

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

DALILA FERNANDES GOMES

EFETIVIDADE CLÍNICA DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA COM
GALSULFASE NO TRATAMENTO DA MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO VI: REVISÃO
SISTEMÁTICA

BRASÍLIA

2017

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

DALILA FERNANDES GOMES

EFETIVIDADE CLÍNICA DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA COM
GALSULFASE NO TRATAMENTO DA MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO VI: REVISÃO
SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada como requisito parcial
para a obtenção do Título de Mestre em Saúde
Coletiva pelo Programa de Pós-Graduação em
Saúde Coletiva da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Everton Nunes da Silva

BRASÍLIA
2017

DALILA FERNANDES GOMES

EFETIVIDADE CLÍNICA DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA COM
GALSULFASE NO TRATAMENTO DA MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO VI: REVISÃO
SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada como requisito parcial para a
obtenção do Título de Mestre em Saúde Coletiva pelo
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da
Universidade de Brasília.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Everton Nunes da Silva – (presidente)
Universidade de Brasília

Flávia Tavares da Silva Elias (membro)
Fundação Oswaldo Cruz

Jorge Otávio Maia Barreto (membro)
Universidade de Brasília

Noemia Urruth Leão Tavares (suplente)
Universidade de Brasília

Dedico este trabalho aos meus pais, Ana e Otaviano, por todos ensinamentos, compreensão e cuidado.

AGRADECIMENTOS

À Deus, que permitiu que este trabalho pudesse ser realizado.

Ao meu orientador, Everton, pelo apoio e conhecimento compartilhado nesta jornada de aprendizagem e por acreditar no meu potencial, sempre serei grata.

À minha família pela motivação, paciência e companheirismo.

À Luciana pela disponibilidade e generosidade reveladas durante o percurso deste trabalho. Agradeço por ter ajudado a tornar este estudo possível.

Às colegas Maíra e Fabiana pela atenção, amizade e disponibilidade a mim dedicadas.

À banca, composta pela Dr^a Flávia Elias, Dr^o Jorge Barreto e Dr^a Noemia Tavares, pela disponibilidade e futuras contribuições com o trabalho.

“It is good to have an end to journey toward;
but it is the journey that matters, in the end.”

Ernest Hemingway

RESUMO

Introdução: A mucopolissacaridose VI é uma doença rara caracterizada pela deficiência da enzima arilsulfatase B, responsável por diferentes manifestações clínicas. O tratamento consiste na terapia de reposição enzimática com administração intravenosa do medicamento galsulfase. **Objetivo:** Avaliar a efetividade da terapia de reposição enzimática com galsulfase no tratamento da mucopolissacaridose VI. **Método:** Trata-se de revisão sistemática de estudos observacionais. Os estudos foram pesquisados nas bases de dados PubMed, Cochrane Library, Lilacs e Journal of Inherited Metabolic Disease. As listas das referências bibliográficas dos estudos relevantes foram consultadas para identificar artigos potencialmente elegíveis. Não foram aplicadas restrições em relação à data de publicação, idioma ou status de publicação. Os estudos foram selecionados por duas avaliadoras independentes que também extraíram os dados e avaliaram a qualidade metodológica dos estudos. **Resultados:** Dezenove estudos preencheram os critérios de inclusão, dos quais nove foram série de casos, cinco relatos de caso, três coortes e dois transversais. Um total de 414 indivíduos com mucopolissacaridose tipo VI foram avaliados e quatorze desfechos diferentes relacionados ao efeito do tratamento foram identificados. Oito desfechos apresentaram resultados positivos, caracterizados como (1) redução de glicosaminoglicanos urinário, (2) melhora da função respiratória, (3) aumento da amplitude do movimento das articulações, (4) aumento da taxa de crescimento dos pacientes, (5) maior resistência física, (6) redução do tamanho do fígado e baço, (7) melhora da qualidade de vida e (8) normalização das dimensões cardíacas. Outros desfechos permaneceram estáveis, como o desenvolvimento cognitivo, acuidade visual, capacidade auditiva e apneia do sono. Quanto à segurança, reações adversas leves de hipersensibilidade como urticária e pirexia foram relatadas. **Conclusão:** Limitações metodológicas impossibilitaram a análise da efetividade do tratamento. No entanto, os achados do estudo indicam que a terapia de reposição enzimática tem efeito positivo na maioria dos desfechos associados à doença. Portanto, novos estudos devem ser fomentados a fim de melhorar a qualidade das evidências.

Palavras-chave: Mucopolissacaridose VI; Terapia de Reposição de Enzimas; Revisão.

ABSTRACT

Introduction: Mucopolysaccharidosis VI is a rare disease characterized by the deficiency of the enzyme arylsulfatase B, responsible for different clinical manifestations. Treatment consists of enzyme replacement therapy with intravenous administration of the galsulfase drug. **Objective:** To evaluate the efficacy of enzyme replacement therapy with galsulfase in the treatment of mucopolysaccharidosis VI. **Method:** This is a systematic review of observational studies. The studies were searched in the PubMed, Cochrane Library, Lilacs and Journal of Inherited Metabolic Disease databases. The reference lists of relevant studies for consultation to identify potentially eligible articles. No restrictions were applied regarding publishing data, language, or publishing status. The studies were selected by two independent evaluators who also extracted the data and evaluated the methodological quality of the studies. **Results:** nineteen studies completed the inclusion criteria, of which nine were case series, five case reports, three cohorts and two cross-sectional. A total of 414 people with mucopolysaccharidosis VI were evaluated and fourteen different outcomes related to the treatment effect identified. Eight outcomes presented positive results, characterized as (1) reduction of urinary glycosaminoglycans, (2) improvement of respiratory function, (3) increased range of joint motion, (4) increased patient growth rate, (5) increased physical resistance, (6) reduction of liver and spleen size, (7) improvement of quality of life, and (8) normalization of cardiac dimensions. Other outcomes remained stable, such as cognitive development, visual acuity, hearing capacity and sleep apnea. About safety, mild adverse reactions of hypersensitivity such as urticaria and pyrexia have been reported. **Conclusion:** Methodological limitations made it impossible to analyze the effectiveness of the treatment. However, the study findings indicate that enzyme replacement therapy has a positive effect on most disease associated outcomes. Therefore, further studies should be fomented to improve the quality of the evidence.

Keywords: Mucopolysaccharidosis VI; Enzyme Replacement Therapy; Review.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de seleção de estudos	32
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação das Mucopolissacaridoses	17
Tabela 2 - Medicamentos demandados por via judicial com maior impacto financeiro em 2015, Ministério da Saúde	25
Tabela 3 - Quantidade de pessoas beneficiadas pelo fornecimento dos medicamentos mais custosos por via judicial (ano-base: 2015), Ministério da Saúde	26
Tabela 4 - Características dos estudos incluídos na revisão sistemática	33
Tabela 5 - Desfechos avaliados nos 19 estudos incluídos na revisão sistemática	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ASB - arilsulfatase B

Conitec - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

Conjur - Consultoria Jurídica do Ministério da Saúde

CVF - capacidade vital forçada

EIM - erros inatos do metabolismo

GAG - glicosaminoglicano

JBI - Joanna Briggs Institute

MPS - mucopolissacaridoses

MPS VI - mucopolissacaridose tipo VI

SD - sulfato dermatan

TRE - terapia de reposição enzimática

TCTH - transplante de células tronco hematopoiéticas

TMO - transplante de medula óssea

PCDT - Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PROSPERO - International Prospective Register of Systematic Reviews

RAS - Rede de Atenção à Saúde

VEF1 - volume expiratório forçado no primeiro segundo

TC6M - teste de caminhada de seis minutos

TC12M - teste de caminhada de 12 minutos

TSE3M - teste de subida de escadas de 3 minutos

VECP - teste visual evoked cortical potential

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. OBJETIVOS	16
3. REFERENCIAL TEÓRICO	17
3.1. Etiologia das mucopolissacaridoses	17
3.2. Perfil clínico da mucopolissacaridose tipo VI.....	18
3.3. Epidemiologia	20
3.4. Diagnóstico.....	21
3.5. Tratamento	22
3.6. Hospitalização.....	23
3.7. Judicialização do acesso ao medicamento galsulfase no Brasil	24
3.8. Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras	26
4. MÉTODO	28
4.1. Tipo de estudo	28
4.2. Critérios de elegibilidade.....	28
4.3. Fontes de informação e estratégia de busca.....	29
4.4. Seleção de estudos e extração de dados	29
4.5. Avaliação da qualidade da metodologia dos estudos	30
5. RESULTADOS	31
5.1. Seleção de estudos e características dos estudos.....	31
5.2. Síntese de resultados por tipo de desfecho.....	39
5.2.1. Concentração de glicosaminoglicanos urinário	39
5.2.2. Função cardíaca.....	40
5.2.3. Função respiratória	41
5.2.4. Mobilidade articular	42
5.2.5. Altura (crescimento).....	42
5.2.6. Resistência física.....	43
5.2.7. Tamanho do fígado e baço.....	44
5.2.8. Desenvolvimento cognitivo	45
5.2.9. Função visual	45

5.2.10.	Capacidade auditiva	46
5.2.11.	Apneia do sono.....	46
5.2.12.	Qualidade de vida	47
5.2.13.	Segurança	48
5.2.14.	Mortalidade.....	49
6.	DISCUSSÃO	50
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	54
	REFERÊNCIAS	55

1. INTRODUÇÃO

A mucopolissacaridose tipo VI (MPS VI), também chamada de síndrome de Maroteaux-Lamy, é uma doença metabólica de armazenamento lisossomal caracterizada pela deficiência da enzima arilsulfatase B (ASB), que leva ao acúmulo do glicosaminoglicano (GAG) sulfato dermatan (SD) ¹. A acumulação progressiva de GAG nos lisossomos, células e tecidos é responsável por diversas manifestações clínicas, como doença valvular cardíaca, tamanho anormal do fígado e baço, redução da amplitude do movimento articular, retardo do crescimento, disostose múltipla e opacificação da córnea ^{1; 2}. Estima-se que a incidência mundial da MPS VI seja, aproximadamente, de 1:248.000 a 1:320.000 nascidos vivos ^{3; 4}.

No passado, o tratamento das mucopolissacaridoses (MPS) consistia no cuidado médico paliativo com o alívio das manifestações da doença ⁵. Atualmente, o tratamento de pacientes com MPS VI consiste na terapia de reposição enzimática (TRE), que envolve a infusão intravenosa do medicamento galsulfase (princípio ativo), comercializado mundialmente como Naglazyme® pela empresa farmacêutica BioMarin ⁶, o qual foi aprovado em 2005 nos Estados Unidos ⁷, em 2006 na União Europeia ⁸ e registrado no Brasil em 2009 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) ⁹.

O tratamento medicamentoso da doença é de elevado custo. De acordo com a lista de preços da Anvisa, atualizada em julho de 2017, o preço de fábrica de um frasco com 5ml do medicamento galsulfase (Naglazyme®) custa R\$ 5.206,65 ¹⁰. Embora o medicamento não esteja incorporado no Sistema Único de Saúde (SUS), o setor público de saúde fornece o medicamento em cumprimento de ações judiciais. Dados da Consultoria Jurídica do Ministério da Saúde (Conjur) mostraram que em 2015 o medicamento esteve entre os dez medicamentos demandados por via judicial com maior impacto financeiro no orçamento da União. No referido ano, foram gastos R\$167.178.583,82 com o fornecimento do medicamento galsulfase para atender 155 pacientes, um custo de R\$ 1.078.571,50 por paciente ¹¹.

Neste cenário, a análise da eficácia, segurança e efetividade do medicamento é primordial para a sua dispensação, uma vez que a avaliação destes parâmetros permite concluir se a tecnologia produz benefício para o paciente, verificar se os benefícios justificam o repasse de recursos para a compra do medicamento e subsidiar a decisão de incorporação da tecnologia no SUS.

Quanto à eficácia e segurança da galsulfase, já foram publicadas duas revisões sistemáticas que avaliaram o tema ^{12; 13}. Em ambos estudos foram incluídos ensaios clínicos randomizados e quase randomizados. A melhor evidência encontrada nas duas revisões sistemáticas refere-se a um mesmo ensaio clínico, publicado em 2006 ¹⁴, e um ensaio clínico adicional¹⁵ incluído apenas em uma revisão sistemática ¹³.

As revisões sistemáticas mostraram que a galsulfase é eficaz na melhora da resistência do paciente (avaliada pelo teste de caminhada de seis minutos e teste de subida de escadas de três minutos) e na redução de GAG urinário. Quanto à segurança não houve diferença significativa em relação aos eventos adversos do medicamento comparado ao placebo ^{12; 13}. Desse modo, os desfechos avaliados pelos estudos foram limitados, visto que não houve relato de diversas manifestações clínicas associadas à doença, como os desfechos relacionados à função cardíaca, amplitude do movimento articular e qualidade de vida. Além disso, há uma diferença de oito anos entre as duas publicações ^{12; 13} e mesmo assim não houve a inclusão de ensaios clínicos robustos para avaliação da eficácia e segurança.

Para os autores das revisões sistemáticas ^{12; 13}, os ensaios clínicos incluídos fornecem alguma evidência quando a eficácia e segurança da galsulfase no tratamento da MPS VI, porém são necessários novos estudos que forneçam mais evidências para a realização de comparações quanto a eficácia e segurança da terapia. De acordo com Brunelli *et al* ¹² são necessários estudos que avaliem os efeitos a longo prazo da TRE, o uso de galsulfase em pessoas mais jovens, a otimização da dose e o efeito sobre a função cardíaca e respiratória, crescimento, qualidade de vida e mortalidade.

Neste contexto, ainda que os ensaios clínicos randomizados sejam considerados o padrão ouro na hierarquia de evidências, o emprego desse delineamento de estudo é

impraticável em algumas perguntas de pesquisa e outros tipos de estudos podem analisar diferentes dimensões de um desfecho clínico ^{16; 17}. Neste sentido, estudos que investigam a eficácia e efetividade de uma tecnologia, por exemplo, devem empregar delineamentos adequados visto que a eficácia é uma medida dos resultados de uma intervenção sanitária sob condições ideais, enquanto a efetividade é uma medida dos resultados de uma intervenção sanitária em condições reais de uso ¹⁸.

Portanto, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática de estudos observacionais que avaliem a efetividade da terapia de reposição enzimática com galsulfase, a fim de verificar o efeito do tratamento a longo prazo, fora de condições ideais como os ensaios clínicos controlados e randomizados. Desse modo, esta dissertação pretende sistematizar evidências e contribuir com uma lacuna de pesquisa relacionada à efetividade da terapia diante a escassez de estudos sobre o tema.

