UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Odontologia
Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia

Laura Silva Jerônimo

CARACTERÍSTICAS ULTRASSONOGRÁFICAS DAS GLÂNDULAS SALIVARES MAIORES DE PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSES: *UM ESTUDO DESCRITIVO*

Belo Horizonte
2025

Laura Silva Jerônimo

CARACTERÍSTICAS ULTRASSONOGRÁFICAS DAS GLÂNDULAS SALIVARES MAIORES DE PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSES: *UM ESTUDO DESCRITIVO*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Odontologia - área de concentração em Estomatologia.

Orientadora: Profa. Dra. Sílvia Ferreira de Sousa
Coorientadora: Profa. Dra. Ana Cristina Borges de Oliveira
Colaborador: Prof. Dr. Maurício Augusto Aquino de Castro

Belo Horizonte
2025

Ficha Catalográfica

J56c 2025 T

Jerônimo, Laura Silva.
Características ultrassonográficas das glândulas salivares maiores de pacientes com mucopolissacaridoses: um estudo descritivo / Laura Silva Jerônimo. -- 2025.

76 f. : il.

Orientadora: Sílvia Ferreira de Sousa.
Coorientadora: Ana Cristina Borges de Oliveira.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia.

1. Mucopolissacaridoses. 2. Glândulas salivares. 3. Ultrassonografia. I. Sousa, Sílvia Ferreira de. II. Oliveira, Ana Cristina Borges de. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Odontologia. IV. Título.

BLACK - D047

Elaborada por: Miriam Cândida de Jesus - CRB 6/2727.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE ODONTOLOGIA

COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

CARACTERÍSTICAS ULTRASSONOGRÁFICAS DE GLÂNDULAS SALIVARES MAIORES DE PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSES: UM ESTUDO DESCRITIVO

LAURA SILVA JERÔNIMO

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ODONTOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em ODONTOLOGIA, área de concentração ESTOMATOLOGIA.

Aprovada em 28 de julho de 2025, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Sílvia Ferreira de Sousa - Orientadora
Faculdade de Odontologia da UFMG

Profa. Ana Cristina Borges de Oliveira
Faculdade de Odontologia da UFMG

Profa. Heloísa Vieira Prado
São Leopoldo Mandic

Profa. Marina Gonçalves Diniz
ICB UFMG

Belo Horizonte, 28 de julho de 2025.

Documento assinado eletronicamente por **Silvia Ferreira de Sousa**, **Professora do Magistério Superior**, em 28/07/2025, às 11:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Marina Goncalves Diniz**, **Professora do Magistério Superior**, em 28/07/2025, às 11:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Ana Cristina Borges de Oliveira**, **Professora do Magistério Superior**, em 28/07/2025, às 11:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Heloisa Vieira Prado**, **Usuário Externo**, em 28/07/2025, às 11:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4380179** e o código CRC **28E0F51F**.

Dedico este trabalho aos indivíduos com MPS e seus responsáveis. Vocês são únicos e suas histórias merecem ser ouvidas e valorizadas. Que todos possam olhá-los além do diagnóstico.

AGRADECIMENTOS

Muitas das vezes a vida é como tem que ser. Entrei no mestrado com o intuito de me aperfeiçoar em estomatologia, na qual levo comigo “n” aprendizados, mas queria o destino que eu me aprofundasse em outra área.

Por isso, agradeço primeiramente à Deus por sempre me guiar e iluminar meus caminhos e trajetória.

Ao meu marido, Antônio, por ter sido meu amparo e porto seguro ao longo desses anos. Saiba que se a caminhada teve leveza é porque eu tive você ao meu lado.

Aos meus pais, Maria Teresinha e Gil, por serem meu alicerce e me apoiarem em tudo que me proponho a fazer. Agradeço ao amor e incentivo constantes.

Ao meu irmão, Igor, por ser uma referência para mim. Saiba que me espelho em você, por mais que são poucas as declarações que fazemos um para o outro.

A todos os meus familiares e amigos, por entenderem os meus momentos de ausência e sonharem comigo os meus sonhos.

À minha orientadora, Profa. Silvia, por sua competência e exemplo profissional. Agradeço por confiar a mim uma temática tão relevante e por ter proporcionado uma virada de chave em minha vida.

À minha coorientadora, Profa. Ana Cristina, pelo acolhimento e ensinamentos. Meus sinceros agradecimentos por me mostrar com tanta sutileza o mundo por trás da OPNE. A senhora é uma das pessoas mais humanas que já conheci e isso me inspira.

Ao Prof. Maurício, por ter acreditado neste projeto e contribuído com seu conhecimento. Agradeço por toda gentileza e paciência que teve comigo e com meus pacientes.

À Profa. Renata e Prof. Rafael, por me incentivarem a seguir a carreira acadêmica e me instruírem profissionalmente e pessoalmente.

A todas as colegas da clínica de “Crianças e Adolescentes com Deficiência”, em especial a Heloísa, por me auxiliarem no desenvolvimento da pesquisa. Sem a experiência de vocês, nada seria possível. Agradeço a cada uma, pela parceria e aprendizado.

Aos meus colegas de Pós-Graduação, sobretudo a Rafaela, por compartilharem comigo as lamúrias e risadas e muitas das vezes me aconselharem.

Certamente seria tudo mais árduo sem a companhia de vocês.

A todos os funcionários do Colegiado de Pós-Graduação, pelo empenho e competência e por sempre estarem dispostos a ajudar os alunos quando preciso.

A todos os funcionários da Faculdade de Odontologia da UFMG (FAO-UFMG), cada um de vocês faz diferença no funcionamento e logística da faculdade.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão da bolsa de estudos, viabilizando financeiramente a realização da minha pós-graduação.

À FAO-UFMG, pelo ensino qualificado e infraestrutura disponibilizados. Me orgulho em dizer que meus estudos foram em uma faculdade referência em todo o país.

E por fim, mas não menos importante, a todos os indivíduos com MPS e seus responsáveis, meus sinceros agradecimentos. Aprendi muito com cada um e que continuem em frente, perseverantes em busca de melhores qualidades de vida aos seus filhos. Sem vocês e a confiança depositada em mim, não existiria este trabalho. E pode ter certeza, que por vocês, eu sigo em frente atrás de colaborar cada vez mais com a pesquisa de doenças raras.

“A ciência só é útil quando melhora a vida das pessoas.”

Stephen Walking

RESUMO

As mucopolissacaridoses (MPS) formam um grupo heterogêneo de doenças genéticas raras causadas pela deficiência de enzimas responsáveis pela degradação dos glicosaminoglicanos (GAGs), o que resulta no depósito patológico intra e extra-celular dessas macromoléculas. GAGs compõem estruturalmente diversos tecidos e órgãos bem como influenciam na morfogênese embrionária dos dentes, côndilos e glândulas salivares. Alterações dentárias e nas articulações temporomandibulares já foram descritas clínica e radiograficamente nas MPS, decorrentes dos acúmulos de GAGs. Não há dados na literatura que relatem se as glândulas salivares exibem acúmulos de GAGs, bem como se estas podem estar afetadas nas MPS. Recentemente, reportou-se em indivíduos MPS uma redução no fluxo salivar. A redução do fluxo salivar pode ser decorrente de diferentes causas, incluindo alterações no parênquima glandular. A ultrassonografia (US) é um exame seguro, com ampla disponibilidade e eficaz para a análise das glândulas salivares. O objetivo deste estudo foi avaliar as glândulas salivares maiores de indivíduos com MPS. Foi realizado um estudo transversal, baseado no exame ultrassonográfico das glândulas salivares maiores de indivíduos com MPS. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Os dados foram coletados no setor de Radiologia e na clínica de odontologia para crianças e adolescentes com deficiência da Faculdade de Odontologia da UFMG, em Belo Horizonte, região sudeste do Brasil. Foram avaliados o aspecto dos parênquimas glandulares, bilateralmente, sua vascularização, identificação de linfonodos e as características dos tecidos musculares circundantes às glândulas. Os achados foram correlacionados com informações clínicodemográficas desses indivíduos. Foram examinados 15 indivíduos com MPS do tipo I (n=5), II (n=5), IV (n=1) e VI (n=4), com idades variando de 6 a 37 anos, fenótipos atenuados (n=4), intermediários (n=4) ou severos (n=7), tratados enzimaticamente (n=14) ou por transplante (n=1). Doze indivíduos apresentaram parênquimas heterogêneos com áreas hipoecoicas e hiperecoicas, algumas destas sugestivas de depósitos de alta densidade. Hipervascularização glandular foi observada em 6 indivíduos. Linfonodos proeminentes e alterações anatômicas da musculatura adjacente às glândulas salivares foram também observados. As alterações foram visualizadas independentemente da idade, tipo de MPS, variação fenotípica ou tratamento. Foram verificadas alterações significativas nas imagens ultrassonográficas das glândulas salivares maiores dos indivíduos com MPS, notadamente quanto ao aspecto heterogêneo dos seus parênquimas e na visualização constante de linfonodos. Este é o primeiro estudo, que se saiba, que tenha avaliado as glândulas salivares maiores nos indivíduos com MPS. Outros estudos podem contribuir para melhor entendimento dos achados ultrassonográficos bem como as possíveis implicações clínicas destes achados.

Palavras-chave: mucopolissacaridoses; glândulas salivares; ultrassonografia.

ABSTRACT

Ultrasound features of major salivary glands of individuals with mucopolysaccharidoses: a descriptive study

Mucopolysaccharidoses (MPS) are a heterogeneous group of rare genetic diseases caused by the deficiency of enzymes responsible for the degradation of glycosaminoglycans (GAGs), which results in the pathological intra- and extracellular deposition of these macromolecules. GAGs structurally compose several tissues and organs, as well as influence the embryonic morphogenesis of teeth, condyles and salivary glands. Dental and temporomandibular joints alterations have been described clinically and radiographically in MPS, resulting from GAG accumulation. There are no data in the literature reporting whether the salivary glands exhibit GAG accumulation, as well as whether these may be affected in MPS. Recently, a reduction in salivary flow has been reported in MPS individuals. The reduction in salivary flow may be due to different causes, including alterations in the glandular parenchyma. Ultrasonography (US) is a safe, widely available and effective examination for the analysis of salivary glands. The aim of this study was to evaluate the major salivary glands of patients with MPS. A cross-sectional study was conducted based on ultrasound examination of the major salivary glands of individuals with MPS. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais. The data were collected in the Radiology sector and in the dentistry clinic for children and adolescents with disabilities at the UFMG School of Dentistry, in Belo Horizonte, southeastern Brazil. The appearance of the glandular parenchyma, their vascularization, identification of lymph nodes and the characteristics of the muscle tissues surrounding the glands were evaluated bilaterally. The findings were correlated with clinical and demographic information of these individuals. Fifteen individuals with MPS types I (n=5), II (n=5), IV (n=1) and VI (n=4), aged 6 to 37 years, with attenuated (n=4), intermediate (n=4) or severe (n=7) phenotypes, treated enzymatically (n=14) or by transplantation (n=1) were examined. Twelve individuals presented heterogeneous parenchyma with hypoechoic and hyperechoic areas, some of which were suggestive of high-density deposits. Glandular hypervascularization was observed in 6 individuals. Prominent lymph nodes and anatomical alterations of the muscles adjacent to the salivary glands were also observed. The alterations were observed regardless of age, type of MPS, phenotypic variation or treatment. Significant alterations were observed in the ultrasound images of the major salivary glands of individuals with MPS, notably regarding the heterogeneous appearance of their parenchyma and the constant visualization of lymph nodes. This is the first study, to our knowledge, that has evaluated the major salivary glands in individuals with MPS. Further studies may contribute to a better understanding of the ultrasound findings as well as the possible clinical implications of these findings.

