



**PROGRAMA DE APRIMORAMENTO  
PROFISSIONAL**  
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
COORDENADORIA DE RECURSOS HUMANOS



**LEONARDO ALÉCIO DE ANDRADE**

**DOENÇAS DE ARMAZENAMENTO LISOSSÔMICO E SEU IMPACTO NA  
FUNÇÃO RESPIRATÓRIA:  
O PAPEL DA FISIOTERAPIA RESPIRATÓRIA COMO TRATAMENTO  
COADJUVANTE – REVISÃO DA LITERATURA**

**RIBEIRÃO PRETO  
2017**



**PROGRAMA DE APRIMORAMENTO  
PROFISSIONAL**  
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
COORDENADORIA DE RECURSOS HUMANOS



**LEONARDO ALÉCIO DE ANDRADE**

**DOENÇAS DE ARMAZENAMENTO LISOSSÔMICO E SEU IMPACTO NA  
FUNÇÃO RESPIRATÓRIA:  
O PAPEL DA FISIOTERAPIA RESPIRATÓRIA COMO TRATAMENTO  
COADJUVANTE – REVISÃO DA LITERATURA**

Monografia apresentada ao Programa de Aprimoramento Profissional/CRH/SES-SP, elaborada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP/ Departamento de Clínica Médica (Pneumologia).

**Autor:** Leonardo Alécio de Andrade  
**Orientador(a):** Prof. Dr. Charles Marques Lourenço

RIBEIRÃO PRETO  
2017

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Andrade, Leonardo Alécio de

Doenças de armazenamento lisossômico e seu impacto na função respiratória: O papel da fisioterapia respiratória como tratamento coadjuvante – Revisão da Literatura Ribeirão Preto, 2017.84 p. : il. ; 30 cm

Monografia, apresentada ao Programa de Aprimoramento Profissional/CRH/SES-SP, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP. Área de concentração: Pneumologia (Fisioterapia Respiratória).

Orientador: Lourenço, Charles Marques.

1. Doenças Lisossômicas. 2. Fisiopatologia Respiratória. 3. Fisioterapia Respiratória.

## **1. Resumo**

Doenças de armazenamento lisossômico compreende um complexo grupo de doenças geneticamente determinadas com variada manifestação clínica. Não raro, envolvimento pulmonar faz-se presente nesse grupo de doenças, levando à disfunção respiratória progressiva. Na literatura médica, poucos artigos se dedicam ao tema do papel da fisioterapia respiratória como terapia adjuvante no seguimento de pacientes afetados por esse grupo de doenças, embora o óbito por complicações pulmonares não seja um achado infrequente nos portadores desse tipo de enfermidade. Embora ainda com paucidade de literatura médica dedicada ao papel da fisioterapia respiratória no manejo desses pacientes, a importância da reabilitação respiratória nesse grupo de indivíduos torna-se essencial à medida que novas terapias específicas para essas enfermidades vem surgindo, aumentando a expectativa de vida dos doentes e, conseqüentemente, a necessidade de terapias de reabilitação como parte do tratamento multidisciplinar requerido por pacientes portadores de uma doença lisossômica.

## **2. Abstract**

Lysosomal storage diseases are a complex group of inherited disorders with wide clinical manifestations. Often, lung involvement is present in such diseases, causing progressive respiratory dysfunction. Few medical papers are found on medical databases focused on the role of respiratory physiotherapy as adjuvant therapy in the follow-up of patients affected by a lysosomal disease, nevertheless death due to pulmonary complications is not rare among those affected by one of such diseases. Even though there are not many articles dedicated to the role of respiratory physiotherapy in the management of those patients on medical literature, it is not possible to deny the great importance of respiratory rehabilitation for those patients, specially since many new specific therapies have been arising for lysosomal disorders, increasing their life expectancy and, as consequence, creating the need for rehabilitation as part of multidisciplinary care of patients affected by a lysosomal storage disease.