Na perspectiva dos sistemas de saúde, os resultados deste estudo podem subsidiar decisões sobre a disponibilização da terapia, bem como auxiliar decisões judiciais que visem o acesso à tecnologia, visto que o medicamento galsulfase possui elevado custo e há escassez de estudos que sumarizem as evidências sobre o efeito do tratamento.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

- Avaliar a efetividade da terapia de reposição enzimática com galsulfase no tratamento da mucopolissacaridose tipo VI.

2.2. Objetivos Específicos

- Identificar os desfechos de pacientes com mucopolissacaridose tipo VI que receberam terapia de reposição enzimática provenientes de estudos observacionais.
- Avaliar criticamente as evidências provenientes de estudos observacionais.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. Etiologia das mucopolissacaridoses

As mucopolissacaridoses são um grupo de doenças raras, causadas pela deficiência de enzimas que catalisam a degradação de glicosaminoglicanos, também conhecidos como mucopolissacarídeos. A deficiência enzimática resulta na acumulação de GAG nos lisossomos das células e, conseqüentemente, em diversas alterações da função corporal.

A doença foi descrita pela primeira vez pelo Dr. Charles Hunter em 1917, com o relato de manifestações clínicas em dois irmãos ¹⁹. No total, sete tipos diferentes de MPS relacionados a onze deficiências enzimáticas são descritos na literatura ¹, conforme indicado na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Classificação das Mucopolissacaridoses

Tipos de MPS	Epônimo	Enzima com atividade deficiente	Glicosaminoglicanos afetados
MPS I	Hurler, Sheie, Hurler-Sheie	α -L-iduronidase	Dermatan sulfato, heparan sulfato
MPS II	Hunter	Iduronato sulfatase	Dermatan sulfato, heparan sulfato
MPS IIIA	Sanfilippo A	Heparin-N-sulfatase (sulfaminidase)	Heparan sulfato
MPS IIIB	Sanfilippo B	α -N-acetilglicosaminidase	Heparan sulfato
MPS IIIC	Sanfilippo C	Acetil-CoA- α -glicosaminida acetiltransferase	Heparan sulfato
MPS IIID	Sanfilippo D	N-acetilglicosamina 6-sulfatase	Heparan sulfato
MPS IVA	Morquio A	Galactose 6-sulfatase (N-acetil-galactosamina 6-sulfatase)	Queratan sulfato, condroitin6-sulfato
MPS IVB	Morquio B	β -galactosidase	Queratan sulfato

Tipos de MPS	Epônimo	Enzima com atividade deficiente	Glicosaminoglicanos afetados
MPS VI	Maroteaux-Lamy	N-acetilgalactosamina 4-sulfatase (arilsulfatase B)	Dermatan sulfato
MPS VII	Sly	β -glicuronidase	Dermatan sulfato, Heparan sulfato, condroitin 4-sulfato, condroitin 6-sulfato
MPS IX	-	Hialuronidase	Hialuronan

Fonte: Adaptado de NEUFELD e MUENZER, 2001

No presente estudo, foi analisada especificamente a mucopolissacaridose tipo VI, causada pela deficiência na enzima N-acetilgalactosamina 4-sulfatase (arilsulfatase B) que afeta a degradação do GAG dermatan sulfato.

3.2. Perfil clínico da mucopolissacaridose tipo VI

Diversas características clínicas são descritas em pacientes com MPS VI, e variam conforme a idade do paciente no início dos sintomas e a progressão da doença²⁰. Apesar de não existir um consenso, geralmente, a doença é classificada de acordo com o início dos sintomas e a gravidade das manifestações clínicas^{1; 21}.

Neufeld e Muenzer caracterizam a doença entre forma clínica grave com apresentação de diferentes manifestações clínicas (envolvimento somático) e forma clínica leve com manifestações clínicas mais brandas¹. Outra classificação define três formas clínicas da doença, sendo a (1) forma grave ou infantil com aparecimento precoce dos sintomas e rápida progressão da doença, (2) forma intermediária ou juvenil com aparecimento dos sintomas no final da infância, e (3) forma leve ou adulta com início dos sintomas após a segunda década de vida^{21; 22}. A forma atenuada da doença também é descrita pela literatura, a qual apresenta ausência da manifestação de sinais clínicos evidentes ou início tardio dos sintomas, por isso as manifestações passam despercebidas por anos^{23; 24}. Destaca-se que pacientes afetados pela forma grave das

MPS, geralmente, morrem nos primeiros anos da adolescência devido a problemas respiratórios e cardíacos ²⁴.

As principais manifestações clínicas da doença incluem disostose múltipla, opacificação da córnea, doença valvular cardíaca, audição comprometida, tamanho anormal do fígado ou baço e diferente de outros tipos de MPS os indivíduos geralmente apresentam inteligência normal (desenvolvimento mental) ^{1;2}.

No nascimento, indivíduos portadores de MPS VI podem apresentar cabeça alargada e peito deformado. O crescimento pode ser normal nos primeiros cinco anos de vida, porém após os seis ou oito anos pode ser interrompido. Pacientes afetados pela forma grave da doença podem ter a altura final variável entre 110 a 140 cm. Alterações nas articulações também podem ser desenvolvidas nos primeiros anos de vida, com restrição dos movimentos articulares no joelho, quadril e cotovelo, e conseqüentemente as crianças assumem uma postura curvada. Estudo transversal desenvolvido por Swiedler *et al* ²⁵ aponta que a MPS VI é uma doença essencialmente relacionada à displasia esquelética e crescimento anormal.

Indivíduos portadores da síndrome podem apresentar aspectos faciais levemente afetados ou adquirir uma característica mais grosseira semelhante à síndrome de Hurler (forma mais grave da mucopolissacaridose tipo I). Na forma grave da doença, no final da primeira década de vida, os portadores apresentam tronco encurtado com abdômen protuberante e lordose lombar proeminente. Além disso, na forma mais grave são descritas diversas alterações esqueléticas, devido à presença de disostose múltipla. ¹. Na forma leve está presente a compressão da medula espinhal com resultante mielopatia¹.

Outros desfechos são relatados pela literatura, como anormalidades cardíacas, opacificação da córnea e aumento do nível de GAG urinário ^{1;25}. Indivíduos com nível de GAG urinário muito elevado podem ter a capacidade para caminhar comprometida antes dos 10 anos de idade. Por outro lado, indivíduos com nível elevado de GAG urinário, somente acima do nível normal, podem levar três ou quatro décadas para atingir um nível equivalente de dano ²⁵.

Os achados do estudo de Swiedler e colaboradores ²⁵ sugerem que o nível de GAG urinário pode prevê a morbidade clínica da doença, já que elevados níveis de GAG urinários foram associados (200µg/mg creatinina) a um curso clínico acelerado associado a baixa estatura e baixo peso corporal ajustado por idade, resistência comprometida, função pulmonar comprometida e reduzida amplitude dos movimentos articulares. O estudo identificou a predominância de valores de GAG urinários <100µg/mg creatinina e um avanço mais lento da doença em indivíduos com idade superior a 20 anos, sugerindo que a sobrevida a longo prazo está presente em indivíduos com nível de GAG urinários abaixo de 100µg/mg creatinina, e que estes indivíduos poderão desenvolver manifestações clínicas mais graves na sua terceira ou quarta década de vida.

3.3. Epidemiologia

A incidência estimada das MPS é variável entre as diferentes populações estudadas²⁶. Estudos, na Irlanda do Norte e Austrália, estimam que a incidência para todos os tipos de MPS seja, aproximadamente, de 1/25.000 a 1/29.000 nascidos vivos ^{4;}
²⁶.

Estudos epidemiológicos específicos da MPS VI são limitados a publicações sobre a descrição da doença no nascimento. No âmbito mundial, não é possível estimar a prevalência de MPS VI devido ao número limitado de países envolvidos nas estimativas ²⁷. Estima-se que a incidência mundial da MPS VI seja, aproximadamente, de 1:248.000 a 1:320.000 nascidos vivos ^{3; 4}.

Estudo realizado no Brasil, entre 1982 e 1995, em um laboratório de referência nacional para a detecção de erros inatos do metabolismo (EIM), localizado em Porto Alegre, investigou por achados bioquímicos 9.901 pacientes com sinais e sintomas sugestivos para erros inatos do metabolismo, cujos pacientes foram referenciados de várias regiões do país e de outros países da América Latina. Destes pacientes, 647 (6,5%) foram detectados com erros inatos do metabolismo, sendo que as doenças de

depósito lisossômico (59,8%) e aminoacidopatias (21,2%) foram os grupos de EIM mais diagnosticados. Entre as doenças de depósito lisossômico, a gangliosidose GM1 (9,1%), MPS I (8,3%) e MPS VI (6,0%) foram as mais diagnosticadas ²⁸. No Brasil, não existem dados oficiais sobre a prevalência da MPS VI, porém estudo realizado em 2013 pela Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (Interfarma) estimou que naquele ano houve 200 brasileiros acometidos pela doença ²⁹.

3.4. Diagnóstico

A manifestação dos sintomas clínicos é variável entre os indivíduos portadores de MPS VI por causa da gravidade clínica (grave, intermediária e leve) da doença ^{1; 21; 22}. Na forma grave da MPS VI, os sintomas iniciam-se entre 2 e 3 anos de idade ²⁰. Na suspeita clínica da doença, a dosagem de GAG urinários é o método diagnóstico indicado ³⁰, considerando que a principal alteração das MPS refere-se à acumulação de GAG nos lisossomos ¹. O diagnóstico da MPS é confirmado por ensaio enzimático que indica a deficiência enzimática ³⁰.

Estudo conduzido no Brasil, em 2008, descreve que entre o início dos sintomas até o diagnóstico das MPS os pacientes consultam em média 4,7 especialistas médicos. Na maioria dos casos, o clínico geneticista é o profissional responsável pelo diagnóstico das mucopolissacaridoses. Isto reflete a falta de conhecimento de outros profissionais, como pediatras e neurologistas no diagnóstico da doença. Além disso, o atraso no diagnóstico retarda o início do tratamento ³¹. Nesse sentido, Vieira e colaboradores ³¹ sugerem que os profissionais de saúde tenham um melhor conhecimento sobre as MPS, por meio da inclusão das doenças lisossomais e MPS no currículo dos profissionais de saúde, o que pode garantir uma melhor agilidade no diagnóstico das MPS e acesso às terapias.

3.5. Tratamento

Desde a década de 1980, o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é administrado para o tratamento de determinadas doenças metabólicas hereditárias ³². No entanto, estudo mais recente relata que o transplante de medula óssea/transplante de células tronco hematopoiéticas (TMO/TCTH) tem sido recomendado apenas para a forma grave da MPS I (Síndrome de Hurler/MPS IH) quando diagnosticada antes dos dois anos de idade, podendo prevenir ou retardar o dano cognitivo neste caso. Para a MPS VI, este procedimento não tem sido recomendado devido aos altos riscos associados ao procedimento e a existência do tratamento medicamentoso ³⁰.

De forma geral, a terapia de reposição enzimática tem sido recomendada para o tratamento das mucopolissacaridoses. A terapia consiste na infusão intravenosa de um medicamento específico para cada tipo de mucopolissacaridose. No caso da MPS VI ocorre a infusão do medicamento galsulfase.

O medicamento Naglazyme® (nome comercial) é uma formulação da galsulfase (princípio ativo), uma enzima humana purificada, produzida por tecnologia de DNA recombinante em uma linha celular de ovário de hamster chinês. A administração do medicamento (mecanismo de ação) propõe fornecer um enzima exógena que será levada para os lisossomos e aumentará o catabolismo de GAG. A produção e comercialização do medicamento é realizada pela empresa farmacêutica BioMarin ⁶.

A apresentação comercializada de Naglazyme® é fornecida em um frasco com solução de 5 ml, contendo 5 mg de galsulfase (expresso como conteúdo protéico) por 5 ml de solução, sendo apresentado em forma de solução injetável. Cada frasco deve ser utilizado uma única vez. A dose recomendada pelo fabricante corresponde a 1 mg/kg de peso corporal e deve ser administrada uma vez por semana por infusão intravenosa. Cada infusão deve ser administrada em aproximadamente 4 horas ⁶.

Conforme instruções do fabricante ⁶, para a administração do medicamento é necessário a priori determinar o número de frascos a ser utilizados com base no peso do paciente e na dose recomendada de 1mg/kg.

Para evitar possíveis reações adversas, antes da administração do medicamento é recomendado o uso de anti-histamínicos com ou sem antipiréticos, entre 30 a 60 minutos antes do início da perfusão. Entretanto, o fabricante do medicamento informa que o pré-tratamento com anti-histamínico pode aumentar o risco de episódios de apnéia do sono, uma complicação comum entre portadores de MPS VI ⁶.

3.6. Hospitalização

Estudo conduzido no Brasil com 113 pacientes portadores de MPS relatou que 67 (59,3%) pacientes foram submetidos pelo menos a um procedimento cirúrgico antes do diagnóstico da doença. Na MPS VI, os procedimentos cirúrgicos mais frequentes foram herniorrafia umbilical, adenoidectomia e herniorrafia inguinal ³¹.

Ademais, 46 (40,1%) pacientes foram hospitalizados pelo menos uma vez entre o nascimento e o diagnóstico. Dentre os pacientes hospitalizados foram realizadas uma média de 3,98 hospitalizações até o diagnóstico. Problemas respiratórios (32/46) e distúrbios gastrointestinais (11/46) foram os principais motivos das hospitalizações ³¹.

A necessidade de internação entre crianças portadoras de MPS é questionada em um relato de experiência, uma vez que para a administração da TRE os pacientes são submetidos à internação hospitalar por vinte e quatro horas. Para as autoras, o processo de desospitalização é uma tendência da assistência, reduzindo possíveis infecções, traumas, privações afetivas e sociais, e conseqüentemente reduzindo custos hospitalares. Por isso, sugere-se que os pacientes permaneçam no hospital apenas durante o período de administração da terapia (aproximadamente quatro horas) ³³.

3.7. Judicialização do acesso ao medicamento galsulfase no Brasil

A judicialização da saúde é um processo de intenso debate entre usuários, indústria, gestores, academia e operadores do direito. Em termos de princípios do SUS, aqueles favoráveis à intervenção judiciária, na maioria das vezes, pautam-se no dever do Estado em oferecer assistência farmacêutica, mesmo em casos de alto custo, uma vez que o princípio da integralidade engloba ações dos diferentes níveis de atenção à saúde. Todavia, entre aqueles contrários a este processo sobressai o discurso que a judicialização da saúde fere os princípios do SUS, levando em conta a coletividade e à ordem da lista de espera do sistema público de saúde ³⁴.