Keywords: mucopolysaccharidoses; salivary glands; ultrasonography.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1. Classificação das Mucopolissacaridoses……..... 17
Figura 1. Nova visão da fisiopatologia das doenças lissosomais…….. 20
Figura 2. Repercussão do armazenamento de glicosaminoglicanos nas funções lissomais…….. 21
Figura 3. Características estruturais das glândulas salivares maiores……. 26

Artigo:
Figure 1. Heterogeneity of salivary glands…….. 54
Figure 2. Color doppler imaging of salivary glands…… 55
Figure 3. Lymph nodes and muscles in the region of the salivary glands…… 55
Table 1. Clinical and demographic data of the patients with mucopolysaccharidosis evaluated in the study…… 56
Table 2. Ultrasound findings of the parotid and submandibular glands in patients with mucopolysaccharidosis..... 57
Table 3. The heterogeneity and hypervascularization of parenchyma of salivary glands in relation to the period of age of patients with mucopolysaccharidosis..... 58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AR	Autossômica Recessiva
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DRs	Doenças Raras
FAO-UFMG	Faculdade de Odontologia da UFMG
GAGs	Glicosaminoglicanos
MPS	Mucopolissacaridoses
SNC	Sistema Nervoso Central
SD	Sulfato de Dermatan
SH	Sulfato de Heparan
SQ	Sulfato de Queratan
TCHT	Transplante de Células Tronco-Hematopoiéticas
TMO	Transplante de Medula Óssea
TRE	Tratamento de Reposição Enzimática
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
US	Ultrassonografia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO..... 14
1.1 Justificativa..... 15
2 REVISÃO DE LITERATURA..... 17
2.1 Mucopolissacaridoses..... 17
2.2 Aspectos clínicos das MPS..... 18
2.3 Manifestações bucais das MPS..... 19
2.4 Patogênese das MPS..... 19
2.5 Tratamentos das MPS..... 21
2.6 Glândulas salivares..... 23
2.6.1 Morfogênese das glândulas salivares..... 24
2.6.2 Características histológicas e anatômicas..... 25
2.7 Avaliação das glândulas salivares maiores por meio da ultrassonografia..... 26
3 OBJETIVOS..... 28
3.1 Objetivo geral..... 28
3.2 Objetivos específicos..... 28
4 METODOLOGIA EXPANDIDA..... 29
4.1 Campo de pesquisa..... 29
4.2 Considerações éticas..... 29
4.3 Desenho de estudo..... 29
4.4 População do estudo..... 30
4.5 Critérios de elegibilidade..... 31
4.6 Coleta de dados..... 31
4.6.1 Dados não clínicos - Questionário estruturado..... 31
4.6.2 Dados clínicos - Avaliação ultrassonográfica..... 31
4.7 Estudo piloto..... 32
4.8 Estudo principal..... 32
4.9 Processamento dos dados..... 33
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO..... 34
5.1 Artigo: *Ultrasound features of major salivary glands in individuals with mucopolysaccharidoses*..... 34
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS..... 59

7 CONCLUSÃO…….. 60
REFERÊNCIAS…….. 61
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido…… 67
APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Responsável)… 69
APÊNDICE C – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (Crianças de 6 a 8 anos)…… 71
APÊNDICE D – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (Crianças e Adolescentes de 8 a 17 anos)…….. 73
APÊNDICE E – Questionário estruturado…….. 74
ANEXO A – Parecer do Comitê de ética em Pesquisa da UFMG…… 76

1 INTRODUÇÃO

Doenças raras (DRs) são individualmente raras, mas coletivamente afetam uma proporção significativa da população. Aproximadamente 71,9% das DRs têm uma causa genética, e há mais de 6000 DRs conhecidas (Nguengang *et al.*, 2020). As mucopolissacaridoses (MPS) pertencem ao grupo das doenças consideradas raras no mundo e sua prevalência na população varia conforme o tipo da doença.

As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo heterogêneo de doenças genéticas raras, com manifestações multissistêmicas progressivas. São causadas pela falta de enzimas lisossomais específicas, que são responsáveis pela degradação de macromoléculas denominadas glicosaminoglicanos (GAGs) (Muenzer *et al.*, 2017).

Os GAGs são carboidratos complexos de cadeia longa que se ligam covalentemente a proteínas para formar proteoglicanos e incluem formas sulfatadas (condroitina-4-sulfato, condroitina-6-sulfato, heparan sulfato, dermatan sulfato, queratan sulfato) e não sulfatadas (ácido hialurônico) (Galbraith; Cutler; Kollar, 1992). Um ou mais tipos de GAGs quando ligados a diferentes tipos de proteínas, formam proteoglicanos, uma variedade de complexos de macromoléculas que influenciam nos padrões do desenvolvimento de vários órgãos e tecidos embrionários, incluindo dentes, côndilos e glândulas salivares (Galbraith; Cutler; Kollar, 1992; Patel; Rebustini; Hoffman, 2006; Brasileiro-Filho, 2006).

Durante o desenvolvimento das glândulas salivares, as etapas de acúmulo e degradação de GAGs nos lóbulos das glândulas salivares parecem orquestrar a formação do tecido (Patel; Rebustini; Hoffman, 2006; Wu *et al.*, 2019). A interrupção da biossíntese de GAGs com β-xilosídeo inibiu severamente a morfogênese ramificada das glândulas salivares embrionárias de camundongos, reforçando a participação dos GAGs durante o desenvolvimento das glândulas salivares (Thompson; Spooner, 1982). Apesar da evidência de GAGs na composição e no desenvolvimento das glândulas salivares, não se sabe se as glândulas salivares são afetadas na MPS.

Alterações dentárias, como presença de defeitos de esmalte, e nos côndilos já foram descritas clínica e radiograficamente nas MPS (Nunes *et al.*, 2022; Ballikaya *et al.*, 2018; Carneiro *et al.*, 2021; Nagpal *et al.*, 2022). A literatura destacou a ocorrência clínica de baixa produção de saliva em indivíduos com MPS, além da maior prevalência de alterações decorrentes dessa hipossalivação, como é o caso das

lesões cariosas, doença periodontal e infecções persistentes (Ponciano *et al.*, 2015; Nunes *et al.*, 2022).

Na prática clínica, as glândulas salivares podem ser avaliadas de forma segura e conservadora para fins exploratórios e diagnósticos por meio de imagens ultrassonográficas (Resende *et al.*, 2022). Em outras estruturas corporais, o potencial da deposição de GAGs de alterar a ecogenicidade do tecido e interferir na imagem ultrassonográfica levou ao uso rotineiro da ultrassonografia (US) para avaliar o nervo mediano no punho, a artéria carótida, as articulações dos dedos, joelhos e quadris e como ferramenta de diagnóstico clínico (Wang *et al.*, 2011; Alkachroum; Preston, 2015; Żuber *et al.*, 2015; Bäumer *et al.*, 2016; Roth *et al.*, 2021). Assim, alterações estruturais e inflamatórias nos tecidos musculoesqueléticos na MPS já foram avaliadas por meio de ultrassonografia.

Verifica-se assim: evidências da biossíntese de GAGs no desenvolvimento das glândulas salivares; literatura disponível sobre a avaliação ultrassonográfica de órgãos e tecidos na MPS; falta de informações sobre o envolvimento das glândulas salivares em indivíduos com MPS (Lee *et al.*, 2025; Roth *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2011; Żuber *et al.*, 2015). Diante disso, este estudo teve como objetivo avaliar e caracterizar os achados ultrassonográficos das glândulas salivares maiores em indivíduos com distintos subtipos de MPS.

1.1 Justificativa

Alterações craniofaciais e dentárias são frequentes nos indivíduos acometidos por doenças raras que afetam o desenvolvimento esquelético e podem causar desordens mastigatórias, de fala, quadros de dor, infecções e complicações respiratórias. No caso dos indivíduos com MPS, o acúmulo constante de GAGs não degradados pelas enzimas lisossomais deficientes nas células acarretam nas diversas alterações observadas na doença. As GAGs e proteoglicanos são de importância fundamental para os processos de morfogênese e citodiferenciação das glândulas salivares e clinicamente, a ocorrência de baixa produção de saliva em indivíduos com MPS já foi relatada na literatura. Sendo a ultrassonografia um método não invasivo, com visualização direta das glândulas salivares maiores, de baixo custo, de fácil utilização e, com emissão de radiação não ionizante, seu uso como ferramenta de investigação de alterações nas glândulas salivares dos pacientes com MPS mostra-se seguro e indicado. O número reduzido de estudos publicados em

Odontologia sobre essa condição rara reafirma a necessidade de dados e informações sobre os problemas bucais presentes nesses indivíduos para o planejamento e desenvolvimento de mais ações voltadas para essa parcela da população. Sendo assim, os achados deste estudo podem contribuir para que um acompanhamento odontológico do grupo se faça ainda mais necessário, evitando que a hipofunção salivar aumente a ocorrência de cáries, doença periodontal, infecções persistentes e comprometa a qualidade e vida dos indivíduos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Mucopolissacaridoses

As MPS são um grupo de doenças genéticas raras, fazendo parte dos erros inatos do metabolismo e sendo classificadas como doenças lisossômicas. São causadas por deficiências enzimáticas lisossômicas, levando ao acúmulo de GAGs na matriz extracelular e nas células, comprometendo futuramente os tecidos e levando ao mau funcionamento dos órgãos (Lakhotia *et al.*, 2004; Muenzer, 2004; Khan *et al*., 2017).

As MPS são classificadas em sete grupos principais (I, II, III, IV, VI, VII, IX) de acordo com o tipo de deficiência enzimática envolvida no distúrbio (Quadro 1), resultando numa heterogeneidade nas características clínicas (Muenzer; Wraith; Clarke, 2009; Scarpa *et al.*, 2011; Sarmento *et al.*, 2015; Khan *et al*., 2017). Atualmente, as MPS são categorizadas em onze subtipos (MPS I, MPS II, MPS III-A, MPS III-B, MPS III-C, MPS III-D, MPS IV-A, MPS IV-B, MPS VI, MPS VII e MPS IX) de acordo com a enzima lisossômica específica afetada, levando a fenótipo, gravidade e padrões de progressão variáveis entre os tipos de MPS ou mesmo entre pacientes com o mesmo tipo de MPS devido à mutação causadora e ao nível de enzimas residuais (Lavery *et al.*, 2015; S. Khan *et al.*, 2017). Com exceção da MPS tipo II, que está associada ao cromossomo X, todas as outras MPS consistem em doenças autossômicas recessivas (Khan *et al.*, 2017).

