



**Carlos Eduardo Pulz Araujo  
Iara Lúcia Tescarollo  
Márcia Aparecida Antônio  
(Organizadores)**

# **Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica 2**

**Atena**  
Editora  
Ano 2020



**Carlos Eduardo Pulz Araujo  
Iara Lúcia Tescarollo  
Márcia Aparecida Antônio  
(Organizadores)**

# **Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica 2**

**Atena**  
Editora

Ano 2020

2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

**Editora Chefe:** Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Diagramação:** Natália Sandrini de Azevedo

**Edição de Arte:** Lorena Prestes

**Revisão:** Os Autores



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

### **Conselho Editorial**

#### **Ciências Humanas e Sociais Aplicadas**

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso

Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa

Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia

Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá

Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima

Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões

Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie de Maria Ausiliatrice

Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso

Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Luis Ricardo Fernando da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Universidade Federal do Maranhão

Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará

Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste

Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador

Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

### **Ciências Agrárias e Multidisciplinar**

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano  
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná  
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia  
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa  
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará  
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa  
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido  
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

### **Ciências Biológicas e da Saúde**

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília  
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof. Dr. Fernando José Guedes da Silva Júnior – Universidade Federal do Piauí  
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco  
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá  
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

### **Ciências Exatas e da Terra e Engenharias**

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto  
Prof. Dr. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás  
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará  
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá  
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

### **Conselho Técnico Científico**

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo  
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza  
Prof. Me. Adalto Moreira Braz – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba  
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão  
Profª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico  
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia  
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais  
Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar  
Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos  
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo  
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas  
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará  
Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás  
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil  
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita  
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí  
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora  
Prof. Dr. Fabiano Lemos Pereira – Prefeitura Municipal de Macaé  
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas  
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo  
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária  
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina  
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro  
Prof. Me. Heriberto Silva Nunes Bezerra – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia  
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College  
Profª Ma. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho  
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará  
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay  
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco  
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará  
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ  
Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Me. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe  
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados  
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná  
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior  
Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo

Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
Prof. Me. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados  
Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal  
Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo  
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana  
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

<b>Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)</b>	
F233	<p>Farmácia clínica e atenção farmacêutica 2 [recurso eletrônico] / Organizadores Carlos Eduardo Pulz Araujo, Iara Lúcia Tescarollo, Márcia Aparecida Antônio. – Ponta Grossa, PR: Atena, 2020.</p> <p>Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia. ISBN 978-65-5706-030-8 DOI 10.22533/at.ed.308200405</p> <p>1. Farmácia – Pesquisa – Brasil. I. Araujo, Carlos Eduardo Pulz. II. Tescarollo, Iara Lúcia. III. Antônio, Márcia Aparecida. CDD 615</p>
<b>Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422</b>	

Atena Editora  
Ponta Grossa – Paraná - Brasil  
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)

## APRESENTAÇÃO

“Com sabedoria se constrói a casa, e com discernimento se consolida. Pelo conhecimento os seus cômodos se enchem do que é precioso e agradável” (Provérbios 24:3-4). A busca contínua do conhecimento científico, objetivando a informação e o saber, são o resultado das indagações constantes do ser humano que faz jus dos métodos de pesquisa para construir uma arquitetura de novas informações balizadas pela sabedoria daqueles que fazem ciência para o bem. Essa busca nasce da necessidade de conhecer como os processos funcionam, como os fatos ocorrem, como é composta uma determinada substância química que possa trazer a cura de moléstias ainda não dominadas. O presente livro e seus capítulos são uma pequena contribuição na busca daquilo que a humanidade tanto anseia que é o conhecimento científico para o bem sempre atrelado a um olhar cuidadoso em suas projeções para o ser humano. Neste conjunto de obras pode-se refletir sobre o conhecimento na avaliação laboratorial de pacientes com mucopolissacaridose; estudo da viabilidade do sistema de distribuição de medicamentos por dose unitária; a produção nacional de medicamentos genéricos; outrossim, também aborda-se sobre as propriedades medicinais das folhas da batata-doce (*Ipomoea batata* (L.) Lam), avaliação da qualidade de produtos de higiene pessoal e finalmente um tema preocupante que seria uso indiscriminado de analgésicos por discentes de uma instituição de ensino superior. Desejamos a todos uma leitura reflexiva sobre a evolução do conhecimento humano ao se folhar as páginas desta literatura.

Carlos Eduardo Pulz Araújo

Iara Lúcia Tescarollo

Márcia Aparecida Antônio

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>1</b>
AVALIAÇÃO LABORATORIAL DE PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE DO ESTADO DO CEARÁ	
Maynara Rodrigues Cavalcante Figueredo	
Fernando Gomes Figueredo	
Nadghia Figueiredo Leite Sampaio	
Anderson Pontes Arruda	
Erlane Marques Ribeiro	
<b>DOI 10.22533/at.ed.3082004051</b>	
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>18</b>
ESTUDO DE VIABILIDADE DO SISTEMA DE DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS POR DOSE UNITÁRIA (SDMDU)	
Álvaro Paulo Silva Souza	
Alexsander Augusto da Silveira	
Adibe Georges Khouri	
Sandra Oliveira Santos	
Adeliane Castro da Costa	
Jeferson Henrique Ferreira de Sá Teles	
Alene Franco Bastos Barbosa	
<b>DOI 10.22533/at.ed.3082004052</b>	
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	<b>34</b>
USO INDISCRIMINADO DE ANALGÉSICOS POR DISCENTES DE UMA INSTITUIÇÃO DE ENSINO SUPERIOR: UM RISCO IMPERCEPTÍVEL	
Sandra Oliveira Santos	
Álvaro Paulo da Silva Souza	
Adibe Georges Khouri	
Alexsander Augusto da Silveira	
Adeliane Castro da Costa	
Christina Souto Cavalcante Costa	
<b>DOI 10.22533/at.ed.3082004053</b>	
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	<b>49</b>
PRODUÇÃO NACIONAL DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS: ASPECTOS HISTÓRICOS, MERCADOLÓGICOS E REGULATÓRIOS	
João Pedro Nazareth Justo Pereira	
<b>DOI 10.22533/at.ed.3082004054</b>	
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	<b>60</b>
PROPRIEDADES MEDICINAIS DAS FOLHAS DA BATATA-DOCE ( <i>Ipomoea batatas</i> (L.) Lam)	
Wanderley do Nascimento Júnior	
Wanderson Lima do Nascimento	
Débora de Alencar Franco Costa	
José Lopes Pereira Júnior	
Mikhael de Sousa Freitas	
Caio Raphael Lima Pereira	
José Lima Pereira Filho	
Aron Hassan Lima Pereira	
Pedro da Silva Gerônimo Neto	
Kallyne Zilmar Cunha Bastos	
Tannia Mara Lopes Lima Silva	

Ana Beatriz Azevedo Pereira

DOI 10.22533/at.ed.3082004055

**CAPÍTULO 6 ..... 68**

ESTUDO DESCRITIVO E CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS DE DESODORANTES  
COMERCIAIS

Adriana Santos de Andrade

Iara Lucia Tescarollo

DOI 10.22533/at.ed.3082004056

**SOBRE OS ORGANIZADORES..... 79**

**ÍNDICE REMISSIVO ..... 81**

## AVALIAÇÃO LABORATORIAL DE PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE DO ESTADO DO CEARÁ

*Data de aceite: 13/04/2020*

*Data de submissão: 01/01/2020*

### **Maynara Rodrigues Cavalcante Figueredo**

Bacharel em Farmácia, Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte. Juazeiro do Norte – Ceará.