Em audiência pública convocada pelo Supremo Tribunal Federal, em 2009, para a discussão do fenômeno da judicialização da saúde, o aprimoramento das instâncias regulatórias no país e a consideração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) foram os principais argumentos levantados para contornar este fenômeno ³⁴. No Brasil, cabe a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) o registro e a deliberação sobre a incorporação de tecnologias no sistema de saúde, respectivamente. Portanto, o Poder Judiciário pode consultar as deliberações dessas instâncias antes de proferir decisões.

Na prática, o Judiciário também tem atuado na concessão de tecnologias não incorporadas ao sistema público de saúde, e até na concessão de tecnologias não registradas na Anvisa ¹¹. Além disso, um grande montante de recursos é destinado para a compra de medicamentos de alto custo. Dados da Consultoria Jurídica do Ministério da Saúde mostram que em 2015 foram gastos R\$ 959.785.237,40 para a compra dos vinte medicamentos mais demandados por via judicial ¹¹ (Tabela 2).

Tabela 2 - Medicamentos demandados por via judicial com maior impacto financeiro em 2015, Ministério da Saúde

Nome dos medicamentos de alto custo	Valor empenhado
1) Eculizumabe, 10 Mg/ML, Solução Injetável	R\$ 369.963.304,00
2) Galsulfase, 1 Mg/ML, Concentrado para Perfusão Injetável	R\$ 167.178.583,82
3) Idursulfase, 2 Mg/ML, Solução p/ Infusão Venosa	R\$ 84.252.421,17
4) Elosulfase Alfa, 1 Mg/ML, Solução Injetável	R\$ 70.635.232,53
5) Alfagalsidase, 1 Mg/ML, Solução p/ Infusão	R\$ 69.212.543,91
6) Betagalsidase, 35 Mg, Pó Liófilo p/ Injetável	R\$ 46.651.215,22
7) Lomitapida, 10 Mg	R\$ 41.420.509,51
8) Alfaglicosidade	R\$ 20.11.036,75
9) Atalureno, 250 Mg, Granulado para Suspensão Oral	R\$ 18.049.541,95
10) Laronidase 0,58mg/ml	R\$ 16.617.078,12
11) Inibidor de Esterase, Inibidor de Esterase C1 Humana, 500 U, Pó Liófilo para Injetar	R\$ 14.088.143,71
12) Lomitapida, 5 Mg	R\$ 8.565.831,93
13) Abiraterona Acetato 250 mg	R\$ 5.201.781,60
14) Brentuximabe Vedotina 50mg	R\$ 4.942.901,16
15) Atalureno, 1000 Mg, Granulado para Suspensão Oral	R\$ 4.748.643,28
16) Terizidona 250 mg	R\$ 4.424.896,00
17) Tafamidis, 20 Mg	R\$ 4.151.560,94
18) Mercaptamina, Sal Bitartarato, 75 Mg	R\$ 3.403.005,95
19) Bevacizumabe 25 mg/ml	R\$ 3.196.367,49
20) Mipomersen, Sódico, 200 Mg/ML, Solução Injetável	R\$ 2.970.638,36
Total gasto para aquisição desses medicamentos	R\$ 959.785.237,40

Fonte: CONJUR, 2015 ¹¹ (adaptado)

Diferentes medicamentos usados no tratamento de doenças raras como eculizumabe (tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna), galsulfase (tratamento da mucopolissacaritose tipo VI), idursulfase (tratamento de mucopolissacaridose tipo II) e laronidase (tratamento de mucopolissacaridose tipo I) estão sendo concedidos mediante intervenção judiciária. Como se trata de doenças raras há a dispensação de um grande volume financeiro para o tratamento de poucos indivíduos (Tabela 3).

Tabela 3 - Quantidade de pessoas beneficiadas pelo fornecimento dos medicamentos mais custosos por via judicial (ano-base: 2015), Ministério da Saúde

Medicamento	Quantidade de pacientes	Gasto total com aquisição do medicamento	Gasto por paciente
1)Soliris (eculizumabe)	281	R\$ 369.963.304,00	R\$ 1.316.595,38
2)Elaprase (idursulfase)	132	R\$ 84.252.421,17	R\$ 638.275,91
3)Fabrazyme (betagalsidase)	115	R\$ 46.651.215,22	R\$ 405.661,74
4)Aldurazyme (laronidase)	53	R\$ 16.617.078,12	R\$ 313.529,77
5)Myozyme (alfaglicosidase)	38	R\$ 20.111.036,75	R\$ 529.237,80
6)Naglazyme (galsulfase)	155	R\$ 167.178.583,82	R\$ 1.078.571,50
7)Replagal (alfagalsidase)	288	R\$ 69.212.543,91	R\$ 240.321,33
8)Juxtapid (lomitapida)	59	R\$ 49.986.341,44	R\$ 847.226,12
9)Vimizim (elosulfase)	53	R\$ 70.635.232,53	R\$ 1.332.740,23
TOTAL	1174	R\$ 845.175.420,03	

Fonte: CONJUR, 2015 ¹¹ (adaptado)

Neste sentido, as doenças raras apresentam especificidades que as colocam em um patamar diferenciado no processo de demanda e oferta de tecnologias. A baixa prevalência de doenças raras, a escassez de evidências científicas robustas (como ensaios clínicos randomizados com grande tamanho amostral) e o alto custo dos tratamentos torna-se um desafio para o sistema público de saúde ³⁵. Em meio a estas adversidades, em 2015, já foram lançados 12 PCDT para doenças raras, e o Ministério da Saúde tem como objetivo lançar 47 PCDT para doenças raras até 2018 ³⁶. Dessa forma, a discussão em torno das doenças raras, ainda que lentamente, começa a ganhar visibilidade, inserindo-se nas agendas de governo.

3.8. Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras

Em 2014, foi instituída a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras a fim de garantir a universalidade, a integralidade e a equidade das ações e serviços de saúde a este grupo ³⁷. A Política visa assegurar atenção integral na Rede de Atenção à Saúde (RAS) por meio de uma linha de cuidado com ações estruturadas

na Atenção Básica e Atenção Especializada, bem como instituir incentivos financeiros de custeio mensal para as equipes profissionais voltadas aos serviços e procedimentos diagnósticos das doenças. Além disso, a Política tem como objetivo estabelecer as diretrizes de cuidado às pessoas com doenças raras em todos os níveis de atenção do SUS e garantir a essas pessoas, em tempo oportuno, acesso aos meios diagnósticos e terapêuticos disponíveis conforme suas necessidades.

De acordo com Sousa & De Sá, as ações da política buscam corrigir as lacunas dos serviços de saúde especializados para doenças raras, estimulando a assistência à saúde a este grupo. No entanto, a efetivação desta política está condicionada ao cumprimento de diretrizes já previstas pelo SUS, bem como ao engajamento dos profissionais de saúde ³⁸.

Para assegurar o correto diagnóstico e tratamento de doenças raras, a Lei 12.401/2011 ³⁹ regulamenta a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no SUS, inserindo os protocolos clínicos e as diretrizes terapêuticas como instrumentos centrais para assegurar a assistência à saúde e, conseqüentemente, nortear os princípios de universalidade e integralidade nesta assistência.

Em meio a estas adversidades, em 2015, já foram lançados 12 PCDT para doenças raras e o Ministério da Saúde tem como objetivo lançar 47 PCDT para doenças raras até 2018 ⁴⁰. Dessa forma, a discussão em torno das doenças raras começa a ganhar visibilidade nas agendas de governo. Contudo, é necessária a ampliação da governança das políticas públicas, por meio da participação social ³⁵.

4. MÉTODO

4.1. Tipo de estudo

Trata-se de revisão sistemática sobre a efetividade da terapia de reposição enzimática em portadores de mucopolissacaridose tipo VI. O protocolo da revisão foi registrado na base *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), em 09/02/2017, sob o número de registro PROSPERO 2017:CRD42017056408 (http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42017056408).

Para o relato da presente revisão sistemática foram seguidas as recomendações do instrumento PRISMA (*Preferred Reporting Items for systematic Reviews and Meta-Analyses*)⁴¹ (Anexo A).

Devido à escassez de ensaios clínicos robustos sobre a terapia de reposição enzimática com galsulfase e a realização de revisões sistemáticas anteriores que incluíram este delineamento de pesquisa, esta revisão sistemática incluiu estudos observacionais que relataram o efeito do tratamento via efetividade.

4.2. Critérios de elegibilidade

Nesta revisão sistemática, foram incluídos estudos observacionais que avaliaram desfechos clínicos em pacientes com MPS VI, de qualquer idade e gênero, antes e após administração de terapia de reposição enzimática com galsulfase, comparado à ausência de tratamento, placebo ou cuidados habituais. Foram excluídos (1) estudos realizados com pacientes que apresentaram diferentes tipos de mucopolissacaridoses e que não apresentaram resultados específicos para MPS VI; (2) estudos que incluíram pacientes submetidos a transplante prévio de células-tronco hematopoéticas; e (3) estudos que relataram algum desfecho sem apresentar dados sobre a característica clínica do paciente antes e após administração da terapia.

4.3. Fontes de informação e estratégia de busca

Realizou-se em 25/10/2016 buscas eletrônicas nas bases de dados *MEDLINE* via PubMed, Cochrane Library e Lilacs. Além disso, também foi realizada busca manual no *Journal of Inherited Metabolic Disease* e nas listas de referências bibliográficas dos estudos relevantes a fim de identificar estudos potencialmente elegíveis. Não houve restrição de estudos por idioma ou data de publicação.

Para a construção da estratégia de busca foram utilizados descritores (DeCS e MeSH) e palavras-chave identificados a partir de leitura prévia sobre o tema. Utilizaram-se os seguintes termos: "*Mucopolysaccharidosis VI*", "*Arylsulfatase B Deficiency*", "*Maroteaux-Lamy Syndrome*", "*Mucopolysaccharidosis Type VI*", "*Mucopolysaccharidosis Type 6*", "*N-Acetylgalactosamine-4-Sulfatase Deficiency*", "*Polydystrophic Dwarfism*", "*ARSB Deficiency*", "*Enzyme Replacement Therapy*", "*galsulfase*", "*Recombinant Proteins*" e "*N-Acetylgalactosamine-4-Sulfatase*". Na construção das estratégias de busca os termos foram adaptados de acordo com as especificidades de cada base de dados (Anexo B). Para o manejo das referências e a remoção das duplicatas foi utilizado o gerenciador de referências Endnote.

4.4. Seleção de estudos e extração de dados

Duas revisoras (DFG e LGG) realizaram independentemente o processo de seleção de estudos e extração de dados. Primeiro, foram selecionados estudos a partir da leitura de títulos e resumos. Os estudos que passaram da primeira fase de triagem foram avaliados na íntegra pelas revisoras. Discordâncias foram resolvidas por consenso.

Os estudos que atenderam aos critérios de inclusão foram sistematizados em planilha eletrônica, sendo os seguintes dados extraídos: nome do autor do estudo, ano de publicação, delineamento de estudo, objetivo, local do estudo, número de participantes, perfil dos participantes, comparador, idade média de diagnóstico da

doença, idade média de início da terapia, tempo médio de duração da terapia, tempo de seguimento dos participantes, escopo do estudo, conflito de interesse, fonte de financiamento e desfecho avaliado.

4.5. Avaliação da qualidade da metodologia dos estudos

A avaliação da qualidade da evidência foi realizada por duas avaliadoras (DFG e LGG). Para avaliação de estudos de coorte e caso-controle, foi utilizada a ferramenta *Newcastle-Ottawa* ⁴² (Anexo C e Anexo D) e, para estudo transversal, foi utilizada uma versão modificada desta ferramenta ⁴³ (Anexo E). Na *Newcastle-Ottawa*, são atribuídas estrelas aos critérios de qualidade, os quais são organizados em três dimensões: seleção de estudos, comparabilidade dos grupos e desfechos.

Para série de casos e relatos de casos, foram aplicadas ferramentas desenvolvidas pelo *Joanna Briggs Institute* (JBI), denominadas Checklist de Avaliação Crítica para Série de Casos (Anexo F) e o Checklist de Avaliação Crítica para Relato de Caso (Anexo G)

44; 45

5. RESULTADOS

5.1. Seleção de estudos e características dos estudos

Quatrocentos e cinquenta e quatro publicações foram encontradas nas bases de dados pesquisadas. Após exclusão de duplicatas, foram selecionados 413 estudos para avaliação de título e resumo. Em seguida, 63 estudos foram considerados potencialmente elegíveis e lidos na íntegra. Após a avaliação de texto completo, 19 estudos foram incluídos na revisão sistemática. A Figura 3 ilustra o processo de seleção de estudos.

Entre os 19 estudos observacionais incluídos, nove foram série de casos, cinco relatos de caso, três coortes e dois transversais. No total, 414 indivíduos com MPS VI foram avaliados. Três estudos foram multicêntricos, por isso pode haver sobreposição de participantes entre os estudos. A idade média de diagnóstico entre os participantes foi de 3,9 anos de idade. A idade média de início da terapia foi de 9,5 anos. O tempo de duração da terapia e de seguimento dos participantes teve grande variabilidade entre os estudos, com média de 53,3 meses de duração da intervenção e 60,1 meses de seguimento dos participantes. A Tabela 4 apresenta as principais características dos estudos incluídos.