Quadro 1. Classificação das Mucopolissacaridoses

MPS	Epônimo	GAG não degradado	Padrão de herança	Enzima deficiente
I	Hurler, Hurler-Scheie ou Scheie	Sulfato de heparan + Sulfato de dermatan	Autossómica recessiva	α-iduronidase
II	Hunter	Sulfato de heparan + Sulfato de dermatan	Ligada ao X	Iduronato-sulfatase
IIIA	Sanfilippo A	Sulfato de heparan	Autossómica recessiva	Heparan-N-sulfatase
IIIB	Sanfilippo B	Sulfato de heparan	Autossómica recessiva	α-N-acetilglucosaminidase
IIIC	Sanfilippo C	Sulfato de heparan	Autossómica recessiva	AcetilCoA α-glucosamina acetiltransferase
IIID	Sanfilippo D	Sulfato de heparan	Autossómica recessiva	N-acetilglucosamine 6-sulfatase

IVA	Morquio A	Sulfato de queratan	Autossómica recessiva	Galactosamina-6-sulfat o sulfatase
IVB	Morquio B	Sulfato de queratan	Autossómica recessiva	β-galactosidase
VI	Maroteaus-Lamy	Sulfato de dermatan	Autossómica recessiva	N-acetil-galactosamina-4-sulfatase
VII	Sly	Sulfato de heparan + Sulfato de dermatan	Autossómica recessiva	ß-glicuronidase
IX	Natowicz	Ácido hialurônico	Autossómica recessiva	Hialuronidase

Fonte: Adaptada de GIUGLIANI (2012).

A incidência de MPS varia de acordo com o tipo e a localização geográfica, com uma média global de cerca de 1 caso para cada 16.000 a 30.000 nascimentos (Çelik *et al.*, 2021). De acordo com os autores, no Brasil foram identificados, de abril de 1982 a dezembro de 2016, 1.472 indivíduos com MPS.

2.2 Aspectos clínicos das MPS

Os aspectos clínicos das MPS variam conforme o tipo, mas o curso crônico e progressivo dos sintomas e o comprometimento multissistêmico são comuns a todos os tipos de MPS. Algumas características como fácies típica, baixa estatura, deficiência visual e auditiva, limitação progressiva das articulações, apneia do sono, hepatoesplenomegalia, compressão da medula espinhal, comprometimento cognitivo, cardiopatia e problemas respiratórios, com aumento da frequência de infecções das vias aéreas superiores , levando à redução da expectativa de vida, são esperadas de serem vistas nos diferentes tipos e se manifestam em um amplo espectro de gravidade (Kobayashi, 2018; Deps *et al.*, 2020).

A manifestação clínica está relacionada ao defeito enzimático e ao acúmulo do GAG correspondente. Por exemplo, em alguns pacientes com MPS I e II e nas MPS III, o acúmulo de sulfato de heparan afeta o sistema nervoso central. Já o acúmulo de sulfato de queratan, um componente importante da córnea e das cartilagens, leva a opacidade de córnea e alterações esqueléticas importantes na MPS IV, enquanto as MPS nas quais se acumula o sulfato de dermatan (MPS I, II e VI), as alterações cardíacas geralmente são mais graves (Dangel, 1998).

Naqueles indivíduos com a forma mais grave da doença, os sinais e sintomas aparecem já na infância, enquanto nas formas atenuadas, aparecem mais tardiamente, fazendo com que muitos sejam diagnosticados somente na adolescência

ou idade adulta, ou permaneçam sem diagnóstico (Vijay; Wraith, 2005; Giugliani *et al.*, 2017).

2.3 Manifestações bucais das MPS

Sabe-se que várias características dentárias e craniofaciais são observadas clínica ou radiograficamente nos indivíduos com MPS. Estudo desenvolvido no Brasil demonstrou que esse grupo tem maior risco de desenvolver cáries dentárias e gengivite (Prado *et al.*, 2019). Eles também podem apresentar defeitos de esmalte, atraso na erupção dentária, hiperplasia gengival, macroglossia, protusão da língua, limitações de abertura bucal e traços de má oclusão (Ponciano *et al.*, 2015; Ribeiro *et al.*, 2015; Carneiro *et al.*, 2017; Sarmento *et al.*, 2018; Yoon *et al.*, 2019).

As anomalias dentárias parecem estar associadas ao acúmulo patológico de GAGs em células dos tecidos caraniofaciais correspondentes (McGovern *et al*., 2010; Antunes *et al.*, 2013; Kantaputra *et al.*, 2014). A deficiência de uma outra enzima removedora de GAGs, a N-acetil galactosamina-6-sulfatase, em modelo animal MPS tipo IV, mostrou haver danos nos ameloblastos na fase secretora, contribuindo para a formação de defeitos no esmalte (Nunes *et al.*, 2022).

Nas MPS as alterações esqueléticas visualizadas prevalecem nas cartilagens, devido à riqueza dessas em GAGs, resultando seu acúmulo nos condrócitos em hipertrofia dos mesmos (Brasileiro-Filho, 2006). Alterações radiográficas nos côndilos mandibulares já foram reportadas na MPS, podendo estas resultarem em desordens têmporo- mandibulares (Ballikaya *et al.*, 2018; Carneiro *et al.,* 2021; Nagpal *et al.*, 2022).

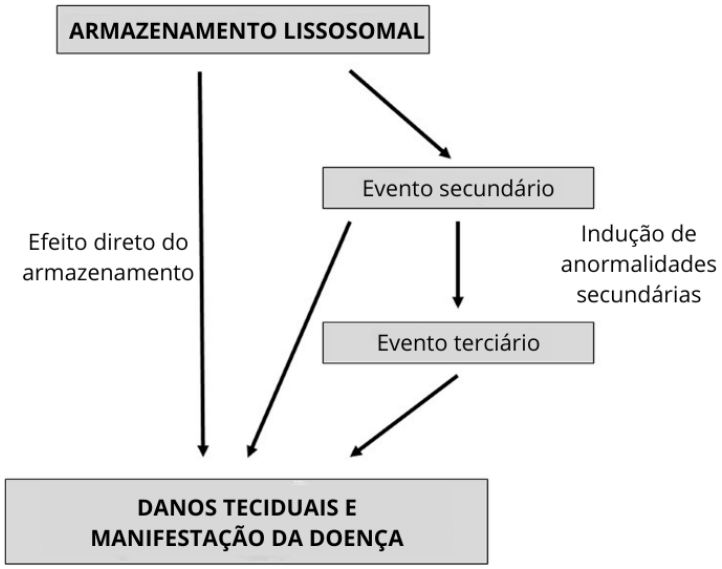
2.4 Patogênese das MPS

Desde sua descoberta por Christian de Duve (1955, p. 615), os lisossomos têm sido vistos como organelas exclusivamente especializadas em funções degradativas. Essa visão da biologia dos lisossomos, no entanto, mudou drasticamente nos últimos anos. Vários estudos forneceram evidências de que os lisossomos não são apenas organelas especializadas no catabolismo de macromoléculas complexas, mas estão ativamente envolvidos em muitos processos celulares críticos, como vias de sinalização, secreção, tráfego de vesículas e membranas plasmáticas, regulação do

metabolismo, crescimento, imunidade adaptativa e outros (Settembre *et al.*, 2013; Matte; Pasqualim, 2016; Scotto *et al.*, 2019; Lloyd-Evans; Waller-Evans, 2020).

Dadas as funções reconhecidas dos lisossomos na homeostase e no metabolismo celular, no entanto, é razoável especular que o armazenamento seja, na verdade, o "instigador" de uma série de eventos secundários desencadeados pelo acúmulo de substratos não degradados de GAGs e que contribuem significativamente para cascatas patogênicas complexas, como a ativação de vias celulares, contribuindo significativamente para a ocorrência de danos teciduais e manifestações clínicas (Figura 1) (Clarke, 2011).

Figura 1. Nova visão da fisiopatologia das doenças lissosomais

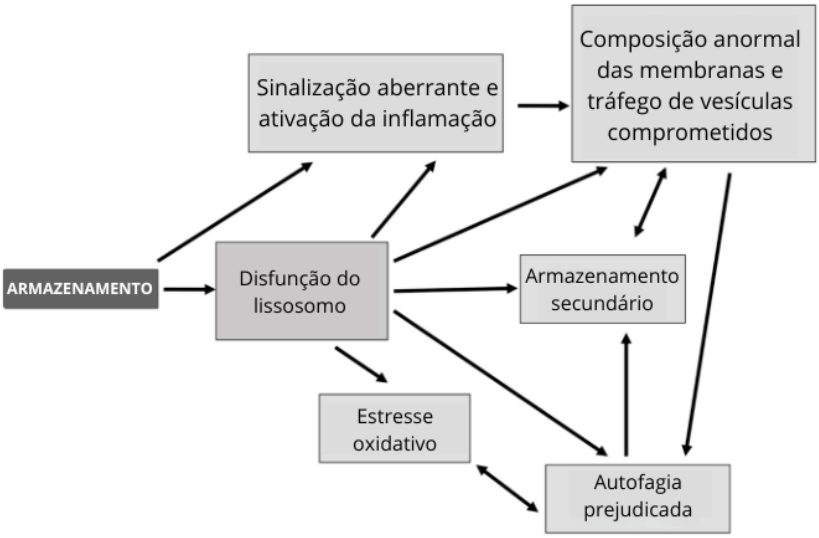


Fonte: Adaptada de Fecarotta; Gasperini; Parenti (2018).

De fato, uma ampla gama de eventos está emergindo como principais participantes na patogênese da MPS. Estes incluem: armazenamento de substratos secundários não relacionados à enzima defeituosa e composição anormal de membranas; fusão aberrante e tráfego intracelular de vesículas, membranas e proteínas de membrana; comprometimento da autofagia; alteração de vias de sinalização; estresse oxidativo; anormalidades da homeostase do cálcio; e vários outros (Ballabio; Gieselmann, 1793; Vietner; Platt; Futerman, 2010; Platt; Boland; Van Der Spoel, 2012). A disfunção de cada uma dessas vias impacta e influencia as outras com uma interação intrincada, contribuindo assim para a complexidade das manifestações clínicas, funcionais e fenotípicas da MPS e de outras doenças de

armazenamento lisossomal (Figura 2).

Figura 2. Repercussão do armazenamento de glicosaminoglicanos nas funções lissomais



Fonte: Adaptada de Fecarotta; Gasperini; Parenti (2018).

2.5 Tratamentos das MPS

A melhor compreensão da patogênese das doenças de depósito lisossomal, e em particular da MPS, tem implicações evidentes para o tratamento dessas doenças. A principal abordagem para o seu tratamento tem sido baseada na restauração do equilíbrio da chamada "equação de armazenamento", ou seja, o equilíbrio entre a quantidade de substrato que é entregue aos lisossomos para degradação e a quantidade de enzimas que estão envolvidas na sua quebra. Para este fim, diferentes abordagens terapêuticas foram concebidas, seja para reduzir o fluxo de substratos para os lisossomos (terapia de redução de substrato), ou para fornecer enzimas normais e funcionais de fontes externas (terapia de reposição enzimática (TRE), transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) e terapia gênica).

