

Renata Oliveira Martins Dias

Manifestações orais das mucopolissacaridoses e o papel do médico dentista

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2020

Renata Oliveira Martins Dias

Manifestações orais das mucopolissacaridoses e o papel do médico dentista

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2020

Renata Oliveira Martins Dias

Manifestações orais das mucopolissacaridoses e o papel do médico dentista

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do grau
de Mestre em Medicina Dentária.

(Renata Oliveira Martins Dias)

Resumo

As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de desordens metabólicas hereditárias, causadas pela deficiência de enzimas lisossômicas necessárias à degradação de glicosaminoglicanas (GAGs). As GAGs não degradadas acumulam no interior dos lisossomas e comprometem a função celular em diferentes tecidos e órgãos. Esta acumulação causa danos progressivos e multissistêmicos, levando a um amplo espectro de manifestações clínicas, incluindo as manifestações orais e craniofaciais. Neste contexto, a atuação do médico dentista tem relevância dada à relação entre os problemas de saúde oral e o agravamento da saúde geral, mas também a necessidade de diagnóstico precoce da doença. Este trabalho tem por objetivo realizar uma revisão de literatura que promova conhecimento específico referente às manifestações orais e craniofaciais das MPS, de forma a evidenciar o papel do médico dentista no atendimento multidisciplinar. Os resultados convergiram para uma variabilidade de alterações, dentre elas: dismorfismo facial, macroglossia, protrusão lingual, mordida aberta anterior, cárie dentária, inflamação gengival, hipoplasia de esmalte, taurodontismo, hipoplasia condilar e presença de quistos dentígeros. Ações preventivas e interceptativas em saúde oral foram utilizadas como forma de melhoria da higiene oral e diminuição de problemas orais. Por fim, constatou-se a necessidade de melhoria no atendimento integral dos portadores de MPS.

Palavras-chave: mucopolissacaridoses; manifestações orais; saúde oral

Abstract

Mucopolysaccharidoses (MPS) are a group of inherited metabolic disorders caused by the deficiency of lysosomal enzymes necessary for the degradation of glycosaminoglycans (GAGs). Non-degraded GAGs accumulate inside the lysosomes and compromise cell function in different tissues and organs. This accumulation causes progressive and multisystemic damage, leading to a wide spectrum of clinical manifestations, including oral and craniofacial manifestations. In this context, the dentist's performance is relevant given the relationship between oral health problems and the worsening of general health, but also in view of the need for early diagnosis of the disease. This work aims, therefore, to conduct a literature review that promotes specific knowledge regarding the oral and craniofacial manifestations of MPS, in order to highlight the role of the dentist in multidisciplinary care. The results converged to a variability of alterations among them: facial dysmorphism, macroglossia, lingual protrusion, anterior open bite, dental caries, gingival inflammation, enamel hypoplasia, taurodontism, condylar hypoplasia and presence of dentigerous cysts. Preventive and interceptive actions in oral health were used as a means of improving oral hygiene and reducing oral problems. Finally, there was a need for improvement in comprehensive care for patients with MPS

Keywords: mucopolysaccharidoses; oral manifestations; oral health

Agradecimentos

A realização desta dissertação de mestrado contou com apoio e incentivo de pessoas muito especiais sem as quais não se teria tornado realidade e aos quais estarei sempre grata.

Agradeço primeiramente a toda a minha família, em especial aos meus pais, minha filha Carol e meu marido Guilherme, que com muito amor e carinho, me apoiaram e me deram forças ao longo dessa caminhada acadêmica, sendo companhia e sendo amparo nas dificuldades. É essa família que também me concede tantos momentos de alegria e felicidade plena. De igual forma, agradeço ao meu tio Luís que me ajudou e tem sido um incentivo desde o início da minha carreira.

À minha orientadora professora Fernanda e a professora Inês, os meus sinceros agradecimentos pela confiança em mim depositada, pela disponibilidade para me ajudar neste trabalho, além de toda gentileza para ensinar.

Aos meus novos amigos de curso que proporcionaram a essa fase da minha vida tantos momentos de troca de experiência e de apoio para um sonho comum, e que de alguma forma contribuíram para a elaboração deste estudo, pela paciência nas aulas, pelo bom convívio e pela força prestada nos momentos menos fáceis.

Por fim, reconhecendo que nada disso seria possível sem ajuda do Pai, agradeço pela benção divina e sua infinita bondade. Pelo crescimento espiritual frente aos desafios terrenos, por me abençoar com uma vida de saúde, milagres e sonhos, por colocar pessoas tão especiais no meu caminho e por me conceder a cada dia uma oportunidade de ser ainda mais feliz.

Índice geral

Resumo	v
Abstract.....	vi
Agradecimentos	vii
Índice de tabelas	ix
Lista de abreviaturas.....	x
I. Introdução.....	1
1.1. Materiais e métodos	2
II. Desenvolvimento	3
2.1. Diferentes tipos de mucopolissacaridoses	3
2.2. Manifestações orais e craniofaciais comuns às mucopolissacaridoses.....	6
2.3.Papel do médico dentista no acompanhamento do paciente com mucopolissacaridose	10
III. Discussão	12
IV. Conclusão	15
V. Bibliografia.....	16

Índice de tabelas

Tabela 1. Subtipos de GAGs 1

Tabela 2. Tipos de MPS, respectivas deficiências enzimáticas e GAGs acumuladas 5

Lista de abreviaturas

ATM- Articulação temporomandibular

DLS - Doenças lisossomais de sobrecarga

DTM - Disfunção temporomandibular

GAGs - Glicosaminoglicanas

JAD - Junção amelodentinária

MPS- Mucopolissacaridoses

SAOS - Síndrome de apneia obstrutiva do sono

TRE- Terapia de reposição enzimática

I. Introdução

As doenças lisossomais de sobrecarga (DLS) compõem um grupo heterogêneo de patologias raras e progressivas caracterizadas pelo comprometimento das vias catabólicas lisossomais necessárias aos processos biológicos celulares essenciais. Integrada neste grupo de distúrbios do metabolismo situam-se as mucopolissacaridoses (MPS), resultantes de deficiências de enzimas lisossomais responsáveis pela degradação de glicosaminoglicanas (GAGs) (CCTDLS, 2019; Neufeld e Muenzer, 2001).