<http://lattes.cnpq.br/2161907236366839>

### **Fernando Gomes Figueredo**

Mestrado em Bioprospecção Molecular. Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte. Juazeiro do Norte – Ceará.

<http://lattes.cnpq.br/0478344615068015>

### **Nadghia Figueiredo Leite Sampaio**

Mestrado em Bioprospecção Molecular. Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte. Juazeiro do Norte – Ceará.

<http://lattes.cnpq.br/1199949116966674>

### **Anderson Pontes Arruda**

Doutor em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Fortaleza – Ceará.

<http://lattes.cnpq.br/3018915596285673>

### **Erlane Marques Ribeiro**

Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Rio Grande do Norte, Fortaleza – Ceará.

<http://lattes.cnpq.br/3638959901261806>

**RESUMO:** Mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças genéticas de depósito lisossômico (DDL) hereditárias, causadas por deficiência em enzimas lisossomais específicas que degradam glicosaminoglicanos (GAG). Glicosaminoglicanos não degradados são estocados nos compartimentos lisossômicos celulares, desencadeando um quadro clínico multissistêmico. Para confirmação de MPS é realizado a investigação bioquímica. O objetivo deste trabalho foi realizar a avaliação laboratorial de pacientes com MPS no Estado do Ceará através de testes bioquímicos, qualitativos, quantitativos e moleculares. Foram coletadas amostras de urina para os testes de triagem (teste qualitativo do Azul de Toluidina (AT), cromatografia de camada delgada e dosagem de GAG) e amostras de sangue para realizar a medida da atividade das enzimas potencialmente deficientes (sangue em papel filtro, plasma, leucócitos) e análise molecular. Foram avaliados 59 pacientes com MPS, os resultados indicam que, dentre eles, 9 possuem MPS tipo I, 17 apresentam o tipo II, 8 com MPS tipo III (IIIA- 3; IIIB -4; IIIC-1) 8 com MPS tipo IVA, 17 casos com MPS VI. Através deste trabalho foi possível avaliar o perfil laboratorial de pacientes com mucopolissacaridoses, contribuindo com a expectativa e qualidade de

vida, já que a descoberta gênica pode influenciar em decisões terapêuticas auxiliando no diagnóstico e prognóstico dos pacientes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Mucopolissacaridose, Erros Inatos do Metabolismo, Glicosaminoglicanos, lisossomos.

## LABORATORY EVALUATION OF PATIENTS WITH MUCOPOLISSACARIDOSIS FROM CEARÁ STATE

**ABSTRACT:** Mucopolysaccharidoses (MPS) are a group of hereditary lysosomal deposition diseases (DDD), caused by a deficiency in specific lysosomal enzymes responsible for the degradation of glycosaminoglycans (GAG). The non-degradation of the GAGs that are stored in the cellular lysosomal compartments, triggering several signs and symptoms of a multisystem clinical picture, both motor and sensory. Through the clinical manifestations, the suspicion of being MPS arises, to confirm the laboratory diagnosis is made from the biochemical investigation. The objective of this work was to analyze the laboratory profile of patients with MPS in the State of Ceará through biochemical, qualitative and quantitative, and molecular tests. Urine samples were collected to perform the screening tests: qualitative test of Toluidine Blue (AT), thin layer chromatography and for the GAG dosage. And blood samples to perform the measurement of the activity of potentially deficient enzymes in each case (in blood on filter paper, plasma, leukocytes) and molecular analysis. Fifty-eight patients with MPS, including 8 with MPS type I, 17 with MPS type II, 8 with MPS type III (IIIA-3; IIIB-4; IIIC-1;), 17 cases with MPS VI. Through this work it can be concluded that it was possible to evaluate the genetic / laboratory profile of patients with mucopolysaccharidosis treated of the state of Ceará, thus contributing to the expectation and quality of life of these patients, and several laboratory tests related to the Diagnosis of MPS and that are useful due to the particularity and applications, thus assisting the clinician in the diagnosis and prognosis of each patient.

**KEYWORDS:** Mucopolysaccharidosis, Inborn Errors of Metabolism, Glycosaminoglycans, Lysosomes.

## 1 | INTRODUÇÃO

Os Erros Inatos do Metabolismo (EIM) são distúrbios metabólicos de natureza genética, causados por um defeito enzimático, por alteração em moléculas proteicas, podendo ser as alterações em sua estrutura e/ou função, tendo assim um bloqueio na via metabólica a qual esta molécula é importante. Este bloqueio gera alteração no metabolismo do corpo humano, tendo um acúmulo do substrato da enzima deficiente, a diminuição do produto da reação ou o desvio do substrato para uma

via metabólica alternativa (Saínez, Muñoz, Monteagudo, 2002; KARAM *et al.*, 2001).

A incidência de EIM quando em conjunto é estimada em cerca de 1:5.000 dos recém-nascidos vivos, algumas patologias isoladas no Brasil como a fenilcetonúria, doença da urina de xarope de bordo e a deficiência de biotinidase em recém-nascidos vivos, tem a incidência respectivamente de 1: 11.818 - 1: 15.000, 1: 43.000 e 1:125.000 (PINTO, 1998; SCHMIDT, 1987).

Dentre os principais grupos doenças em evidência relacionada ao EIM se destacam as de depósito lisossômico (DDL). Sendo causadas por diversos fatores, tais como: na deficiência em alguma enzima lisossômica específica, na proteína ativadora, defeitos no receptor, na proteína de membrana ou até mesmo na proteína de transporte. Por alguma dessas deficiências causa o acúmulo de macromoléculas que não são degradadas ou que são degradadas parcialmente, no interior dos lisossomos de vários tecidos (figura 1).