Devido à natureza progressiva da doença, o diagnóstico e a intervenção terapêutica precoce são de grande importância.

As duas ferramentas de tratamento consagradas para recompor, pelo menos, parcialmente a atividade da enzima deficiente são a TRE, o TCTH e o transplante de medula óssea (TMO), todos oferecendo benefícios substanciais, mas não curando a doença (Giugliani *et al*., 2010).

Na década de 80 foi proposto o tratamento das MPS com TCTH/TMO com o

intuito de corrigir a deficiência enzimática (Boelens, 2006). Esse tratamento baseia-se no fato de que a enzima produzida pelas células do doador é liberada no plasma do receptor e pode ser absorvida por suas células. A reposição de células doentes por células do doador com alta atividade enzimática geralmente tem como consequência uma redução dos GAGs urinários, diminuição da hepatoesplenomegalia e melhora de parâmetros respiratórios e cardíacos, principalmente nas MPS tipos I e VI e potencialmente na MPS VII (Giugliani, 2012).

Sua indicação depende do tipo de MPS, do quadro clínico, idade e comprometimento neurológico. Esta terapia não é considerada benéfica para os tipos III e IV e ainda não há evidência de benefício para MPS II. Atualmente, a principal indicação de realização desta terapia é para os pacientes com a forma grave de MPS I, uma vez que a terapia realizada antes dos dois anos de idade nesses pacientes parece mudar favoravelmente, e de forma significativa, o comprometimento cognitivo, já que após essa idade a doença compromete o SNC de forma irreversível (Boelens *et al.*, 2007).

Os principais desafios desse tratamento estão na dificuldade de se encontrar doadores que sejam compatíveis e também da elevada taxa de morbimortalidade associada ao procedimento, como, por exemplo, a complicação doença do enxerto contra o hospedeiro (Valayannopoulos; Wijburg, 2011).

A TRE, por sua vez, consiste na infusão periódica, semanalmente ou a cada duas semanas, da forma recombinante da enzima deficiente no organismo dos indivíduos com MPS, por via intravenosa com duração de três a quatro horas, dependendo da enzima e de seu regime de dosagem. Atualmente está disponível comercialmente para MPS tipos I, II, IVA, VI e VII (Concolino; Deodato; Parini, 2018).

Inicialmente o paciente pode apresentar efeitos colaterais como dor de cabeça, rubor, febre e/ou erupção cutânea. Essas reações normalmente acontecem devido a uma resposta imunológica à enzima, tendem a ocorrer com mais frequência com o aumento da dosagem, e em geral são resolvidas por meio de um tratamento prévio a base de antipiréticos e antihistamínicos. Os efeitos colaterais tendem a diminuir com o passar do tempo (Giugliani *et al.*, 2010; Valayannopoulos; Wijburg, 2011; Giugliani, 2012).

Há potencial para reações graves à infusão, episódios de anafilaxia já ocorreram com alguns indivíduos. A maioria das infusões é administrada em ambiente hospitalar devido a esse risco, mas infusões domiciliares são relatadas como viáveis

e seguras para alguns casos. A viabilidade da terapia domiciliar para qualquer paciente com MPS deve ser baseada em uma avaliação de risco-benefício pelo médico assistente, pelo paciente e pelo cuidador do paciente (Valayannopoulos; Wijburg, 2011).

A reposição é capaz de diminuir os GAGs urinários, reduzir a visceromegalia, melhorar a mobilidade articular e função respiratória, reduzir o depósito de GAGs em músculo cardíaco e melhorar a força, mas não é capaz de reduzir a opacidade de córnea, de melhorar de maneira significativa o comprometimento ósseo e de melhorar a valvulopatia (Giugliani, 2012). Então, a terapia pode efetivamente melhorar o curso clínico dos indivíduos com MPS.

No entanto, a TRE não tem a capacidade de ultrapassar a barreira hematoencefálica (Neufeld; Muenzer, 2001) e, portanto, não pode melhorar o comprometimento cognitivo presente nas formas graves das MPS I e II e em todos os subtipos da MPS III (Giugliani, 2012). Além disso, a TRE tem limitações e é um tratamento contínuo, o que aumenta seu custo (Giugliani *et al.*, 2015)

2.6 Glândulas salivares

As glândulas salivares produzem e secretam fluidos digestivos ou ricos em proteínas e são responsáveis por mais de 90% da secreção salivar. Os três pares de glândulas, parótidas, submandibulares e sublinguais, são responsáveis pela produção e secreção de saliva na cavidade oral, cujo efeito hidratante preserva a higiene oral e permite o paladar, a fala e a mastigação (Amano *et al.*, 2012).

A glândula parótida é composta principalmente de ácinos serosos secretores de saliva rica em α-amilase, a glândula sublingual secreta muco, uma solução viscosa rica em mucinas e a glândula submandibular é composta por uma população mista de ácinos com função mucosa e serosa (Amano *et al.*, 2012; Maruyama *et al.*, 2019).

A saliva é um fluido essencial para a manutenção e funcionalidade da cavidade oral. As enzimas digestivas presentes na saliva iniciam o processo de digestão e, ao mesmo tempo, a saliva atua como um lubrificante de nutrientes sólidos, auxiliando assim sua passagem pelo esôfago. Ao hidratar a língua e outros tecidos da cavidade oral, a saliva tem um papel essencial na fala e na sensibilidade ao paladar (Matsuo, 2000). Ela também equilibra o pH da boca, protegendo assim os tecidos orais moles e os dentes de uma exposição prolongada a um ambiente ácido (Porcheri; Mitsiadis,

2019).

2.6.1 Morfogênese das glândulas salivares

As glândulas salivares se originam de um placoide epitelial durante o desenvolvimento embrionário, entre a 4ª e a 12ª semanas embrionárias. O placoide inicial, cresce e se estende para o mesênquima subjacente, adquirindo um formato de broto. O broto epitelial em crescimento se estratifica progressivamente com camadas concêntricas, cada uma formada por um tipo de célula especializada. Durante a morfogênese da ramificação, o broto salivar inicial se divide em brotos adicionais e independentes que crescem e se clivam novamente, até a formação de uma arborização extensa típica da glândula salivar madura (Jimenéz-Rojo *et al.*, 2012).

Uma porção das células que formam a camada epitelial externa dos brotos diferencia-se em células mioepiteliais. Elas então adquirem características de músculo liso e se localizam em contato direto com a estrutura acinar para regular a liberação de secreção (Gervais *et al.*, 2016). As células epiteliais internas diferenciam-se, ainda mais, para adquirir uma identidade distal (pontas) ou proximal (pedúnculo), que, por sua vez, evolui para ácinos ou ductos, respectivamente (Chatzeli; Gaete; Tucker, 2017).

Ambas as células epiteliais e mesenquimais produzem a membrana basal e a matriz extracelular estromal. A composição da matriz extracelular varia de região para região durante a ramificação, e acredita-se que feixes de colágeno I, IV e fibronectina controlem diretamente o processo de maturação. Baixas concentrações de fibronectina e GAGs facilitam a área de crescimento do broto, enquanto o acúmulo de fibronectina, colágeno IV e GAGs limita a atividade epitelial do sistema nervoso periférico também participa do direcionamento do crescimento salivar e da estabilização da lâmina basal, determinando locais onde ocorrem ramificações e fendas (Carlson, 2014).

O sistema nervoso periférico participa do direcionamento da maturação da glândula salivar. A estrutura epitelial primordial é inervada por neurônios colinérgicos, cujo crescimento axonal segue o padrão ramificado da glândula em desenvolvimento (Pagella; Jimenéz-Rojo; Mitsiadis, 2014). A liberação local de acetilcolina induz a proliferação do progenitor epitelial que regula positivamente a ramificação epitelial (Patel; Rebustini; Hoffman, 2006; Walker *et al.*, 2008).

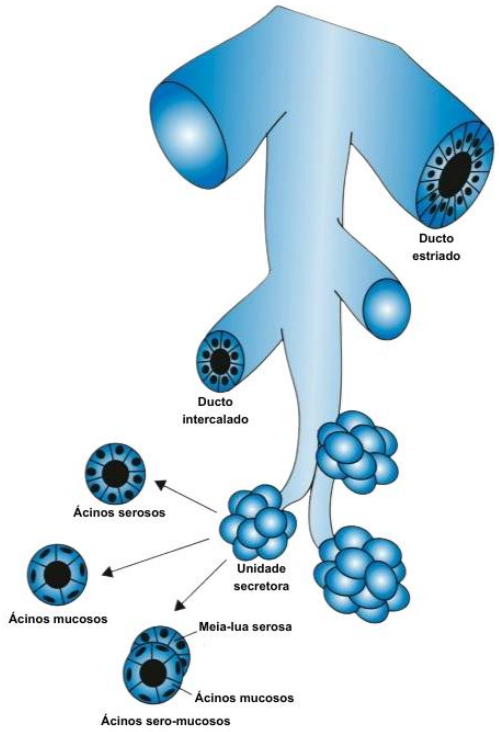
Com relação a vascularização, uma rede de capilares derivados de arteríolas terminais se desenvolve paralelamente aos sistemas de ácinos e tem um papel instrutivo no estabelecimento do padrão epitelial (Kwon *et al.*, 2017).

2.6.2 Características histológicas e anatômicas

As glândulas salivares têm uma estrutura anatômica semelhante, com um ducto secretor principal que se estende do corpo principal da glândula até a cavidade oral. O ducto secretor da glândula submandibular é o ducto de Wharton, que alcança a cavidade oral sob a língua na carúncula sublingual. O ducto de Bartholin é o principal ducto da glândula sublingual e se conecta com o ducto de Warthon em sua extremidade, antes da abertura na mucosa oral. As glândulas sublinguais também possuem ductos menores, chamados ductos de Rivinus, que liberam secreção sob a língua para o assoalho da boca. Finalmente, a glândula parótida possui um ducto independente, chamado ducto de Stensen, que se abre na porção superior da cavidade oral (Porcheri; Mitsiadis, 2019).

O ducto secretor ramifica-se em ductos estriados, compostos por células epiteliais colunares, cuja aparência se deve a dobras da membrana basal. Os ductos estriados estendem-se ainda mais em ductos intercalados progressivamente menores, caracterizados por uma parede de células epiteliais cuboidais achatadas. Finalmente, a estrutura termina em uma unidade secretora de células acinares agrupadas como peças terminais especializadas na produção e liberação da secreção primária (Figura 3) (Porcheri; Mitsiadis, 2019).

Figura 3. Características estruturais das glândulas salivares maiores



Fonte: Adaptada de Porcheri; Mitsiadis (2019).

2.7 Avaliação das glândulas salivares maiores por meio da ultrassonografia

A US é utilizada na odontologia desde 1980 e demonstra diversas vantagens como método de avaliação primário, pois não é invasiva, não envolve radiação ionizante, apresenta baixo custo, adquire imagens em tempo real e serve como orientação para biópsias aspirativas (Alyas *et al*., 2005).