Os portadores de MPS não conseguem produzir ou apresentam alguma anomalia nestas hidrolases lisossomais, interrompendo o catabolismo das GAGs, resultando na sua acumulação no interior dos lisossomas. Esta acumulação causa danos progressivos e prejudica o funcionamento celular. Além disso, quando a célula já não tem espaço disponível, estas GAGs passam a ser excretadas na urina, o que consiste um importante parâmetro de investigação das MPSs (Neufeld e Muenzer, 2001; Champe e Harvey, 1997).

Nas MPSs, os processos fisiológicos afetados, para além do depósito lisossómico, são(a) alteração no padrão dos recetores da membrana plasmática; (b) macrófago disfuncional com acumulação de GAGs; (c) alteração na captação de citocinas e fatores de crescimento; (d) alteração no recrutamento de citocinas circulantes e na apresentação de citocinas aos recetores; (e) interações anormais da matriz extracelular; e (f) adesão celular alterada (Clarke, 2008).

Em Portugal, as MPS apresentam a prevalência de 4,8/100.000 indivíduos nascidos. Em 2017, o número de doentes com patologias lisossomais de sobrecarga era de 256 indivíduos, sendo que 32 destes apresentavam MPS (CCTDLS, 2019; Pinto *et al.*, 2004).

Dado o curso clínico progressivo da doença, impõe-se uma abordagem multidisciplinar no acompanhamento destes pacientes. Neste quadro, a atuação do médico dentista torna-se importante devido à relação entre os problemas de saúde oral e a deterioração da saúde em geral. Assim sendo, é imprescindível a prevenção e intervenção imediata visando à manutenção da saúde e melhoria da qualidade de vida.

Além disso, o conhecimento das manifestações orais e craniofaciais presentes nos pacientes com MPS tem importância crucial para o diagnóstico precoce da patologia.

O objetivo desta revisão da literatura é promover o conhecimento específico das alterações orais e craniofaciais presentes nas MPS, de forma a destacar a importância do papel do médico dentista no atendimento multidisciplinar, tendo em vista o planejamento e o acompanhamento mais adequado destes pacientes.

1.1. Materiais e métodos

Trata-se de um estudo qualitativo de revisão de literatura, apropriado à atualização do conhecimento sobre a temática proposta, evidenciando novas ideias ou tendências científicas. Procedeu-se ao levantamento de artigos nas bases de dados PubMed, considerando o período de 2009 a 2019. Os termos de indexação utilizados foram “mucopolissacaridoses e manifestações orais” e “mucopolissacaridoses e saúde oral” e os termos equivalentes em língua inglesa. Os critérios utilizados para inclusão das publicações foram (a) presença dos descritores utilizados na busca no título ou resumo; (b) artigos publicados em língua portuguesa ou inglesa. Os critérios de exclusão foram (a) duplicidade de artigos; (b) artigos que não atendiam ao tema proposto; (c) artigos com textos não disponibilizados completamente; (d) dissertações e teses. A partir daí, prosseguiu-se com a análise da fundamentação teórica dos estudos. Por fim, realizou-se a apreciação da metodologia aplicada, resultados obtidos e discussão. Para analisar a produção científica identificada, não se utilizaram técnicas qualitativas e/ou quantitativas específicas de tratamento de dados, tendo sido feita a análise de cada um dos textos individualmente. Assim sendo, realizou-se esta revisão selecionando 17 artigos.

Para além dos artigos da revisão, nove referências anteriores a 2009 e/ou indexados em outras bases de dados foram consultadas, aquando da redação deste trabalho, e utilizadas como referencial teórico. Deste modo, realizou-se este trabalho académico por meio da análise de 26 referências bibliográficas.

II. Desenvolvimento

2.1. Diferentes tipos de mucopolissacaridoses

As GAGs são longas cadeias polissacarídicas não ramificadas, compostas por repetições de dissacarídeos, que são sintetizadas no complexo de Golgi. Das funções principais destaca-se a ligação a citocinas, ao recetor de superfície celular e a proteínas específicas, além de interações hialurónicas. Todas as GAGs são sulfatadas, com exceção do ácido hialurónico, encontrando-se ligadas a um núcleo de proteína - proteoglicanas - que constituem os principais componentes da matriz extracelular. As unidades individuais específicas de monossacarídeos definem o subtipo de GAG, conforme apresentado na Tabela 1 (Clarke, 2008).

Tabela 1. Subtipos de GAGs (adaptado de Clarke, 2008).

GAGs	Composição
Sulfato de heparan	Gucosamina e ácido glucurónico ou idurónico
Sulfato de dermatan	N-acetilgalactosamina e ácido idurónico
Sulfato de condroitina	N-acetilgalactosamina e ácido glucurónico
Sulfato de queratan	N-acetilglucosamina e galactose
Ácido hialurónico	N-acetilglucosamina e ácido glucurónico

Numa célula saudável, as GAGs soltam-se da membrana plasmática e entram na célula para serem degradadas nos lisossomas. Para a quebra das GAGs, existe uma série de enzimas que trabalha em sequência até à remoção de uma molécula de açúcar numa das pontas da cadeia, como por exemplo iduronidase, β -galactosidase 1, arilsulfatase B e a hialuronidase. As enzimas cumprem o papel de digerir os produtos de degradação que são tóxicos para a célula. Os monossacarídeos e o sulfato inorgânico gerados a partir dessa degradação são transportados para fora do lisossoma (Clarke, 2008).

