

## **DISTÚRBIOS DO SONO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE**

## **SLEEP DISTURBANCES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS**

### **Joana de Freitas Lins**

Bolsista do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC/FAPE) 2013. Acadêmica do curso de Medicina Faculdade Pernambucana de Saúde - FPS Recife, Brasil.

Rua das Graças, 326 – apto 501A. Graças, Recife - PE- CEP - 52011- 200

E-mail: [joana.lins@gmail.com](mailto:joana.lins@gmail.com)

\* Autor responsável pela troca de correspondências

### **Rafaela Maria Cabral Silva**

Acadêmica do curso de Medicina Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS. Av. Agamenon Magalhães, 2714 – apto 1601. Espinheiro, Recife – PE

### **Thalita Ramos Pinho da Silva**

Acadêmica do curso de Medicina Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS. Rua José de Holanda, 425 – apto 802. Torre, Recife – PE – Brasil.

### **Camila Bezerra Quariguasi**

Acadêmica do curso de Medicina Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS. Rua Jorge de Lima, 245 - apto 1201. Imbiribeira, Recife – PE – Brasil.

### **Dra. Vanessa Van der Linden**

Médica neuropediatra do CETREIM/IMIP, da Associação de Auxílio à Criança Deficiente (AACD) e do Hospital Barão de Lucena

Rua dos Coelho 300, Boa Vista, Recife – PE – CEP 50070-550

E-mail: [vdlingen@hotmail.com](mailto:vdlingen@hotmail.com)

### **Dra. Nadja Maria Jorge Asano**

Professora adjunta do Departamento de Medicina Clínica da UFPE

Rua Professor Moraes Rego, 1235 – Cid. Universitária, Recife – PE – CEP 50670-901

E-mail: [nadjaasano@hotmail.com](mailto:nadjaasano@hotmail.com)

### **Dr. Otávio Gomes Lins**

Professor Associado de Neuropsiquiatria da UFPE, Médico Neurofisiologista Clínico (HC-UFPE, IMIP, Real Hospital Português em Recife, SOS-Neuro Recife)

Av. Rui Barbosa, 779 - apto 1302. Graças, Recife – PE - CEP 52011-040

E-mail: [oglines@gmail.com](mailto:oglines@gmail.com)

### **Fontes de auxílio:**

Fundo de Apoio à Pesquisa e Ensino do IMIP (FAPE): Bolsa de Iniciação Científica

## **RESUMO**

**Objetivos:** Avaliar a prevalência de distúrbios do sono, especificamente apneia obstrutiva do sono (AOS), em crianças com mucopolissacaridose (MPS) através do índice de apneia/hipopneia (IAH) e saturação mínima de O<sub>2</sub> (SatMinO<sub>2</sub>), obtidos através de Polissonografia tipo III (PSGIII), e da observação dos pais (através da Escala de Distúrbios do Sono - EDSC) e comparar os resultados.

**Métodos:** Foram avaliadas 20 crianças e adolescentes com MPS (3 a 15 anos) utilizando a EDSC, especificamente o domínio Distúrbios Respiratórios do Sono (DRS). Destas, 11 crianças foram submetidas à PSGIII. Calculou-se a prevalência de AOS pelo IAH ( $\geq 1$ ), SatMinO<sub>2</sub> ( $\leq 92\%$ ) e DRS ( $\geq 6,6$ ). A associação entre a prevalência estimada pelo IAH (padrão-ouro) e pela SatMinO<sub>2</sub> e DRS foi avaliada.

**Resultados:** A prevalência de AOS estimada pelo DRS no total de menores foi de 75%. Entre os 11 menores que realizaram PSGIII a prevalência estimada pelo IAH, SatMinO<sub>2</sub> e DRS foi 82%, 55% e 64%. A sensibilidade do DRS e SatMinO<sub>2</sub> para a detecção de AOS foi 0,78 (0,64–0,78) enquanto a especificidade foi 1 (0,22-1).

**Conclusões:** A prevalência de AOS entre as crianças avaliadas foi elevada. A detecção de AOS pela SatMinO<sub>2</sub> ou por informação dos pais, apesar de específica, é relativamente pouco sensível.

**Palavras chave:** mucopolissacaridose, distúrbios do sono, apneia obstrutiva do sono, Escala de Distúrbios do Sono em Crianças

## **ABSTRACT**

**Objectives:** To estimate the prevalence of sleep disorders, specifically obstructive sleep apnoea (OSA), in children and adolescents with mucopolysaccharidosis (MPS) through the apnoea/hypopnoea index (AHI) and minimal haemoglobin saturation (MHS), obtained with type III Polysomnography (PSGIII) and parents observation (through the Sleep Disturbance Scale for Children - SDSC) and compare the results.