### 3. SUMÁRIO

- Introdução.....página 6
- Justificativa e Hipótese .....página 15
- Objetivos.....página 16
- Metodologia.....página 17
- Resultados e discussão.....página 18
- Referências.....página 20

## **4. Introdução**

### **4.1- Considerações Gerais**

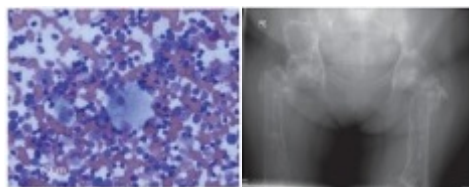
O termo 'doenças de depósito lisossômicas' (DDL), foi descrito por Hers (1965) ao discorrer sobre a fisiopatologia da doença de Pompe (glicogenose tipo II). Essa forma de DDL é causada por deficiência enzimática alfa-1, 4-glicosidase (também chamada de maltase ácida) presente nos lisossomos (HERS., 1965).

As DDL representam aproximadamente um grupo de 50 entidades genéticas distintas e raras (BELLETTATO et al., 2010), porém, quando somadas, apresentam uma incidência conjunta estimada de 1 em cada 7.700 nascimentos (MEIKLE et al., 1999).

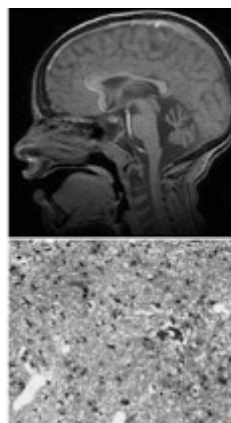
Realizou-se um estudo no Laboratório de Referência para Erros Inatos do Metabolismo (EIM) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (LREIM-HCPA), centro de referência para o diagnóstico EIM no Brasil, no qual as DDL corresponderam a 59,8% dos EIM diagnosticados (COELHO et al., 1997).

Os lisossomos, descritos na literatura em 1966 por De Duve e Wattiaux, são organelas citoplasmáticas delimitadas por membranas próprias, que não possuem DNA ou ribossomos e são presentes nas células eucarióticas (DE DUVE e WATTIAUX., 1966; ROHRBACH e CLARKE., 2007).

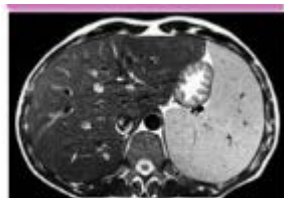
Sabe-se que estão presentes em grande quantidade em células do sistema retículo-endotelial de todo o organismo: monócitos (sangue), macrófagos (pulmão), e macrófagos diferenciados em alguns tecidos tais como o seroso, osso, medula óssea (figura 1), cavidades, células de Kupfer (fígado), histiócitos (tecido conjuntivo), células gliais (sistema nervoso central – figura 2), e distribuídos, também, na medula óssea, baço (figura 3), linfonodos, cavidades, medula óssea das vertebrae (figura 4), dentre outros.



**Figura 1**



**Figura 2**



**Figura 3**



**Figura 4**

Mesmo a pele pode ser envolvida nas doenças de depósito lisossômico, com manifestações variadas desde angioqueratomas até manchas mongólicas de longa extensão (figura 5).



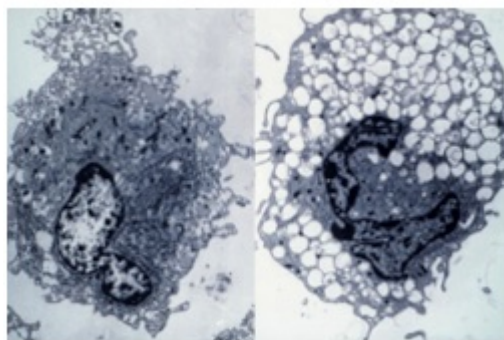
**Figura 5**

Os lisossomos, possuem algumas enzimas com atividade proteica nuclear, denominadas hidrolases ácidas, que são responsáveis pela degradação de

macromoléculas das células, incluindo proteínas, carboidratos, ácidos nucleicos e lipídios. Atualmente, essas estruturas, maior especificidade por suas funcionais do que estruturais, visto que estas são pertencentes de um componente dinâmico, o sistema endócrino (BECK., 2007).