É um exame de imagem bem estabelecido na literatura para avaliação das glândulas salivares maiores, e em muitos casos este método é considerado o exame de imagem preferencial utilizado como auxílio diagnóstico (Gritzmann, 1989; Bialek *et al.*, 2006; Bhatia; Dai, 2018). Com a melhoria dos equipamentos ultrassônicos, o uso de transdutores de alta frequência (5 MHz a 12 MHz), a US permite não apenas imagens no modo B, escalas de cinza, mas também apresenta ferramentas de color Doppler, que destacam o fluxo vascular da região, e até mesmo a elastografia (Bhatia; Dai, 2018). Dessa forma, tem se verificado seu aumento na capacidade de investigação e diagnóstico de alterações nesses tecidos (Bhatia; Dai, 2018).

Quando há suspeita da presença de tumores benignos, como o adenoma pleomórfico, e tumores malignos, como o carcinoma mucoepidermoide e o linfoma por

parte dos profissionais de saúde, são frequentemente encontrados em regiões de glândulas salivares pelo auxílio da US (Bradley; Durham; Lancer, 2000).

Doenças inflamatórias também podem ser visualizadas na US. As sialoadenites inespecíficas, que causam aumento das glândulas parótidas, conhecido como parotidites, são umas das principais condições de análise. Além disso, indivíduos submetidos à radioterapia podem ter sialoadenite induzida por radiação, e o exame de imagem é um recurso para o diagnóstico (Gritzmann, 1989).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Identificar alterações nas glândulas salivares maiores de indivíduos com MPS.

3.2 Objetivos específicos

3.2.1 Avaliar as glândulas salivares maiores de indivíduos com MPS por meio da ultrassonografia e descrever os achados.

3.2.2 Caracterizar clínica e demograficamente os indivíduos com MPS;

3.2.3 Avaliar o parênquima das glândulas salivares maiores em escala de cinza ou modo B;

3.2.4 Avaliar a vascularização das glândulas salivares maiores no color Doppler;

3.2.5 Registrar a presença de linfonodos intra e extraglandulares visualizados durante o exame;

3.2.6 Descrever os achados obtidos nas imagens ultrassonográficas das glândulas salivares maiores dos indivíduos com MPS, considerando a ecogenicidade do parênquima, o fluxo vascular e identificação de linfonodos intraglandular e extraglandulares adjacentes.

4 METODOLOGIA EXPANDIDA

4.1 Campo de pesquisa

Os participantes com MPS foram selecionados na disciplina atenção odontológica para crianças e adolescentes com deficiência da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais (FAO-UFMG), em Belo Horizonte, Minas Gerais. Os responsáveis pelos indivíduos também foram convidados a participarem do estudo.

4.2 Considerações éticas

Conforme a Resolução nº 466 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), de 12 de dezembro de 2012, por se tratar de um estudo envolvendo seres humanos, para realização da pesquisa foi necessário análise e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFMG (ANEXO A).

O estudo foi aprovado pelo CEP (CAAE: 01480212.4.0000.5149) e foi conduzido em conformidade com a Declaração de Helsinque. Todos os participantes, ou seus responsáveis legais, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A e B). As crianças de seis a oito anos e as crianças e adolescentes de oito a dezessete anos, que não apresentavam deficiência intelectual, assinaram o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE C e D, respectivamente).

Quando identificada qualquer demanda de atendimento odontológico no participante examinado, o responsável e/ou o paciente eram comunicados, orientados sobre a questão e informados que, caso se interessassem pelo atendimento odontológico na UFMG, ele estaria garantido na clínica da disciplina atenção odontológica para crianças e adolescentes com deficiência da FAO-UFMG.

4.3 Desenho de estudo

Trata-se de um estudo do tipo transversal, prospectivo, com 15 indivíduos com MPS em Belo Horizonte, Minas Gerais. Para a coleta de dados foi realizado o

preenchimento de um questionário (APÊNDICE E) e exame ultrassonográfico de todos os participantes. Os responsáveis pelos indivíduos previamente selecionados foram contatados pessoalmente, ou por telefone, e receberam uma explicação prévia sobre a pesquisa, sendo convidados a comparecerem a FAO-UFMG para a coleta de dados. O exame de imagem das glândulas salivares foi realizada por meio de ultrassonografias no setor de Radiologia através do projeto de extensão "Ultrassonografia em Odontologia" da FAO-UFMG.

4.4 População do estudo

Optou-se por uma amostra de conveniência composta por indivíduos com MPS atendidos pela clínica de Atenção odontológica para crianças e adolescentes com deficiência da FAO-UFMG, em Belo Horizonte, Minas Gerais (abril 2024: 19 pacientes com MPS cadastrados na clínica).

No intuito de localizar mais indivíduos com MPS, a pesquisadora também fez uso de uma amostragem do tipo *snowball*. Esse recurso refere-se a uma técnica de amostragem não probabilística onde os participantes selecionados para o estudo convidam participantes novos da sua rede de amigos e conhecidos, que devem se enquadrar nos critérios de elegibilidade do estudo. Essa técnica é usada com frequência para acessar populações com alterações de prevalência baixa e indivíduos de difícil acesso por parte do pesquisador (Crossman, 2017). Por isso, informações sobre a pesquisa foram repassadas aos membros da "Associação Mineira de Mucopolissacaridose" por meio de contato prévio com a vice-presidente da associação, cujo filho é paciente da clínica de pacientes com deficiência da FAO-UFMG. Aqueles pais/responsáveis que se interessavam na participação do filho na pesquisa entravam em contato com a pesquisadora para agendar o dia e horário da coleta de dados.

Sendo assim, a amostra de 15 indivíduos foi composta por 10 pacientes da clínica da FAO-UFMG e 5 membros da Associação. Todos os participantes foram avaliados, não havendo perdas na amostra.

Os indivíduos com MPS foram classificados de acordo com o tipo de enzima defeituosa envolvida na via de quebra dos GAGs: MPS I (Hurler; Hurler-Scheie); MPS II (Hunter); MPS III (Sanfillipo); MPS IV (Morquio); MPS VI (Maroteaux-Lamy); MPS VII (Sly); e MPS IX (Natowicz), por meio do relato dos pais/responsáveis e

confirmados pelo médico geneticista que os acompanha (Giugliani, 2012).

4.5. Critérios de elegibilidade

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão:

a) Indivíduos com MPS de todas as idades.

Os critérios de exclusão foram:

a) Indivíduos em avaliação para MPS, mas sem confirmação diagnóstica;
b) Indivíduos com MPS que não realizaram o exame ultrassonográfico por limitação física, por se recusarem a fazê-lo por questão comportamental;
c) Indivíduos com MPS cujos pais/responsáveis não autorizaram o exame.

4.6 Coleta de dados

4.6.1 Dados não clínicos - Questionário estruturado

O levantamento de dados com os pais/responsáveis foi realizado por meio de um questionário estruturado, desenvolvido a partir de um estudo amplo da literatura sobre o tema e baseado em pesquisas anteriores (Carneiro *et al.*, 2017; 2021). O questionário possui duas partes, sendo composto por 15 questões (APÊNDICE E). A primeira parte é constituída por informações gerais sobre o indivíduo e o responsável (dados de identificação, naturalidade, idade, sexo). A segunda parte é constituída por dados sobre a história médica do indivíduo (tipo e subtipo de MPS, histórico médico e tratamento médico ao qual o indivíduo estava sendo submetido). O instrumento foi aplicado aos pais/responsáveis sob a forma de entrevista.

4.6.2 Dados clínicos - Avaliação ultrassonográfica

Cada participante com MPS foi submetido a um exame ultrassonográfico das glândulas salivares maiores no setor de Radiologia da FAO-UFMG. Para o exame foi utilizado um aparelho de ultrassom (Logic P8™, GE Healthcare, Brasil), equipado com um transdutor linear de alta frequência (L8-13MHz).

Os exames foram realizados no plano transversal das glândulas salivares maiores, bilateralmente, em imagens em escala de cinza (modo B) e Doppler colorido

por um único ultrassonografista com 7 anos de experiência na área. O avaliador estava cego durante o exame, pois não recebeu informações quanto ao tipo de MPS e a variação fenotípica pertencente a cada indivíduo. E foi previamente treinado durante o estudo piloto, composto por 5 indivíduos com MPS.

Foi priorizado a obtenção de imagens das glândulas parótidas e submandibulares devido à inviabilidade técnica para avaliação das glândulas sublinguais. Os desafios encontrados foram: (1) rigidez e limitação de amplitude de movimento, possivelmente devido ao acúmulo de GAGs nas articulações, o que ocorreu na maioria dos participantes da amostra; (2) uso de ventilação não invasiva por parte de um participante; (3) um participante era traquestomizado; (4) quatro participantes fizeram o exame na cadeira de rodas devido às limitações de mobilidade; e (5) cinco participantes apresentavam deficiência intelectual, o que dificultou a compreensão quanto às orientações do exame.

As imagens capturadas pelo exame ultrassonográfico foram armazenadas em arquivo exclusivo, em computador específico, e analisadas descritivamente. A interpretação das imagens foi realizada levando-se em consideração a condição do parênquima (homogêneo ou heterogêneo), a vascularização glandular (normal ou hipervascularização), além de a identificação de linfonodos na região intraglandular ou extraglandular adjacente.

4.7 Estudo piloto

Devido ao número limitado de indivíduos com MPS, esta etapa da pesquisa foi conduzida com cinco pares de responsáveis/indivíduos com MPS em abril de 2024. O objetivo do estudo piloto foi avaliar a logística, a metodologia e os instrumentos utilizados para a coleta de dados. Não houve necessidade de ajustes nos procedimentos metodológicos e instrumentos. Portanto, os participantes do estudo piloto foram incluídos na amostra do estudo principal.

4.8 Estudo principal

O estudo principal foi realizado de abril a dezembro de 2024 com o preenchimento do questionário estruturado e exame ultrassonográfico dos participantes.

4.9 Processamento dos dados

Os dados referentes ao questionário e avaliação ultrassonográfica, obtidos durante a coleta, foram armazenados e analisador por meio softwares *Microsoft Office Excel 2019* (*software Microsoft®*, Redmond, WA, Estados Unidos) e *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS Inc, versão 21.0, Chicago, IL, EUA). Foi realizada a análise descritiva dos dados.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Os resultados e discussão da pesquisa serão apresentados no formato do artigo "*Ultrasound features of major salivary glands in patients with mucopolysaccharidoses"*, submetido ao periódico **Molecular Genetics and Metabolism** (fator de impacto 3.5, Online ISSN: 1096-7206, estrato QUALIS Odontologia A2)

Abstract

Background: Mucopolysaccharidoses (MPS) comprise a heterogeneous group of lysosomal storage disorders characterized by the intracellular and extracellular accumulation of glycosaminoglycans (GAG). As a result of GAG accumulation, abnormalities could be observed in orofacial structures including soft tissues, cartilages, teeth, and bone. Although several systemic and craniofacial manifestations have been described, the involvement of the major salivary glands remains unknown. This study evaluated and characterized the major salivary glands in patients with MPS using ultrasonographic imaging. **Methods**: A cross-sectional, prospective study was conducted to evaluate the major salivary glands in 15 Brazilian patients with MPS. Bilateral ultrasound evaluation included glandular parenchymal appearance and vascularization. Adjacent structures, such as lymph nodes and muscles surrounding the salivary glands, were also examined. Ultrasonographic findings were described in conjunction with the clinical and demographic data of the participants. **Results**: Among the 15 included patients with MPS I, II, IV and VI, eleven (73.3%) were male and four (26.7%) were female, with a mean age of 16.5 years (range: 6-37y, ±10.5). Parenchymal abnormalities were observed in 80.0% of patients, with salivary glands showing heterogeneous echotexture, either unilateral or bilateral. Single or multiple oval hypoechoic foci, besides the presence of hyperechoic foci, suggestive of high-density deposits could be seen. Six patients showed hypervascularization. Marked visible enlarged lymph nodes inside or adjacent glands, besides muscular anatomic variation were also seen. **Conclusion**: Salivary gland ultrasound in patients with MPS revealed prominent parenchymal changes, with areas suggestive of high-density deposits, and increased vascularization in several cases. Further studies employing different approaches may contribute to a better understanding of the observed findings, as well as their related implications.