**Methods:** Twenty children and adolescents (3 to 15 years old) with MPS were assessed with the SDSC, specifically using the Sleep Breathing Disorders (SBD) factor. Eleven of these subjects went through a PSGIII. The prevalence of OSA among these subjects was estimated by the AHI ( $\geq 1$ ), MHS ( $\leq 92\%$ ) and SBD ( $\geq 6,6$ ). The association among the prevalence estimated by the AHI (gold-standard), and by the MHS and SBD was evaluated.

**Results:** The prevalence of OSA among all subjects, estimated by the DRS was 75%. Among the 11 subjects that went through a PSGIII the prevalence estimated using the AHI, MOS and SBD was respectively 82%, 55% and 64%. The sensitivity and specificity of MOS and SBD in the detection of OSA were respectively 0.78 (0,64–0,78) and 1 (0,22-1).

**Conclusions:** The prevalence of OSA among the subjects was elevated. The detection of OSA by MOS and SBD, although quite specific, had a relatively low sensitivity.

**Key words:** mucopolysaccharidosis, sleep disorders, obstructive sleep apnea, Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC)

## I – INTRODUÇÃO

As mucopolissacaridoses (MPS) são doenças metabólicas hereditárias raras causadas por erros inatos do metabolismo, decorrentes da deficiência ou falta de enzimas que digerem glicosaminoglicanos (GAG), antigamente conhecidos como mucopolissacarídeos. Os GAGs são componentes da membrana celular e da matriz extracelular, com função lubrificante e de união entre os tecidos<sup>1</sup>. Na ausência dessas enzimas, a degradação gradual dos GAGs é bloqueada, ocorrendo acúmulo e conseqüentemente lesão celular e tecidual, levando a disfunção de órgãos e sistemas. Como o acúmulo é progressivo, as manifestações agravam-se com a idade.

A classificação das MPS é feita de acordo com a enzima envolvida no catabolismo dos GAGs que se encontra deficiente. São descritos, até o momento, onze defeitos enzimáticos que causam sete tipos diferentes de MPS, levando ao acúmulo de GAGs sulfatados como o heparan sulfato, dermatan sulfato, queratan sulfato e o condroitina sulfato, de acordo com o tipo e/ou a deficiência enzimática observada<sup>2</sup>. Cada tipo de MPS manifesta-se de uma maneira diferente e os sinais e sintomas variam de indivíduo para indivíduo, porém algumas características são comuns, como a deterioração sistêmica, crônica e progressiva, incluindo alterações osteoarticulares, audiovisuais, cardiovasculares e otorrinolaringológicas. A maioria dos pacientes têm uma aparência típica, estatura reduzida e apresentam outras manifestações como hepatoesplenomegalia, compressão medular e problemas respiratórios. O comprometimento cognitivo é uma característica chave na MPS tipo III e pode ocorrer nos tipos I, II e VII<sup>3 e 4</sup>. Os tipos mais frequentes, segundo levantamento do Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (LREIM-HCPA), são as MPS I, II e VI. Para esses tipos, assim como recentemente para o tipo IV,

já existe tratamento através da Terapia de Reposição Enzimática (TRE)<sup>5</sup>. As crianças avaliadas no presente estudo recebem esse tipo de terapia semanalmente.

O acúmulo progressivo de GAGs na nasofaringe, orofaringe, hipofaringe e através da via aérea inferior, combinado com padrões dismórficos típicos encontrados na MPS levam à obstrução da via aérea superior (VAS) e inferior<sup>6</sup>. O comprometimento respiratório associado a disfunções na orelha, nariz e garganta é encontrado na maioria dos casos de MPS e comumente seus sintomas são os primeiros a aparecer. As principais alterações associadas à obstrução das vias aéreas são a secreção nasal viscosa recorrente, o aumento das tonsilas palatinas e faríngeas<sup>7</sup>, aumento da epiglote e das pregas vocais e macroglossia. Anormalidades maxilares e mandibulares (como a mandíbula hipoplástica com ramo curto) também podem contribuir para alteração da proporção entre a cavidade oral e a língua, indicando probabilidade de obstrução da via aérea superior.

A obstrução das vias aéreas pode levar a infecções recorrentes de VAS e inferiores, rinossinusite crônica ou otite recorrente, intolerância a exercícios e falência respiratória<sup>3</sup>. Secundariamente a essas alterações anatômicas e ao acúmulo de GAG, a MPS é associada com distúrbios do sono, especialmente a respiração desordenada durante o sono<sup>8</sup> e apneia obstrutiva do sono (AOS)<sup>9</sup>.