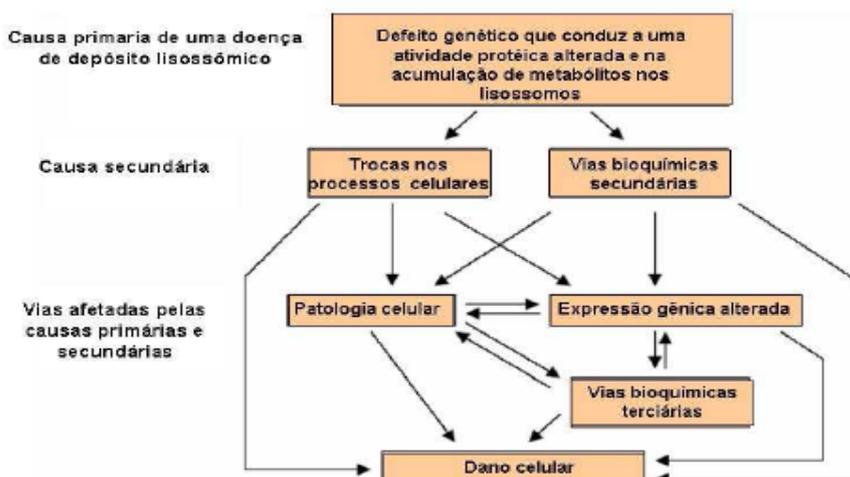


Figura 1: Esquema proposto da patologia das doenças de acúmulo lisossômico Fonte: Futermann e Meer, 2004. (Adaptado)

Mais de 50 DDL já foram descritas e classificadas de acordo com o substrato que se acumula. Tem como os grupos em destaque as mucopolissacaridoses, esfingolipidoses e glicoproteínoses (GIESELMANN, 1995; WILCOX, 2004; FILOCAMO AND MORRONE, 2011; KADALI *et al.*, 2014).

As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de DDL hereditárias e genéticas raras, que são causadas por uma deficiência em enzimas lisossomais específicas responsáveis pela degradação dos glicosaminoglicanos (GAG) afetando o catabolismo destes (SCRIVER *et al.*, 2001; ROSA, *et al* 2016, AKASHI *et al* 2019.). Por não haver a degradação, os GAG são estocados nos compartimentos lisossômicos celulares, acumulando em vários órgãos e tecidos, causando vários sinais e sintomas de um quadro clínico multissistêmico, tanto motora como sensorial.

As MPS são classificadas de acordo com a deficiência enzimática, ao tipo que é excretado de GAG e pela localização lisossômica dos genes relacionados (tabela I) (CLARKE, 2008).

MPS	Epônimo	Enzima Deficiente	Sigla	GAGs na urina	Herança	Localização do gene
I	Hurler, Hurler-Scheie, Scheie	$\alpha$ -L-iduronidase	<i>IDUA</i>	Dermatan e Heparan Sulfato	Autossômica recessiva	4p16.3
II	Hunter	Iduronato-2-sulfatase	<i>IDS</i>	Dermatan e Heparan Sulfato	Ligada ao X recessiva	Xq28
IIIA	Sanfilipo A	Heparan-N-sulfatase	<i>SGSH</i>	Heparan Sulfato	Autossômica recessiva	17q25.3
IIIB	Sanfilipo B	$\alpha$ -N-acetilglicosaminidase	<i>NAGLU</i>	Heparan Sulfato	Autossômica recessiva	17q21
IIIC	Sanfilipo C	AcetilCoA: $\alpha$ -glicosamina acetiltransferase	<i>HGSNAT</i>	Heparan Sulfato	Autossômica recessiva	8q11-8p11
IIID	Sanfilipo D	N-acetilgalactosamina-6-sulfatase	<i>GNS</i>	Heparan Sulfato	Autossômica recessiva	12q14
IVA	Morquio A	N-acetilgalactosamina-6-sulfatase	<i>GALNS</i>	Queratan Sulfato	Autossômica recessiva	16q24.3
IVB	Morquio B	B-galactosidase	<i>GLB1</i>	Queratan	Autossômica recessiva	3p21.33
VI	Maroteaux-Lamy	N-acetilgalactosamina-4-sulfatase	<i>ARSB</i>	Dermatan Sulfato	Autossômica recessiva	5q13-q14
VII	Sly	B-glicuronidase	<i>GUSB</i>	Dermatan e Heparan Sulfato	Autossômica recessiva	7q21.11
IX	Natowicz	Hialuronidase	<i>HYAL1</i>	Ácido hialurônico	Autossômica recessiva	3p21.2-p21.3

Tabela I: Classificação das MPS

Fonte: BOCHERNITSAN, 2015. (Adaptado)

As MPS têm incidência estimada em 1:25000 recém-nascidos, e estão entre as DDL mais frequentes. As doenças de depósito lisossômico são os EIM mais frequentes, representando 59,8% e as MPS são 54,5% das DDL. A incidência atualmente ainda é desconhecida no Brasil (VIEIRA *et al.*, 2008; VIANA *et al.*, 2010). Centros brasileiros que fazem atendimento a pacientes com MPS (Rede MPS Brasil), que tem como centro coordenador o Serviço de Genética Médica (SGM) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), disponibilizaram dados pela Rede MPS Brasil, com os casos de MPS diagnosticados até novembro de 2015, que seriam 1.056 pacientes brasileiros com MPS, sendo: 217 com MPS I, 330 com MPS II, 115 com MPS III (IIIA: 48, IIIB: 79, IIIC: 48), 141 com MPS IVA, 14 com MPS IVB, 223 com MPS VI e 16 com MPS VII (BOCHERNITSAN, 2015).

As MPS têm como manifestações mais frequentes a face característica,

magroglossia, hidrocefalia, perda auditiva, opacificação da córnea, cardiopatia, hepatoesplenomegalia, hérnia inguinal e umbilical, disostose, problemas respiratórios, dano cognitivo (em alguns casos) e limitação da mobilidade articular (NEUFELD *et al.*, 2001). Pacientes com MPS frequentemente utilizam intervenções cirúrgicas, por causa do acúmulo de GAG comprometendo vários órgãos e tecidos, que podem levar a um alto índice de complicações (GIUGLIANI *et al.*, 2010).

Apartir da suspeita clínica de pacientes com MPS, para a confirmação é realizado o diagnóstico laboratorial a partir da investigação bioquímica. Esta investigação é iniciada através da urina com testes de triagem, com o teste de Azul de Toluidina e do Brometo de Cetil-Trimetil-Amônio (BCTMA). O BCTMA é um teste onde verifica se tem a presença de GAG na urina, com base em reações que vão ocorrer no contato dos GAG com o reagente (BCTMA) (VIANA *et al.*, 2010). Através do teste de azul de toluidina pode avaliar qualitativamente a excreção de GAG na urina, que possivelmente tem na urina, por meio da impregnação de pequenas quantidades de urina no papel filtro. Com a positividade destes testes é necessário análises mais específicas (SCHWARTZ *et al.*, 2001). É realizada também a dosagem de GAG na urina (quantitativo) e cromatografia de GAG em camada delgada (qualitativo), onde através destes é possível analisar quais GAG estão sendo excretados, através do seu tipo, e correlacionar com a possível MPS (GIUGLIANI *et al.*, 2010).

Para se chegar a um diagnóstico definitivo realiza-se a mensuração da atividade das enzimas lisossômicas que se encontram deficientes nos subtipos de MPS, podendo realizar o ensaio enzimático através de amostras de sangue impregnadas em papel filtro (SIPF), mas a estabilidade deste teste depende do armazenamento adequado da amostra (WAJNER *et al.*, 2001; WOOD *et al.*, 2013).