As MPS são classificadas em sete grandes grupos de acordo com a deficiência enzimática e a GAG acumulada, conforme apresentado na Tabela 2. A alteração na

degradação das GAGs é causada por mutações nos genes que codificam as hidrolases lisossômicas. A maioria destas doenças são condições hereditárias com padrão de herança autossômico recessivo, com exceção da MPS II que tem herança associada ao cromossoma X. Quando nascem, os portadores de MPS apresentam fenótipo normal e ausência de sinais ou sintomas, com exceção da MPS VII cuja complicação comum é a hidropsia fetal – acumulação de líquido intersticial no feto (Clarke, 2008; Muenzer, 2004; Neufeld e Muenzer, 2001).

Tabela 2. Tipos de MPS, respectivas deficiências enzimáticas e GAGs acumuladas (adaptado de Clarke, 2008 e Neufeld e Muenzer, 2001).

Tipos	Síndromes	Enzimas deficientes	GAGs acumuladas
MPS I	Hurler	α -L-iduronidase	Sulfato de heparan
	Scheie		Sulfato de dermatan
MPS II	Hunter	Iduronato-2-sulfatase	Sulfato de heparan
			Sulfato de dermatan
MPS III	Sanfilippo		Sulfato de heparan
	A	Heparan-N-sulfatase	
	B	α -N-acetilglucosaminidase	
	C	Acetil-CoA- α -glucosaminidase	
	D	N-acetilglucosamina 6-sulfatase	
MPS IV	Morquio		Sulfato de queratan 6-Sulfato de condroitina
	A	Galactose 6-sulfatase	
	B	β -galactosidase 1	
MPS VI	Maroteaux-Lamy	N-acetilgalactosamina 4-sulfatase (Arilsulfatase B)	Sulfato de dermatan
MPS VII	Sly	β -glucuronidase	Sulfato de heparan Sulfato de dermatan
MPS XI	Natowicz	Hialuronidase	Ácido hialurônico

Em virtude do caráter multissistêmico da doença, cada tipo de MPS apresenta particularidades na sua expressão clínica de acordo com a progressão da acumulação das GAGs. Em geral, o início clínico da doença ocorre na primeira infância, entretanto as manifestações físicas acabam por ser comuns à maioria das síndromes. É frequente a ocorrência de dismorfismo facial, macrocefalia, baixa estatura, disostoses generalizadas, displasias articulares, espessamento dérmico, comprometimento cardiorrespiratório, hepatoesplenomegalia, hérnias umbilicais e inguinais, opacificação da córnea, deficiências auditivas, atraso no desenvolvimento motor e, nas formas mais graves, deficiência cognitiva e transtornos neuropsiquiátricos (Lehman *et al.*, 2011; Neufeld e Muenzer, 2001).

A heterogeneidade destas manifestações e a semelhança com os sintomas associados a outras patologias fazem com que o diagnóstico seja difícil. Com base numa suspeita clínica devem ser realizados exames laboratoriais. Em primeiro lugar, a análise quantitativa das GAGs na urina serve de direcionamento para a investigação da doença. A partir daí, os ensaios enzimáticos são utilizados para confirmar o diagnóstico (Gonuldas, 2014; Muenzer, 2004; Neufeld e Muenzer, 2001). O diagnóstico pré-natal deve ser considerado em casos de histórico familiar ou sinais gestacionais. É realizado por meio da análise da deficiência enzimática no líquido amniótico ou por biópsia vilos corial (Neufeld e Muenzer, 2001).

Não há cura para estes distúrbios, por isso o diagnóstico precoce é fundamental para disponibilizar o tratamento médico adequado, permitindo atrasar o desenvolvimento de sequelas irreversíveis. Atualmente, a terapia de reposição enzimática (TRE) é considerada a principal forma de tratamento e consiste na reposição da enzima ausente por uma enzima humana recombinante, por meio de infusões intravenosas. Estas enzimas recombinantes simulam os efeitos biológicos da enzima ausente, sendo captadas pelas células e direcionadas aos lisossomas. Nos últimos anos, esta terapia permitiu melhorar a expectativa de vida dos pacientes. No entanto, o tratamento varia de acordo com o tipo de MPS, estando disponíveis outros métodos terapêuticos, como o transplante de células hematopoiéticas e a terapia gênica (Valayannopoulos e Wijburg, 2011; Cavaleiro *et al.*, 2013; Wraith *et al.*, 2007; Muenzer, 2004).

2.2. Manifestações orais e craniofaciais comuns às mucopolissacaridoses

As manifestações orais e craniofaciais descritas nos indivíduos com MPS são variadas, podendo ter diferentes graus de severidade dependendo do tipo da doença.

O dismorfismo facial é comum e consiste numa malformação anatômica das estruturas da face. Algumas características dismórficas relacionadas aos portadores de MPS são a face grosseira e os lábios grossos, resultantes do espessamento dos tecidos moles da face pela acumulação de GAGs. Além disso, alterações esqueléticas faciais foram encontradas em conjunto com outras manifestações físicas devido à disostose múltipla. Assimetria facial, testa alta e proeminente, palato alto, ramo mandibular curto e hipoplasia maxilar são características frequentemente referidas na literatura (Kantaputra *et al.*, 2019; Ballikaya *et al.*, 2018; Torres *et al.*, 2018; Savitha *et al.*, 2015; Antunes *et al.*, 2013; Cavaleiro *et al.*, 2013; Tatapudi *et al.*, 2011).