As crianças com distúrbios do sono apresentam disfunções cognitivas, na performance motora, na regulação do humor e problemas de comportamento. Além disso, o sono inadequado pode levar a comorbidades como retardo no crescimento, alterações cardiovasculares, imunológicas e metabólicas, afetando a qualidade de vida da criança<sup>10</sup>. Em casos graves, a AOS não diagnosticada e não tratada pode inclusive levar ao óbito<sup>6</sup>.

A avaliação de distúrbios do sono pode ser feita a partir de dados clínicos, obtidos através de entrevista com o paciente ou seus pais e responsáveis, ou através de

exames objetivos, como a polissonografia<sup>11</sup>. O distúrbio do sono mais comum em pacientes com MPS é a AOS e os poucos estudos realizados sobre o tema tem relatado elevadas prevalências de AOS, demonstrando a importância do tema nessa população<sup>12 e</sup>  
13

Não encontramos estudos que avaliem a relação entre tempo de infusão (há quanto tempo o paciente recebe tratamento) e a ocorrência e gravidade de distúrbios do sono em crianças com MPS. Na mesma linha há uma carência de estudos que avaliem distúrbios do sono nessa população, como constatamos em busca na base PubMed.

O objetivo desse trabalho foi estudar a prevalência de distúrbios do sono nas crianças e adolescentes atendidos pelo Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo (CETREIM), do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) dando ênfase à AOS, através de um questionário padronizado, e de Polissonografia tipo III (oximetria de pulso e IAH). Os critérios diagnósticos foram comparados, tendo a IAH como padrão ouro.

## **II - METODOLOGIA**

Realizou-se um estudo prospectivo, exploratório, do tipo descritivo. Foram incluídas na pesquisa crianças e adolescentes atendidos no CETREIM, localizado no IMIP, na cidade do Recife, Nordeste, Brasil, e que preencheram os critérios de inclusão do estudo, no período de setembro de 2014 a maio de 2015.

Foi utilizado como critério de inclusão crianças e adolescentes até 17 anos, com diagnóstico de Mucopolissacaridose (MPS), atendidos pelo CETREIM e que estivessem recebendo tratamento. Estes pacientes foram avaliados utilizando a Escala de Distúrbios do Sono (EDSC)<sup>14</sup> e Polissonografia tipo III (PSGIII). Foram coletadas informações adicionais através de formulário desenvolvido pelos pesquisadores.

A EDSC foi aplicada na íntegra e os participantes foram pontuados quanto à possibilidade da ocorrência de distúrbios do sono dentro dos seguintes domínios: distúrbios de início e manutenção do sono (DIMS), distúrbios respiratórios do sono (DRS), distúrbios do despertar (DA), distúrbios da transição sono-vigília (DTVS), sonolência excessiva diurna (DSE) e hiperhidrose do sono (HS), segundo a validação efetuada por Ferreira et al 2009<sup>10</sup>. Entretanto, para o presente trabalho, analisamos apenas o domínio DRS, que inclui os distúrbios comuns nessa população<sup>3, 8 e 12</sup>.

O formulário visava obter informações pessoais, história da doença, hábitos de sono e possíveis sinais e sintomas da MPS. Após aplicação do formulário, os pacientes e/ou seus responsáveis agendavam a Polissonografia tipo III ou se procedia o exame caso participante adormecesse.

Os aparelhos utilizados para a PSGIII foram o ApneiaLink Plus e ApneiaLink Air, com colocação de sensor de esforço respiratório torácico, sensor de oximetria Nonin e cânula nasal ou oronasal. Os parâmetros avaliados foram: índice de apneias e hipopneias por hora (IAH) e saturação de oxihemoglobina (mínima). Para os pacientes que apresentaram menos de duas horas de sono ou quando houve problemas técnicos com o aparelho buscou-se repetir o exame.

Para identificação dos eventos respiratórios utilizamos os critérios da American Academy of Sleep Medicine (AASM) de 2007<sup>15</sup> e a revisão publicada por força tarefa publicada em 2012<sup>16</sup>. Apneia obstrutiva foi definida como um evento onde ocorreu queda de 90% do fluxo respiratório em relação à linha de base pré-evento, sendo a duração dessa queda igual ou maior que 2 respirações, com manutenção do esforço respiratório. Hipopneia foi definida como uma queda de 50% do fluxo respiratório, com duração de duas respirações e acompanhada de queda de 3% na saturação de oxihemoglobina. Em ambos os casos, a queda de fluxo deve durar por pelo menos 90%

do evento. Esses critérios foram considerados para todos os participantes, não diferenciando crianças e adolescentes, conforme opção dada pela AASM. O registro de um ou mais eventos respiratórios por hora foi considerado diagnóstico<sup>17</sup>.