A maioria das DDL tem como fator principal mutações patogênicas nas hidrolases ácidas, ou excepcionalmente, de enzimas não lisossomais que estão envolvidas na biogênese da maturação proteica, por exemplo. Essas enzimas são sintetizadas no retículo endoplasmático rugoso, transportadas para o complexo de Golgi, onde recebem resíduos manose-6-fosfato (marcadores responsáveis pelo direcionamentos das mesmas até o lisossomo). Algumas enzimas lisossômicas podem ser endocitadas por outras células, fenômeno este utilizado como estratégias de tratamento deste grupo de doenças, como a terapia de reposição enzimática (TER) e o transplante de medula óssea (TMO) (ROHRBACK e CLARKE.; 2007; SCHWARTZ et al; 2008).

Geralmente todas as DDL compartilham uma característica comum, que é o acúmulo de substratos não degradados nos lisossomos, ocasionando disfunção celular progressiva e alteração da morfogênese celular, o que pode ser visto em imagens de microscopia eletrônica, como o observado na figura 6. De acordo com o tipo de substrato acumulado encontrado, as DDL subdividem-se em amplas categorias.

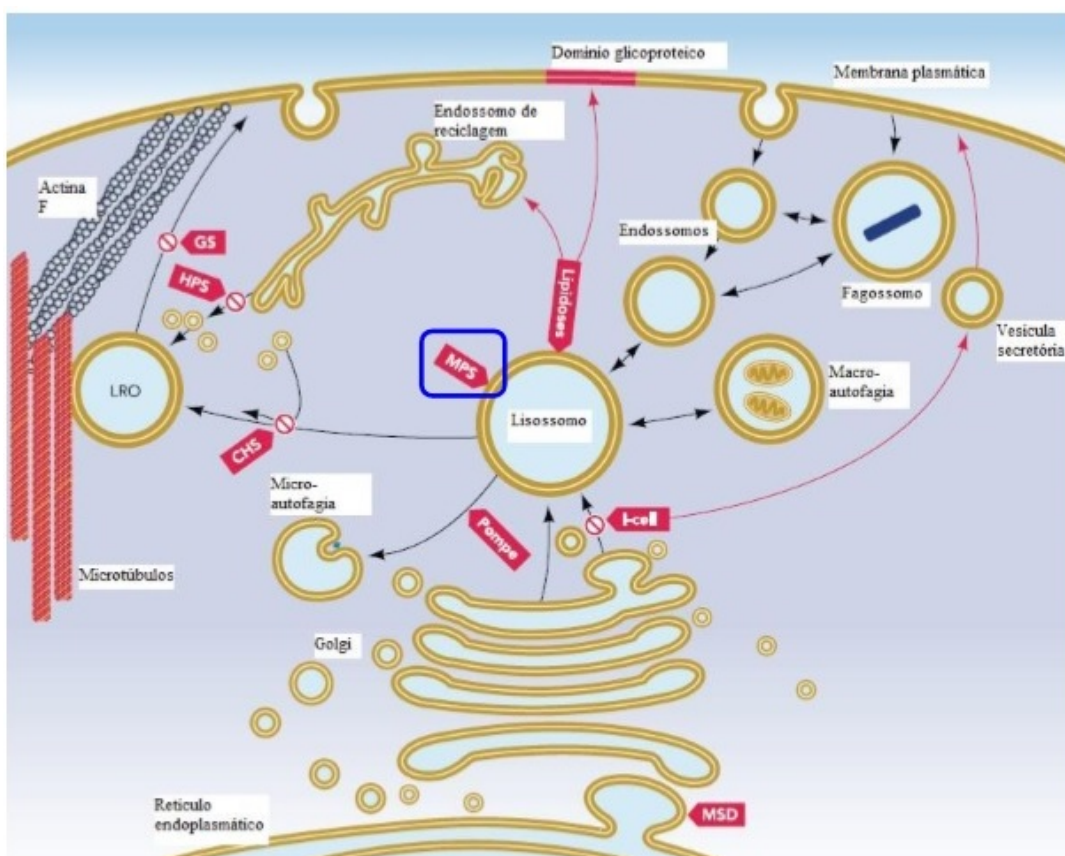


**Figura 6**

Existem muitos componentes que levam a inúmeros eventos patogênicos, maior parte deles de caráter inflamatório. Processos inflamatórios que resultam na degeneração articular e óssea, assim como quando ocorre a ativação glial (WALKLEY., 2009).