O diagnóstico molecular auxilia no diagnóstico pré-natal, mas por ser alto o custo do exame, devido ter uma quantidade grande de variações de tipos de MPS, dificulta a sua utilização na prática clínica, diferente da dosagem de GAG na urina que é de baixo custo, além de ser rápido e de fácil execução (BOCHERNITSAN, 2015)

O exame molecular facilita o diagnóstico precoce, favorecendo que intervenções sejam tomadas e o tratamento seja iniciado o mais rápido possível, assim garantindo um melhor prognóstico e sobrevivência do paciente. Além de ser uma excelente ferramenta para auxiliar no aconselhamento genético, por proporcionar detalhes sobre o material genético dos pacientes e estimativas sobre os possíveis riscos de recorrência (UHLMANN *et al.*, 2009).

Neste contexto, este trabalho objetivou a avaliação laboratorial de pacientes com mucopolissacaridose do Estado do Ceará.

## 2 | MATERIAL E MÉTODOS

### **Delineamento do estudo:**

Tratou-se de um estudo prospectivo de dados secundários, seccional, descritivo, observacional, contemplando todos os casos de MPS.

Local: Os casos foram atendidos no Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS) e Hospital Geral Cesar Cals (HGCC) por ser serviço de referência para erros inatos de metabolismo no Sistema Único de Saúde. O estudo laboratorial foi feito no serviço de EIM do HCPA. Alguns testes de Azul de Toluidina foram realizados no Laboratório de Genética da Faculdade de medicina Estácio de Juazeiro do Norte - FMJ.

Período: A coleta de dados foi em 2012-2013. A análise dos dados ocorreu em 2014-2015 e a realização do manuscrito em 2016, porem bibliografia atualizada em 2019.

### **Crítérios de seleção dos casos:**

Foram selecionados os casos com MPS nascidos e residentes no estado do Ceará. Foram avaliados 59 pacientes com MPS, sendo, entre eles, 9 com MPS tipo I, 17 com MPS tipo II, 8 com MPS tipo III (IIIA- 3; IIIB -4 ; IIIC-1 ; ) com MPS tipo IVA tem 8 casos, 17 casos com MPS VI.

### **Coleta dos dados:**

Os dados foram parte do Estudo genético molecular de MPS no estado do Ceará em que um único profissional médico especializado em genética medica selecionou cada caso. Os exames complementares avaliados foram aqueles que faziam parte da rotina assistência aos pacientes pelo Sistema único de Saúde (SUS). Não foram solicitados exames com objetivo de pesquisa.

As variáveis avaliadas foram: o resultado de teste de triagem com azul de toluidina, dosagem quantitativa de GAG, analise qualitativa de GAG, teste enzimático específico para cada MPS e testes moleculares.

### **Avaliação bioquímica:**

A avaliação bioquímica dos pacientes se deu a partir de dosagem quantitativa e qualitativa dos GAG na urina e medida da atividade das enzimas potencialmente deficientes em cada caso (em sangue em papel filtro, plasma, leucócitos).

### **Teste do Azul de Toluidina (método qualitativo):**

Para as análises laboratoriais iniciais visando o diagnóstico de MPS nos pacientes foi utilizado o teste de azul de toluidina, um dos testes de triagem urinária, descrito por BUIST (1968) e THOMAS & HOWELL (1973) no qual há a visualização de manchas com coloração púrpura metacromática em papel filtro quando há

excesso GAG na urina.

### **Cromatografia em camada delgada:**

A cromatografia em camada delgada é uma técnica que pode indicar o tipo ou conjunto de MPS através da visualização de padrões de bandas de heparan sulfato (HS), dermatan sulfato (DS), condroin sulfato (CS) e keratan sulfato (KS). Este método descrito por LIPIELLO & MANKING (1971) e HUMBEL *et al.*, (1972) consiste na aplicação de 8mL de GAG em cromatoplaça de celulose. Esta placa é colocada em um solvente contendo ácido acético 0,5N, etanol absoluto e acetato de cálcio a fim de que ocorra a migração dos GAG, presentes na urina, e a formação de bandas de acordo com o gradiente de densidade específico para cada tipo de GAG.

### **Dosagem de GAG urinário:**

A dosagem de GAG urinário consiste em um método simples e de fácil emprego, comumente utilizado por laboratórios que realizam a triagem urinária para investigação de MPS. Esse método produz resultados mais confiáveis em relação a falsos-negativos e indica a quantidade de GAG excretados na urina do paciente através do método espectrofotométrico descrito por JONG *et al.*, (1991), o qual mede a absorvância da reação obtida entre uma solução tamponada de azul de dimetileno (DMB) e os GAG presentes na urina. O resultado é expresso em mg de GAG / mmol de creatinina ou ug de GAG / mg de creatinina.

### **Dosagem enzimática específica:**

O teste enzimático é considerado o teste padrão ouro, onde mede a atividade da enzima com suspeita de ser deficiente. A dosagem da enzimática específica para mucopolissacaridoses são realizadas através de amostras de sangue impregnadas em papel filtro e analisadas pelo método de espectrometria de massa em tandem. Para a realização deste método as amostras são processadas com o intuito de identificação e dosagem das enzimas envolvidas nas mucopolissacaridoses, de acordo com o método empregado por Civallero *et al.*, (2006).

### **Análise molecular:**

De acordo com o diagnóstico do tipo de MPS realizado previamente por métodos bioquímicos foram realizadas análises moleculares específicas com vistas à caracterização do defeito gênico em cada paciente, o que permite uma precisa identificação de portadores e poderá ser empregado também para diagnóstico pré-natal ou pré-implantacional. O DNA obtido de sangue periférico foi testado para um grupo de mutações mais comuns do gene em questão, através de PCR e análises por enzimas de restrição. Quando a mutação não foi identificada, o material foi

amplificado e submetido à análise por Análise de Polimorfismos Conformacionais de Cadeia Simples (SSCP) para seqüenciamento dos exóns com padrões alterados de migração de acordo com o protocolo da Rede MPS Brasil, no laboratório de Erros Inatos do Metabolismo do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

### **Análise de Polimorfismos Conformacionais de Cadeia Simples (SSCP):**

A análise por SSCP (LABRUNE *et al.*, 1991) é um método de triagem molecular, baseado na desnaturação do DNA em alta temperatura (acima de 90°C), originando 2 fitas simples. Possíveis alterações na seqüência gênica dos produtos da desnaturação podem ser visualizadas em gel de poliacrilamida não-desnaturante, corado com nitrato de prata. A presença de uma alteração na seqüência normal provoca um padrão de migração eletroforético alterado e diferente do indivíduo controle (normal), o qual pode ser visualizado ao final da análise.

### **Aspectos éticos**

A pesquisa foi avaliada e aprovada pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital Geral César Cals, Hospital Infantil Albert Sabin e pelo Conselho Nacional de Pesquisa (CONEP) tendo como número de processo CAE: 0041.1.041.602-05.