Encontramos trabalhos que utilizam a saturação de oxihemoglobina (SatMinO<sub>2</sub>) como critério diagnóstico de AOS<sup>18 e 19</sup>. Segundo Uliel et al (2003)<sup>18</sup>, o limite mínimo de em crianças normais deve ser de 92%, o que foi adotado como ponto de corte em nosso estudo.

O diagnóstico da AOS recomendado pela AASM inclui critérios que levam em conta tanto observações dos pais quanto dados de Polissonografia<sup>17</sup>. Para avaliação dos relatos dos pais foi utilizado nesse trabalho as perguntas do domínio de DRS da EDSC e para a avaliação polissonográfica foram realizadas PSGIII. No presente trabalho, foi testada a sensibilidade da SatMinO<sub>2</sub> e do domínio DRS como indicativos de AOS.

Os dados foram avaliados de forma descritiva quanto às variáveis da pessoa. Calculou-se a prevalência de distúrbios do sono a partir da EDSC, da SatMinO<sub>2</sub> e do IAH. Para a avaliação da presença ou não de distúrbios do sono segundo a EDSC, calculou-se a média e dois desvios padrão para cada domínio, partindo-se do estudo de validação da escala efetuado por Bruni (1996)<sup>14</sup>. Valores acima do ponto de corte foram considerados com distúrbio e valores abaixo sem o distúrbio em análise. Foi realizado teste de correlação de Pearson entre o IAH e DRS e entre IAH e saturação mínima de oxihemoglobina. A seguir foi realizada a análise da medida de valor diagnóstico utilizando o IAH como padrão ouro: sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN). Para isto, as variáveis foram classificadas em dicotômicas segundo o valor de corte.

A análise dos dados foi feita com auxílio da planilha eletrônica Excel (Microsoft) e do programa JavaStat 2-Way Contingency Table Analysis (statpages.org).

Esse projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do IMIP com parecer número 859.469. Todos os participantes foram esclarecidos quanto aos objetivos da pesquisa e quanto aos instrumentos a serem utilizados na investigação, tendo os responsáveis assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e os menores o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido.

### **III - RESULTADOS**

Das 41 pessoas atendidas pelo CETREIM com diagnóstico de MPS, em 20 foi aplicado o formulário de identificação e foi preenchida a escala de distúrbios do sono em crianças. Os restantes foram excluídos por serem maiores de 18 anos (8 pessoas), por faltarem repetidamente ao ou terem abandonado o tratamento (13 pessoas). Dos entrevistados, 70% foram do sexo masculino e a idade média foi de 9 anos (DP=4 anos), sendo a idade média do diagnóstico aos 3 anos (DP 2 anos). A maior parte dos pacientes se declarou parda (70%) e houve predomínio da MPS tipo 6 (70%). Dentre os critérios estabelecidos na EDSC, 75% dos entrevistados foram considerados como portadores de DRS (Tabela 1).

Dos 20 pacientes entrevistados, foram realizados exames de PSG válidos para análise em 11. Dos nove faltantes, 4 não chegaram a realizar PSG (por não dormir durante a infusão ou por dificuldades de agendamento por parte dos responsáveis). Entre os cinco restantes a qualidade das PSG estava comprometida e os participantes não concordaram em repeti-la, provavelmente devido ao incômodo que o aparelho provoca durante o sono.

Dentre os onze que realizaram todos os exames foram encontrados distúrbios respiratórios do sono, utilizando a EDSC, em 64%. Utilizando a PSG, o Índice de

Apneia e Hipopneia foi maior ou igual a 1 em 82% dos pacientes e a Saturação mínima de oxihemoglobina foi abaixo de 92% em 55% dos casos (Tabela 2).

A Figura 1 apresenta o teste de correlação de Pearson ( $R^2$ ) entre as variáveis DRS e IAH. O teste de correlação de Pearson entre AIH e saturação mínima de oxihemoglobina foi negativo e semelhante.

Os resultados dos testes de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN encontram-se na Tabela 3.

#### **IV - DISCUSSÃO**

Foi encontrada uma elevada prevalência de AOS entre os pacientes com MPS em tratamento no CETREIM. Utilizando o critério de informação dos pais a partir da EDSC a prevalência encontrada foi de 75%. Entre as 11 crianças que realizaram todas as avaliações, utilizando-se a SatMinO<sub>2</sub> a prevalência foi de 55%. Quando se empregou o IAH houve aumento da prevalência, que chegou a 82%.

