankova-Kholmyansky I, Kacher Y, Futerman AH. Glycosphingolipidoses: beyond the enzymatic defect. *Glycoconj J*. 2004;21(6):295-304.
9. Masek BJ, Sims KB, Bove CM, Korson MS, Short P, Norman DK. Quality of life assessment in adults with type 1 Gaucher disease. *Qual Life Res*. 1999 May;8(3):263-8.
10. Giraldo P, Solano V, Perez-Calvo JI, Giralt M, Rubio-Felix D. Quality of life related to type 1 Gaucher disease: Spanish experience. *Qual Life Res*. 2005 Mar;14(2):453-62.
11. Weinreb N, Barranger J, Packman S, Prakash-Cheng A, Rosenbloom B, Sims K, et al. Imiglucerase (Cerezyme) improves quality of life in patients with skeletal manifestations of Gaucher disease. *Clin Genet*. 2007 Jun;71(6):576-88.
12. Ciconelli RM, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol* 1997;39(143):50.
13. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care*. 1993 Mar;31(3):247-63.
14. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992 Jun;30(6):473-83.
15. Hsiung PC, Fang CT, Chang YY, Chen MY, Wang JD. Comparison of WHOQOL-bREF and SF-36 in patients with HIV infection. *Qual Life Res*. 2005 Feb;14(1):141-50.
16. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, et al. SF-36 health survey. Manual and interpretation guide. Boston: New England Medical Center. 1993.
17. Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, Osterhaus JT, Ware JE, Jr. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000 Jul;43(7):1478-87.
18. Lima MG, Barros MB, Cesar CL, Goldbaum M, Carandina L, Ciconelli RM. Health related quality of life among the elderly: a population-based study using SF-36 survey. *Cad Saude Publica*. 2009 Oct;25(10):2159-67.
19. Pinto LL, Vieira TA, Giugliani R, Schwartz IV. Expression of the disease on female carriers of X-linked lysosomal disorders: a brief review. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:14.

20. krug. B. C. Schwartz I.V. Oliveira F.L. Alegra T. Campos Martins N.L. Todeschini L.A. Picon P.D. The Management of Gaucher Disease in Developing Countries: A Successful Experience in Southern Brazil. *Public Health Genomics*. 2009;1:27-33.
21. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999 Jan 20;281(3):249-54.
22. Neufeld. EF, Muenzer J. The metabolic and molecular basis of inherited disease. The mucopolisaccharidosis In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly S, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, eds. 2001;8a ed(New York: McGraw-Hill.):p.3421-52.

7. CONCLUSÕES

7.1. Objetivo principal:

Avaliar a qualidade de vida de uma amostra de pacientes brasileiros com DG, DF e MPS, por meio da aplicação do questionário de SF-36.

Conclui-se com os dados obtidos, embora limitados em algumas das análises pelo reduzido tamanho amostral e pelo delineamento do estudo (transversal), que a TRE tem efeito benéfico na QV dos pacientes com DG e que a DF e as MPS, em particular, comprometem de forma significativa a QV dos seus portadores. Como a maioria dos pacientes já se encontrava em tratamento quando da realização do estudo, o estabelecimento dos domínios mais afetados pelas DL na ausência do fator intervenção TRE ficou prejudicado. Estudos adicionais devem ser realizados para confirmar estes achados.

7.2. Objetivos secundários:

Avaliar o efeito da TRE na QV de pacientes brasileiros com DG, DF e MPS

Os dados do presente estudo sugerem que os pacientes com DG em tratamento apresentam melhor QV quando comparados aos pacientes com DF e MPS, e que a TRE com imiglucerase tem efeito benéfico na dor apresentada pelos pacientes com DG.

Verificar a existência de diferenças na qualidade de vida de pacientes com DG, DF e MPS.

A DF e as MPS, especialmente, parecem comprometer de forma grave, e mesmo com a TRE, a QV dos pacientes. Na comparação dos pacientes com DG em TRE e aqueles não estavam com tratamento específico, o domínio dor foi o único que demonstrou diferença estatisticamente significativa tendo recebido maior pontuação no grupo tratado. Em relação à comparação com outras populações somente o domínio aspectos sociais

apresentou diferença estatisticamente significativa entre pacientes com DG brasileiros e com DG norte americanos (maior entre os norte americanos). Em relação à DF, os escores obtidos foram maiores nas heterozigotas, o que pode ser explicado pela doença ser ligada ao X. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos de pacientes com DF recebendo agalsidase alpha ou agalsidase beta. Parecem existir diferenças tipo-específicas na QV de pacientes com MPS.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Este é o primeiro trabalho realizado sobre a avaliação da QV dos pacientes com DL que estão em acompanhamento ou tratamento no Serviço de Genética médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

O presente estudo teve como limitações o pequeno número de pacientes, principalmente, com DF e MPS devido aos critérios de inclusão e em função de serem doenças raras.