### **Análise estatística:**

Os dados do estudo foram agrupados utilizando-se Microsoft Excel. Variáveis categóricas foram analisadas por estatística descritiva, sendo seus valores apresentados em frequência e em percentagem.

## **3 | RESULTADOS**

Através do teste de azul de toluidina foi possível fazer a análise qualitativa dos GAG, tendo como resultados positivos 83% de 31 pacientes que realizaram o exame.

Após a análise das amostras de urina de 41 dos pacientes pela cromatografia em camada delgada, foi evidenciada a presença de GAG, seguindo a seguinte proporção: Dermatan Sulfato (DS) foi encontrado na urina de 18 pacientes, onde 4 (22%) era de MPS I, 7 (39%) era em MPS II e 7 (39%) com MPS VI; observamos a presença de DS com HS em 12 pacientes, onde 3 (25%) com MPS I, com MPS II foi encontrado 7 (58%) e MPS VI em 2 (17%), o Heparan Sulfato (HS) em 7 pacientes, com MPS II foi encontrado em 1 (14%), 6 (86%) em MPS III (MPS IIIA: 2 (33%); MPS IIIB: 3 (50%); MPS IIIC: 1 (17%);), Keratan Sulfato (KS) em 4 pacientes todos (100%) pacientes com MPS IVA (Figura 2).

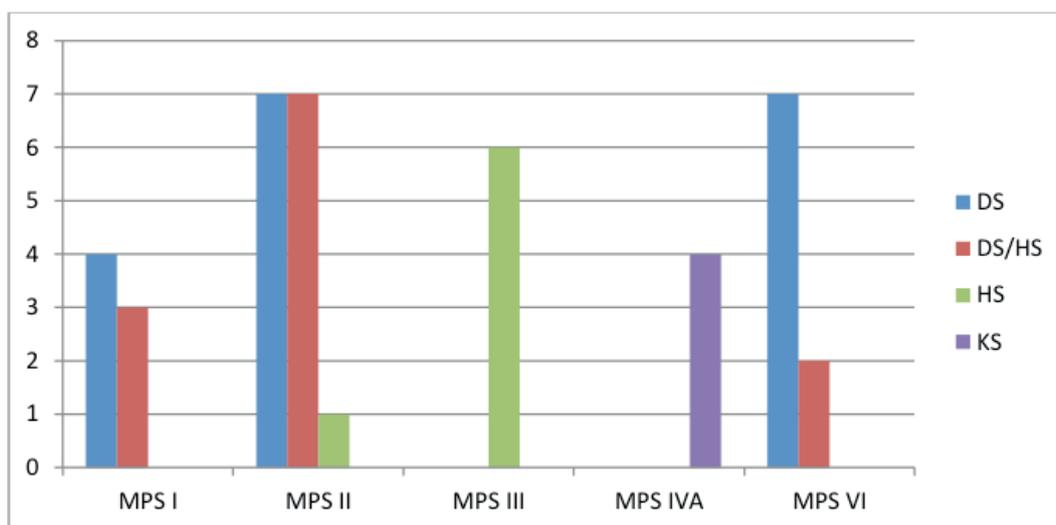


Figura 2: Cromatografia em camada delgada, realizada em 41 pacientes, apresentando qual substrato é excretado e em qual tipo de Mucopolissacaridose (MPS). DS: dermatan sulfato; HS: heparan sulfato; KS: keratan sulfato.

Para aumentar a confiabilidade e eliminar falsos negativos foi realizada a dosagem de GAG na urina. Este teste teve positividade de 97,5%, assim confirmando a excreção excessiva de GAG na urina. Resultados estão expostos na tabela II.

	Tipo MPS	Azul de Toluidina	CR GAG	Dosagem GAG
1	I	-	-	620 (26-97)
2	I	Duvidoso	DS	1005 (53-115)
3	I	-	DS	720 (79-256)
4	I	Positivo	DS, HS	155 (15,2-52)
5	I	-	DS	730 (79-256)
6	I	Positivo	DS	975 (26-97)
7	I	-	DS, HS	244 (68-186)
8	I	-	DS, HS	509 (67-124)
9	I	-	-	-
10	II	Positivo	DS	262 (67-124)
11	II	Positivo	HS, DS	52 (3,4-11)
12	II	Positivo	DS	50 (3,4-11)
13	II	Positivo	DS, HS	46 (3,4-11)
14	II	Duvidoso	DS, HS	668 (26-97)
15	II	-	DS, HS	57 (9,1-29,9)
16	II	-	HS	357 (68-188)
17	II	Positivo	DS	262 (67-124)
18	II	Positivo	DS	273 (13-59)
19	II	-	-	219 (13-59)
20	II	Positivo	DS	580 (100-160)
21	II	Positivo	DS	495 (68-188)
22	II	Positivo	DS	451 (13-59)
23	II	Positivo	DS/HS	505 (53-115)
24	II	Positivo	DS/HS	461 (68-188)
25	II	Positivo	DS/HS	461 (68-188)

26	II	-	-	-
27	IIIB	Positivo	HS	286 (68-188)
28	IIIB	-	-	-
29	IIIC	Duvidoso	HS	250 (26-97)
30	IIIB	Positivo	HS	600 (67-124)
31	IIIA	-	-	-
32	IIIA	Positivo	HS	300 (13-59)
33	IIIA	Positivo	HS	485 (44-106)
34	IIIB	-	HS	527 (133-274)
35	IVA	Positivo	-	195 (26-97)
36	IVA	Negativo	KS	54 (13-45)
37	IVA	Negativo	KS	66 (13-45)
38	IVA	-	-	-
39	IVA	-	KS	13 (3,4-11)
40	IVA	Negativo	-	1 (1,5-5)
41	IVA	Positivo	KS	254 (67-124)
42	IVA	-	-	59 (13-45)
43	VI	-	-	300 (44-106)
44	VI	-	-	-
45	VI	-	DS	510 (26-97)
46	VI	Positivo	DS, HS	38(3,4-11)
47	VI	Positivo	DS	163 (26-97)
48	VI	Positivo	DS	480 (2/8/7)
49	VI	-	-	137 (26-97)
50	VI	-	-	166 (44-106)
51	VI	Positivo	DS	794(68-188)
52	VI	-	DS	400 (67-124)
53	VI	-	-	124 (13-59)
54	VI	-	-	433 (67-124)
55	VI	Positivo	DS	452 (79-256)
56	VI	-	-	-
57	VI	-	DS	200 (26-97)
58	VI	-	-	357 (26-97)
59	VI	-	DS/HS	82 (53-115)

Tabela II: Análise bioquímica de pacientes com MPS no Estado do Ceará

DS: dermatan sulfato, HS: heparan sulfato e KS: keratan sulfato.

Para obter o diagnóstico definitivo e a classificação da MPS, realizou-se o teste enzimático, considerado o teste padrão ouro, onde mediu a atividade da enzima que tem suspeita de ser deficiente. Foi realizado em 52 dos pacientes, com resultados alterados em todas as amostras. Em alguns casos com o resultado da enzima abaixo do limite de detecção. Também para obter informações sobre mutações que causam a doença e que ocorreram em cada paciente, foi realizado a análise molecular, resultados estão expostos na tabela III.