O lisossomo é de suma importância, uma vez que várias doenças do grupo dos Erros Inatos do Metabolismo (EIM) resultam de uma deficiência em uma enzima lisossomal, o que acarreta em acúmulo de substrato não degradado. Há, contudo, outros mecanismos fisiopatológicos que podem levar ao acúmulo de substrato não degradado no sistema lisossomal decorrentes não de disfunção de enzima lisossomal, mas de outras proteínas envolvidas no transporte de produtos hidrolíticos através de sua membrana, ou pela ausência de cofatores ou defeitos de proteínas ativadoras (KORNFELD., 1986; NEUFELD., 1991), como pode-se observar na figura 1.



*Figura 7 - Exemplos de DL que acometem diferentes organelas celulares. Em azul, exemplificado as mucopolissacaridoses. Nesse grupo de doenças, diferentes defeitos enzimáticos levam a impactos no processo de degradação dos glicosaminoglicanos. Os defeitos primários podem ter um efeito secundário em outras funções lisossomais (adaptado de PARKINSON-LAWRENCE., 2010).*

## 4.2 Mucopolissacaridoses

As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de DDL decorrentes da deficiência das enzimas envolvidas na catálise e das etapas de degradação de

glicosaminoglicanos (GAGs), tem como característica principal o acúmulo intralisossomal e aumento de GAGs parcialmente degradados presentes na excreção urinária, resultando em disfunção celular, tecidos e órgãos (NEUFELD e MUENZER, 2001).

A gravidade das DDL irá depender do tipo e de quantas macromoléculas acumuladas estarão presentes na célula do tecido e suas consequências patológicas (MABE et al, 2003).

### **4.3 Mucopolissacaridose tipo I (MPS I)**

A Mucopolissacaridose I (MPS tipo I, também chamada síndrome de Hurler) é um distúrbio genético lisossomal, causada por um defeito no gene que fabrica uma enzima chamada alfa-L-iduronidase. Por conta disso, as células produzem a enzima em pequenas quantidades ou não podem produzi-la. Essa enzima é necessária para romper substâncias chamadas glicosaminoglicanos (GAGs), que são cadeias longas de moléculas de açúcar complexas usadas na construção de ossos, cartilagem, pele, tendões e muitos outros tecidos. Caso os GAGs não sejam rompidos, eles se acumulam na célula, eventualmente levando a danos não só à célula, como ao tecido e aos órgãos.

MPS tipo I é um distúrbio de depósito lisossômico (DDL) e um dos sete subtipos de MPS. Cada distúrbio de MPS é causado por um acúmulo de GAGs nos lisossomos, mas os GAGs exatos que se acumulam são diferentes em cada um dos sete tipos. Pacientes com MPS I apresentam usualmente dismorfias faciais decorrentes da infiltração facial pelos GAGs, além de alterações ósseas múltiplas com contraturas em mãos, joelhos e displasia de quadril (figura 9).

A MPS I tem duas subdivisões, classificadas de acordo com sua gravidade. Hurler (MPSI-H), Hurler-Scheie (MPS I-HS) e Scheie (MPS I-S).

Na MPS I-H, os pacientes são normais ao nascer, porém, nota-se presença de hérnias inguinais e umbilicais (NEUFELD e MUENZER, 2001), além de macrocefalia e limitação em abduzir o quadril ( GORLIN et al., 1990).

Segundo Whitley (1993), esses pacientes podem apresentar gibosidade tóraco-lombar e isso, geralmente quando a criança esta na fase de sentar-se. Os artelhos começam a enrijecer e fletir aos 2 anos de idade, em aspecto de garra, limitando movimentação.

O óbito, geralmente acontece antes da criança completar 10 anos de idade, por complicações respiratórias (obstrução de via aérea superior), cardíacas e infecção respiratória (GORLIN et al., 1990; NEUFELD e MUENZER, 2001).