Outra limitação foi à falta de trabalhos publicados, no Brasil, com pacientes com DL que pudessem ser comparados aos pacientes do estudo.

Também podemos dizer que a falta de um questionário específico, principalmente para pacientes com MPS, dificultou, em parte, a conclusão do estudo.

Embora este estudo apresente algumas limitações em função de serem doenças raras, com número pequeno de pacientes pode-se demonstrar a importância de avaliar a QV dos pacientes com DL.

A QV é um tema ainda pouco explorado para as DL no Brasil, estudos adicionais devem ser realizados para que possam ser comparados os achados do presente estudo

9. ANEXOS

ANEXO I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: *Avaliação da Qualidade de Vida de pacientes com doenças lisossômicas.*

Pesquisador Responsável: Dra. Ida Vanessa D. Schawartz. Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350. Porto Alegre-RS. Tel.: 51-2101. 8011.

Paciente: _____

Prezado paciente ou responsável,

Você está sendo convidado a participar deste projeto de pesquisa, cujo objetivo é a avaliação da qualidade de vida dos pacientes com Doenças Lisossômicas.

As doenças lisossômicas (DL) são doenças genéticas raras causadas por deficiências enzimáticas específicas que resultam em depósito dentro dos lisossomos.

Este estudo busca avaliar a qualidade de vida de pacientes com diferentes tipos de DL, avaliados no Serviço de Genética Médica do HCPA, por meio de entrevista e aplicação de um questionário. Você será entrevistado e terá de responder ao questionário duas vezes durante o estudo: a primeira vez será logo após você concordar em participar do estudo; a segunda vez será aproximadamente doze meses após a primeira. A entrevista e o preenchimento do questionário devem levar, aproximadamente, uma hora.

A sua participação neste estudo não trará benefício direto a você. Entretanto, poderá auxiliar os médicos e cientistas a entenderem como a sua doença e o seu tratamento afetam a qualidade da sua vida. Isto é muito importante, inclusive para o desenvolvimento de melhores tratamentos.

RISCOS E DESCONFORTO

Você não corre nenhum tipo de risco, físico ou psicológico, ao responder a entrevista ou o questionário que fazem parte desta pesquisa.

DÚVIDAS

Se você tiver alguma dúvida em relação à pesquisa, deve contatar a Dra. Ida Vanessa D. Schwartz (Fone: 51-99017418 ou 2101-8011), no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO NA PARTICIPAÇÃO DO ESTUDO

Sua participação no estudo é voluntária. Se você decidir não participar do estudo ou interromper a sua participação, isto não afetará em nada o seu tratamento ou atendimento ambulatorial no seu hospital.

CONFIDENCIALIDADE DAS INFORMAÇÕES

As informações dessa pesquisa serão mantidas em sigilo, sendo apenas utilizadas de forma científica e anônima, em relatos especializados, com autorização prévia. Caso alguma informação derivada desse estudo for importante a você, todo esforço será realizado para informá-lo.

Pelo presente termo, você declara que foi informado (a), de forma clara e detalhada, sobre a presente pesquisa, e que teve suas dúvidas esclarecidas por _____ . Declara ter sido esclarecido que não receberá nenhuma remuneração financeira pela participação no estudo. Declara que foi informado da garantia de receber resposta ou esclarecimento sobre a pesquisa a ser realizada, bem como da liberdade de não participar do estudo e da possibilidade de desistir, em qualquer momento, da participação. Além disso, declara que assinou duas vias deste consentimento, e que uma ficou em seu poder.

Data: ___/___/___

Paciente: _____

Responsável Legal: _____

Eu expliquei a _____ os objetivos, riscos, benefícios e procedimentos necessários para esta pesquisa, e entreguei cópia deste termo de consentimento para o mesmo.

Data: ____/____/____

Nome: _____

Obs: O presente documento, baseado no item IV das diretrizes e normas regulamentadoras para pesquisa em saúde, do Conselho Nacional de Saúde (Resolução 196/96), será assinada em duas vias, de igual valor, ficando uma via em poder do voluntário ou de seu responsável legal e outra com o pesquisador responsável.

ANEXO II

FICHA DE AVALIAÇÃO

PROJETO AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM

DOENÇAS LISOSSÔMICAS

DATA: _____

1. Dados do Paciente

Nome: _____

Data de Nascimento: _____

Sexo: Masculino Feminino Idade: _____

Endereço: _____ Cidade: _____

CEP: _____ Telefone: (____) _____

2. Diagnóstico

Doença de Gaucher. Tipo: _____

Mucopolissacaridose. Tipo: _____

Doença de Fabry

Outro: _____

3. Idade aproximada de início das manifestações clínicas: _____

4. Terapia de Reposição Enzimática

Sim Não

Nome medicamento: _____

Início: _____

Dose atual: _____

5. Transplante de Medula Óssea

Sim Não

Quando: _____

Motivo: _____

Utilizou algum medicamento: _____

6. Outros medicamentos utilizados

Fármaco	Dose	Motivo

7. Apresentou alguma reação adversa devido ao uso de medicamentos?

8. *Problemas médicos concomitantes*

9. *Possui outras doenças diagnosticadas? Quais?*

ANEXO III

QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA SF-36

Nome (paciente): _____ Data: ___/___/___

Instruções: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor, tente responder o melhor que puder.