Keywords: Salivary glands, mucopolysaccharidoses, diagnostic imaging, ultrasonography.

1 Introduction

Mucopolysaccharidosis (MPS) is a rare, progressive, and heterogenous group of metabolism genetic disorders characterized by lysosomal enzyme deficiencies and, consequently, intracellular accumulation of glycosaminoglycans (GAG) [1,2]. GAG are long-chain, complex carbohydrates that are covalently attached to proteins to form proteoglycans and include sulphated (chondroitin-4-sulfate, chondroitin-6-sulfate, heparan sulfate, dermatan sulfate, keratan sulfate) and non-sulphated (hyaluronic acid) forms. These proteoglycans are the major constituents of the extracellular matrix, intracellular vesicles and cell surface [3]. As a result of GAG accumulation, MPS may compromise tissues and organs functions, leading to several local and systemic manifestations, and increased morbidity [2,3]. To date, seven subtypes of MPS (I, II, III, IV, VI, VII, IX) have been described based on clinical features and laboratory test results [2].

Individuals with MPS have head and neck involvement in approximately 90% of cases [4-6]. Alterations in hard tissues of palate, jaws [4], and condyles [7-9], besides soft tissues abnormalities, such as macroglossia, gingiva hyperplasia, malformations of teeth development and enamel defects have been described in orofacial tissues individuals with MPS [6]. Notably, it is assumed that pathological storage of GAG and secondary cellular responses to accumulated GAG result in the abnormalities seen in these orofacial structures as soft tissues, cartilages, teeth and bone [4].

Besides composing various tissues and organs, GAG participate in the embryonic morphogenesis of orofacial structures of teeth, jaws, and condyles [3,10]. Within the head and neck region, salivary glands are epithelial organs in which regulation of branching morphogenesis by extracellular matrix also depends on the participation of sulphated GAG [10,11]. During salivary glands development, steps of GAG accumulation and degradation on the lobules of salivary glands seem to orchestrate tissue formation [10,12]. Disrupting GAG

biosynthesis with β-xyloside, severely inhibited branching morphogenesis of embryonic mouse salivary glands [13], reinforcing the participation of GAG during salivary glands development. Despite evidence of GAG in the composition and development of salivary glands, it is unknown if MPS disorders share accumulation of GAG in salivary glands. It was demonstrated that patients with MPS presented some degree of morphological alteration in eccrine gland, a type of exocrine gland of the skin, that was severely affected by intracellular GAG deposition [14]. Also, in another lysosomal storage disorder, called mucolipidosis, extensive vacuolization of the acinar cells of the salivary glands was seen [15]. Based on these data it is reasonable to interrogate about salivary glands involvement in MPS disorders.

In clinical practice, salivary glands can be safely and conservatively assessed for exploratory and diagnosis purposes through ultrasonographic imaging [16]. In other body structures, the potential for GAG deposition to alter tissue echogenicity and interfere with ultrasound imaging has led to the routine use of ultrasonography for evaluating the median nerve at the wrist [17,18], carotid artery [19], finger, knee and hip joints [20,21] as a clinical diagnostic tool [20]. Thus, structural and inflammatory changes in musculoskeletal tissues in MPS have been assessed through ultrasound.

Considering the evidence of GAG biosynthesis in salivary glands development, published reports on the ultrasonographic assessment of organs and tissues in MPS through disease activity [19-22], and the lack of information concerning the involvement of salivary glands in individuals with MPS, this study aimed to assess and characterize the ultrasonographic findings of the major salivary glands in patients with distinct subtypes of MPS. We hypothesize that patients with MPS may show detectable structural alterations in their salivary glands, as assessed by ultrasonographic imaging.

2 Materials and Methods

2.1 Ethical approval

This study was approved by the Research Ethics Committee of the Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE: 01480212.4.0000.5149) and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All participants, or their legal guardians, voluntarily provided written informed consent to their inclusion in the study. The manuscript followed the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) guideline [23].

2.2 Study design and participants

This cross-sectional, prospective study was carried out between April 2024 and December 2024. The participants were 15 individuals with MPS who received care at the School of Dentistry of Universidade Federal de Minas Gerais in Belo Horizonte, southeastern Brazil. Efforts with the snowball sampling recruitment technique were employed to expand the number of participants [24]. The following inclusion criteria were applied: (1) individuals across all age groups and MPS subtypes, with no restrictions on treatment status. The exclusion criteria were: (1) individuals being evaluated for MPS but lacking diagnostic confirmation; and (2) inability to perform the ultrasound examination.

The following data was collected using a structured questionnaire and recorded for each patient: age, sex, type of MPS, phenotype severity, and medical treatment. All data were anonymized before analysis.

2.3 Ultrasonographic assessment

Each enrolled participant underwent an ultrasound examination of the major salivary glands using an ultrasound device (Logic P8™, GE Healthcare, Brazil), equipped with a high-frequency linear transducer (8-13MHz). The examinations were performed in the transverse plane on the major salivary glands, bilaterally, in grayscale (B-mode) images and color Doppler

by an experienced ultrasonographer. Due to phenotypic alterations in MPS patients, evaluation of the sublingual glands was limited, thus most analysis focused on the parotid and submandibular glands.

The parenchyma of parotid and submandibular glands was examined in gray scale considering the echotexture of the tissues. Color Doppler was applied to verify the vascularization highlighted during the examination of the glands. The images captured by the ultrasound examination were stored in an exclusive file, on a specific computer, and analyzed descriptively. The interpretation of the images was performed considering the condition of the parenchyma (homogeneous or heterogeneous), the glandular vascularization (normal or hypervascularization). The adjacent structures as lymph nodes and muscles surrounding salivary glands were also examined considering anatomic characteristics. Sublingual glands alterations were also registered when evaluation was technically feasible.

2.4 Statistical analysis

Data were tabulated in Microsoft Office Excel 2019 (Microsoft® software, Redmond, WA, United States) and statistical descriptively analyses, including mean (standard deviation), median for continuous variables, and frequency (percent) for categorical variables, were conducted using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc, version 21.0, Chicago, IL, EUA).

3 Results

3.1 Demographic data and clinical features

Table 1 summarizes the clinicodemographic data, the phenotypic variation and details of treatment performed in patients with MPS included in the sample. The cohort of 15 patients included 5 cases of MPS I, 5 cases of MPS II, 1 case of MPS IV, and 4 cases of MPS VI. Eleven (73.3%) male and four (26.7%) female, with a male-to-female ratio of 2.8:1. The mean age was

16.5 years (range: 6-37y, ±10.5). Fourteen (93.3%) patients are currently under enzyme replacement therapy, either weekly (n=12) or biweekly (n=2), with a mean treatment duration of 9.28 years (±6.6). Only one (6.7%) participant underwent hematopoietic stem cell transplantation 15 years ago.

3.2 Ultrasound characteristics of the major salivary glands

Table 2 details the ultrasound features considering the parenchymal echogenicity (presence of heterogeneity), vascularization (presence of hypervascularization) of parotid and submandibular glands in the fifteen individuals included in this study.

Parenchymal abnormalities were observed in 80.0% (12/15), with salivary glands showing heterogeneous echotexture - either unilateral or bilateral - marked by interspersed hypoechoic and hyperechoic areas. Bilateral involvement was seen in at least one salivary gland subgroup (parotid or submandibular glands) in 91.7% (11/12) of these cases. The parotid appeared inhomogeneously in 66.6% (10/15), while submandibular glands were affected in 80.0 % (12/15) of patients with MPS. Among patients with heterogenous parotid echotexture, 60.0% (6/10) had bilateral findings. Of the 12 patients with heterogeneous submandibular glands, 83.3% (10/12) had bilateral alterations. Only three patients (20.0 %) exhibited homogeneous parenchyma **(Table 2)**.

Single or multiple oval hypoechoic foci of variable sizes could be seen in parotid or submandibular glands as illustrated in **Figure 1A, B**. Moreover, hyperechoic foci suggestive of high-density deposits were observed in the submandibular and parotid glands, as well as in the sublingual gland when it was accessible for examination (**Figure 1C, D)**. A repeated pattern of heterogeneity of parenchyma was seen in patients with MPS regardless of the MPS subtype, severity of phenotype or treatment.

To evaluate salivary gland parenchymal changes, considering the age of patients with MPS they were stratified by age into three groups: children (< 12-year), teenagers (12-17 year)

and adults (≥ 18) **(Table 3)**. In the pediatric group (n = 7), parenchymal heterogeneity was observed in all cases, involving the parotid and/or submandibular glands. Four children demonstrated bilateral involvement of both glands. Among adolescents (n=3), two did not show heterogeneous parenchyma. In adult group (n=5), four patients with MPS had altered parenchyma in the parotid and/or submandibular glands, with bilateral submandibular inhomogeneous. Only one case presented heterogeneity of both sides of parotid.

Only six patients with MPS showed hypervascularization on Color Doppler evaluation: three MPS type VI (cases #12, 13 and 14), two MPS type II (case #6 and 8) and one MPS type IV (case #11) (**Table 2**) (**Figure 2**). None of the MPS type I patients demonstrated increased blood flow on color Doppler (**Table 2**). According to the affected salivary glands, hypervascularization was found in the parotid glands in four patients, with three of these showing bilateral involvement. The submandibular glands were affected in all six patients, with five showing bilateral hypervascularization (**Table 2**). Large regional blood vessels were also noted in the glandular structures in addition to increased vascularization (**Figure 2**). A total of four children and two adults showed increased vascularization when stratified by age (**Table 3**).

Ultrasound imaging also revealed visible lymph nodes inside or adjacent to parotid and/or submandibular glands (**Figure 3A, 3B**). The lymph nodes exhibited enlarged volume, with well-defined margins, clear delineation, preserved hilar vascularization, no evidence of abnormal vascular patterns, no internal calcifications, and no granulomatous features.

Anatomical changes were observed in muscle structures adjacent to the salivary glands (**Figure 3C, 3D**). In patients for whom sublingual gland imaging was technically feasible, a marked increase in the volume of the geniohyoid and genioglossus muscles was observed. The anterior bellies of the digastric muscle were also affected, appearing either deformed or present in atypical numbers. A focal disruption in the continuity of the mylohyoid muscle was identified

on imaging.