O diagnóstico, geralmente é feito no período entre 6 e 24 meses de idade (NEUFELD e MUENZER, 2001).

Na forma MPS I-HS, os pacientes apresentam achados clínicos parecidos à forma Hurler, porém, os sintomas são mais brandos e iniciam mais tardiamente, geralmente no período entre 3 e 8 anos de idade (NEUFELD E MUENZER, 2001).

Segundo Gorlin et al. 1990, o óbito ocorre por volta dos 25 anos por complicações cardíacas e obstruções das vias aéreas superiores (NEUFELD e MUENZER, 2001).

Na MPS I-S os pacientes apresentam achados mais leves, observados somente após os 5 anos de idade (NEUFELD e MUENZER, 2001).

Segundo Vijay e Wraith (2005), os paciente vivem até a meia idade e são diagnosticados entre 10 e 20 anos de idade.



**Figura 9**

#### **4.4 Mucopolissacaridose tipo IV (MPS IV)**

A MPS IV tem como características marcantes anormalidades esqueléticas, dividi-se, em dois subtipos: A e B.

A MPS IV-A, ao nascer, apresentam desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) adequado, porém até o terceiro ano de vida começam a aparecer sinais clínicos, como retardo do crescimento, pectus carinatum, genu valgo, gibosidade e frouxidão ligamentar (WHITLEY, 1993 e NEUFELD e MUENZER, 2001).

A hiper mobilidade articular é presente, exceto nas grandes articulações como quadril, joelhos e cotovelos e o diagnóstico é feito entre 3 e 15 anos de idade

Na MPS IV-B, a evolução é lenta e menos grave, a estatura e inteligência são preservadas (NEUFELD e MUENZER, 2001).

#### **4.5 - Doença Fabry**

A doença de Fabry (DF) é uma enfermidade lisossomal ligada ao cromossomo X decorrente da deficiência da enzima alfa-galactosidase e foi descrita na literatura em 1989 por Willian Anderson, na Inglaterra e Johannes Fabry na Alemanha. A DF acomete principalmente homens e sua prevalência é de 1:40000 nascidos do sexo masculino.

Os sinais aparecem na infância ou adolescência, em alguns casos podem ser mais tardios, podendo ser após a segunda ou terceira década de vida. Esses sintomas geralmente apresentam-se com queixa de dor nas extremidades, lesões cutâneas e hipoidrose. No entanto, segundo Desnick et al, 2010, o sintoma mais debilitante é a dor (OLIVEIRA, 2010). Sintomas pulmonares também são observados nessa enfermidade, particularmente nos indivíduos do sexo masculino e costumam a levar a alterações nos exames de função respiratória, embora não sejam notados de início pelo paciente.

Usualmente, porém, esses pacientes são apenas diagnosticados em virtude da nefropatia (figura 10) que desenvolvem que tende a evoluir para insuficiência renal

progressiva devido ao acúmulo de globotriasilceramida, também chamado de Gb3 (em decorrência da deficiência da enzima alfa-galactosidase).



**Figura 10**

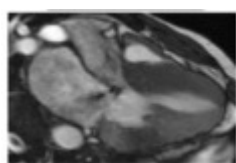
#### **4.6 - Doença de Pompe**

A doença de Pompe (DP) geralmente inicia no primeiro semestre de vida, exceto raras exceções com apresentação neonatal ou mesmo intra-uterina pela cardiopatia hipertrófica precoce.

Apresenta caráter progressivo, com expectativa de vida de um ano de idade na forma clássica da doença (HERS, 1963). Na literatura, existem cerca de mais de 100 casos descritos e a sua frequência entre as diversas formas de glicogenose está em torno de 20%. Sua transmissão é de caráter hereditário do tipo autossômico recessivo.

Nota-se, entre as características dessa enfermidade, precoce disfunção cardíaca pela miocardiopatia hipertrófia (figura 11), sendo esse determinante no prognóstico. O comprometimento neuromuscular é caracterizado por hipotonia acentuada, diminuição da força muscular e da movimentação ativa, impossibilitando, assim, a criança de realizar movimentos presentes no desenvolvimento neuropsicomotor como sustentar a cabeça ou manter-se sentada. Os reflexos profundos costumam estar diminuídos ou abolidos. Geralmente, os nervos cranianos, em especial o facial e hipoglosso, estarão comprometidos; a língua costuma permanecer protrusa e imóvel e o reflexo faríngeo poderá estar abolido.