(circule um número)

1. *Em geral, você diria que sua saúde é:*

- Excelente 1
- Muito boa..... 2
- Boa..... 3
- Ruim 4
- Muito ruim..... 5

2. *Comparando há um ano, como você classificaria sua saúde em geral, agora?*

- Muito melhor.....1
- Um pouco melhor.....2
- Quase a mesma.....3
- Um pouco pior.....4
- Muito pior.....5

3. *Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido a sua saúde, você tem dificuldade para fazer essas atividades?*

Neste caso, quanto? (circule um número em cada linha)

<i>Atividades</i>	<i>Sim. Dificulta muito</i>	<i>Sim. Dificulta um pouco</i>	<i>Sem dificuldades</i>
A. Atividades vigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar de esportes árduos	1	2	3
B. Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer casa	1	2	3
C. Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
D. Subir vários lances de escada	1	2	3
E. Subir um lance de escada	1	2	3
F. Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
G. Andar mais de um quilometro	1	2	3
H. Andar vários quarteirões	1	2	3
I. Andar um quarteirão	1	2	3
J. Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como consequência de sua saúde física? (circule uma em cada linha)

	Sim	Não
A. Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
B. Realizou menos tarefas do que gostaria?	1	2
C. Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em suas atividades?	1	2
D. Teve dificuldades de fazer seu trabalho ou outras atividades (p.ex: necessitou de um esforço extra)?	1	2

5. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou outra atividade regular diária, (como consequência se algum problema emocional) como sentir-se deprimido e ansioso? (circule uma em cada linha)

	Sim	Não
A. Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
B. Realizou menos tarefas do que gostaria?	1	2
C. Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	1	2

6. Durante as últimas 4 semanas, De que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação a família, vizinhos, amigos ou em grupo?

(circule um número)

De forma nenhuma	1
Ligeiramente	2
Moderadamente	3
Bastante	4
Grave	5
Muito grave	6

7. Quanta dor no corpo você teve durante às últimas 4 semanas?

(circule um número)

Nenhuma.....	1
Muito leve.....	2
Leve	3
Moderada.....	4
Grave	5
Muito grave	6

8. Durante as últimas 4 semanas, quanta dor no corpo interferiu com seu trabalho normal (incluindo tanto trabalho, fora de casa e dentro de casa)?

(circule um número)

- De maneira alguma..... 1
 Um pouco 2
 Moderadamente 3
 Bastante 4
 Extremamente..... 5

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor, dê uma resposta que mais aproxime da maneira como você se sente. Em relação às últimas 4 semanas.

(circule um número para cada linha)

	<i>Sempre</i>	<i>A maior parte do tempo</i>	<i>Boa parte do tempo</i>	<i>Às vezes</i>	<i>Poucas vezes</i>	<i>Nunca</i>
A. Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?	1	2	3	4	5	6
B. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
C. Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
D. Quanto tempo você tem se sentido calmo e tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
E. Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
F. Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
G. Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
H. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
I. Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as últimas 4 semanas, quanto do seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)?

(circule um número)

- Todo o tempo.....1
A maior parte do tempo.....2
Alguma parte do tempo.....3
Uma pequena parte do tempo.....4
Nenhuma parte do tempo.....5

11. O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?
(circule um número para cada linha)

	<i>Definitiva- mente verdadeiro</i>	<i>A maioria das vezes verdadeira</i>	<i>Não sei</i>	<i>A maioria das vezes falsa</i>	<i>Definitiva- mente falsa</i>
A. Eu costumo adoecer mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
B. Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
C. Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
D. Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5



Otorga la presente

CONSTANCIA

A: OLIVEIRA F.L., MORENO C., NETTO C.B.O., KRUG B.,
SANDER W., ROCHA N., PICON P.D.,
GIULIANI R., SCHWARTZ I.V.D.

por el mejor trabajo en el área Médico - Epidemiológica

**QUALITY OF LIFE IN BRAZILIAN PATIENTS WITH
GAUCHER DISEASE AND MUCOPOLYSACCHARIDOSES**

En el 3er. Congreso Latinoamericano de Enfermedades Lisosomales
que se llevo a cabo los días 28 de Febrero 1o. y 2 de Marzo de 2010 en Quintana Roo, México

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Luis Figueroa".

Dr. Luis Figueroa
Presidente Comité Científico