Nos pacientes com MPS, o impacto nas estruturas da face também pode ser associado à macroglossia e à protrusão lingual. O desenvolvimento anormal da língua pode prejudicar a mastigação e a fonação, conduzir à abertura de diastemas, além de dificuldades respiratórias (Torres *et al.*, 2018; Savitha *et al.*, 2015; Kantaputra *et al.*, 2014; Cavaleiro *et al.*, 2013; Tatapudi *et al.*, 2011; Wadenya *et al.*, 2010).

No que se refere aos achados radiológicos, pode-se enfatizar as alterações relativas à articulação temporomandibular (ATM). No geral, as alterações mais frequentes são: hipoplasia condilar, processos coronóides aumentados, alterações degenerativas das eminências e alteração de forma da fossa articular (Yoon *et al.*, 2019; Almeida-Barros *et al.*, 2018; Ballikaya *et al.*, 2018; Torres *et al.*, 2018; Santana Sarmiento *et al.*, 2015; Kantaputra *et al.*, 2014; Antunes *et al.*, 2013; Cavaleiro *et al.*, 2013).

Num estudo clínico, utilizando tomografia computadorizada e ressonância magnética, Cavaleiro *et al.* (2013) observaram características que não estavam claras nas radiografias convencionais, como as alterações morfológicas dos processos condilares com aplainamento e erosão condilar, além da perda de altura da articulação. Constataram também intensa proliferação da cartilagem na área retrodiscal entre o côndilo e a fossa e deslocamento anterior de disco (Cavaleiro *et al.*, 2013).

Sintomas de disfunções temporomandibulares (DTM) foram observados em pacientes com MPS IVA e VI, como dor de ouvido, cefaleias associadas a cliques e estalidos na abertura, mobilidade condilar reduzida, dor durante as excursões e dor à palpação muscular craniofacial (Almeida-Barros *et al.*, 2018; Cavaleiro *et al.*, 2013).

A imagiologia também se torna útil durante a avaliação da qualidade óssea. Variação trabecular semelhante à osteoporose e espaços medulares aumentados, afinamento da cortical e rarefações ósseas generalizadas puderam ser visualizados em pacientes com MPS tipos I, II, IV e VI (Ballikaya *et al.*, 2018; Santana Sarmiento *et al.*, 2015; Cavaleiro *et al.*, 2013).

Os côndilos hipoplásicos e a variação trabecular, juntamente com macroglossia e protrusão da língua, são apontadas como causa de más oclusões dentárias severas. A mordida aberta anterior é um dos achados mais recorrentes, apresentando alta incidência entre os portadores de MPS (Kantaputra *et al.*, 2019; Almeida-Barros *et al.*, 2018; Ballikaya *et al.*, 2018; Torres *et al.*, 2018; Savitha *et al.*, 2015; Kantaputra *et al.*, 2014; Cavaleiro *et al.*, 2013; Antunes *et al.*, 2013; Tatapudi *et al.*, 2011).

Kantaputra *et al.* (2014) defendem que a mordida aberta anterior em pacientes com MPS VI resulta de um côndilo mandibular hipoplásico. Como exemplo, dois pacientes que iniciaram a TER em idade precoce (antes dos 3 anos) não desenvolveram mordida aberta anterior. Do mesmo modo, Almeida-Barros *et al.* (2018) encontraram mordida aberta anterior em todos os pacientes com MPS VI que apresentavam côndilos hipoplásicos. Para Torres *et al.* (2018), a hipoplasia condilar adicionada à mordida aberta teve implicação na dificuldade de mastigação relatada pelos pacientes.

Entre as más oclusões, nos portadores de MPS, também foram constatadas a presença de mordida cruzada posterior (Torres *et al.*, 2018; Savitha *et al.*, 2015; Cavaleiro *et al.*, 2013), classe II com diastemas generalizados (Torres *et al.*, 2018) e classe I com apinhamentos dentários (Torres *et al.*, 2018; Wadenya *et al.*, 2010). Além disso, alguns hábitos orais deletérios foram referidos como a respiração bucal e o ronco (Ballikaya *et al.*, 2018; Antunes *et al.*, 2013; Cavaleiro *et al.*, 2013).

Ainda no que diz respeito às descobertas radiológicas, foram encontradas manifestações relativas ao atraso da rizogênese e da erupção dentária, impactação de dentes decíduos e permanentes, além da presença de folículos dentários hiperplásicos

compatíveis com quistos dentígeros em pacientes com MPS tipos I, IV, VI e VII, sendo que os dentes posteriores foram os mais afetados (Kantaputra *et al.*, 2019; Yoon *et al.*, 2019; Almeida-Barros *et al.*, 2018; Torres *et al.*, 2018; Santana Sarmiento *et al.*, 2015; Savitha *et al.*, 2015; Kantaputra *et al.*, 2014; Antunes *et al.*, 2013; Cavaleiro *et al.*, 2013). Neste seguimento, modificações no curso normal da erupção dentária também foram associadas com a quimioterapia e a irradiação nos pacientes em preparação para o transplante de medula óssea (Wadenya *et al.*, 2010).