	<b>Tipo MPS</b>	<b>Enzima</b>	<b>DNA</b>
1	I	0,08 (32-52)	-
2	I	0,06 (32-56)	P533R/?
3	I	0,32 (32-56)	P533R/R89Q
4	I	0,08 (32-56)	E182K/G208D
5	I	0,08 (32-56)	W402X/W402X
6	I	0,13 (32-56)	R89Q/P533R
7	I	Indetectável	-
8	I	0,22 (32-56)	-
9	I	0,05 (32-56)	-
10	II	2,2 (122-463)	Exon 9 = R443X
11	II	5 (110-370)	-
12	II	9 (110-370)	G374G (exon8)
13	II	4 (110-370)	Mutação de ponto p.D334V exon 7 missense
14	II	10 (122-463)	-
15	II	4,7 (25-95)	Mutação de ponto p.H138Y missense ( exon 3)
16	II	1,05 (122-463)	Exon 9 = R443X
17	II	2,2 (122-463)	Exon 9 = R443X
18	II	0,45 (122-463)	-
19	II	3,8 (122-463)	-
20	II	1,9 (122-463)	P86L
21	II	1,8 (122-463)	P86L
22	II	2,6 (31-100)	-
23	II	0,1 (31-100)	-
24	II	Indetectável	Mutação de ponto missense p.Y306N exon 7
25	II	Indetectável	Inversão entre gene IDS e IDS2
26	II	-	-
27	IIIB	0,1 (10-34) e 0,44 (11-37)	-
28	IIIB	-	-
29	IIIC	6 (14-81)	-
30	IIIB	0,27 (6,6-19)/0,15 (11-37)	-
31	IIIA	0,5 (5,5-24)	-
32	IIIA	0,4 (5,5-24)	Del 1091C
33	IIIA	Indetectável	G80V
34	IIIB	0,35 (10-34)	-
35	IVA	58 (68-352)	-
36	IVA	0,004 (0,44-1,89)	-
37	IVA	0,008 (0,44-1,89)	-
38	IVA	0,08 (0,44-1,89)	p.H236H/H236H
39	IVA	0,03 (0,44-1,89)	p.H236H/H236H
40	IVA	0,01 (0,44-1,89)	-
41	IVA	0,006 (0,44-1,89)	p.E51K/E51K
42	IVA	-	-
43	VI	5 (72-176)	-
44	VI	5,2 (72-176)	-
45	VI	5,7 (72-176)	-
46	VI	11(72-176)	IVS5-8t>g
47	VI	5 (72-176)	IVS5-8t>g

48	VI	2 (72-176)	IVS5-8t>g
49	VI	6 (72-176)	-
50	VI	4 (72-176)	IVS5-8t>g
51	VI	2 (35-126)	p.L72R
52	VI	5,3 (72-176)	-
53	VI	15 (72-176)	-
54	VI	1,5 (5,31-21,85)	-
55	VI	1,19 (5,31-21,85)	-
56	VI	2,18 (5,31-21,85)	-
57	VI	9 (72-176)	-
58	VI	9 (72-176)	-
59	VI	-	-

Tabela III: Teste enzimático e/ou molecular de pacientes com MPS do Estado do Ceará.

#### 4 | DISCUSSÃO

Os testes que foram realizados têm vantagens e desvantagens, dependendo do tipo de teste, ele pode ser específico ou inespecífico, rápido, baixo custo e de fácil execução ou requerer mais equipamento sofisticado e um analista bem qualificado. Alguns testes foram realizados em uns pacientes e outros não, devido à dificuldade de deslocamento até o centro de referência para a realização destes.

As vantagens nos exames de triagem são o direcionamento para exames mais específicos, baixo custo, além de ser rápido e de fácil execução. No teste enzimático o diagnóstico é definitivo, muito específico e sensível. O exame molecular revela um diagnóstico precoce (pré-natal), prognóstico e sobrevida do paciente e aconselhamento genético.

As desvantagens dos exames realizados são: baixa especificidade, falsos positivos ou negativos nos exames de triagem; custo inicial do sistema elevado no teste enzimático e alto o custo do exame no exame molecular devido ter uma quantidade grande de variações de tipos de MPS.

O teste de azul de toluidina é realizado para a triagem de pacientes com MPS utilizando urina de pacientes com suspeita clínica, por meio de visualização de manchas metacromáticas em papel impregnado com o azul de toluidina, onde dependendo do seu resultado fornece um direcionamento para a investigação bioquímica, não descartando a possibilidade de ser MPS (SCHWARTZ *et al.*, 2001). Podem acontecer alguns casos de falsos positivos nas seguintes situações: lúpus eritematoso, artrite reumatóide, carcinomatose, síndrome de Marfan e eliminação transitória de mucopolissacarídeos no início da vida (AMÂNCIO, 2007). Portanto, os resultados obtidos estão de acordo com a literatura, tiveram maior porcentagem positiva e uma pequena porcentagem negativa ou duvidosa (SCHWARTZ *et al.*, 2001).

A cromatografia em camada delgada foi realizada para identificar os GAG que estão sendo excretados e a partir daí correlacionar com o possível tipo de MPS (WAJNER *et al.*, 2001). Na maioria dos casos que tiveram resultados negativo ou duvidoso no teste de azul de toluidina, teve a identificação do GAG neste teste, mostrando a importância da realização de outros testes após a realização da triagem, principalmente tendo como resultado de triagem negativo, podendo assim direcionar testes enzimáticos específicos a ser realizado (JONG *et al.*, 1991).

Após a cromatografia em camada delgada realizou-se o teste quantitativo, dosagem de GAG na urina, que são os principais biomarcadores no diagnóstico da MPS (ANDRADE *et al.* 2007), para contabilizar a quantidade de GAG excretado e se está em excesso, e foi realizado o teste qualitativo, cromatografia em camada delgada, para identificar qual GAG está sendo acumulado e correlacionar com o possível tipo de MPS. Apesar da importância da dosagem de GAG na urina, alguns pacientes não realizaram testes urinários, vários foram os fatores: dificuldade de transporte do material para o Rio Grande do Sul que por ser distante pode sofrer interferência de temperaturas inadequadas, dificuldade na coleta para crianças que moram distante do centro de referência, ou até mesmo pela falta de cooperação das mães.

Após a confirmação de uma alta excreção de GAG foi realizado o teste enzimático para verificar se a enzima que deveria estar degradando o GAG está em quantidade suficiente ou esta deficiente, assim chegando ao diagnóstico definitivo e confirmando o tipo de MPS. Os valores da atividade enzimática dos pacientes avaliados neste trabalho corroboram com os da literatura (BEAUDETET *et al.*, 1975; KRESSE *et al.*, 1982; VIANA *et al.*, 2010), e confirmam os resultados dos testes anteriores.