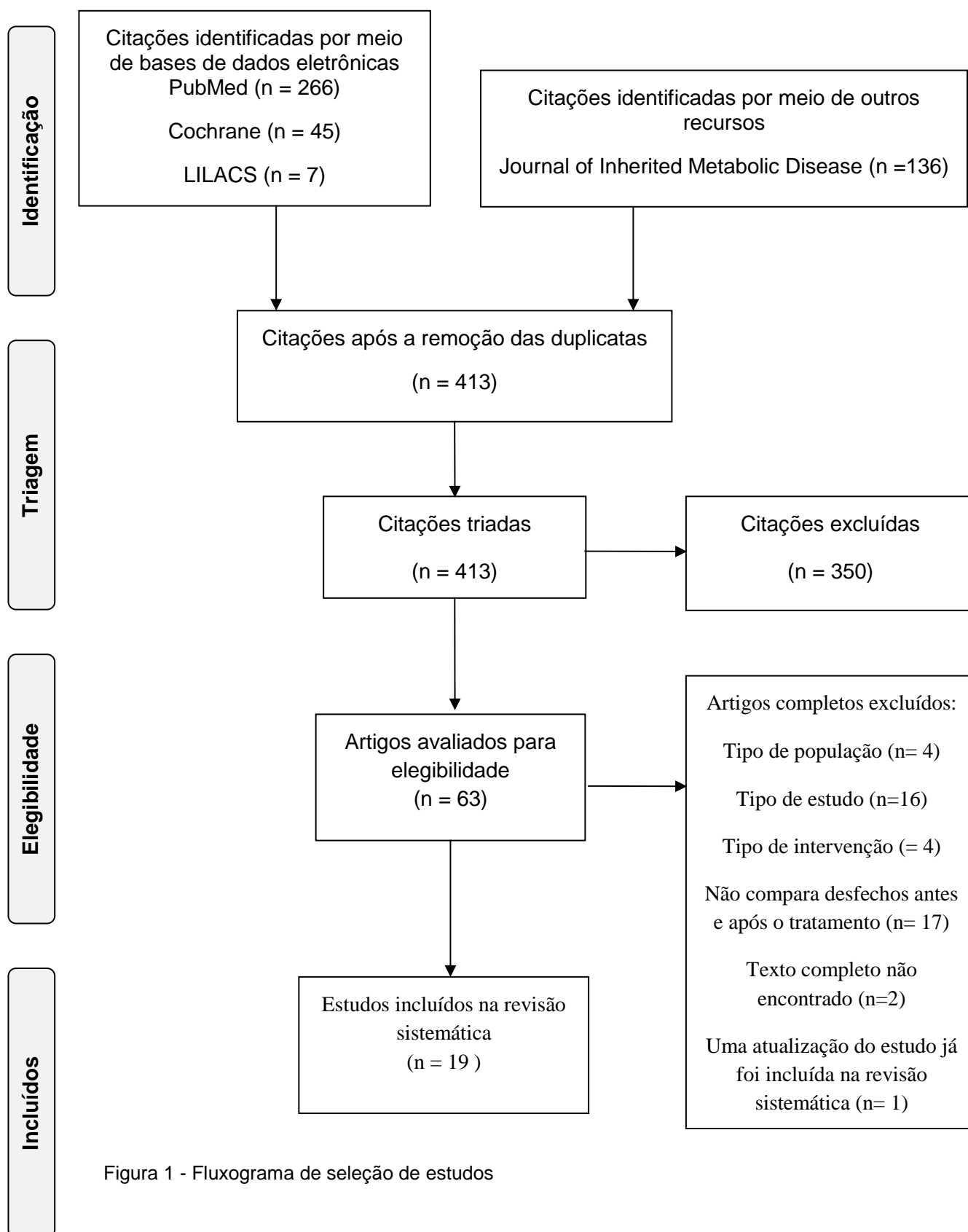


Figura 1 - Fluxograma de seleção de estudos

Tabela 4 - Características dos estudos incluídos na revisão sistemática

Estudo	Tipo de estudo	Local do estudo	Pacientes MPS VI	Idade média de diagnóstico	Idade média de início da TRE	Duração média da TRE (meses)	Período de seguimento (meses)	Escore de qualidade
Brands et al. (2013) ⁴⁶	Série de casos	Holanda	10	5,6 anos	6,62 anos	188	188	7/10
Brands et al. (2013) ⁴⁷	Série de casos	Holanda	11	5,1 anos	6,8 anos	44	41	10/10
Braunlin et al. (2013) ⁴⁸	Coorte	Multicêntrico	54	ND	11,8 anos	22	22	5/9
But et al. (2011) ⁴⁹	Relato de casos	China	2	ND	A: 17,2 anos B: 16,8 anos	11	11	7/8
Ebbink et al. (2016) ⁵⁰	Série de casos	Holanda	11	5,1 anos	6,8 anos	ND	57	10/10
Franco et al. (2016) ⁵¹	Relato de caso	Brasil	2	A: 3 anos B: 8 meses	A: 9 anos B: 1,5 anos	78	85	8/8
Furujo et al. (2011) ⁵²	Relato de caso	Japão	2	A: 3,3 anos B: após o parto	A: 5,6 anos B: 6 semanas	A: 42 B: 36	36	5/8
Giugliani et al. (2014) ⁵³	Transversal	Multicêntrico	59	ND	12 anos	81	120	5/7
Gomes et al. (2012) ⁵⁴	Relato de caso	Brasil	2	ND	A: 11 anos B: 9 anos	1	24	5/8
Guarany et al. (2012) ⁵⁵	Série de casos	Brasil	4	ND	ND	ND	ND	5/8
Hendriksz et al. (2013) ⁵⁶	Coorte	Multicêntrico	132	5 anos	10 anos	47	60	7/9
Horovitz et al. 2013 ⁵⁷	Transversal	Brasil	34	28,5 meses	38,5 meses	29	ND	6/7
Kampmann et al. (2014) ⁵⁸	Coorte	Alemanha	44	6,7 anos	14,6 anos	67	67	7/9

Estudo	Tipo de estudo	Local do estudo	Pacientes MPS VI	Idade média de diagnóstico	Idade média de início da TRE	Duração média da TRE (meses)	Período de seguimento (meses)	Escore de qualidade
Leal et al. (2014) ⁵⁹	Relato de caso	Brasil	2	A: 3 anos B: 7 meses	A: 9 anos B 1 anos e 7 meses	28	36	8/8
Lin et al. (2016) ⁶⁰	Série de casos	Taiwan	5	4 anos	11,46 anos	84	ND	9/10
Lin et al. (2016) ⁶¹	Série de casos	Taiwan	9	ND	9,4 anos	95	134	10/10
Lin et al. (2014) ⁶²	Série de casos	Taiwan	6	ND	14,6 anos	18	18	5/10
Matos et al. (2013) ⁶³	Série de casos	Brasil	11	ND	9,7 anos	21,4	21,4	6/10
Schumacher et al. (2008) ⁶⁴	Série de casos	Alemanha	14	ND	13,6 anos	ND	42	8/10

Nota: ND (não definido)

Na avaliação da qualidade, diferentes ferramentas foram utilizadas de acordo com o desenho de estudo: coorte (Newcastle-Ottawa), transversal (versão modificada da Newcastle-Ottawa), série de caso (JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series) e relato de caso (JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports).

Quatorze desfechos diferentes relacionados ao efeito da TRE com galsulfase foram identificados nos estudos (Tabela 5). Os seis desfechos mais avaliados foram relacionados à função cardíaca^{46; 47; 48; 49; 52; 53; 56; 57; 58; 59; 60; 61}; concentração de GAG urinário^{46; 49; 51; 53; 56; 59; 61}; função respiratória^{46; 49; 53; 56; 61; 62}; mobilidade articular^{47; 49; 52; 55; 61; 63}; resistência física^{49; 53; 56; 61} e acuidade visual^{52; 54; 56; 64}.

Em geral, os resultados indicaram que a terapia de reposição enzimática com galsulfase tem algum efeito em pacientes com mucopolissacaridose tipo VI. O tratamento apresentou resultados positivos na maioria dos desfechos analisados. Os estudos relataram redução de GAG urinário, melhora da função respiratória, melhora na amplitude do movimento das articulações, melhora da taxa de crescimento dos pacientes, melhora na resistência física, redução do tamanho do fígado e baço e melhora da qualidade de vida. Na função cardíaca, as evidências indicaram que a terapia tem efeito positivo sobre as dimensões cardíacas, mas tem pouco efeito sobre problemas valvulares cardíacos.

Outros desfechos permaneceram estáveis, como o desenvolvimento cognitivo, acuidade visual, capacidade auditiva e apneia do sono. Quanto à segurança, os eventos adversos geralmente foram leves relacionados às reações de hipersensibilidade a infusão, como urticária e pirexia. Nenhum estudo relatou óbitos relacionados ao tratamento.

Ademais, os estudos incluídos nesta revisão sistemática indicaram que a gravidade clínica da doença (forma leve ou grave) e a idade de início do tratamento são fatores preditivos do efeito do tratamento, por isso quanto mais cedo o tratamento for iniciado, melhor será o efeito do tratamento.

Como quatro diferentes métodos foram empregados na avaliação torna-se difícil comparar a qualidade. Em geral, os estudos foram classificados com qualidade moderada a alta (Tabela 4). Os estudos realizados por Brands *et al* (2013), Lin *et al* (2016) e Ebbink *et al* (2016)^{47; 50; 61}, classificados como série de casos, obtiveram a melhor avaliação, atingindo a pontuação máxima do *checklist*.

Entre os estudos de coorte avaliados pela escala Newcastle Ottawa, a principal limitação da qualidade esteve no item relacionado à comparabilidade das coortes, uma vez que houve diferença entre os grupos comparados (pacientes com MPS VI submetida ao tratamento versus grupo de indivíduos saudáveis).

Em seis estudos os autores declararam ter conflito de interesse ^{48; 49; 53; 56; 57; 58}, enquanto nove declaram não ter nenhum conflito de interesse e quatro não forneceram informações sobre esse assunto. Em seguida será apresentada uma síntese qualitativa por tipo de desfecho.

Estudo	Concentração de GAG urinário	Função cardíaca	Função respiratória	Mobilidade articular	Crescimento	Resistência física	Tamanho do fígado e baço	Desenvolvimento cognitivo	Acuidade visual	Capacidade auditiva	Apneia do sono	Qualidade de vida	Segurança	Mortalidade
Lin et al. (2016) ⁶⁰		✓												
Lin et al. (2016) ⁶¹	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓						✓	
Lin et al. (2014) ⁶²			✓											
Matos et al. (2013) ⁶³				✓										
Schumacher et al. (2008) ⁶⁴									✓					

5.2. Síntese de resultados por tipo de desfecho

5.2.1. Concentração de glicosaminoglicanos urinário

A concentração de glicosaminoglicanos urinário é uma das principais medidas de desfechos avaliada na mucopolissacaridose VI. Sete estudos avaliaram este desfecho antes e após a terapia de reposição enzimática com galsulfase ^{47; 49; 51; 53; 56; 59; 61; 62}. Embora o tempo de seguimento tenha sido variável entre os estudos, todos mostraram que a administração da terapia reduz a concentração de GAG na urina de pacientes com MPS VI. Em geral os estudos indicaram que nos primeiros meses de tratamento ocorreu a maior redução, principalmente entre pacientes que apresentaram concentração elevada de glicosaminoglicanos ^{47; 49; 56; 59}.

No estudo de Brands *et al.* (2013), a redução foi observada sobretudo nos seis primeiros meses de tratamento. Embora o nível de GAG tenha reduzido, ele não foi normalizado completamente em nenhum dos quatro indivíduos que apresentaram concentração elevada. Por outro lado, a concentração de GAG foi normalizada em cinco dos sete pacientes que apresentaram concentrações mais baixas ⁴⁷.

But *et al.* (2011) relataram redução significativa principalmente nas doze primeiras semanas de tratamento (>80% em ambos os pacientes) ⁴⁹. Franco *et al.* (2016) verificaram redução após 340 semanas de tratamento, indicando uma redução de 83% e 91% nos dois pacientes analisados, mesmo assim os níveis de GAG permaneceram acima dos valores de referência ⁵¹. Leal *et al.* (2014) verificaram redução após 100 semanas de tratamento, mas os valores aumentaram após 120 semanas, podendo ser atribuída ao fato de os pacientes terem perdido cinco das vinte infusões que deveriam ser administradas neste período ⁵⁹.

Similarmente, Hendriksz *et al.* (2013) relataram redução de 78,5% em pacientes com nível elevado de GAG no início do tratamento e de 53,3% entre pacientes que apresentaram nível baixo de glicosaminoglicanos ⁵⁶. Lin *et al.* 2016 verificaram redução

de 69% na excreção de GAG urinário em nove pacientes após um período de 6,2 a 11,2 anos de tratamento ⁶¹.

Quando comparada à redução de GAG urinário entre pacientes que receberam a intervenção e pacientes sem o tratamento, houve maior redução entre aqueles que receberam a terapia. No estudo de Giugliani *et al.* 2014⁵³, houve redução de 87,9% entre pacientes que receberam TRE (n=55) versus 49,8% em pacientes sem o tratamento (n=3) ⁵³. Entretanto, neste estudo diferentes métodos foram utilizados para medir o nível de GAG urinário, o que limita a comparação direta dos valores.

5.2.2. Função cardíaca

Doze estudos avaliaram a função cardíaca antes e após a terapia de reposição enzimática ^{46; 47; 48; 49; 52; 53; 56; 57; 58; 59; 60; 61}. Diferentes parâmetros cardiológicos foram relatados pelos estudos, principalmente relacionados às válvulas cardíacas, como o diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole, espessura do septo ventricular em diástole e espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo em diástole.

De modo geral, os estudos avaliaram as dimensões cardíacas e o funcionamento de válvulas cardíacas. Diversos estudos indicaram que a terapia tem efeito positivo sobre as dimensões cardíacas ^{47; 48; 49; 58; 59; 60}. No entanto, alguns estudos relataram que a TRE tem pouco ou nenhum efeito sobre problemas valvulares cardíacos ^{47; 60}.

Outros estudos relataram que houve uma estabilização na progressão da doença cardíaca ^{49; 52; 53; 61; 65}. Todavia, no estudo de Hendricks *et al.*, a função cardíaca permaneceu sem alteração. Os achados deste estudo sugerem que a TRE pareceu não resolver ou impedir o desenvolvimento de problemas de válvula cardíaca ⁵⁶.

Em relação às dimensões e a função cardíaca, Braunlin *et al.* 2013 ⁴⁸ relataram que a terapia teve maior efeito quando administrada em ≥ 12 anos de idade. Neste estudo, não houve alteração na obstrução e na regurgitação da válvula mitral, a

obstrução da válvula aórtica também se manteve sem alteração, mas a regurgitação aórtica aumentou significativamente em indivíduos ≥ 12 anos de idade ⁴⁸. O estudo de Furujo *et al.* (2011) indica que o início precoce de TRE pode prevenir ou estabilizar a progressão da doença da válvula cardíaca ⁵². Para Kampmann ⁵⁸, a TRE mostrou ter algum impacto na estrutura e função cardíaca quando iniciada no final da vida, mas pode ter melhor resultado, a longo prazo quando iniciada durante a primeira infância. Do mesmo modo, para Leal *et al.*, (2014) ⁵⁹ o início precoce da terapia pode retardar a progressão da doença e prevenir danos cardíacos graves.

Contudo, dois estudos avaliaram a função cardíaca de crianças e não relataram efeito significativo da intervenção ^{46; 57}. Para Brands *et al.* (2013) ⁴⁶, embora a TRE pareça ter pouco ou nenhum efeito sobre a regurgitação valvar, ela teve algum efeito sobre as dimensões cardíacas.

5.2.3. Função respiratória

A função respiratória foi avaliada em seis estudos ^{47; 49; 53; 56; 61; 62; 63}. O teste de capacidade vital forçada (CVF) e/ou volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) foram os métodos empregados nos estudos para avaliar este desfecho. Após a terapia de reposição enzimática, a maioria dos estudos relatou efeito positivo na função respiratória ^{47; 53; 56; 61; 62}.