Entre as alterações clínicas orais observadas nestes pacientes foram destacados problemas associados à alta incidência de cárie e à doença periodontal, marcados pela necessidade de tratamento odontológico (Kantaputra *et al.*, 2019; Prado *et al.*, 2019; Yoon *et al.*, 2019; Ballikaya *et al.*, 2018; Torres *et al.*, 2018; Savitha *et al.*, 2015; Antunes *et al.*, 2013; Tatapudi *et al.*, 2011). Uma amostra de 30 pacientes foi examinada por Ballikaya *et al.* (2018). Clinicamente, 90% destes pacientes apresentaram cárie dentária e 90,5% apresentavam inflamação gengival. O aumento da cárie dentária nestes pacientes foi relacionado à xerostomia e ao pH salivar mais ácido. Além disso, o impacto da deficiência mental e das limitações articulares e esqueléticas na destreza manual destes indivíduos contribuiu para uma higiene dentária deficiente (Ballikaya *et al.*, 2018).

Relativamente à vulnerabilidade à cárie dentária, indivíduos com MPS apresentam aproximadamente três vezes mais hipóteses de desenvolver cárie quando comparados com indivíduos saudáveis. A limitação física e o comprometimento motor destes pacientes levam à dependência em relação à realização de atividades diárias como a higiene bucal, realizando-os de forma inadequada ou pouco frequente (Prado *et al.*, 2019). Em contraposição e reforçando uma relação causal com a doença, pacientes com MPS com boa higiene e envolvimento dos pais também apresentaram cárie dentária (Tatapudi *et al.*, 2011).

No que concerne à avaliação periodontal, os pacientes apresentaram inflamação gengival e acumulação de cálculo dentário por má higiene oral (Kantaputra *et al.*, 2019; Ballikaya *et al.*, 2018; Torres *et al.*, 2018; Kantaputra *et al.*, 2014; Antunes *et al.*, 2013). Além disso, hiperplasias gengivais significativas foram observadas nas áreas de dentes não irrompidos (Cavaleiro *et al.*, 2013).

Quanto às alterações morfológicas dentárias, foram observadas anomalias de estrutura, de número, de tamanho e de forma (Kantaputra *et al.*, 2019; Yoon *et al.*, 2019; Almeida-Barros *et al.*, 2018; Ballikaya *et al.*, 2018; Torres *et al.*, 2018; Khan *et al.*, 2016; Santana Sarmiento *et al.*, 2015; Kantaputra *et al.*, 2014; Antunes *et al.*, 2013; Cavaleiro *et al.*, 2013; Al-Jawad *et al.*, 2012; Wadenya *et al.*, 2010).

Alterações estruturais do esmalte dentário, tanto na dentição decídua como na permanente, foram observadas por Khan *et al.* (2016) e Al-Jawad *et al.* (2012) por meio de técnicas de radiação sincrotrônica e de microscopia eletrônica. Nos pacientes com MPS I, observaram-se anomalias durante a mineralização da matriz do esmalte. A presença de uma camada mal calcificada entre o esmalte e a dentina, na junção amelodentinária (JAD), torna a estrutura nessa região, fraca e suscetível a fraturas. O esmalte apresenta-se hipoplásico e facilmente destacável da dentina subjacente. Essa ausência de integração na JAD é indicativa da falta de sulfatase específica para remover os GAGs locais dos túbulos dentinários (Khan *et al.*, 2016; Al-Jawad *et al.*, 2012).

Diferenças significativas na distribuição da textura do esmalte foram visualizadas em pacientes com MPS tipos II e IVA. Num esmalte saudável, os cristais presentes na região de cúspide são bem alinhados enquanto que numa região mais profunda os cristais estão menos ordenados devido à mudança de configuração na orientação dos prismas em direção à JAD. Nos indivíduos com MPS, a distribuição é caracterizada por uma gradação constante dos cristais ao longo de toda a espessura do dente (Khan *et al.*, 2016; Al-Jawad *et al.*, 2012).

Nos exames clínicos, a hipoplasia do esmalte foi observada regularmente em pacientes com MPS IV (Almeida-Barros *et al.*, 2018; Torres *et al.*, 2018; Santana Sarmiento *et al.*, 2015; Antunes *et al.*, 2013; Wadenya *et al.*, 2010).

Entre as anomalias de forma, o taurodontismo foi a alteração mais recorrente (Kantaputra *et al.*, 2019; Ballikaya *et al.*, 2018; Santana Sarmiento *et al.*, 2015; Kantaputra *et al.*, 2014), sendo comum nos primeiros e segundos molares permanentes nas MPS VII (Kantaputra *et al.*, 2019; Kantaputra *et al.*, 2014). Além disso, apresentou alta prevalência nos indivíduos com MPS VI, pela acumulação de sulfato de dermatan que afeta os fatores de crescimento. Outra modificação de forma encontrada foi a presença de dentes conóides (Cavaleiro *et al.*, 2013; Wadenya *et al.*, 2010).

Em relação às anomalias de número e tamanho, têm sido relatadas a presença de dentes supranumerários, agenesias dentárias e microdontia (Yoon *et al.*, 2019; Santana Sarmiento *et al.*, 2015; Kantaputra *et al.*, 2014; Cavaleiro *et al.*, 2013). Em pacientes com MPS I após transplante de células-tronco hematopoiéticas, o desenvolvimento destas anomalias foi relacionado ao tratamento (Santana Sarmiento *et al.*, 2015).

Alterações nas câmaras pulpares e nos tecidos periapicais foram relatadas por Kantaputra *et al.* (2019) e Wadenya *et al.* (2010). Entre estas alterações estão os espaços radiculares amplos, câmaras pulpares obliteradas e desenvolvimento radicular interrompido (Kantaputra *et al.*, 2019; Wadenya *et al.*, 2010).

Quanto ao envolvimento otorrinolaringológico, os pacientes com MPS podem apresentar uma acumulação de GAGs nas vias aéreas superiores e pescoço. Em consequência disso, ocorre hipertrofia adenotonsilar que leva à obstrução das vias aéreas e a síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS), diminuindo a qualidade de vida destes indivíduos (Gonuldas *et al.*, 2014; Cavaleiro *et al.*, 2013).