Apesar das diferenças de critérios de diagnóstico de AOS e tipo de Polissonografia utilizados, a literatura vem apontando altas prevalências do distúrbio em portadores de MPS, inclusive maiores do que o presente estudo. Um estudo conduzido no Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo em São Paulo, com 45 pacientes com MPS tipos I, II e VI encontrou uma prevalência de síndrome da AOS de 69,8%<sup>12</sup>. Já um estudo conduzido em Taiwan em 2010, com 24 crianças e adolescentes com MPS tipos I, II, IV e VI encontrou uma prevalência de AOS de moderada a severa em 88% dos pacientes avaliados<sup>13</sup>. Já artigo publicado em 2014<sup>7</sup>, a partir de estudo realizado em serviço especializado em doenças metabólicas da Turquia com 40 pacientes encontrou prevalência de AOS em 95% dos pacientes com MPS. Em Londres, em análise com 26 crianças com MPS foi encontrada AOS em 24<sup>19</sup>. Com exceção do

estudo de Londres, que utilizou a saturação de oxihemoglobina, dentro de estudo cardiorrespiratório, como critério principal de diagnóstico, nos demais estudos a avaliação foi feita utilizando-se PSG tipo I.

Em nosso estudo, quando se utilizou a oximetria como parâmetro de avaliação de AOS, a correlação de Pearson entre  $\text{SatMinO}_2$  e IAH foi baixa. A sensibilidade do exame foi de 0,78. No estudo londrino<sup>19</sup>, os pacientes com AOS leve ou moderada, mantiveram níveis de saturação acima de 92%, enquanto em nossa casuística a média geral nos pacientes com AOS foi de 87%.

Em avaliação de queixas otorrinolaringológicas em 21 pacientes com MPS, Bicalho et al relatou a presença de apneia em 31% dos casos. Esse estudo não contou com avaliação objetiva da apneia<sup>20</sup>. Utilizando critérios clínicos, a partir da observação dos pais, Leighton encontrou prevalência de 100% de problemas obstrutivos respiratórios em 26 crianças, sendo que em comparação com o exame objetivo (estudo cardiopulmonar) houve uma tendência de se subestimar os casos severos e superestimar os casos leves<sup>19</sup>. Em nosso estudo, encontramos uma correlação de 0,65 entre a avaliação objetiva (PSGIII) e os sintomas relatados pelos pais através da EDSC, havendo uma tendência de subestimação por parte dos pais dos sintomas respiratórios das crianças durante o sono.

Tomando a PSGIII como padrão ouro, a sensibilidade da avaliação subjetiva (EDSC para DRS) foi a mesma da  $\text{SatMinO}_2$  (0,78), o que aponta que 22% dos pacientes com AOS não seriam diagnosticados. Diante do elenco de possíveis consequências destes distúrbios, particularmente para as crianças, a perda de casos utilizando o critério subjetivo é muito importante.

A subestimação dos sintomas de distúrbios do sono pode ser relacionada com a perspectiva dos pais e cuidadores sobre a MPS, uma doença crônica, que tem em geral

prognóstico ruim. A percepção da doença com perspectivas negativas de melhora é associada, segundo Câmara, a um maior uso de estratégias de fuga e esquiva<sup>21</sup>. De acordo com a autora, os pais/cuidadores tendem a amenizar ou adiar o impacto da doença, ignorando de certa forma seus sintomas e incorporando as instabilidades da doença crônica como parte de suas vidas. Essa atitude pode dificultar o diagnóstico de comorbidades como a AOS.

No estudo realizado por Leighton et al<sup>19</sup> os autores sugerem que a utilização isolada de critérios clínicos nessa população é inadequada, sendo estudos objetivos do sono necessários para determinar a presença dos distúrbios e sua gravidade. Na mesma linha Berger et al sugere a realização de Polissonografia para todos os indivíduos diagnosticados com MPS, independente de sintomatologia<sup>3</sup>. Nossos achados apontam que apenas a utilização da observação de sintomas pelos pais não em boa sensibilidade. O mesmo ocorre com a medida isolada da saturação de oxihemoglobina.