4 Discussion

This study demonstrates ultrasound characteristics of major salivary glands in patients with MPS, providing novel insights into this rare genetic disorder. The findings revealed that 80% of the cohort presented salivary glands parenchymal abnormalities, independently of age, MPS type and disease severity.

The major salivary glands are primarily superficial structures, making them well-suited for evaluation by ultrasound [25]. The normal salivary glands have homogeneous bright echotexture with several fine echogenic lines [26,27]. The salivary glands of most patients with MPS revealed heterogeneous appearance, with single or multiple oval, hypoechoic areas, varying from small to large sizes, to presence of hyperechoic foci. These hypoechoic areas could remember the appearance of hypoechoic focal change of parenchyma of the salivary gland in some conditions of inflammation in salivary gland [28,29]. In addition to hypoechoic findings, large and irregular hyperechoic areas were detected within the parenchyma of the parotid, submandibular, and sublingual glands. While hyperechoic areas in salivary glands might correspond to small calcifications linked to inflammatory processes [28], these findings in this study lacked posterior acoustic shadowing, as typically seen with calcifications. This implies they may represent high-density deposits, although their exact nature could not be established.

Color Doppler imaging assesses the vascularity of the gland and focal lesions comparing the vessel density with a normal reference gland or the vessel density of a tumor with the normal parenchyma [27,28]. The normal salivary glands are usually not hypervascular on color Doppler imaging [27]. Six MPS cases displayed increased blood flow in addition to vascular enlargement in the parotid and submandibular glands. These observed findings may support the

presence of internal hypervascularity and a degree of inflammation in the salivary glands.

Bilateral ecostructural changes indicating parenchymal heterogeneity were detectable in eleven individuals in this cohort. In Sjogren's disease, parenchymal inhomogeneity detectable bilaterally may impact saliva production [30]. Although hypersalivation (sialorrhea) has commonly been reported in patients with MPS [31], contrasting evidence points to reduced salivary flow and a higher prevalence of oral changes linked to hyposalivation in patients with MPS [6,32]. Hyposalivation is a multifactorial condition that can result from several causes, including the use of certain medications [33], structural changes in the glandular parenchyma [34], and chronic inflammatory processes affecting the salivary glands [35]. Despite the use of medications such corticosteroids to reduce swelling and facilitate the drainage of secretions; antibiotics and bronchodilators to manage recurrent airway infections; as well as the frequent use of antihypertensives, antidepressants, and certain analgesics and anti-inflammatory drugs, which may impact the salivary flow [32,36,37], ultrasound findings of salivary glands in this cohort of MPS patients support the need for further assessment on their salivary flow. The patients of the present cohort are under clinical investigation of oral dryness, which includes salivary flow rate measurements constant preventive dental treatment due to high caries activity reported in MPS [38]. It is important to emphasize that most of the study participants are already periodically monitored by the dental clinic of the School of Dentistry of Universidade Federal de Minas Gerais. Participants with MPS located by snowball sampling, after participating in the study, were included in the preventive maintenance program of the clinic, which is one of the reference centers for dental care of patients with rare diseases in Brazil. The parenchymal abnormalities detected support existing literature describing decreased salivary flow rates in patients with MPS [6,32] and reinforces to a clinical examination of salivary glands regarding appearance, palpation, volume, and salivary function in MPS.

Considering the underlying physiopathology of MPS disorders, these conditions may

trigger a complex cascade of molecular events that result in widespread tissue inflammation [21]. The intracellular and extracellular accumulation of these non-metabolized substances causes dysfunction in multiple organs and systems, including liver, spleen, heart, lungs, bones, joints, eyes, ears and teeth [2]. An enlarged liver reflects an accumulation of GAG in the hepatic tissue, while hepatomegaly appears to be a common feature of some children with MPS [39]. Mucopolysaccharides staining of liver tissue demonstrates GAG accumulation surrounding portal and central vein in MPS I mice [40]. In mice model of MPS VI, histological analysis revealed structural impairment of corneal stroma and epithelium as well as a thickening of the heart valves [41]. Ocular ultrasound identified mucopolysaccharide deposits in the cornea, angle, and iris of a patient diagnosed with MPS VI [42]. Ultrasonographic exam demonstrated thickening of the carotid arterial wall in a cohort of MPS patients [19]. Ultrasound assessments also revealed abnormal material deposits in the joints of wrist and knee [20]. The presence of hyperechoic-foci, suggestive of high-density deposits in the salivary glands and mylohyoid muscle area, reinforces the rationale for investigating of GAG deposition in these tissues. Thus, the abnormalities in salivary glands in the present cohort of MPS patients deserve further exploration. As tissue examination of animal models of MPS I, II and VI confirmed GAG accumulation in several organs affected in MPS [40,43], and to our knowledge, there are no publications that examined the salivary glands through animal models of MPS, the present results reinforce it would be interesting to explore this topic for better understand of extension of MPS in oral tissues. Moreover, it is difficult to determine whether the observed salivary gland alterations are congenital or acquired through progressive tissue involvement, as seen in neurological manifestations of MPS [44]. In embryonic mouse salivary glands, disrupting GAG biosynthesis with β-xyloside severely inhibited branching morphogenesis of embryonic mouse salivary glands [13], but this topic remains largely underexplored in the context of MPS.

A comprehensive ultrasound evaluation involves all paired major salivary glands along

with the regional lymph nodes [26]. Due to timing differences in glandular encapsulation embryologically, parotid lymph nodes are both intraglandular and extraglandular, but no lymph nodes are normally found in the submandibular or sublingual glands [25,45]. In the present study, a marked presence of lymph nodes was seen in patients with MPS during the ultrasound examination. Despite the enlarged volume, the lymph nodes demonstrated normal features, including well-defined margins, clear delineation, preserved hilar vascularization, no evidence of abnormal vascular patterns, no internal calcifications, and no granulomatous changes. The prominent appearance and straightforward detection of lymph nodes may be likely associated with an underlying infectious process. This could be associated with common clinical features in patients with MPS, such as macroglossia and recurrent respiratory infections, which may lead to lymphadenopathy [46]. Alternatively, this finding may be incidental and unrelated to MPS.

Beyond the assessment of adjacent lymph nodes, a high-quality ultrasound examination of the salivary glands requires a thorough understanding of the surrounding muscular anatomy that delineates and supports these glands [29]. The sublingual glands are situated in the anterior portion of the sublingual space, positioned lateral to the genioglossus and geniohyoid muscles, and anteromedial to the mylohyoid muscle [48]. The mylohyoid muscle serves as an anatomical landmark that divides the inferior oral cavity into two spaces: the sublingual space, located superior to the muscle, and the submandibular space, positioned inferior to it and superior to the hyoid bone [48]. The submandibular gland is anatomically positioned inferior to the mandible, nestled between the anterior and posterior bellies of the digastric muscle, and in close apposition to the inferior surface of the mylohyoid muscle [45]. In the cases which sublingual gland assessment was feasible, a marked increase in the volume of the geniohyoid and genioglossus muscles was observed. These findings are consistent with the clinical presentation of macroglossia of MPS patients [8,49]. Further changes were observed in the anterior bellies

of the digastric muscle, revealing morphological abnormalities and the presence of supernumerary bundles. Additionally, the continuity of the mylohyoid muscle was also identified, suggesting that these muscular anatomical variations represent a developmental alteration.

Current therapeutic protocols for the MPS are weekly infusions of recombinant enzyme and hematopoietic stem cell transplantation. Enzyme replacement therapy (ERT) is the most common applied [2]. Although the therapy could improve life expectancy, the benefits to skeletal and neurological phenotypes are reported as limited [40]. In our sample, the three individuals showing absence of heterogeneity and hypervascularization in parenchyma were treated for more than 10 years. On the other hand, the individuals treated for less than 10 years showed parenchymal alterations. Also, when analyzing the phenotype of the three cases showing a homogenous parenchyma, none is classified as severe, while in the patients treated for less than 10 years most are severe. Although these preliminary results could suggest some influence of the treatment time and severity in the presence of parenchymal abnormalities, other patients treated for more than 10 years showed parenchymal heterogeneity. Moreover, the fact that only two individuals in the cohort who have been treated for more than 10 years exhibit a severe phenotype limits the ability to draw definitive conclusions regarding the association between parenchymal findings, treatment duration, and disease severity.

This study has shortcomings. The data are purely descriptive and should be interpreted with caution to avoid potential bias. Due to the rarity of the disease, the number of patients with MPS included in this study was relatively small and the ages at which ultrasound assessments were performed are heterogeneous. Performing the ultrasound examinations posed significant challenges, as many individuals presented physical limitations such as short necks, mouth breathing, tracheostomies, and cognitive impairments associated with certain MPS subtypes. These factors contributed to frequent motion artifacts and, in some cases, made it impossible to

obtain adequate measurements of the salivary glands. Finally, the relationship between the glandular changes observed and the underlying disease mechanisms in MPS remains to be further explored.

5 Conclusion

To our knowledge, this is the first study to evaluate the major salivary glands of individuals with MPS using ultrasonography. Most participants exhibited heterogeneous parenchyma, with hypoechoic or hyperechoic areas, suggestive of high-density deposits, marked presence of lymph nodes, besides muscular anatomic variations considering the regions of salivary gland analyzed. This study reports salivary gland alterations in patients with MPS. Further research may contribute to a better understanding of the context in which these changes develop and their associated clinical implications.

Acknowledgements: We would like to thank the patients with MPS and parents/caregivers who participated and collaborated with this study.

Fundings: This study was supported by Universidade Federal de Minas Gerais (Fundo Fundep, PRPG and PROEX) and fellowship from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES, Finance Code 001).

Conflict of Interest: All the authors declare no conflict of interest related to this work.

Ethics declaration: This study was approved by the Research Ethics Committee of the Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE: 01480212.4.0000.5149) and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All participants, or their legal guardians,

voluntarily provided written informed consent to their inclusion in the study.