Infeções sinusais e do trato inferior também são comuns, sendo secundárias ao aumento da amígdala, adenóide e língua (Cavaleiro *et al.*, 2013; Tatapudi *et al.*, 2011). Além disso, é frequente a perda auditiva devido a otite média com efusão (Gonuldas *et al.*, 2014) e dores de ouvido relacionadas às DTMs (Cavaleiro *et al.*, 2013).

2.3. Papel do médico dentista no acompanhamento do paciente com mucopolissacaridose

No que diz respeito à gestão odontológica do paciente com MPS pelo médico dentista observou-se que o foco segue diretrizes de promoção de saúde e de prevenção de doenças orais. As seguintes ações foram relatadas: avaliação e profilaxia dentária a cada seis meses, instruções de higiene oral, selantes de fossas e fissuras, aconselhamento dietético e aplicação tópica de flúor (Torres *et al.*, 2018; Tatapudi *et al.*, 2011; Wadenya *et al.*, 2010).

A ênfase deve estar na higiene oral e na prevenção de problemas que necessitem de procedimentos invasivos (Cavaleiro *et al.*, 2013). Neste sentido, é essencial educar e

motivar os pacientes, mas também os pais e responsáveis, para uma boa higiene oral de modo a reduzir a incidência de cárie e a inflamação gengival (Ballikaya *et al.*, 2018; Tatapudi *et al.*, 2011; Antunes *et al.*, 2013). Quando há falhas preventivas, o plano de tratamento deve ser formulado tendo por base as queixas do paciente e a sua condição sistêmica (Savitha *et al.*, 2015).

No tratamento curativo das alterações orais e craniofaciais, o médico dentista tem um papel restrito, pois o atendimento é sobretudo sintomático. Entre os procedimentos intervencionistas foram mencionados o tratamento restaurador (Yoon *et al.*, 2019; Cavaleiro *et al.*, 2013; Tatapudi *et al.*, 2011), o tratamento endodôntico em dentes com pulpite irreversível (Yoon *et al.*, 2019) e a extração de dentes decíduos retidos (Savitha *et al.*, 2015). Procedimentos complexos que requerem sedação ou anestesia geral podem ser de alto risco devido aos vários problemas cardiorrespiratórios (Yoon *et al.*, 2019; Ballikaya *et al.*, 2018; Cavaleiro *et al.*, 2013).

É recomendável a avaliação dos movimentos mandibulares para identificação de sinais e sintomas de DTM em pacientes com MPS, em especial com MPS VI que são mais severamente afetados (Almeida-Barros *et al.*, 2018). Além disso, os tratamentos ortodônticos e as substituições protéticas visam, respetivamente, o controlo adequado das vias de erupção e o restabelecimento da oclusão com melhoria da qualidade de vida (Torres *et al.*, 2018; Wadenya *et al.*, 2010).

No tratamento odontológico em portadores de MPS outros fatores também foram considerados, como o grau de deficiência mental do indivíduo e dificuldade de comunicação clara, a presença de distúrbios convulsivos que prejudiquem o atendimento e o grau de rigidez articular, que dificultam a realização de procedimentos e causam desconforto ao paciente. Além disso, foi ressaltada a necessidade de profilaxia antimicrobiana já que os portadores de MPS fazem parte de um grupo de alto risco de endocardite bacteriana (Yoon *et al.*, 2019).

Nas obstruções de vias aéreas e SAOS devido á hipertrofia adenotonsilar, os pacientes podem se beneficiar da adenotonsilectomia ao qual a SAOS melhora significativamente. Em alguns casos, no entanto, a obstrução pode exigir uma intubação endotraqueal. Já nos casos de perda auditiva por otite média por efusão, o tratamento é a inserção de um tubo de ventilação (Gonuldas *et al.*, 2014).

III. Discussão

Considerando a literatura referente às MPS, observou-se que os estudos sobre as manifestações orais e craniofaciais ainda são pouco difundidos, sendo a maioria deles relatos de casos clínicos. Procedendo a uma observação sistemática da relação entre os problemas orais adquiridos pela acumulação de GAGs e a gestão adequada destes pacientes por parte do médico dentista, pode-se constatar que ainda existem lacunas a serem preenchidas. Neste sentido, estudos de coorte prospectivo com grupo controle que tenham como fundamento elucidar possíveis relações causais entre as MPS e os problemas orais podem ser relevantes (Ballikaya *et al.*, 2018), assim como ensaios clínicos multicêntricos em grupos de pacientes com MPS (Cavaleiro *et al.*, 2013).

A pouca divulgação sobre estes distúrbios pode também desencorajar os profissionais médicos dentistas no tratamento destes pacientes, além de diminuir as hipóteses de um diagnóstico precoce e um correto encaminhamento. É notório que o cuidado integral dos portadores de MPS sustenta-se na multidisciplinaridade, assim como no alinhamento da comunicação entre os profissionais envolvidos. Torres *et al.* (2018) alertam para a falta de profissionais qualificados para o atendimento destes pacientes que requerem cuidados especiais.

O ponto de partida para a promoção de saúde em pacientes com MPS é o diagnóstico precoce. O rastreio familiar da doença e o tratamento em idade jovem promove a redução significativa da acumulação de GAGs e, conseqüentemente, da progressão das alterações morfológicas e neurológicas (Torres *et al.*, 2018; Kantaputra *et al.*, 2014). A terapia por transplante de células hematopoiéticas a partir do cordão umbilical, por exemplo, modificou o curso da doença num paciente com MPS II, provendo atividade enzimática suficiente para alterar a progressão dos sintomas e atenuando o dismorfismo facial típico (Torres *et al.*, 2018). Deste modo, torna-se necessário o envolvimento do médico dentista em programas de saúde direcionados ao público com MPS de forma a serem realizados diagnósticos mais eficazes.