Apesar do número inicial dos indivíduos que preenchem os critérios de inclusão (20 crianças), não ser distante da casuística avaliada em publicações encontradas na literatura científica, uma vez que a MPS é uma doença rara, o número de indivíduos em nosso estudo que cumpriram todo o processo de investigação é pequeno, o que dificulta um julgamento adequado do uso da EDSC, em seu domínio DRS e da saturação de oxihemoglobina como critérios de diagnósticos de AOS. Da mesma forma, o tamanho da amostra inviabilizou a realização de análise dos indivíduos segundo idade e tipo de MPS, buscando sua relação com a apneia obstrutiva do sono. Em revisão bibliográfica de 2013, acerca de problemas respiratórios que podem ocorrer em pacientes com MPS, os autores colocam a dificuldade de se estabelecer a prevalência e severidade da doença segundo tipos, devido a sua raridade<sup>3</sup>. Os estudos multicêntricos, inclusive já ensaiados

no Brasil com vistas ao acompanhamento da evolução destes pacientes são uma saída para esta dificuldade<sup>22</sup>.

Mesmo com pequeno número de crianças avaliadas, este primeiro estudo da região nordeste sobre distúrbios do sono utilizando AOS em PSGIII como critério diagnóstico encontrou prevalência de AOS compatível com a literatura pesquisada e apontou a importância de avaliação objetiva do sono nestes pacientes. Foram encontrados inclusive alguns casos de AOS grave. A avaliação objetiva com Polissonografia contribuiria para melhorar a qualidade de vida destas pessoas e prevenir os agravos decorrentes da apneia obstrutiva do sono, que podem chegar a ser fatais.

## **V - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Rohrbach M, Clarke JTR. Treatment of lysosomal storage disorders. Progress with enzyme replacement therapy. *Drugs*. 2007; 67 18: 2697-716.
2. Neufeld E, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 7 ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3421-52.
3. Berger KI, Fagundes SC, Giuliani R, Hardy KA, Lee KS, McArdle C, Scarpa M, Tobin MJ, Ward SA, Rapoport DM. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. *J Inherit Metab Dis*. 2013; 36: 201-210.
4. Mizuno CA, Figueiredo JB, Teza ITV, Taira LGN, Silva TA, Paixão DL, Mizuno JC. Aspectos Clínicos da mucopolissacaridose tipo VI. *Rev Bras Clin Med*. 2010; 8(4): 356-361.
5. Giugliani Roberto, Federhen Andressa, Muñoz Rojas Maria Verónica, Vieira Taiane Alves, Artigalás Osvaldo, Pinto Louise Lapagesse Carmargo et al . Terapia de reposição enzimática para as mucopolissacaridoses I, II e VI: recomendações de um

grupo de especialistas brasileiros. Rev. Assoc. Med. Bras. [periódico online].

2010 [acesso em 07 agosto 2015] ; 56( 3 ): 271-277. Available from:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302010000300009&lng=en)

[42302010000300009&lng=en. http://dx.doi.org/10.1590/S0104-](http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302010000300009)

[42302010000300009.](http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302010000300009)

6. Simmons MA, Bruce IA, Penney S, Wraith E, Rothera MP. Otorhinolaryngological manifestations of the Mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005; 69:589-595.
7. Gönültaş B, Yılmaz T, Sivri HS, Güçer KS, Kiliç K, Genç GA, Kiliç M, Coşkun T. Mucopolysaccharidosis: otolaryngologic findings, obstructive sleep apnea and accumulation of glucosaminoglycans in lymphatic tissue of the upper airway. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014; 78: 944-9.
8. Nashed A, Al-Saleh S, Gibbons J, MacLusky I, MacFarlane J, Riekstins A, Clarke J, Narang I. Sleep-related breathing in children with mucopolysaccharidosis. *J Inher Metab Dis.* 2009; Aug; 32 (4): 544-50.
9. John A, Fagundes S, Schwartz I, Azevedo AC, Barrios P, Dalcin P, Menna-Barreto S, Giuliani R. Sleep abnormalities in untreated patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Am J Med Genet A.* 2011; Jul; 155A(7): 1546-51.
10. Ferreira VR, Carvalho ABC, Ruotolo F, Morais JF, Prado LBF, Prado GF. Sleep Disturbance Scale for Children: Translation, cultural adaptation, and validation. *Sleep Medicine.* 2009; 10: 457-63.
11. M Berry, RB. *Fundamentals of Sleep Medicine.* Filadelfia: Elsevier Saunders; 2012.
12. Moreira GA, Kyosen SO, Patti CL, Martins AM, Tufik S. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with mucopolysaccharidosis types I, II and VI

in a reference center. *Sleep Breath.* 2014; Apr 5.