Algumas repercussões pulmonares no paciente portador de Pompe são: fraqueza respiratória progressiva, insuficiência respiratória (IRpA), ortopneia, apneia do sono, dispneia aos pequenos esforços, intolerância ao exercícios, infecções respiratórias frequentes e óbito secundário à IRpA (BERGUER,1971).

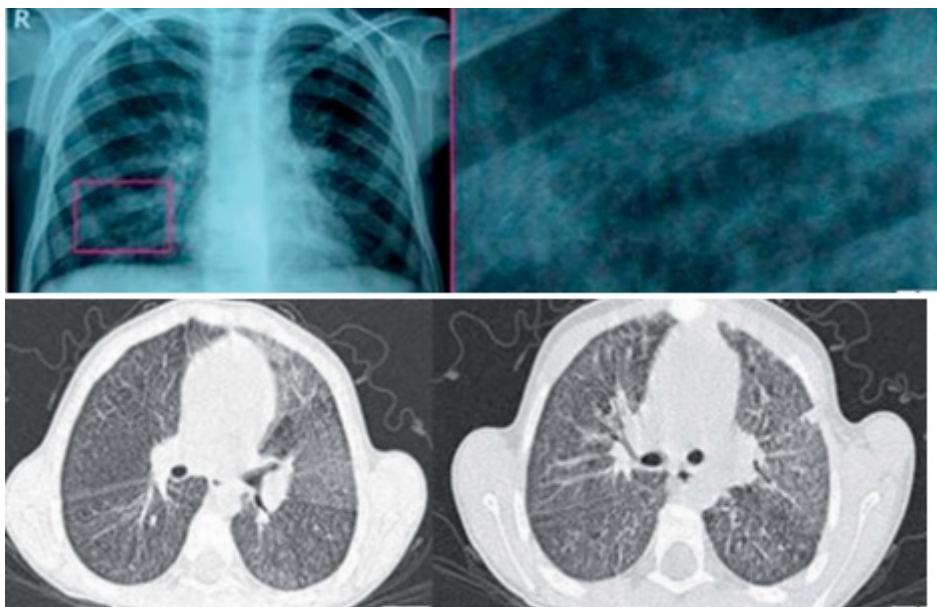


**Figura 11**

#### 4.7 Complicações Respiratórias

Segundo Semenza e Pyeritz (1988), o acúmulo progressivo de material não degradado nas DDL aumenta o risco de infecções respiratórias, dispneia, doença pulmonar obstrutiva, síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) e cor pulmonale. Sendo assim, necessário um bom manejo de técnicas específicas para reduzir risco de morbimortalidade. Pacientes com manifestações respiratórias apresentam sinais de infiltração pulmonar que podem ser visualizados tanto pela radiografia de tórax como exames de tomografia computadorizada (figura 12 )

As infecções respiratórias são comumente encontradas nos pacientes com DDL e devem ser tratadas precocemente com o acompanhamento devido, pois o risco de IRpA é aumentado .A secreção espessa deverá ser lubrificada e umedecida (WRAITH, 1995 e SEMENZA e PYERITZ, 1988).



( adaptado de Arch Bronconeumol. 2010;46(4):206-212

**Figura**

## **5. *Justificativa e Hipótese***

Não há na literatura investigações voltadas à caracterização da repercussão pulmonar com possível intervenção fisioterapêutica no paciente com doença lisossômica. Estima-se que provavelmente as técnicas possam ajudar a controlar os sintomas respiratórios e minimizar o impacto do acometimento respiratório no quadro clínico do paciente<sup>7</sup>.

É hipótese deste trabalho que pacientes com doença lisossômica possam ser beneficiados com técnicas fisioterapêuticas.

## **6. Objetivos**

- a) Avaliar na literatura o impacto da doença lisossômica na função respiratória a partir de exemplos de algumas doenças lisossômicas com acometimento pulmonar.
- b) Investigar se as técnicas fisioterapêuticas podem exercer benefício no paciente com doença lisossômica a partir de revisão da literatura medica corrente.