O conhecimento das manifestações orais e craniofaciais das MPS tem igualmente relevância na prática clínica, pois quando instaladas, podem servir de características patognomônicas da doença e permitir o encaminhamento de antemão ao médico pediatra (Savitha *et al.*, 2015; Kantaputra *et al.*, 2014). Além disso, a avaliação

oral deve ser continuada visando a detecção de qualquer novo comprometimento de saúde (Torres *et al.*, 2018). Desta forma, reitera-se a importância por parte do médico dentista em reconhecer essas manifestações e atuar de maneira efetiva para que o tratamento médico seja disponibilizado, alterando o desfecho da doença e melhorando a qualidade de vida do paciente.

Esta revisão de literatura permite reconhecer o papel do médico dentista na identificação dessas alterações com finalidade diagnóstica, mas também nas ações orais preventivas e na intervenção odontológica que minimize a severidade do problema estabelecido e evite complicações indesejáveis (Ballikaya *et al.*, 2018; Antunes *et al.*, 2013). De um modo geral, observou-se que a gestão oral de natureza preventiva tem como prioridade a melhoria da higiene oral e ainda cuidados dentários não invasivos como a profilaxia dentária, as avaliações periódicas, o aconselhamento dietético, o selamento de fossas e fissuras e a aplicação tópica de flúor (Torres *et al.*, 2018; Tatapudi *et al.*, 2011; Wadenya *et al.*, 2010).

Estes pacientes apresentam maior vulnerabilidade a problemas orais devido às limitações impostas pela doença, como dificuldades motoras e cognitivas, cujo cuidado da saúde oral é subordinado a outrem (Prado *et al.*, 2019). Deste ponto de vista, a manutenção da higiene oral destes pacientes está diretamente relacionada com a instrução e sensibilização dos pais ou responsáveis. Sugere-se que os profissionais demonstrem técnicas de escovagem, reforcem a necessidade do uso de pastas dentífricas fluoretadas, além do uso do fio dentário na prevenção de cárie e doenças gengivais. O paciente também deve ser estimulado à higienização utilizando escovas adequadas às suas necessidades.

Evidencia-se o valor destes cuidados preventivos face aos dados relativos aos altos níveis de cárie dentária e de doença periodontal relatados (Kantaputra *et al.*, 2019; Prado *et al.*, 2019; Yoon *et al.*, 2019; Ballikaya *et al.*, 2018; Torres *et al.*, 2018; Savitha *et al.*, 2015; Antunes *et al.*, 2013; Tatapudi *et al.*, 2011). A atenção odontológica efetuada o mais breve possível pode ajudar a antecipar o aparecimento ou agravamento destes problemas, além de proporcionar um ambiente de mudança de hábito em saúde oral que poderá ser perpetuada por toda a vida do paciente. Nesta perspectiva, sugere-se também o desenvolvimento de novas pesquisas que abordem causas determinantes de

cárie dentária em pacientes com MPS que apresentem boa higiene oral, como referido no estudo de Tatapudi *et al.* (2011).

Quando o tratamento intervencionista nas manifestações orais e craniofaciais se torna necessário, o planeamento odontológico deve estar ligado às condições de saúde geral do paciente com MPS e a atenção deve estar voltada para os problemas cardiorrespiratórios, musculoesqueléticos e neurológicos apresentados. Além disso, as queixas do paciente devem ser avaliadas. Neste sentido, Yoon *et al.* (2019) salientam a necessidade de profilaxia antibiótica para prevenir a endocardite nos procedimentos que exijam esse cuidado.

Tratamentos odontológicos mais complexos ou cirurgias mais agressivas não são recomendados, visto que pressupõem a necessidade de sedação ou anestesia geral, sendo um risco de vida para o paciente, devido à dificuldade de desobstrução das vias aéreas e ao envolvimento cardíaco (Yoon *et al.*, 2019; Ballikaya *et al.*, 2018; Cavaleiro *et al.*, 2013; Wadenya, 2010).

As manifestações pertinentes às DTMs, como a cefaleia e a dor (Cavaleiro *et al.*, 2013; Almeida-Barroset *al.*, 2018), podem afetar muitos destes pacientes devido às alterações comuns à ATM. Desta forma, sugere-se que os médicos dentistas estejam atentos a estas disfunções para que o encaminhamento ao especialista em DTM seja realizado. Estes profissionais estão preparados para o aconselhamento no controlo dos sintomas e, por conseguinte, na melhoria da qualidade de vida do paciente.

Entre as dificuldades específicas que o médico dentista pode enfrentar no atendimento dos pacientes com MPS estão os problemas motores, as limitações físicas e as restrições de comunicação (Yoon *et al.*, 2019). A gestão do paciente deve estar centrada em colocá-lo o mais confortável possível dentro da sua limitação.

Por fim, reforça-se a necessidade de melhoria do atendimento integral dos portadores de MPS, defendendo o acesso aos serviços dentários por meio de políticas públicas e incentivando a medicina dentária a integrar-se em equipas multidisciplinares, tornando a saúde oral mais inclusiva e acessível a estes pacientes. Além disso, aconselha-se também a formação profissional dos médicos dentistas no atendimento de pacientes com necessidades especiais.

IV. Conclusão

A descrição das manifestações orais e craniofaciais nos pacientes com MPS fundamenta-se na ascensão do conhecimento específico sobre a doença. Os resultados e discussões desta revisão corroboram a afirmação de que reconhecer essas alterações pode ajudar o médico dentista a realizar um diagnóstico precoce e, por conseguinte, o encaminhamento prévio para os recursos terapêuticos e prevenção do agravamento sistêmico.