13. Lin HY, Chen MR, Lin CC, Chen CP, Lin DS, Chueng CK, Niu DM, Chang JH, Lee HC, Lin SP. Polysomnographic characteristics in patients with mucopolysaccharidoses. *Pediatr Pulmonol.* 2010; Dec; 45 (12) 1205 - 12.
14. Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, Romoli M, Innocenzi M, Cortesi F, Giannotti F. The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC): Construction and validations of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *Sleep Res.* 1996; 5: 251-61.
15. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A and Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*, 1ª edição: Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
16. RB Berry, R Budhiraja, DJ Gottlieb et al. Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the scoring of Sleep and Associated Events. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2012; 8(5): 597-619.
17. American Academy of Sleep Medicine: *ICSD-2 International Classifications of Sleep Disorders*, 2ª ed. Diagnostic and Coding Manual, Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine. 2005.
18. Uliel S, Tauman R, Greenfeld M, Sivan Y. Normal Polysomnographic Respiratory Values in Children and Adolescents. *Chest.* 2004; 125(3): 872-8.
19. Leighton SE, Papsin B, Vellodi A, Dinwiddie R, Lane R. Disordered breathing during sleep in patients with mucopolisaccharidosis. *Int Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001; Apr 27; 58(2):127-38.
20. Bicalho C, Rezende MM, Nogueira AMCM, Paulon RMC, Acosta AX. A importância da avaliação otorrinolaringológica de pacientes com

mucopolissacaridose. Arq. Int. Otorrinolaringol. 2011; 15(3): 290-4.

21. Coletto M, Câmara S. Estratégias de coping e a percepção da doença em pais de crianças com doença crônica: o contexto do cuidador. Revista Diversitas. 2009; 5 (1): 97-110.
22. Pinto LLC, Schwarts IVD, Puga ACS, Vieira TA, Munoz MVR, Giuliani R. Prospective study of 11 Brazilian patients with mucopolysaccharidosis II. J Pediatr. 2006; 82 (4): 273-8.

**Tabela 1:** Avaliação dos 20 sujeitos com MPS com a Escala de Distúrbios do Sono

#	Idade (anos)	Tipo MPS	DRS	DIMS	DA	DTVS	DSE	HS
1	3	4	9*	10	5*	13*	5	6*
2	3	6	7*	9	4	11	6	4
3	5	6	7*	12	3	10	4	10*
4	5	6	9*	12	6*	9	5	6*
5	5	6	9*	7	3	10	5	10*
6	5	6	6	10	3	8	5	10*
7	5	6	11*	12	5*	11	8	9*
8	7	6	5	12	3	10	6	6*
9	8	6	7*	8	3	7	5	2
10	8	6	15*	21*	3	14*	8	9*
11	9	6	15*	12	9*	11	13*	6*
12	11	2	7*	27*	3	14*	20*	6*
13	11	6	10*	10	3	11	6	4
14	11	2	3	14	4	13*	9	2
15	12	6	7*	9	3	12	13*	2
16	12	6	7*	10	4	12	7	8*
17	12	4	9*	11	5*	10	6	4
18	13	2	9*	16*	3	9	12*	2
19	13	2	4	15	4	10	10	2
20	15	6	5	9	4	10	6	2
Ponto de corte			6.6	16.0	4.9	12.8	12.1	6.2
Prevalência			<b>75%</b>	15%	25%	20%	20%	50%

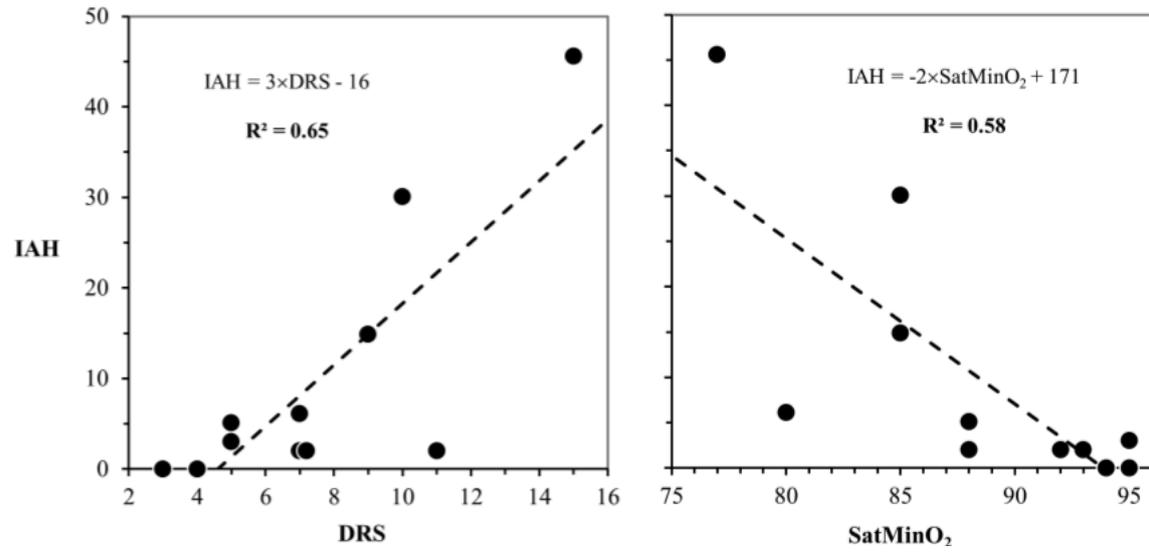
MPS: Mucopolissacaridose; DRS: Distúrbio Respiratório do Sono; DIMS: Distúrbio de Iniciação e Manutenção do Sono; DAP: Distúrbio do Acordar; DTVS: Distúrbio da Transição Sono-Vigília; DSE: Distúrbio de Sonolência Excessiva; HS: Hiperidrose do Sono.