## **7. Metodologia**

As buscas foram realizadas nas bases de dados bibliográficas: PubMed, Scielo, Web of Science, Cochrane, BIREME, PEDro e LILACS. Ao finalizar as pesquisas em cada base, as referências duplicadas foram excluídas. Foram selecionados artigos escritos em inglês, português ou espanhol.

## 8. Resultados e Discussão

Os erros inatos do metabolismo (EIM) constituem-se em um grupo heterogêneo de doenças genéticas raras, caracterizadas pela presença de mutações patogênicas em genes que codificam enzimas envolvidas em alguma rota do metabolismo.

No caso das doenças lisossômicas, as enzimas que apresentam atividade deficiente são aquelas envolvidas no catabolismo intralisossomal de macromoléculas. São descritas aproximadamente cinquenta doenças lisossômicas, com incidência conjunta estimada que pode chegar a 1:7.000 recém-nascidos vivos.

Algumas dessas doenças, como por exemplo a doença de Pompe e a MPS I, são tratadas por terapia de reposição enzimática (TRE), uma modalidade de tratamento de alto custo que consiste na aplicação periódica de uma enzima artificial, feita a partir da tecnologia do DNA recombinante, semelhante àquela que o paciente não produz em quantidade suficiente e cuja deficiência é a responsável pelo quadro clínico da doença.

A raridade desse grupo de doenças, a variabilidade da apresentação clínica, a sobreposição de sinais e sintomas com outras doenças neuromusculares/osteoarticulares e a dificuldade de acesso ao sistema de saúde fazem, em muitos casos, com que o tempo até o diagnóstico seja muito longo. O atraso no diagnóstico parece maior em indivíduos mais velhos, o que nos aponta para uma melhora no conhecimento da doença nos dias atuais. Considerando que pacientes mais jovens e menos acometidos apresentam resultados mais favoráveis à administração da TRE, a importância do diagnóstico e do início do tratamento precoces, especialmente com envolvimento de equipe especializada em reabilitação motora e respiratória, é evidente.

Em outro estudo realizado por Giugliani et al. (2010) foi reunido um grupo de profissionais brasileiros experientes no tratamento dessas enfermidades, médicos, enfermeiros, fisioterapeutas e terapeuta ocupacional, em que se observou a necessidade de melhor identificação, compreensão e manejo destes pacientes,

devendo incluir terapias específicas e medidas de suporte regulares executadas pela equipe multidisciplinar (em particular, a fisioterapia respiratória) para que estes pacientes possam ter um melhor futuro ou melhor qualidade de vida.

A fisioterapia respiratória pode definir-se como uma especialidade da fisioterapia que utiliza estratégias, meios e técnicas de avaliação e tratamento que buscam a otimização do transporte de oxigênio, contribuindo assim para prevenir, reverter ou minimizar disfunções ventilatórias, promovendo a máxima funcionalidade e qualidade de vida dos pacientes; podendo ainda proporcionar assistência ao paciente criticamente enfermo em unidades de terapia intensiva (PRESTO, 2003).

A fisioterapia respiratória é direcionada para manutenção das vias aéreas, através de manobras especializadas, que deverão promover a mobilização das secreções e a manutenção da mobilidade muscular, melhorando a função dos músculos respiratórios (TARANTINO, 2002).

O objetivo desse estudo foi rever, através de uma revisão bibliográfica, a literatura médica relativa à eficácia dos benefícios da fisioterapia respiratória em pacientes afetados por doenças lisossômicas. Não sem surpresa, observou-se grande escassez sobre literatura médica referente a esse tema (apenas um artigo referindo-se ao manejo fisioterápico na doença de Pompe), embora mais e mais terapias específicas para essas enfermidades venham surgindo, o que impacta na qualidade de vida e expectativa de vida desse grupo de pacientes que passam a necessitar, mais do que nunca, de acompanhamento com equipe de reabilitação e notadamente do manejo terapêutico adjuvante com a fisioterapia respiratória.