A identificação dos possíveis genótipos dos pacientes com MPS, apesar de não ser utilizado para diagnóstico, é relevante, pois auxilia no aconselhamento genético e no diagnóstico pré-natal. No caso da MPS I existe a possibilidade de correlacionar mutação com a gravidade da doença, Scott *et al.*, (1992), evidenciaram a presença das mutações frequentemente encontradas em pacientes caucasianos, sendo eles o W402X, Q70X e o P533R (menos frequente). Essas mutações são encontradas nas formas graves e/ou intermediárias. Matte *et al.*, (2003), descreveram as mutações mais frequentes encontradas em brasileiros, as quais foram a W402X, possui um fenótipo grave, e a P533R, com um fenótipo intermediário.

Neste contexto mutações nos genes W402X e P533R também foram evidenciadas nos pacientes com MPS I deste trabalho, associando o fenótipo grave e intermediário destes pacientes. Nos casos de MPS II foi encontrada mutação nos exons 9 e 3, Isogai *et al.*, (1998) destacam que mesmo com a grande variedade molecular nas MPS II, algumas são mais frequentes em algumas populações. As mais

frequentes seria nos éxons 5, 9, e mutações no splincing do éxon3 e intrônicas, que estão relacionadas ao fenótipo grave. Na MPS IIIA é muito amplo o espectro de mutações, não foi encontrado detalhes sobre as mutações encontradas neste trabalho correlacionando-a com o fenótipo. Na MPS IVA foi encontrada a mutação E51K, a qual já foi descrita e correlacionada com o fenótipo atenuado por Kubaski *et al.*, (2013). MPS VI foi evidenciado a mutação p.L72R, na qual segundo Petry *et al*, 2005, está associado a forma grave da doença. Com as mutações conhecidas e um conhecimento prévio da forma que se manifestara a doença, na sua forma grave, intermediaria ou leve, tem se a possibilidade da estimativa do grau de comprometimento das manifestações clinica do afetado, e identificar o fenótipo (VIANA *et al.*, 2010). Assim também auxiliando no aconselhamento genético de pacientes e familiares através dos resultados encontrados, expostos na tabela III.

## 5 | CONCLUSÃO

Foi possível avaliar o perfil laboratorial de pacientes com mucopolissacaridose atendidos no Estado do Ceará, contribuindo assim com a expectativa e qualidade de vida destes pacientes, proporcionando o diagnóstico para a intervenção clínica e tratamento nos casos que já possui. A descoberta gênica pode influenciar em decisões terapêuticas. Esta doença é grave e progressiva, mas existe a oferta de Terapia de reposição enzimática para os tipos I, II, VI, proporcionando perspectivas aos afetados. Portanto, quanto mais precoce o resultado mais rápido iniciara o tratamento e melhor perspectiva obterá o paciente. São vários os exames laboratoriais relacionados com o diagnóstico de MPS e que são úteis em função da particularidade e aplicações, assim auxiliando o clínico no diagnóstico e prognóstico de cada paciente.

## REFERÊNCIAS

AKASHI, Natália Yumi et al. **MUCOPOLISSACARIDOSE IV: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DAS PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**. In: Colloquium Vitae. ISSN: 1984-6436. 2019. p. 22-27.

Amâncio FAM, Scalco FB, Coelho CAR. **Investigação diagnóstica de erros inatos do metabolismo em um hospital universitário**. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 2007; 43(3): 169-174.

Andrade F, Prieto JA, Elorz J, Martín S, Sanjurjo P, Aldámiz-Echevarría L. **Stability of urinary glycosaminoglycans in patients with mucopolysaccharidoses**. *Clinica Chimica Acta*. 2008; 388(1-2): 73-77.

Giugliani R, Federhen A, Rojas, MVM, Vieira TA, Artigalás O, Pinto LLC, *et al*. **Terapia de reposição enzimática para as mucopolissacaridoses I, II e VI: recomendações de um grupo de especialistas brasileiros**. *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo. 2010; 56 (3): 271-277.

Beudet AL, DiFerrante NM, Ferry GD, Nichols Jr BL, Mullins CE. **Variation in the phenotypic expression of  $\beta$ -glucuronidase deficiency.** *The Journal of pediatrics.* 1975; 86(3): 388-394.

Bochernitsan AN. **Mucopolissacaridose IVA: análise molecular e caracterização de haplótipos intragênicos no gene Galns.** [Dissertação] Porto Alegre: Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2015.

Buist NR. **Set of simple side-room urine tests for detection of inborn errors of metabolism.** *British Medical Journal.* 1968; 2(5607): 745.

Byers S, Rozaklis T, Brumfield LK, Ranier I, Thomas GH, Howell RR. **Selected screening tests for genetic metabolic diseases.** Chicago, Year Book Medical Publishers Inc, 1973. p.36.

Civallero G, Michelin K, Mari J, Viapiana M, Burin M, Coelho J, Giuliani R. **Twelve different enzyme assays on dried-blood filter paper samples for detection of patients with selected inherited lysosomal storage diseases.** *Clinica Chimica Acta.* 2006;372: 98-102.

Clarke LA. **The mucopolysaccharidosis: a success of molecular medicine.** *Expert Reviews in Molecular Medicine.* 2008; 10(1).

Filocamo M, Morrone A. **Lysosomal storage disorders: molecular basis and laboratory testing.** *Hum Genomics.* 2011; 5(3): 156-69.

Gieselmann V. **Lysosomal storage disease.** *Biochim Biophys Acta.* 1995; 1270: 103-136.

Hendriksz CJ, *et al.* **Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA.** *Molecular Genetics and Metabolism.* 2013; 110(1-2): 54-64.

Humbel R, Chamoles NA. **Sequential thin layer chromatography of urinary acidic glycosaminoglycans.** *Clinica Chimica Acta.* 1972; 40: 290-293.

Isogai K, Sukegawa K, Tomatsu S, Fukao T, Song X-Q, Yamada Y, Fukuda S, Orii T, Kondo N. **Mutation analysis in the iduronate-2-sulphatase gene in 43 Japanese patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter disease).** *J. Inher. Metab. Dis.* 1998; 21: 60-70.

Jong JGN, Hasselman JJF, Van Landeghem AAJ, Vader HL, Wevers RA. **The spot tests is not a reliable screening procedure for mucopolysaccharidosis.** *Clinical Chemistry,* 1991; 37: 572 – 575.

Kadali S. *et al.* **The Relative Frequency of Lysosomal Storage Disorders: A Medical Genetics Referral Laboratory's Experience From India.** *Journal of Child Neurology.* 2014; 29(10): 1377-1382.

Karam SM, Schwartz IV, Giugliani R. **Introdução e aspectos clínicos dos erros inatos do metabolismo.** In: Carakushansky G. Doenças Genéticas em Pediatria. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2001.155-158.

Kresse H, Von Figura K, Klein U, Glossi J, Paschke E, Pohlmann R. **Enzymic diagnosis of the genetic mucopolysaccharide storage disorders.** *Methods of Enzymology,* 1982; 83: 559.