No estudo de Giugliani *et al.* (2014) ⁵³, o efeito positivo na CVF foi observado em diferentes grupos etários, com maior aumento na faixa etária <13 anos de idade. No período de seguimento, a CVF e VEF1 aumentaram 29% e 18%, respectivamente. Lin *et al.* (2016) ⁶¹ relataram que quatro pacientes submetidos ao teste de função pulmonar apresentaram melhora do VEF1.

No estudo de Brands *et al.* (2013) ⁴⁷, a capacidade vital forçada permaneceu dentro de intervalos normais entre os pacientes avaliados após a terapia. Enquanto, uma

leve melhora na função pulmonar foi observada no estudo de Hendriksz *et al.* (2013) ⁵⁶. But *et al.* (2011) não relataram melhora clínica com o tratamento ⁴⁹. De acordo com Giugliani *et al.* (2014), mesmo em pacientes com doença mais grave, a TRE com galsulfase resulta em estabilização da função pulmonar ⁵³.

5.2.4. Mobilidade articular

Seis estudos avaliaram a mobilidade articular de pacientes que receberam o tratamento ^{47; 49; 52; 55; 61; 63}. Limitações na flexão, extensão e/ou abdução do ombro, cotovelo, quadril e joelho foram relatadas pela maioria dos estudos. Cinco estudos verificaram melhora na amplitude do movimento das articulações após o tratamento ^{47; 49; 52; 61; 63}.

Diferentes movimentos nas articulações foram avaliados no estudo de Brands *et al.* (2013), como flexão de ombro, extensão de cotovelo, flexão de quadril e extensão de joelho, mas apenas a flexão de ombro teve resultado positivo significativo ⁴⁷. Matos *et al.* (2013) ⁶³ também relataram efeito significativamente positivo apenas no movimento articular do ombro. Outros estudos relataram melhora leve a moderada na variação do movimento articular após o tratamento ^{49; 52}.

Contudo, para Guarany *et al.* (2012), a terapia de reposição enzimática não altera significativamente este desfecho (melhora ou piora). Porém, este achado pode ser atribuído ao curto período do estudo em detectar uma alteração significativa ⁵⁵.

5.2.5. Altura (crescimento)

Três estudos verificaram alteração da altura em pacientes que realizaram o tratamento ^{53; 56; 61}. Dois relataram efeito positivo da terapia de reposição enzimática neste desfecho ^{53; 56}. No estudo de Giugliani *et al.* (2014), todos os pacientes

classificados em faixas etárias <18 anos de idade no período inicial do estudo apresentaram melhora do crescimento. Pacientes classificados na faixa etária de 4 a 7 anos de idade tiveram crescimento de 20,4 cm e aqueles classificados na faixa etária de 8 a 12 anos de idade tiveram crescimento de 16,8 cm ⁵³. Neste estudo, destaca-se que pacientes que apresentaram baixo nível de GAG urinário (≤ 200 $\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinina) tiveram maior crescimento.

Do mesmo modo, no estudo de Hendriksz *et al.* (2013), a taxa média de crescimento entre o início do estudo e o tempo final de seguimento foi de 4,8 cm/ano em pacientes de 0 a 3 anos de idade; 3,3 cm/ano entre pacientes de 4 a 9 anos de idade; e 3,6 cm/ano entre pacientes de 10 a 15 anos de idade. Além disso, o estudo relatou que o aumento da altura de pacientes <16 anos de idade ocorreu tanto em pacientes que apresentaram nível de >200 $\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinina como em pacientes com nível de ≤ 200 $\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinina no início do estudo. Em pacientes ≥ 16 anos, a altura permaneceu estável ao longo do tempo (0,5 cm / ano) ⁵⁶.

Em contraposição, no estudo de Lin *et al.* (2016), a alteração da altura não foi significativamente afetada pela terapia de reposição enzimática. Nenhum paciente atingiu o limite estabelecido pelo estudo (definido como terceiro percentil da curva de altura), sugerindo que a terapia tem efeito limitado no crescimento de pacientes com MPS VI.

5.2.6. Resistência física

Quatro estudos avaliaram a resistência física ^{49; 53; 56; 61}. Para avaliar este desfecho foi utilizado como método o teste de caminhada de seis minutos (TC6M), o teste de caminhada de 12 minutos (TC12M) ou o teste de subida de escadas de 3 minutos (TSE3M), os quais mensuram a resposta do indivíduo ao exercício físico. Em todos os estudos, a administração da terapia de reposição enzimática demonstrou ter efeito positivo sobre este desfecho.

Hendriksz *et al.* (2013) relataram que a distância média percorrida avaliada pelo TC6M aumentou de 332,6 m antes do início do tratamento para 421,4 m no último período de acompanhamento, enquanto a avaliação realizada pelo TC12M aumentou de 750,5 m para 893,3 m. But *et al.* (2011) relataram que houve melhora da resistência de pacientes avaliados pelo TC6M após 48 semanas de tratamento, sendo que na avaliação um paciente (paciente A) caminhou 142 m (129%) a mais e o outro paciente (paciente B) caminhou 198 m (174%) a mais comparado ao início do estudo ⁴⁹. Lin *et al.* (2016) verificaram que os pacientes também apresentaram melhora após um período de 6,2 anos a 11,2 anos de tratamento com um aumento médio de 150 m (alteração de 59%) ⁶¹.

No estudo de Giugliani *et al.* (2014), os pacientes que completaram o TC6M tiveram um aumento médio de 65,7 m comparado ao valor do início do estudo. Neste estudo, todas as faixas etárias apresentaram melhora na distância média percorrida. Os pacientes com nível elevado de GAG urinário no período inicial do estudo apresentaram pouca ou nenhuma melhora na resistência comparado aqueles com menos de 200 µg/mg creatinina ⁵³.

5.2.7. Tamanho do fígado e baço

Três estudos avaliaram o tamanho do fígado e baço ^{47; 56; 61} por meio de exame físico e de imagem. Todos os estudos relataram que a terapia de reposição enzimática tem efeito sobre este desfecho, reduzindo o tamanho destes órgãos. Contudo, o estudo de Lin *et al.* (2016) ⁶¹ (n=9) relatou que o tamanho do fígado ou baço permaneceu inalterado em três pacientes.

5.2.8. Desenvolvimento cognitivo

A função cognitiva foi avaliada por um estudo que incluiu onze pacientes de 2 a 20 anos de idade⁵⁰. Neste estudo, os participantes foram submetidos anualmente a uma avaliação cognitiva padronizada, bem como a exame regular de ressonância magnética a fim de avaliar alterações no cérebro.

Os resultados mostraram que os escores de inteligência estimados variaram de normal a mentalmente atrasado no início do estudo e permaneceram estáveis em 90% dos pacientes durante o seguimento. As anormalidades cerebrais geralmente foram classificadas como leves, ocorrendo com maior frequência em pacientes com sintomas graves. Entre os onze pacientes incluídos no estudo, seis frequentavam ou já tinham completado escolas regulares, sendo que três destes pacientes necessitavam de apoio extra devido à dislexia ou QI atrasado. Os outros cinco pacientes frequentavam escolas especiais.

Segundo os autores, os achados deste estudo indicam que pacientes com MPS VI apresentam leve agravamento do desenvolvimento cognitivo quando comparado a outros tipos da doença, como a MPS I, II e III. Além disso, neste estudo diversas variáveis influenciaram o desenvolvimento cognitivo dos pacientes, como a evolução da doença e o contexto social e familiar dos participantes.

5.2.9. Função visual

Desfechos relacionados à acuidade visual foram relatados em quatro estudos^{52; 54; 56; 64}. O comprometimento da acuidade visual (*corneal clouding*) e glaucoma foram os desfechos mais descritos. Três estudos relataram que a terapia de reposição enzimática não tem efeito sobre a função visual^{54; 56; 64}. Hendriksz *et al.* (2013) analisou dados oftalmológicos de trinta e nove pacientes e verificou que não há qualquer impacto da

terapia de reposição enzimática na acuidade visual, na pressão intraocular ou no exame de oftalmoscopia ⁵⁶.

Um relato de caso relatou melhora da função visual de um paciente após o tratamento. No início do estudo o paciente (tratamento iniciado aos 5,6 anos de idade) apresentou opacificação da córnea moderada e glaucoma e após 36 meses de tratamento apresentou apenas opacificação da córnea moderada. Enquanto a outra paciente (tratamento iniciado na sexta semana de idade) evoluiu de função visual normal para leve opacificação da córnea ⁵².

5.2.10. Capacidade auditiva

A audição foi avaliada por três estudos ^{47; 56; 57}. Dois estudos relataram que a administração da terapia de reposição enzimática não tem qualquer efeito sobre este desfecho ^{56; 57}.

Enquanto o estudo com menor tamanho amostral (n=8) desenvolvido por Brands *et al.* (2013) relatou que a terapia produziu algum efeito positivo sobre a função auditiva ⁴⁷. Neste estudo, os autores descreveram que dois pacientes que apresentaram perda auditiva leve ou moderada evoluíram para uma redução da perda auditiva ⁴⁷.

5.2.11. Apneia do sono

Um estudo relatou o efeito da terapia de reposição enzimática em pacientes que realizaram estudo do sono ⁵⁷. No estudo de Horovitz *et al.* (2013), dados sobre o efeito do tratamento puderam ser avaliados em nove pacientes. O estudo não indicou que há efeito significativo do tratamento sobre este desfecho ⁵⁷.

Cinco pacientes apresentaram estudos do sono normal no início do estudo e permaneceram sem alteração com o tratamento, um paciente apresentou apneia do sono

grave e permaneceu estável com o tratamento, um paciente que apresentou apneia leve evoluiu para uma melhora clínica e dois pacientes que apresentaram progressão da apneia do sono evoluíram de leve para grave ⁵⁷.

5.2.12. Qualidade de vida

A qualidade de vida foi avaliada em dois estudos por meio de questionários padronizados ^{47; 53}. Brands *et al.* (2013) utilizou dois instrumentos para avaliar a qualidade de vida, sendo um questionário com doze domínios (*Questionnaire for Preschool Children's Health-Related Quality of Life*) aplicado em crianças menores de 6 anos de idade (n=4) durante uma média de 3,6 anos de seguimento e outro questionário (*Child Quality of Life Questionnaire Child Form for children*) aplicado em crianças de 6 a 15 anos de idade (n=7) durante uma média de 2,5 anos de seguimento.

Entre crianças menores de 6 anos de idade, o maior progresso da qualidade de vida ocorreu em sete domínios: '*lung problems*' (média do início versus média final: 66,7 vs. 100); '*sleeping*' (56,3 vs. 81,3); '*liveliness*' (58,3 vs. 83,3); '*positive mood*' (33,3 vs. 83,3); '*social functioning*' (58,3 vs. 91,7); '*communication*' (média do início versus média final 43,8 vs. 75); e '*anxiety*' (100 vs. 50) ⁴⁷. Enquanto crianças de 6 a 15 anos de idade apresentaram maior progresso da qualidade de vida ocorreu nos domínios '*body*' (62.5-81.3) e '*motor*' (56.3-75). Somente o domínio '*negative emotions*' reduziu ligeiramente de 75 para 68 pontos ⁴⁷.

Outro estudo também avaliou a qualidade de vida em pacientes com mucopolissacaridose tipo VI ⁵³, sendo utilizado dois questionários diferentes. Pacientes ≤18 anos de idade preencheram o *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ) e aqueles >18 anos de idade preencheram o *Health Assessment Questionnaire* (HAQ). De acordo com os autores, a terapia de reposição enzimática promove a estabilização da qualidade de vida ⁵³.

Nenhuma mudança nos *scores* relacionados à incapacidade (*disability*) ou dor e artrite foi relatada. Pacientes ≤ 18 anos de idade relataram escores de incapacidade (*disability*) moderado e aqueles >18 anos de idade relataram escores leve, ambos seguiram com os mesmos escores de qualidade de vida durante o estudo. Quanto a dor e artrite, todos os pacientes permaneceram com escores categorizados como leve, sem nenhuma alteração ⁵³.

5.2.13. Segurança

Reações adversas graves foram pouco relatadas nos estudos e nenhum estudo relatou óbito relacionado à terapia foi registrado. Um estudo ⁵⁶ de grande tamanho amostral (n= 132) relatou que os problemas mais comumente descritos foram desordens gerais e particularidades relacionadas ao local de administração (calafrios, reações associadas a infusão, irritabilidade, pirexia e sensação de calor); seguido de distúrbios do tecido subcutâneos e pele, (desordem do tecido subcutâneo, hiperidrose, livedo reticular, descoloração das unhas, prurido, erupção cutânea e urticária) e problemas gastrointestinais (dor abdominal, hemorragia gastrointestinal e hematoquezia).

Outros dois estudos também registraram reações de hipersensibilidade, como urticária e pirexia ^{57: 61}. As reações foram controladas com pré-medicação de anti-histamínicos, esteroides e antipiréticos antes das infusões e o tratamento continuado. Quatro pacientes apresentaram eventos adversos individuais relacionados ao aumento da pressão arterial, taquicardia, erupção cutânea e náuseas, e um paciente neonato teve um episódio de pirexia com cianose ⁵⁷. Nestes casos, a infusão foi interrompida e não houve recorrência de episódios quando a infusão foi administrada novamente em uma proporção mais lenta. Um paciente apresentou crise de tosse e outro apresentou febre e tremores, nestes casos os eventos foram contornados com a redução da taxa de infusão e administração de antipiréticos ⁵⁷.

5.2.14. Mortalidade

Três estudos relataram óbitos durante o desenvolvimento da pesquisa ^{53; 56; 57}, mas nenhum óbito foi relacionado ao tratamento. Todos os óbitos registrados foram relacionados a complicações clínicas da doença ^{53; 56; 57}. No estudo de Hendriksz *et al.* (2013) ⁵⁶, quatro óbitos foram atribuídos a complicações relacionadas à doença, por exemplo, por dificuldade respiratória e insuficiência cardíaca ⁵⁶. Horovitz *et al.* (2013) registrou um óbito por hipertensão pulmonar, considerado não relacionado ao tratamento ⁵¹.

No estudo de Giugliani *et al.* (2014), dados de sobrevida estavam disponível para 117 pacientes acompanhados por doze anos (pacientes envolvidos no *Survey Study*), dos quais 103 pacientes receberam terapia de reposição enzimática e 14 receberam placebo. Dos 117 pacientes, 24 morreram e registraram uma taxa de mortalidade de 16,5% no grupo TRE (17/103) versus 50% no grupo placebo (7/14). A idade média dos pacientes no momento da morte foi de 19,2 e 22,9 anos no grupo placebo e grupo tratado, respectivamente ⁵³.