**Tabela 2:** Avaliação de 11 sujeitos com MPS com Polissonografia tipo III

#	Idade (anos)	Tipo MPS	IAH	SatMinO <sub>2</sub> (%)	DRS
3	5	6	6*	80 <sup>#</sup>	7*
4	5	6	15*	85 <sup>#</sup>	9*
7	5	6	2*	88 <sup>#</sup>	11*
8	7	6	3*	95	5
9	8	6	2*	93	7*
10	8	6	46*	77 <sup>#</sup>	15*
13	11	6	30*	85 <sup>#</sup>	10*
14	11	2	0	95	3
16	12	6	2*	92 <sup>#</sup>	7*
19	13	2	0	94	4
20	15	6	5*	88 <sup>#</sup>	5
Ponto de Corte			≥1.0	≤92	≥6.6
Prevalência			<b>82%</b>	55%	64%

MPS: Mucopolissacaridose; IAH: Índice de Apneia e Hipopneia; SatMinO<sub>2</sub>: Saturação mínima de Oxihemoglobina; DRS: Distúrbio Respiratório do Sono; \*: ≥ que o ponto de corte; #: ≤ que o ponto de corte.

**Figura 1:** Correlação entre o índice de Distúrbios Respiratórios do sono (DRS) e a Saturação Mínima de O<sub>2</sub> (SatMinO<sub>2</sub>) com o Índice de Apnéia/Hipopneia (IAH) do sono.



**Tabela 3:** Medidas de associação entre a detecção de Apneia/Hipopneia do sono pelo Índice de Apneia/Hipopneia (IAH) , Saturação Mínima de O<sup>2</sup> (SatMinO<sub>2</sub>) e índice de Distúrbios Respiratórios do sono (DRS), derivadas de tabelas de contingência:.

	IAH / DRS	IAH / SatMinO <sub>2</sub>
Teste Exato de Fischer (p)	0,218	0,218
Kappa	0,56 (-0,13–0,56)	0,56 (-0,13–0,56)
Sensibilidade	0,78 (0,64–0,78)	0,78 (0,64–0,78)
Especificidade	1,00 (0,22-1,00)	1,00 (0,22-1,00)
Valor Preditivo Positivo	1,00 (0,78-1,00)	1,00 (0,78-1,00)
Valor Preditivo Negativo	0.50 (0,11-0,50)	0.50 (0,11-0,50)

Valor (Intervalo de Confiança 95%)

## **LEGENDA**

**Tabela 1:** Avaliação dos 20 sujeitos com MPS com a Escala de Distúrbios do Sono.

**Tabela 2:** Avaliação de 11 sujeitos com MPS com Polissonografia tipo III.

**Figura 1:** Correlação entre o índice de Distúrbios Respiratórios do sono (DRS) e a Saturação Mínima de O<sub>2</sub> (SatMinO<sub>2</sub>) com o Índice de Apnéia/Hipopneia (IAH) do sono.

**Tabela 3:** Medidas de associação entre a detecção de Apneia/Hipopneia do sono pelo Índice de Apneia/Hipopneia (IAH), Saturação Mínima de O<sub>2</sub> (SatMinO<sub>2</sub>) e índice de Distúrbios Respiratórios do sono (DRS), derivadas de tabelas de contingência:.

## **Agradecimentos**

Agradecemos a colaboração de Ivaneide dos Santos Cruz, que realizou boa parte das Polissonografias, à equipe do CETREIM e à Dra. Ana Cecília Menezes por nos auxiliarem no contato com os pacientes e suas famílias e à Clarice Umbelino de Freitas por seu apoio fundamental na etapa final do projeto.