Na gestão odontológica dos pacientes com MPS, as ações preventivas e intercepcionais em saúde oral têm como objetivo melhoria da higiene oral e diminuição de problemas orais a fim de evitar complicações futuras.

Os dados obtidos também permitem sugerir novas pesquisas de caráter prospectivo, que sistematizem as relações causais em saúde oral, ou pesquisas multicêntricas em MPS. Além disso, reitera-se a importância da formação continuada dos profissionais de saúde e da necessidade de melhorar o atendimento ao paciente com MPS contemplando a qualidade de vida e integralidade das suas necessidades.

V. Bibliografia

- Al-Jawad, M. *et alli.* (2012). Disruption of enamel crystal formation quantified by synchrotron microdiffraction. *Journal of Dentistry*, 40, pp. 1074-1080.
- Almeida-Barros, R. Q. *et alli.*(2018). Evaluation of oral manifestations of patients with mucopolysaccharidosis IV and VI: clinical and imaging study. *Clinical Oral Investigations*, 22(1), pp. 201-208.
- Antunes, L. A. A. *et alli.* (2013). Dental findings and oral health status in patients with mucopolysaccharidosis: a case series. *Acta Odontologica Scandinavica*, 71, pp. 157-167.
- Ballikaya, E. *et alli.* (2018). Oral health status in patients with mucopolysaccharidoses. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 60, pp. 400-406.
- Cavaleiro, R. M. S. *et alli.*(2013). Dentomaxillofacial manifestations of mucopolysaccharidosis VI: clinical and imaging findings from two cases, with an emphasis on the temporomandibular joint. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology*, 116(2), pp. 141-148.
- CCTDLS - Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga (2019). *Relatório de atividades outubro 2016 a dezembro de 2017*. Lisboa: INSA, IP.disponível em: <http://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/11/RelatorioCCTDLS2017.pdf>
Consultado em: 10 de janeiro de 2020.
- Clarke, L. A. (2008). The mucopolysaccharidoses: A success of molecular medicine. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 10(1), pp. 1-18.
- Champe, P. C. e Harvey, R. A. (1997). *Bioquímica ilustrada*. Porto Alegre, Artes Médicas, pp. 153-162.
- Gonuldas, B. *et alli.* (2014). Mucopolysaccharidosis: Otolaryngologic findings, obstructive sleep apnea and accumulation of glucosaminoglycans in lymphatic tissue of the upper airway. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 78, pp. 944-949.
- Kantaputra, P. N. *et alli.* (2019). Oral manifestations in patients and dogs with mucopolysaccharidosis Type VII. *American Journal of Medical Genetics*, 179(3), pp. 486-493.
- Kantaputra, P. N. *et alli.* (2014). Oral manifestations of 17 patients affected with mucopolysaccharidosis type VI. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 37, pp. 263-268.
- Khan, M. A. *et alli.* (2016). Synchrotron X-ray diffraction and scanning electron microscopy to understand enamel affected by metabolic disorder mucopolysaccharidosis. *Micron*, 83, pp. 48-53.
- Lehman, T. J *et alli.* (2011). Diagnosis of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology*,50(5), pp. 41-48.
- Muenzer J. (2004). The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *The Journal of Pediatrics*,144,pp. 27-34.
- Neufeld, E.F e Muenzer, J. (2001).The Mucopolysaccharidosis. In: Scriver C.R *et alli.* *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, McGraw-Hill Co, pp. 3421-3452.
- Pinto, R. *et alli.* (2004). Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *European Journal of Human Genetics*, 12(2), pp. 87-92.
- Prado, H. V. *et alli.* (2019). Assessing a possible vulnerability to dental caries in individuals with rare genetic diseases that affect the skeletal development. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(145), pp. 1-8.

- Santana Sarmiento, D. J. *et alli.* (2015). Mucopolysaccharidosis: radiographic findings in a series of 16 cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology*, 120(6), pp. 240-246.
- Savitha, N. S. *et alli.* (2015). Hunter's syndrome: a case report. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 33, pp. 66-68.
- Tatapudi, R., Gunashekhar, M. e Suryanarayana, P. (2011). Mucopolysaccharidosis type I Hurler-Scheie syndrome: a rare case report. *Contemporary Clinical Dentistry*, 2(1), pp. 66-68.
- Torres, R. de O. *et alli.* (2018). 3D dental and craniofacial manifestations in patients with late diagnosis of mucopolysaccharidosis type II: report of 2 cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 126(1), pp. 35-39.
- Torres, R. de O. *et alli.* (2018). Oral and craniofacial manifestations in a Hunter syndrome patient with hematopoietic stem cell transplantation: a case report. *Special Care Dentistry Association and Wiley Periodicals*, 38(1), pp. 51-54.
- Valayannopoulos, V. e Wijburg, A. F. (2011). Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology*, 50(5), pp. 49-59.
- Wadenya, R. O. *et alli.* (2010). Hurler syndrome: a case report of a 5-year follow-up of dental findings after bone marrow transplantation. *Special Care Dentistry Association and Wiley Periodicals*, 30(1), pp. 14-17.
- Wraith, J. E. *et alli.* (2007). Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: Results of a multinational study of recombinant human α -L-iduronidase (laronidase). *Pediatrics*, 120(1), pp. e37-46.
- Yoon, J. *et alli.* (2019). Oral manifestation and root canal therapy of the patient with mucopolysaccharidosis. *Restorative Dentistry and Endodontics*, 44(2), pp. 1-7.