Kubaski F, Facchin ACB, Veber LDC, Giugliani R, Leistner-Segal S. **Análises in silico para predição do fenótipo na substituição de aminoácidos no gene da GALNS.** *Revista HCPA.* Porto Alegre. 2013.

Labroneet P, Melle D, Rey F, Berthelon, M.; Caillaud, C.; Rey, J.; Munnich, A.; Lyonnet, S. **Single-strand conformational polymorphism for detection of mutations and base substitutions in phenylketonuria.** *Am. J. Hum. Genet,* 1991, v.48 (6): 1115-1120.

Lima NO. **Monitoramento da excreção de glicosaminoglicanos em pacientes com mucopolissacaridoses submetidos a terapia de reposição enzimática.** Trabalho de Conclusão de Curso, UFPA. 2009.

Lipiello L, Mankin HJ. **Thin-layer chromatographic separation of the isomeric chondroitin sulfates, dermatan sulfate, and keratan sulfate.** *Analytical Biochemistry*, 1971; 39: 54-58.

Matte U, Yogalingam G, Brooks D, Leistner S, Schwartz I, Lima L, et al. **Molecular Identification and characterization of 13 new mutations in mucopolysaccharidosis type I patients.** *Genetics and Metabolism*, 2003; 78: 37-43.

Neto EC, Schulte J, Silva LCS, Giugliani R. **Cromatografia em camada delgada para a detecção neonatal de fenilcetonúria e outras aminoacidopatias.** *Rev. Bras. Anal. Clin.* 1993; 25 (3) 81-82.

Neufeld E, Muenzer J. **The mucopolysaccharidoses.** In: Scriver C.R, Beaudet A.L, Sly W.S, Valle D, Childs B, Kinzler K.W *et al.* eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*, vol 3, 8th ed. New York: McGraw-Hill: 2001. p. 3421-37.

Pinto, ALR, Raymond, KM, Bruck IE, Antoniuk SA. **Estudo de Prevalência em Recém-Nascidos por Deficiência de Biotinidase.** *Rev. Saúde Pública.* 1998;32(2):148-52.

Petry MF, NONEMACHER K, SEBEN JC, SCHWARTZ IV, AZEVEDO AC, BURIN MG, *et al.* **Mucopolysaccharidosis type VI: identification of novel mutations on the arylsulphatase B gene in South American patients.** *J. Inherit. Metab. Dis.* 2005; 286: p. 1027-1034.

ROSA, Amanda Teixeira da et al. **Avaliação dos benefícios e prejuízos na descentralização de paciente com Mucopolissacaridose submetidos à terapia de reposição enzimática no Rio Grande do Sul.** Clinical and biomedical research. Porto Alegre, 2016.

RIBEIRO EM. **Estudo genético-clínico de mucopolissacaridoses no estado do ceará.** [Tese de Doutorado em Ciências da Saúde]. Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2014.

Saínez CM, Muñoz CZ, Monteagudo AGQ. **Errores innatos del metabolismo: Enfermedades lisosomales.** *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2002; 74( 1 ): 68-76.

Schmidt BJ, Martins AM, Fisberg RV, Müller R, Andrade Adell AC, Subero, EM. **Fenilcetonúria: aspectos clínicos y terapéuticos.** *Pediatr. Día.* 1987; 3(5): 257-60.

Schwartz IV, Matte US, Leistner S, Giugliani R. **Mucopolissacaridoses.** In: Carakushanski G. *Doenças genéticas em pediatria.* 1ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2001; p. 180-184.

Scott HS, Litjens T, Hopwood JJ, Morris CP. **A common mutation for mucopolysaccharidosis type I associated with a severe Hurler syndrome phenotype.** *Human Mutation*, 1992; 1: 103-108.

Scriver CR, Beaudet AL, SLY WS, Valle D. **The metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease**, 8th ed. New York: McGraw-Hill, Inc; 2001.

Uhlmann WR, Schuette JL, YASHAR B. **A guide to genetic counseling.** 2ª ed. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2009.

Viana GM. **Investigação Molecular e Perfil Bioquímico de Pacientes com Mucopolissacaridoses.** Dissertação de Mestrado. Belém: Universidade Federal do Pará - UFPA. 2010.

Viana, GM, Para CBPR, Pimentel CP, Souza ICN, Silva LCS. **Implantação de um protocolo laboratorial para o diagnóstico de Mucopolissacaridoses VI e VII.** *RBAC.* 2010; 42 (2) 83-85.

Vieira T, Schwartz I, Muñoz V, Pinto L, Steiner C, Ribeiro M, et al. **Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis?** *American Journal of Medical Pediatrics*. 2008; 146a(13): 1741-7.

Wajner M, Vargas RC, Burn GM, Giugliani R, Coelho JC. **Investigação de Erros Inatos do Metabolismo.** *Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre*. 2001; 21(3): 343-360.

Wilcox WR. **Lysosomal storage disorders: the need for better pediatric recognition and comprehensive care.** *J Pediatr*. 2004; 144(5): 3-14.

Wood TC *et al.* **Diagnosing mucopolysaccharidosis IV A.** *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 2013; 36(2): 293-307.

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

Analgésicos 34, 35, 36, 37, 38, 39, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48

Automedicação 35, 36, 43, 44, 45, 46, 47, 48

Avaliação laboratorial 1, 5

### B

Bioquímica 1, 5, 6, 10, 12

### C

Controle de qualidade 21, 68, 77

Cosméticos 68, 69, 71, 73, 75, 76, 77, 78

### D

Desodorantes 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78

Dor 34, 35, 36, 39, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 63

Dose unitária 18, 21, 27, 30, 31, 33

### E

Erros Inatos do Metabolismo 2, 8, 14, 15, 17

### F

Farmácia Hospitalar 18, 19, 20, 22, 30, 31, 32, 33, 79

Folhas da Batata-doce 60, 61, 62, 63, 64, 65

### G

Genéricos 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59

Glicosaminoglicanos 1, 2, 3, 16

### L

Legislação 51, 52, 54, 58, 73, 75, 76

Lei 9787 49, 51

Lei dos genéricos 49, 54, 57

Lisossomos 2, 3

## M

Medicamentos 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 79, 80

Metabolismo 2, 6, 8, 14, 15, 16, 17, 44, 57

Mucopolissacaridose 1, 2, 5, 9, 14, 15, 16

## P

Pacientes 1, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 16, 23, 24, 28, 29, 45, 56

Plantas Medicinais 61, 62

Propriedades Medicinais 60, 61, 62, 63

## S

Sintomas 3, 36, 41, 44, 46, 47

Sistema de distribuição 18, 19, 21, 23, 31, 33

Sistema único de Saúde (SUS) 6

## T

Terapia medicamentosa 49, 50, 52, 57

## U

Uso indiscriminado 34, 35, 37, 38, 39, 41, 43, 44, 48

 **Atena**  
Editora

**2 0 2 0**