A curva de Kaplan–Meier analisada no estudo de Giugliani *et al.* (2014) indicou que pacientes tratados com TRE tiveram maior sobrevida em comparação ao grupo placebo. Quando a curva foi analisada por subgrupo de concentração de GAG urinário foi mostrado que pacientes com baixo nível de GAG urinário no período inicial do estudo (≤ 200 $\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinina) tiveram maior probabilidade de sobrevida do que aqueles com alto nível de GAG urinário. Além disso, para determinar a associação da terapia na sobrevida a longo prazo foi usado o modelo de riscos proporcionais de Cox (*Cox proportional hazard regression model*), o qual também indicou que a terapia de reposição enzimática foi associada positivamente com a sobrevida (0,11; IC 95% 0,04 a 0,29) ⁵³.

6. DISCUSSÃO

A principal limitação encontrada nos estudos selecionados foi a falta um grupo comparador (paciente com MPS VI que não tenham recebido a intervenção ou cuidados alternativos) aceitável para avaliar a efetividade do tratamento. A maioria não apresentou dados comparadores à intervenção e nas poucas vezes que foram usados, comparou-se dados de indivíduos saudáveis que não foram submetidos ao tratamento.

Sem comparadores adequados, não é possível informar a efetividade do tratamento, apenas relatar se o tratamento produz algum efeito, ressaltando o desenho metodológico e a qualidade dos estudos. Nesse sentido, a literatura indica que há dificuldade de mensurar o impacto do tratamento de doenças progressivas, como a MPS VI, visto que há falta de informações comparadoras à intervenção na ausência do tratamento ⁵⁶.

A ausência de medidas de associação foi outra limitação encontrada nos estudos incluídos nesta revisão sistemática. Como nenhum estudo relatou medidas de associação como risco relativo e razão de chances, não foi possível realizar síntese estatísticas de dados por meio de metanálises. Além disso, os estudos geralmente apresentaram pequeno tamanho amostral, o que pode levar a risco de viés devido à tendenciosidade na coleta e interpretação de dados, bem como ausência de randomização.

Diante estas limitações, novos estudos observacionais com melhor qualidade metodológica que avaliem a efetividade da terapia de reposição enzimática são necessários. Porém, como a terapia de reposição enzimática com galsulfase é uma intervenção relativamente nova pode levar décadas até que dados suficientes sejam publicados para avaliar a efetividade do tratamento. Estudos multicêntricos já estão sendo desenvolvidos e podem apoiar a realização de estudos com maior tamanho amostral e melhor qualidade, uma vez que se trata de uma doença rara que afeta um

pequeno número de pessoas o que justifica o pequeno número de indivíduos incluídos na maioria dos estudos avaliados.

O estudo *Clinical Surveillance Program*⁵⁶, por exemplo, é um registro multinacional e multicêntrico em andamento que poderá trazer resultados robustos. Este estudo foi aberto em setembro de 2005 e tem previsão de coletar dados sobre a MPS VI durante 15 anos. O estudo caracteriza-se como um programa observacional que acompanha desfechos clínicos à longo prazo de pacientes com MPS VI, cujo objetivo é caracterizar a progressão natural da doença, fornecer dados reconhecidos por médicos sobre o manejo de pacientes, otimizar o cuidado ao paciente e avaliar a eficácia e segurança da TRE com galsulfase a longo prazo.

Outras revisões sistemáticas incluindo ensaios clínicos randomizados avaliaram a eficácia e segurança da terapia de reposição enzimática com galsulfase^{12; 13}. Embora exista uma lacuna de sete anos entre as duas revisões sistemáticas, a melhor evidência encontrada pelos dois estudos refere-se a um ensaio clínico randomizado fase III⁶⁶, publicado em 2006. O referido ensaio clínico fornece evidências sobre a eficácia da terapia em três desfechos: resistência do paciente (avaliada pelo teste de caminhada de seis minutos e teste de subida de escadas de três minutos), redução de GAG urinário e segurança do tratamento (efeitos adversos). Os resultados mostraram que a intervenção é eficaz na melhora da resistência física e na redução de GAG urinário, e não foram relatados efeitos adversos importantes que pudessem comprometer o tratamento.

Outros aspecto relevante refere-se à limitação de desfechos clínicos analisados no ensaio clínico incluído nas revisões sistemáticas^{12; 13}. Os resultados do presente estudo mostraram que uma variedade de desfechos clínicos estão associados à pacientes submetidos a terapia de reposição enzimática, sendo que os mais recorrentes foram relacionados à função cardíaca, concentração de GAG urinário, função respiratória, mobilidade articular e acuidade visual. Portanto, outros desfechos podem ser tão relevantes quanto aqueles já analisados anteriormente pelos estudos.

Até o momento, as evidências científicas sobre a terapia têm fragilidades e indicam que a intervenção produz algum benefício no tratamento de pacientes com MPS VI, mas não fornecem resultados conclusivos sobre o tratamento devido às limitações metodológicas dos estudos. Os achados do presente estudo indicam que novos estudos são necessários para verificar com melhor qualidade a efetividade do tratamento.

Em conformidade com outros estudos ^{12; 13}, os achados desta revisão sistemática indicam que a concentração de GAG urinário é um importante desfecho do tratamento, capaz de prever a gravidade clínica da doença. Os estudos apresentados indicam que a terapia de reposição enzimática ameniza a gravidade de desfechos clínicos, principalmente entre pacientes que apresentam baixo nível de GAG urinário. Embora o tempo de seguimento tenha sido variável entre os estudos, todas as avaliações indicaram que o nível de GAG foi reduzido após o tratamento.

Além disso, estudos indicam que o diagnóstico e tratamento precoce é um fator importante para desfechos clínicos favoráveis. Por isso, a administração da terapia de reposição enzimática com galsulfase em idade precoce pode ser eficaz na prevenção da progressão da doença ⁵². Os achados do presente estudos indicaram que o diagnóstico ocorre geralmente em idade precoce (média: 3,9 anos de idade), mas o acesso a terapia ocorre anos mais tarde (média: 9,5 anos de idade).

Neste contexto, este estudo traz implicações tanto para a pesquisa como para a política de saúde. Com a falta de estudos de boa qualidade sobre o tratamento não é possível determinar a real efetividade desta tecnologia. Dessa forma, um grande montante de recursos públicos está sendo destinado por via judicial para a compra de um medicamento com efeito incerto. Portanto, o fomento de pesquisa sobre o tema é relevante para contornar essa situação.

A discussão em torno das doenças raras, ainda que lentamente, começa a ganhar visibilidade nas agendas de governo. Em recente deliberação a Conitec recomendou a incorporação da laronidase usada no tratamento da mucopolissacaridose tipo I ⁶⁷. O relatório de recomendação incluiu treze estudos, sendo nove ensaios clínicos

controlados e randomizados e quatro revisões sistemáticas, que concluíram que a laronidase traz benefícios clinicamente significativos na flexão de ombro (efeito positivo nas doenças osteoarticulares), impacto benéfico na diminuição da excreção de GAG urinários e diminuição do crescimento hepático. O efeito sobre outros desfechos não foi determinado com precisão (qualidade de vida, manifestações cardiológicas e doença ocular) ou os efeitos foram incertos (capacidade respiratória, crescimento e estado nutricional).

A estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação da laronidase estaria entre R\$ 29 milhões a R\$ 44 milhões no primeiro ano de incorporação. A decisão de incorporação, firmada pela Portaria nº 37, de 31 de agosto de 2017 ⁶⁸, indica novos rumos para a política de saúde, considerando que geralmente os medicamentos usados no tratamento de doenças raras têm limiares de custo-efetividade bem superiores ao que os tomadores de decisão e a sociedade estejam dispostos a pagar ^{69; 70} e outras dimensões como aspectos éticos, por exemplo, devem ser considerados. Neste sentido, a incorporação de tecnologias pode ser menos custosa para o sistema de saúde comparada a dispensação não programada via judicial.

No caso da laronidase, há na literatura ensaios clínicos randomizados com maior robustez comparado ao medicamento galsulfase. Além disso, os estudos observacionais existentes sobre a galsulfase são limitados e não mensuram a efetividade, pois não apresentam medidas de associação, apenas medidas de efeitos. Com estas limitações não é possível discutir a incorporação da galsulfase no sistema de saúde.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora os estudos incluídos nesta revisão sistemática tenham limitações metodológicas que impossibilitaram verificar a efetividade do tratamento, os achados indicaram que a terapia de reposição enzimática com galsulfase tem algum efeito positivo na mudança do curso natural da mucopolissacaridose tipo VI. Conclui-se que não há evidências que comprovem a efetividade do tratamento, por isso a dispensação do medicamento por via judicial não deve ser motivada, bem como a incorporação do medicamento no Sistema Único de Saúde. Portanto, torna-se necessário o fomento de novos estudos sobre o tema.

REFERÊNCIAS

- ¹ NEUFELD, E.; MUENZER, J. **The Mucopolysaccharidoses**. In: **Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D editor(s). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease**. New York: McGraw-Hill, 2001. p. 3421–52., 2001.
- ² JURECKA, A. et al. Mucopolysaccharidosis type VI: a predominantly cardiac phenotype associated with homozygosity for p.R152W mutation in the ARSB gene. **Am J Med Genet A**, v. 161a, n. 6, p. 1291-9, Jun 2013. ISSN 1552-4825.
- ³ MEIKLE, P. J. et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. **Jama**, v. 281, n. 3, p. 249-254, 1999. ISSN 0098-7484.
- ⁴ NELSON, J. et al. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 123, n. 3, p. 310-313, 2003. ISSN 1552-4833.
- ⁵ GIUGLIANI, R. et al. Recent Advances in Treatment Approaches of Mucopolysaccharidosis VI. **Curr Pharm Biotechnol**, v. 12, n. 6, p. 956-62, Jun 2011. ISSN 1389-2010.
- ⁶ BIOMARIN. **Important Safety Information. Full Prescribing Information**. Disponível em: <<http://www.naglazyme.com/>>. Acesso em: 19 de maio de 2016. 2016.
- ⁷ FDA. US Food and Drug Administration. **Drug Approval Package**, Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/125117s000_NaglazymeTOC.cfm>, 2005. Acesso em: 09 jan. 2016.
- ⁸ EMEA. European Medicines Agency. Find Medicines: Galsulfase. **[Galsulfase aprovado em janeiro de 2006]**, Disponível em: <<http://www.ema.europa.eu/ema/>>. Acesso em: 10 jan. 2017, 2006.
- ⁹ ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consultas a Medicamentos e Hemoderivados**, [Galsulfase aprovado em fevereiro de 2009]. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos-e-hemoderivados>>. Acesso em: 10 jan. 2017, 2009.
- ¹⁰ _____. Lista de preços de medicamentos. Atualizada em 21/06/2017. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>>>. 2017. Acesso em: 07 de julho de 2017.

- 11 CONJUR. Consultoria Jurídica junto ao Ministério da Saúde. Judicialização da Saúde no Brasil: principais projetos desenvolvidos pela Coordenação de Assuntos Judiciais. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/maio/17/JUDICIALIZACAO%20DA%20SAUDE%20NO%20BRASIL%20Principais%20Projetos%20Desenvolvidos%20pela%20Coordenacao%20de%20Assuntos%20Judiciais.pdf>>, 2017. Acesso em: 07 de agosto de 2017.
- 12 BRUNELLI, M. J.; ATALLAH, A. N.; DA SILVA, E. M. Enzyme replacement therapy with galsulfase for mucopolysaccharidosis type VI. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 3, p. Cd009806, Mar 04 2016. ISSN 1361-6137.
- 13 EL DIB, R. P.; PASTORES, G. M. A systematic review of new advances in the management of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): focus on galsulfase. **Biologics**, v. 3, p. 459-68, 2009. ISSN 1177-5475.
- 14 HARMATZ, P. et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. **J Pediatr**, v. 148, n. 4, p. 533-539, Apr 2006. ISSN 0022-3476 (Print) 0022-3476.
- 15 _____. Pharmacokinetic profile of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulphatase enzyme replacement therapy in patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): a phase I/II study. **Acta Paediatr Suppl**, v. 94, n. 447, p. 61-8; discussion 57, Mar 2005. ISSN 0803-5326 (Print) 0803-5326.
- 16 HOPPE, D. J. et al. Hierarchy of evidence: where observational studies fit in and why we need them. **J Bone Joint Surg Am**, v. 91, n. Supplement 3, p. 2-9, 2009. ISSN 0021-9355.
- 17 PEINEMANN, F.; TUSHABE, D. A.; KLEIJNEN, J. Using multiple types of studies in systematic reviews of health care interventions—a systematic review. **PLoS One**, v. 8, n. 12, p. e5035, 2013. ISSN 1932-6203.
- 18 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Departamento de Economia da Saúde, Investimentos e Desenvolvimento. Glossário temático: economia da saúde. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/glossario_tematico_economia_saude.pdf>, 2013. Acesso em: 07 de set. 2017.
- 19 HUNTER, C. A rare disease in two brothers. **Proceedings of the Royal Society of Medicine**, v. 10, n. Sect Study Dis Child, p. 104, 1917.

- 20 VAIRO, F. et al. Diagnostic and treatment strategies in mucopolysaccharidosis VI. **The application of clinical genetics**, v. 8, p. 245, 2015.
- 21 VILLANI, G. R. D. et al. Maroteaux–Lamy syndrome: five novel mutations and their structural localization. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1453, n. 2, p. 185-192, 1999. ISSN 0925-4439.
- 22 ISBRANDT, D. et al. Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): six unique arylsulfatase B gene alleles causing variable disease phenotypes. **American journal of human genetics**, v. 54, n. 3, p. 454, 1994.
- 23 BROOKS, D. A. et al. An index case for the attenuated end of the mucopolysaccharidosis type VI clinical spectrum. **Molecular genetics and metabolism**, v. 85, n. 3, p. 236-238, 2005. ISSN 1096-7192.
- 24 JURECKA, A. et al. Attenuated osteoarticular phenotype of type VI mucopolysaccharidosis: a report of four patients and a review of the literature. **Clinical rheumatology**, v. 33, n. 5, p. 725-731, 2014. ISSN 0770-3198.
- 25 SWIEDLER, S. J. et al. Threshold effect of urinary glycosaminoglycans and the walk test as indicators of disease progression in a survey of subjects with Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux–Lamy syndrome). **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 134, n. 2, p. 144-150, 2005. ISSN 1552-4833.
- 26 NELSON, J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. **Human genetics**, v. 101, n. 3, p. 355-358, 1997. ISSN 0340-6717.
- 27 VALAYANNOPOULOS, V. et al. Mucopolysaccharidosis VI. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 5, n. 1, p. 1, 2010. ISSN 1750-1172.
- 28 COELHO, J. C. et al. Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. **European journal of pediatrics**, v. 156, n. 8, p. 650-654, 1997. ISSN 0340-6199.
- 29 INTERFARMA. **Doenças Raras: Contribuições para uma Política Nacional. Edições Especiais Saúde, vol. V. São Paulo, março de 2013.**
<http://www.sbmf.org.br/pdf/biblioteca/14/doencas_raras_2013.pdf>. Acesso em: 05 de maio de 2013. 2013.