Esta revisão comprova que se faz urgentemente necessária a produção de melhores e mais rigorosas investigações acerca do trabalho da fisioterapia respiratória nesse grupo de pacientes, especialmente no que concerne as complicações pulmonares dessas doenças, a fim de avaliar sua importância e necessidade nas mesmas, objetivando o melhor tipo de serviço prestado ao paciente afetado por essas devastadoras doenças.

## 9. Referências

Beck, M. **New therapeutic options for lysosomal storage disorders: enzyme replacement, small molecules and gene therapy-** Hum Genet 2007;121:1-2.

Bellettato CM, Scarpa M. **Pathophysiology of neuropathic lysosomal storage disorders.** J Inherit Metab Dis, 2010; 33:347-62.

Coelho JC, Wainer M, Burin MG, Vargas CR, Giugliani R. **Selective screening of 10.000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolismo.** Eur J Pediatr 1997; 156:650-4.

De Duve C, Wattiaux R. **Functions of lysosomes.** Annu Rev Physiol 1966;28:435-92.

Gieselmann V. **Lysosomal storage diseases.** Biochim Biophys Acta 1995; 1270:103-36.

Hers GH **Alfa glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe's Disease)** Biochem. J. 86:11, 1963.

Hers HG. **Pompe's disease.** Gastroenterology 1965- 48:625-33.

Kacher Y, Futerman AH. **Genetic diseases of sphingolipid metabolism: pathological mechanisms and therapeutic options.** FEBS Lett 2006;580:5510-7.

Kornfeld S. **Trafficking of lysosomal enzymes in normal and disease states.** J Clin Invest. 1986 Jan; 77(1):1-6.

Mabe P, Leistner S, Schwartz I, Matte U, Giugliani R. Errores inatos del metabolismo lisosomal. In: Colombo M, Cornejo V, Raimann E (ed) **Errores innatos em elmetabolism del niño.** 2ª edición. Santiago de Chile: Editorial Universitaria; 2003. p.225-256.

Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. **Prevalence of lysosomal storage disorders.** JAMA 1999; 281:249-54.

Neufeld EF. **Lysosomal storage diseases.** Annu Rev Biochem. 1991, 60:257-280.

Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver C, Beaudet A, Valle D, Sly W (ed). **The metabolic and molecular bases of inherited disease.** New York, NY: McGraw-Hill; 2001: 3421-3425.

Neufeld E, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. **The metabolic and molecular basis of inherited disease.** 7<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill, New York, p3421-52.2001.

Oliveira, FL. **Avaliação da qualidade de vida de pacientes com Doença de Gaucher, Doença de Fabry e Mucopolissacaridoses.** Porto Alegre, 2010.

Parkinson-Lawrence EJ, Shandala T, Prodoehl M, Plew R, Borlace GN, Brookes DA. **Lysosomal storage disease: revealing lysosomal function and physiology.** Physiology (Bethesda). 2010 Apr; 25(2): 102-115.

PRESTO B; PRESTO L. D. N. **Fisioterapia Respiratória Uma Nova Visão.** Editora BP: 2003.

PRESTO B. **Fisioterapia Respiratória: uma nova visão. 2.** Editora Rio de Janeiro: BP, 2005.

Rohrbach M, Clarke JTR. **Treatment of lysosomal storage disorders. Progress with enzyme replacement therapy.** Drugs 2007; 67-18:2697-716.

Schwartz IV, Souza CFM, Giugliani R. **Treatment of inborn errors of metabolism.** J Pediatr 2008;4supl:S8-S19.

Semenza GL, Pyeritz RE. **Respiratory complications of mucopolysaccharide storage disorders.** Medicine. 1988;67:209-19.

Vieira T, Schwartz I, Muñoz V et al. **Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis?** Am J Med Genet A. 2008 Jul, 146A- 13: 1741-7.

TARANTINO A. B. **Doenças Pulmonares.** 5 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2002.

Walkley SU. **Pathogenic Cascades in Lysosomal Disease - Why so Complex?**J Inherit MetabDis.2009April;322:181-9.

Wraith JE. **The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management.** Arch Dis Child. 1995;72:263-7.