- 30 GIUGLIANI, R. et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidoses I, II and VI: Recommendations from a group of Brazilian F experts. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 3, p. 271-277, 2010. ISSN 0104-4230.
- 31 VIEIRA, T. et al. Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis? **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 146, n. 13, p. 1741-1747, 2008. ISSN 1552-4833.
- 32 PETERS, C.; STEWARD, C. G. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines. **Bone marrow transplantation**, v. 31, n. 4, p. 229-239, 2003. ISSN 0268-3369.
- 33 AZEVEDO, M. C. C. V. et al. As crianças portadoras de mucopolissacaridose e a enfermagem: uma experiência de desospitalização da assistência. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 14, n. 2, p. 271-276, 2010. ISSN 1415-2762.
- 34 GOMES, D. F. et al. EN Judicialização da saúde e a audiência pública convocada pelo Supremo Tribunal Federal em 2009: o que mudou de lá para cá. **Saúde Debate. Rio de Janeiro**, v. 38, n. 100, p. 139-156, 2014.
- 35 AITH, F. et al. Os princípios da universalidade e integralidade do SUS sob a perspectiva da política de doenças raras e da incorporação tecnológica. **Revista de Direito Sanitário**, v. 15, n. 1, p. 10-39, 2014. ISSN 2316-9044.
- 36 Ministério da Saúde. **Ministério da Saúde lança protocolos clínicos para 12 doenças raras**, 2015. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/18086-ministerio-da-saude-lanca-protocolos-clinicos-para-12-doencas-raras>>. Acesso em: 27 de abril de 2016.
- 37 BRASIL. **Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014**. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html>. Acesso em 12 de outubro de 2016 2014.
- 38 SOUSA, A. M.; DE SÁ, N. M. Análise das características e dos preceitos normativos da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. **Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário**, v. 4, n. 2, p. 47-67, 2015. ISSN 2358-1824.

- 39 BRASIL. **LEI Nº 12.401, DE 28 DE ABRIL DE 2011**. ALTERA A LEI Nº 8.080, D. D. S. D., PARA DISPOR SOBRE A ASSISTÊNCIA TERAPÊUTICA E A INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE NO ÂMBITO DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE - SUS. 2011.
- 40 _____. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde lança protocolos clínicos para 12 doenças raras., Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/18086-ministerio-da-saude-lanca-protocolos-clinicos-para-12-doencas-raras>>, 2015. Acesso em: 11 de set. 2017.
- 41 MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS medicine**, v. 6, n. 7, p. e1000097, 2009. ISSN 1549-1676.
- 42 WELLS, G. A. et al. **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses**. Ottawa (ON): Ottawa Hospital Research Institute; 2009: oxford. asp 2011.
- 43 NO. The modified Newcastle Ottawa scale for cross sectional studies. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=info%3Adoi/10.1371/journal.pone.0136065.s004&type=supplementary>>, Acesso em: 12 de outubro de 2017.
- 44 JBI. JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series. Disponível em: <http://joannabriggs.org/assets/docs/critical-appraisal-tools/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Case_Series.pdf>, 2016. Acesso em: 12 de agosto de 2017.
- 45 _____. JBI Critical Appraisal Checklist for Case Report. Disponível em: <http://joannabriggs.org/assets/docs/critical-appraisal-tools/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Case_Reports.pdf>, 2016. Acesso em: 12 de agosto de 2017.
- 46 BRANDS, M. M. et al. Mucopolysaccharidosis: cardiologic features and effects of enzyme-replacement therapy in 24 children with MPS I, II and VI. **J Inherit Metab Dis**, v. 36, n. 2, p. 227-34, Mar 2013. ISSN 0141-8955.
- 47 _____. Up to five years experience with 11 mucopolysaccharidosis type VI patients. **Mol Genet Metab**, v. 109, n. 1, p. 70-6, May 2013. ISSN 1096-7192.
- 48 BRAUNLIN, E. et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: long-term cardiac effects of galsulfase (Naglazyme®) therapy. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 36, n. 2, p. 385-394, 2012/06/05/ 2013. ISSN 0141-8955, 1573-2665. Disponível em:

<<http://link.springer.com/article/10.1007/s10545-012-9481-2>>. Acesso em: 2016/10/30/20:52:48.

- 49 BUT, W. M. et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): experience in Hong Kong. **Hong Kong Med J**, v. 17, n. 4, p. 317-24, Aug 2011. ISSN 1024-2708 (Print) 1024-2708.
- 50 EBBINK, B. J. et al. Long-term cognitive follow-up in children treated for Maroteaux-Lamy syndrome. **J Inherit Metab Dis**, v. 39, n. 2, p. 285-92, Mar 2016. ISSN 0141-8955.
- 51 FRANCO, J. F. et al. Short Communication Impact of early enzyme-replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: results of a long-term follow-up of Brazilian siblings. **Genet Mol Res**, v. 15, n. 1, Feb 22 2016. ISSN 1676-5680.
- 52 FURUJO, M. et al. Enzyme replacement therapy attenuates disease progression in two Japanese siblings with mucopolysaccharidosis type VI. **Mol Genet Metab**, v. 104, n. 4, p. 597-602, Dec 2011. ISSN 1096-7192.
- 53 GIUGLIANI, R. et al. Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux-Lamy syndrome)--10-year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI Survey Study. **Am J Med Genet A**, v. 164a, n. 8, p. 1953-64, Aug 2014. ISSN 1552-4825.
- 54 GOMES, B. D. et al. Visual Dysfunction of Type I and VI Mucopolysaccharidosis Patients Evaluated with Visual Evoked Cortical Potential. **Case Rep Ophthalmol**, v. 3, n. 1, p. 104-12, Jan 2012. ISSN 1663-2699.
- 55 GUARANY, N. R. et al. Functional capacity evaluation of patients with mucopolysaccharidosis. **J Pediatr Rehabil Med**, v. 5, n. 1, p. 37-46, 2012. ISSN 1874-5393.
- 56 HENDRIKSZ, C. J. et al. Design, baseline characteristics, and early findings of the MPS VI (mucopolysaccharidosis VI) Clinical Surveillance Program (CSP). **J Inherit Metab Dis**, v. 36, n. 2, p. 373-84, Mar 2013. ISSN 0141-8955.
- 57 HOROVITZ, D. D. et al. Enzyme replacement therapy with galsulfase in 34 children younger than five years of age with MPS VI. **Mol Genet Metab**, v. 109, n. 1, p. 62-9, May 2013. ISSN 1096-7192.

- 58 KAMPMANN, C. et al. Mucopolysaccharidosis VI: cardiac involvement and the impact of enzyme replacement therapy. **J Inherit Metab Dis**, v. 37, n. 2, p. 269-76, Mar 2014. ISSN 0141-8955.
- 59 LEAL, G. N. et al. Advantages of early replacement therapy for mucopolysaccharidosis type VI: echocardiographic follow-up of siblings. **Cardiol Young**, v. 24, n. 2, p. 229-35, Apr 2014. ISSN 1047-9511.
- 60 LIN, H. Y. et al. Cardiac structure and function and effects of enzyme replacement therapy in patients with mucopolysaccharidoses I, II, IVA and VI. **Mol Genet Metab**, v. 117, n. 4, p. 431-7, Apr 2016. ISSN 1096-7192.
- 61 _____. Long-term galsulfase enzyme replacement therapy in Taiwanese mucopolysaccharidosis VI patients: A case series. **Mol Genet Metab Rep**, v. 7, p. 63-9, Jun 2016. ISSN 2214-4269.
- 62 LIN, S. P. et al. Characterization of pulmonary function impairments in patients with mucopolysaccharidoses--changes with age and treatment. **Pediatr Pulmonol**, v. 49, n. 3, p. 277-84, Mar 2014. ISSN 1099-0496.
- 63 MATOS, M. A.; BARRETO, R.; ACOSTA, A. X. Evaluation of motor response in mucopolysaccharidosis patients treated with enzyme replacement therapy. **Ortop Traumatol Rehabil**, v. 15, n. 5, p. 389-93, Oct 31 2013. ISSN 1509-3492.
- 64 SCHUMACHER, R. G. et al. Sonographic ocular findings in patients with mucopolysaccharidoses I, II and VI. **Pediatr Radiol**, v. 38, n. 5, p. 543-50, May 2008. ISSN 0301-0449 (Print) 0301-0449.
- 65 GIUGLIANI, R. et al. Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux–Lamy syndrome)—10-year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI survey study. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 164, n. 8, p. 1953-1964, 2014. ISSN 1552-4833.
- 66 HARMATZ, P. et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. **The Journal of pediatrics**, v. 148, n. 4, p. 533-539, 2006. ISSN 0022-3476.
- 67 CONITEC. Relatório de recomendação: Laronidase coo terapia de reposição enzimática na mucopolissacaridose tipo I. Disponível em:

<http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_laronidase_MPSI_FINAL_293_2017.pdf>, 2017. Acesso em: 09 de set. 2017.

- 68 BRASIL. **Portaria nº 37, de 31 de agosto de 2017.** Torna pública a decisão de incorporar a laronidase como terapia de reposição enzimática na mucopolissacaridose tipo I, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=52&data=04/09/2017>>. Acesso em: 09 de set. 2017.
- 69 DRUMMOND, M. F. Challenges in the economic evaluation of orphan drugs. **Eurohealth**, v. 14, n. 2, p. 16-7, 2008.
- 70 PINTO, M.; SANTOS, M.; TRAJMAN, A. Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil. **J Bras Econ Saúde**, v. 8, n. 1, p. 58-60, 2016.

ANEXO A – Checklist PRISMA

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	

Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	

Section/topic	#	Checklist item	Reported
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			

Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	
---------	----	--	--

Fonte: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

ANEXO B – Estratégia de busca em bases de dados eletrônicas realizada em 25/10/2016

Fonte de Informação	Termos de busca	Registros encontrados
Medline via PubMed	(("Mucopolysaccharidosis VI"[Mesh] OR Arylsulfatase B Deficiency OR Arylsulfatase B Deficiencies OR Deficiencies, Arylsulfatase B OR Deficiency, Arylsulfatase B OR Maroteaux-Lamy Syndrome OR Maroteaux Lamy Syndrome OR Syndrome, Maroteaux-Lamy OR Mucopolysaccharidosis Type VI OR Type VI, Mucopolysaccharidosis OR Mucopolysaccharidosis Type 6 OR Type 6, Mucopolysaccharidosis OR N-Acetylgalactosamine-4-Sulfatase Deficiency OR Deficiencies, N-Acetylgalactosamine-4-Sulfatase OR Deficiency, N-Acetylgalactosamine-4-Sulfatase OR N-Acetylgalactosamine-4-Sulfatase Deficiencies OR Polydystrophic Dwarfism OR Dwarfism, Polydystrophic OR ARSB Deficiency OR ARSB Deficiencies OR Deficiencies, ARSB OR Deficiency, ARSB OR Mucopolysaccharidosis 6)) AND ("Enzyme Replacement Therapy"[Mesh] OR Enzyme Replacement Therapies OR Replacement Therapies, Enzyme OR Replacement Therapy, Enzyme OR Therapies, Enzyme Replacement OR Therapy, Enzyme Replacement OR "galsulfase" [Supplementary Concept] OR Recombinant Proteins OR N-Acetylgalactosamine-4-Sulfatase)	266
Cochrane	<p>#1 Mucopolysaccharidosis VI or Arylsulfatase B Deficiency or Arylsulfatase B Deficiencies or Deficiencies, Arylsulfatase B or Deficiency, Arylsulfatase B or Maroteaux-Lamy Syndrome or Maroteaux Lamy Syndrome or Syndrome, Maroteaux-Lamy or Mucopolysaccharidosis Type VI or Type VI, Mucopolysaccharidosis or Mucopolysaccharidosis Type 6 or Type 6, Mucopolysaccharidosis or N-Acetylgalactosamine-4-Sulfatase Deficiency or Deficiencies, N-Acetylgalactosamine-4-Sulfatase or Deficiency, N-Acetylgalactosamine-4-Sulfatase or N-Acetylgalactosamine-4-Sulfatase Deficiencies or Polydystrophic Dwarfism or Dwarfism, Polydystrophic or ARSB Deficiency or ARSB Deficiencies or Deficiencies, ARSB or Deficiency, ARSB or Mucopolysaccharidosis 6</p> <p>AND</p> <p>#2 Enzyme Replacement Therapy or Enzyme Replacement Therapies or Replacement Therapies, Enzyme or Replacement Therapy, Enzyme or Therapies, Enzyme Replacement or Therapy, Enzyme Replacement or galsulfase or Recombinant Proteins or N-Acetylgalactosamine-4-Sulfatase</p> <p>#1 AND #2</p>	45
Lilacs	(tw:(Mucopolissacaridose VI OR Nanismo Poldistrófico OR Síndrome de Maroteaux-Lamy OR N-ACETILGALACTOSAMINA-4-SULFATASE)) AND (tw:(Terapia de Reposição de Enzimas OR Terapia de Reposição Enzimática))	7
Journal of Inherited Metabolic Disease	Mucopolysaccharidosis VI	136

ANEXO C – Ferramenta Newcastle-Ottawa para estudos caso-controle

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation *
 - b) yes, eg record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases *
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) community controls *
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) no history of disease (endpoint) *
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (Select the most important factor.) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview where blind to case/control status *
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) yes *
 - b) no
- 3) Non-Response rate
 - a) same rate for both groups *
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation

ANEXO D – Ferramenta Newcastle-Ottawa para estudos de coorte

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community *
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort *
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview *
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes *
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *
 - b) record linkage *
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
 - c) follow up rate < ____ % (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

ANEXO E – Ferramenta Newcastle Ottawa modificada para estudos transversal

The modified Newcastle Ottawa scale for cross sectional studies

Selection				Comparability	Outcome	
Representativeness of the sample	Sample size	Ascertainment of exposure	Non-respondents	The subjects in different outcome groups are comparable, based on the study design or analysis. Confounding factors are controlled.	Assessment of outcome	Was follow-up long enough for outcomes to occur
a) Truly representative of the average ACOS in the community * b) Somewhat representative of the average ACOS in the community * c) Selected group of ACOS (e.g. smokers, non-smokers) d) No description of the derivation of the cohort	a) Justified and satisfactory. * b) Not justified.	a) Validated measurement tool. * b) Non-validated measurement tool, but the tool is available or described. * c) No description of the measurement tool.	a) Comparability between respondents and non-respondents characteristics is established, and the response rate is satisfactory. * b) The response rate is unsatisfactory, or the comparability between respondents and non-respondents is unsatisfactory. c) No description of the response rate or the characteristics of the responders and the non-responders.	a) The study controls for the most important factor (Childhood asthma). * b) The study control for any additional factor (age, gender, ethnicity). *	a) Independent blind assessment * b) Record linkage * c) Self report d) No description	a) The statistical test used to analyze the data is clearly described and appropriate, and the measurement of the association is presented, including confidence intervals and the probability level (p value). * b) The statistical test is not appropriate, not described or incomplete.

ANEXO F – Checklist para avaliação crítica de séries de casos

JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were there clear criteria for inclusion in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Did the case series have consecutive inclusion of participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Did the case series have complete inclusion of participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Was there clear reporting of clinical information of the participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Was statistical analysis appropriate?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

ANEXO G – Checklist para avaliação crítica de relato de caso

JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
11. Were patient's demographic characteristics clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Was the patient's history clearly described and presented as a timeline?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Was the current clinical condition of the patient on presentation clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Were diagnostic tests or assessment methods and the results clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Was the intervention(s) or treatment procedure(s) clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Was the post-intervention clinical condition clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Were adverse events (harms) or unanticipated events identified and described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Does the case report provide takeaway lessons?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

Anexo H. Características dos estudos excluído

Estudo	Motivo de exclusão
Auray-Blais C, Bherer P, Gagnon R, Young SP, Zhang HH, An Y, et al. Efficient analysis of urinary glycosaminoglycans by LC-MS/MS in mucopolysaccharidoses type I, II and VI. <i>Mol Genet Metab.</i> 2011;102(1):49-56.	Não avalia o efeito da terapia em pacientes com MPS VI
Azevedo AC, Schwartz IV, Kalakun L, Brustolin S, Burin MG, Beheregaray AP, et al. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. <i>Clin Genet.</i> 2004;66(3):208-13.	Não inclui a população de interesse (pacientes submetidos à terapia)
Azevedo ACM, Artigalás O, Vedolin L, Komlós M, Pires A, Giugliani R, et al. Brain magnetic resonance imaging findings in patients with mucopolysaccharidosis VI. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease.</i> 2012;36(2):357-62.	Não realiza comparação de desfechos antes e após administração da terapia
Begin P, Chapdelaine H, Lemyre E, Paradis L, Des Roches A. Successful desensitization in a type VI mucopolysaccharidosis patient with probable IgE-mediated allergy to galsulfase [Naglazyme]. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2013;110(1):55-6.	Não compara desfechos clínicos antes e após a administração da terapia
Berger KI, Fagondes SC, Giugliani R, Hardy KA, Lee KS, McArdle C, et al. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease.</i> 2012;36(2):201-10.	Revisão da literatura
Borlot F, Arantes PR, Quaio CR, Franco JF, Lourenco CM, Bertola DR, et al. New insights in mucopolysaccharidosis type VI: neurological perspective. <i>Brain Dev.</i> 2014;36(7):585-92.	Não realiza comparação de desfechos antes e após administração da terapia
Brands MM, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos MA, Nobel W, Ruijter GJ, Ozkan L, et al. Mucopolysaccharidosis type VI phenotypes-genotypes and antibody response to galsulfase. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2013;8:51.	Descreve o genótipo da doença
Brands MMG, GÜngör D, Hout JMPvd, Karstens FPJ, Oussoren E, Plug I, et al. Pain: a prevalent feature in patients with mucopolysaccharidosis. Results of a cross-sectional national survey. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease.</i> 2014;38(2):323-31.	O estudo não compara desfechos clínicos antes e após a administração da terapia
Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, Furlanetto B, Kampmann C, Loehr JP, et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2011;34(6):1183-97.	Revisão da literatura

Capanoglu M, Dibek Misirlioglu E, Azkur D, Vezir E, Guvenir H, Gunduz M, et al. IgE-Mediated Hypersensitivity and Desensitisation with Recombinant Enzymes in Pompe Disease and Type I and Type VI Mucopolysaccharidosis. <i>Int Arch Allergy Immunol.</i> 2016;169(3):198-202.	Avalia o efeito da dessensibilização em pacientes que apresentam reações de hipersensibilidade à terapia
Debiec H, Valayannopoulos V, Boyer O, Noel LH, Callard P, Sarda H, et al. Allo-immune membranous nephropathy and recombinant aryl sulfatase replacement therapy: a need for tolerance induction therapy. <i>J Am Soc Nephrol.</i> 2014;25(4):675-80.	Avalia a descoberta de um novo antígeno responsável por nefropatia hemorrágica em um paciente com MPS VI
Decker, C. et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Growth and pubertal development in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. <i>J Pediatr Rehabil Med</i> , v. 3, n. 2, p. 89-100, 2010. ISSN 1874-5393.	Dados provenientes de ensaios clínicos
Dilger H, Leissner L, Bosanska L, Lampe C, Plockinger U. Illness perception and clinical treatment experiences in patients with M. Maroteaux-Lamy (mucopolysaccharidosis type VI) and a Turkish migration background in Germany. <i>PLoS One.</i> 2013;8(6):e66804.	Estudo etnográfico
Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: long-term cardiac effects of galsulfase (Naglazyme®) therapy. NR. Braunlin E , Rosenfeld H , Kampmann C , Johnson J , Beck M and Giugliani R <i>Journal of inherited metabolic disease.</i> 2013.	Revisão de ensaios clínicos
Fahnehjelm KT, Chen E, Winiarski J. Corneal hysteresis in mucopolysaccharidosis I and VI. <i>Acta Ophthalmol.</i> 2012;90(5):445-8.	Estudo com pacientes tratados com células-tronco hematopoiéticas
Fesslova V, Corti P, Sersale G, Rovelli A, Russo P, Mannarino S, et al. The natural course and the impact of therapies of cardiac involvement in the mucopolysaccharidoses. <i>Cardiol Young.</i> 2009;19(2):170-8.	Os pacientes com MPS VI não receberam a terapia
Fischer A, Hacein-Bey-Abina S, Cavazzana-Calvo M. Gene therapy of metabolic diseases. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease.</i> 29(2-3):409-12.	Revisão narrativa
Frawley G, Fuenzalida D, Donath S, Yapliito-Lee J, Peters H. A retrospective audit of anesthetic techniques and complications in children with mucopolysaccharidoses. <i>Paediatr Anaesth.</i> 2012;22(8):737-44.	Descreveu sobre o manejo das vias aéreas em pacientes com MPS
Germain DP, Boucly C, Carlier RY, Caudron E, Charlier P, Colas F, et al. [Enzyme replacement therapy of lysosomal storage diseases]. <i>Rev Med Interne.</i> 2010;31 Suppl 2:S279-91.	Revisão da literatura

Giugliani R, Carvalho CG, Herber S, de Camargo Pinto LL. Recent Advances in Treatment Approaches of Mucopolysaccharidosis VI. <i>Curr Pharm Biotechnol.</i> 2011;12(6):956-62.	Revisão da literatura
Harmatz P YZ, Giugliani R , Schwartz IV , Guffon N , Teles EL , Miranda MC , Wraith JE , Beck M , Arash L , Scarpa M , Ketteridge D , Hopwood JJ , Plecko B , Steiner R , Whitley CB , Kaplan P , Swiedler SJ , Hardy K , Berger KI and Decker C. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI : evaluation of long-term pulmonary function in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. 2010.	Avaliou resultados de ensaios clínicos
Harmatz P, Giugliani R, Schwartz IV, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al. Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. <i>Mol Genet Metab.</i> 2008;94(4):469-75.	Avaliou resultados de ensaios clínicos
Horovitz DD, Magalhaes Tde S, Pena e Costa A, Carelli LE, Souza e Silva D, de Linhares e Riello AP, et al. Spinal cord compression in young children with type VI mucopolysaccharidosis. <i>Mol Genet Metab.</i> 2011;104(3):295-300.	A extração de dados não pode ser realizada, porque não foi possível agregar dados do início do tratamento e do período final de seguimento por paciente e por tipo de desfecho
Jurecka A, Zakharova E, Cimbalistiene L, Gusina N, Kulpanovich A, Golda A, et al. Mucopolysaccharidosis type VI: a predominantly cardiac phenotype associated with homozygosity for p.R152W mutation in the ARSB gene. <i>Am J Med Genet A.</i> 2013;161a(6):1291-9.	Descreveu a história natural da doença
Jurecka A, Zakharova E, Malinova V, Voskoboeva E, Tylki-Szymanska A. Attenuated osteoarticular phenotype of type VI mucopolysaccharidosis: a report of four patients and a review of the literature. <i>Clin Rheumatol.</i> 2014;33(5):725-31.	Não avalia o efeito da terapia em pacientes com MPS VI
Kakkis ED. Enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharide storage disorders. <i>Expert Opin Investig Drugs.</i> 2002;11(5):675-85.	Estudo de revisão e opinião de especialista
Kantaputra PN, Kayserili H, Guven Y, Kantaputra W, Balci MC, Tanpaiboon P, et al. Oral manifestations of 17 patients affected with mucopolysaccharidosis type VI. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2014;37(2):263-8.	Apenas alguns pacientes do estudo receberam terapia de reposição enzimática
Kelly AS, Metzsig AM, Steinberger J, Braunlin EA. Endothelial function in children and adolescents with mucopolysaccharidosis. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2013;36(2):221-5.	Descreveu sobre a função endotelial de pacientes que receberam terapia de reposição enzimática, mas não compara desfechos antes e após a administração da terapia de reposição enzimática.

Lin H-Y, Chen M-R, Chuang C-K, Chen C-P, Lin D-S, Chien Y-H, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI—experience in Taiwan. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> . 2010;33(3):421-7.	Estudo desatualizado, sendo que a versão mais atualizada (Lin et al. 2016) já foi incluída nesta revisão sistemática.
Matos MA, Barreto R, Penha CE, Soares C, Costa AA. Amplitude de movimentos em pacientes com mucopolissacaridose (mps-i, mps-ii e mps-vi), após um ano de terapia de reposição enzimática. <i>Rev baiana saúde pública</i> . 2010;34(Supl 1).	Texto completo não encontrado
McGill JJ, Inwood AC, Coman DJ, Lipke ML, de Lore D, Swiedler SJ, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI from 8 weeks of age--a sibling control study. <i>Clin Genet</i> . 2010;77(5):492-8.	Os desfechos clínicos foram comparados entre duas irmãs. A comparação foi realizada no momento em que uma irmã recebeu a terapia e a outra ainda não tinha recebido.
Miebach E. Management of infusion-related reactions to enzyme replacement therapy in a cohort of patients with mucopolysaccharidosis disorders. <i>Int J Clin Pharmacol Ther</i> . 2009;47 Suppl 1:S100-6.	exto completo não encontrado
Nashed A, Al-Saleh S, Gibbons J, MacLusky I, MacFarlane J, Riekstins A, et al. Sleep-related breathing in children with mucopolysaccharidosis. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> . 2009;32(4):544-50.	Descreveu sobre a respiração desordenada no sono em pacientes com MPS, mas não relata desfechos antes e após a administração da terapia
Pineda M, O'Callaghan M, Fernandez Lopez A, Coll MJ, Ullot R, Garcia-Fructoso G. Clinical Evolution After Enzyme Replacement Therapy in Twins with the Severe Form of Maroteaux-Lamy Syndrome. <i>JIMD Rep</i> . 2016.	A extração de dados não pode ser realizada, porque não foi possível delimitar os dados do início do tratamento e do período final de seguimento
Pitz S OO, Arash L , Miebach E and Beck M. Does enzyme replacement therapy influence the ocular changes in type VI mucopolysaccharidosis ? 2009.	Avaliou resultados de estudos de intervenção
Polgreen LE, Vehe RK, Rudser K, Kunin-Batson A, Utz JJ, Dickson P, et al. Elevated TNF-alpha is associated with pain and physical disability in mucopolysaccharidosis types I, II, and VI. <i>Mol Genet Metab</i> . 2016;117(4):427-30.	Os resultados não foram estratificados para a MPS VI
Quartel A, Hendriksz CJ, Parini R, Graham S, Lin P, Harmatz P. Growth Charts for Individuals with Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy Syndrome). <i>JIMD Rep</i> . 2015;18:1-11.	Avaliou resultados de ensaio clínico
Santamaria F, Andreucci MV, Parenti G, Polverino M, Viggiano D, Montella S, et al. Upper airway obstructive disease in mucopolysaccharidoses: Polysomnography, computed tomography and nasal endoscopy findings. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> . 2007;30(5):743-9.	Avaliou três diferentes técnicas usadas na doença obstrutiva das vias aéreas superiores em pacientes com MPS VI

<p>Scarpa M, Barone R, Fiumara A, Astarita L, Parenti G, Rampazzo A, et al. Mucopolysaccharidosis VI: the Italian experience. <i>Eur J Pediatr.</i> 2009;168(10):1203-6.</p>	<p>Envolveu dados de pacientes que estavam envolvidos em um ensaio clínico</p>
<p>Solanki GA, Sun PP, Martin KW, Hendriksz CJ, Lampe C, Guffon N, et al. Cervical cord compression in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI): Findings from the MPS VI Clinical Surveillance Program (CSP). <i>Mol Genet Metab.</i> 2016;118(4):310-8.</p>	<p>A extração de dados não pode ser realizada, porque o estudo reportou dados de desfecho antes e após a administração da terapia apenas alguns pacientes com MPS VI</p>
<p>Tamay Z, Gokcay G, Dilek F, Balci MC, Ozceker D, Demirkol M, et al. Rapid Desensitization for Immediate Hypersensitivity to Galsulfase Therapy in Patients with MPS VI. <i>JIMD Rep.</i> 2016.</p>	<p>Descreve o processo de desestabilização rápida da hipersensibilidade imediata à terapia com galsulfase em pacientes com MPS VI</p>
<p>Thumler A, Miebach E, Lampe C, Pitz S, Kamin W, Kampmann C, et al. Clinical characteristics of adults with slowly progressing mucopolysaccharidosis VI: a case series. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2012;35(6):1071-9.</p>	<p>Não compara desfechos antes e após a administração da terapia de reposição enzimática</p>
<p>Turra GS, Schwartz IV. Evaluation of orofacial motricity in patients with mucopolysaccharidosis: a cross-sectional study. <i>J Pediatr (Rio J).</i> 2009;85(3):254-60.</p>	<p>Os desfechos não foram comparados antes e após a terapia de reposição enzimática</p>
<p>Walker R, Belani KG, Braunlin EA, Bruce IA, Hack H, Harmatz PR, et al. Anaesthesia and airway management in mucopolysaccharidosis. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease.</i> 2012;36(2):211-9.</p>	<p>Revisão da literatura</p>