References

1. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. Mol Genet Metab. 2017;121(3):227-240. doi:10.1016/j.ymgme.2017.05.016
2. Zhou J, Lin J, Leung WT, Wang L. A basic understanding of mucopolysaccharidosis: Incidence, clinical features, diagnosis, and management. Intractable Rare Dis Res. 2020;9(1):1-9. doi:10.5582/irdr.2020.01011
3. Galbraith DB, Cutler LS, Kollar EJ. The correlation of temporal regulation of glycosaminoglycan synthesis with morphogenetic events in mouse tooth development. Arch Oral Biol. 1992;37(8):623-8. doi: 10.1016/0003-9969(92)90124-q
4. Bode CJ, Dogterom EJ, Rozeboom AVJ, Langendonk JJ, Wolvius EB, van der Ploeg AT, Oussoren E, Wagenmakers MAEM. Orofacial abnormalities in mucopolysaccharidosis and mucolipidosis type II and III: A systematic review. JIMD Rep. 2022;63(6):621-629. doi: 10.1002/jmd2.12331
5. Mesolella M, Cimmino M, Cantone E, et al. Management of otolaryngological manifestations in mucopolysaccharidoses: our experience. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2013;33(4):267-272.
6. Nunes PLS, Fonseca FA, Paranhos LR, et al. Analysis of salivary parameters of mucopolysaccharidosis individuals. Braz Oral Res. 2022;36:e011. doi: 10.1590/1807-3107bor-2022.vol36.0011
7. Ballikay E, Eymirli PS, Yildiz Y, et al. Oral health status in patients with mucopolysaccharidoses. Turk J Pediatr. 2018;60(4):400-406, 2018. doi: 10.24953/turkjped.2018.04.007

8. Carneiro NCR, Deps TD, França EC, Valadares ER, Pordeus IA, Borges-Oliveira AC. Oral health of children and adolescents with mucopolysaccharidosis and mother's sense of coherence. Spec Care Dentist. 2017;37(5):223-229. doi:10.1111/scd.12238
9. Nagpal R, Georgi G, Knauth S, et al. Early enzyme replacement therapy prevents dental and craniofacial abnormalities in a mouse model of mucopolysaccharidosis type VI. Front Physiol. 2022;13:998039. doi: 10.3389/fphys.2022.998039
10. Patel VN, Rebustini IT, Hoffman MP. Salivary gland branching morphogenesis. Differentiation. 2006;74(7):349-364. doi:10.1111/j.1432-0436.2006.00088.x
11. Patel VN, Pineda DL, Hoffman MP. The function of heparan sulfate during branching morphogenesis. Matrix Biol. 2017;57-58:311-323. doi: 10.1016/j.matbio.2016.09.004
12. Wu D, Witt RL, Harrington DA, Farach-Carson MC. Dynamic Assembly of Human Salivary Stem/Progenitor Microstructures Requires Coordinated α1β1 Integrin-Mediated Motility. Front Cell Dev Biol. 2019;7:224. Published 2019 Oct 16. doi:10.3389/fcell.2019.00224
13. Thompson HA, Spooner BS. Proteoglycan and glycosaminoglycan synthesis in embryonic mouse salivary glands: effects of beta-D-xyloside, an inhibitor of branching morphogenesis. J Cell Biol. 1983;96(5):1443-1450. doi:10.1083/jcb.96.5.1443
14. Alroy J, Jones MZ, Rutledge JC, et al. The ultrastructure of skin from a patient with mucopolysaccharidosis IIID. Acta Neuropathol. 1997;93(2):210-213. doi:10.1007/s004010050605
15. Boonen M, van Meel E, Oorschot V, Klumperman J, Kornfeld S. Vacuolization of mucolipidosis type II mouse exocrine gland cells represents accumulation of autolysosomes. Mol Biol Cell. 2011;22(8):1135-1147. doi:10.1091/mbc.E10-07-0584
16. Resende EA, Gomes NR, Abreu LG, Castro MAA, Aguiar MCF. The applicability of ultrasound in the diagnosis of inflammatory and obstructive diseases of the major

salivary glands: a scoping review. Dentomaxillofac Radiol. 2022;51(4):20210361. doi:10.1259/dmfr.20210361

17. Alkhachroum AM, Preston DC. Ultrasound findings of carpal tunnel syndrome in a Hunter syndrome patient. Muscle Nerve. 2016;53(1):147-50. doi: 10.1002/mus.24946
18. Bäumer T, Bühring N, Schelle T, Münchau A, Muschol N. Nerve ultrasound in clinical management of carpal tunnel syndrome in mucopolysaccharidosis. Dev Med Child Neurol. 2016;58(11):1172-1179. doi:10.1111/dmcn.13127
19. Wang RY, Covault KK, Halcrow EM, Gardner AJ, Cao X, Newcomb RL, et al. Carotid intima-media thickness is increased in patients with mucopolysaccharidoses. Mol Genet Metab. 2011;104(4):592-6. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.09.004
20. Roth J, Inbar-Feigenberg M, Raiman J, et al. Ultrasound findings of finger, wrist and knee joints in Mucopolysaccharidosis Type I. Mol Genet Metab. 2021;133(3):289-296. doi:10.1016/j.ymgme.2021.05.009
21. Żuber Z, Jurecka A, Różdżyńska-Świątkowska A, et al. Ultrasonographic Features of Hip Joints in Mucopolysaccharidoses Type I and II. PLoS One. 2015;10(4):e0123792. doi:10.1371/journal.pone.0123792
22. Lee CL, Chang SW, Fang HH, et al. Systematic Analysis of Multiple Imaging Modalities in Infants Diagnosed with Mucopolysaccharidosis by Newborn Screening. Diagnostics (Basel). 2025;15(8):980. Published 2025 Apr 12. doi:10.3390/diagnostics15080980
23. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. J Clin Epidemiol. 2008;61(4):344-349. doi:10.1016/j.jclinepi.2007.11.008

24. Crossman A. What is a Snowball Sample in Sociology? [homepage on the Internet]. New York: ThoughtCo.; 2020 [cited 2022 Nov 2]. Available from: https://www.thoughtco.com/snowball-sampling-3026730
25. Jeffery DT, Jeffery CC, Kelly HR. Chew on This: Emergency Imaging of the Oral Cavity and Salivary Glands-What the Clinician Really Needs to Know. Semin Ultrasound CT MR. 2019;40(2):104-115. doi:10.1053/j.sult.2018.11.008
26. Bhatia KSS, Dai YL. Routine and Advanced Ultrasound of Major Salivary Glands. Neuroimaging Clin N Am. 2018;28(2):273-293. doi:10.1016/j.nic.2018.01.007
27. Friedman E, Patiño MO, Udayasankar UK. Imaging of Pediatric Salivary Glands. Neuroimaging Clin N Am. 2018;28(2):209-226. doi:10.1016/j.nic.2018.01.005
28. Katz P, Hartl DM, Guerre A. Clinical ultrasound of the salivary glands. Otolaryngol Clin North Am. 2009;42(6):. doi:10.1016/j.otc.2009.08.009
29. Bialek EJ, Jakubowski W. Mistakes in ultrasound examination of salivary glands. J Ultrason. 2016;16(65):191-203. doi:10.15557/JoU.2016.0020
30. Carotti M, Salaffi F, Di Carlo M, Barile A, Giovagnoni A. Diagnostic value of major salivary gland ultrasonography in primary Sjögren's syndrome: the role of grey-scale and colour/power Doppler sonography. Gland Surg. 2019;8(Suppl 3):S159-S167. doi:10.21037/gs.2019.05.03
31. Kurenkov AL, Podkletnova TV, Bursagova BI. Sialorrhea in children with mucopolysaccharidosis type II (a review of several clinical cases). L O Badalyan Neurological Journal 2024;5(2):108-115. doi:10.46563/2686-8997-2024-5-2-108-115
32. Ponciano S, Sampaio-Maia B, Areais C. Oral manifestations in children with mucopolysaccharidosis. Med Express. 2017;4(5). doi: 10.5935/medicalexpress.2017.05.04
33. Marques J, Rozan C, Proença L, et al. Assessment of Hyposalivation, Xerostomia, and Oral Health-Related Quality of Life in Polymedicated Patients. Med. Sci. Forum 2021, 5(1), 6. doi: https://doi.org/10.3390/msf2021005006

34. Togni L, Mascitti M, Santarelli A, et al. Unusual Conditions Impairing Saliva Secretion: Developmental Anomalies of Salivary Glands. Front Physiol. 2019;10:855. Published 2019 Jul 3. doi:10.3389/fphys.2019.00855

35. Sardellitti L, Bortone A, Filigheddu E, Serralutzu F, Milia EP. Xerostomia: From Pharmacological Treatments to Traditional Medicine-An Overview on the Possible Clinical Management and Prevention Using Systemic Approaches. Curr Oncol. 2023;30(5):4412-4426. Published 2023 Apr 24. doi:10.3390/curroncol30050336

36. Berger KI, Fagondes SC, Giugliani R, et al. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. J Inherit Metab Dis. 2013;36(2):201-10. doi: 10.1007/s10545-012-9555-1

37. Khan SA, Nidhi F, Leal AF, et al. Glycosaminoglycans in mucopolysaccharidoses and other disorders. Adv Clin Chem. 2024;122:1-52. doi: 10.1016/bs.acc.2024.06.011

38. Prado HV, Carneiro NCR, Perazzo MF, de Abreu MHNG, Martins CC, Borges-Oliveira AC. Assessing a possible vulnerability to dental caries in individuals with rare genetic diseases that affect the skeletal development. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):145. Published 2019 Jun 18. doi:10.1186/s13023-019-1114-5

39. Okur I, Ezgu F, Giugliani R, et al. Longitudinal Natural History of Pediatric Subjects Affected with Mucopolysaccharidosis IIIB. J Pediatr. 2022;249:50-58.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2022.06.005

40. Rodriguez NS, Yanuaria L, Parducho KMR, et al. Liver-Directed Human Amniotic Epithelial Cell Transplantation Improves Systemic Disease Phenotype in Hurler Syndrome Mouse Model. Stem Cells Transl Med. 2017;6(7):1583-1594. doi:10.1002/sctm.16-0449

41. Strauch OF, Stypmann J, Reinheckel T, Martinez E, Haverkamp W, Peters C. Cardiac and ocular pathologies in a mouse model of mucopolysaccharidosis type VI. Pediatr Res. 2003;54(5):701-708. doi:10.1203/01.PDR.0000084085.65972.3F

42. Casanova FH, Adan CB, Allemann N, de Freitas D. Findings in the anterior segment on ultrasound biomicroscopy in Maroteaux-Lamy syndrome. Cornea. 2001;20(3):333-338. doi:10.1097/00003226-200104000-00019

43. Yoshida M, Ikadai H, Maekawa A, Takahashi M, Nagase S. Pathological characteristics of mucopolysaccharidosis VI in the rat. J Comp Pathol. 1993;109(2):141-153. doi:10.1016/s0021-9975(08)80258-7

44. Gero MLC, González Gutiérrez-Solana L, López Marín L, López Pino MA, Fournier Del Castillo C, Duat Rodríguez A. Neuroimaging findings in patient series with mucopolysaccharidosis. Neurologia. 2012;27(7):407-413. doi:10.1016/j.nrl.2011.10.007

45. Atkinson C, Fuller J 3rd, Huang B. Cross-Sectional Imaging Techniques and Normal Anatomy of the Salivary Glands. Neuroimaging Clin N Am. 2018;28(2):137-158. doi:10.1016/j.nic.2018.01.001

46. Kobayashi H. Recent trends in mucopolysaccharidosis research. J Hum Genet. 2019;64(2):127-137. doi:10.1038/s10038-018-0534-8

47. Deps TD, Carneiro NCR, Nicolau B, Pordeus IA, Borges-Oliveira AC. Oral health-related quality of life of young people with mucopolysaccharidosis: a paired cross-sectional study. Braz. oral. res. 2020;34:e109. doi.org/10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0109

48. Agarwal AK, Kanekar SG. Imaging of Submandibular and Sublingual Salivary Glands. Neuroimaging Clin N Am. 2018;28(2):227-243. doi:10.1016/j.nic.2018.01.012

49. Nicolas-Jilwan M. Imaging features of mucopolysaccharidoses in the head and neck. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2020;134:110022. doi:10.1016/j.ijporl.2020.110022

Figures

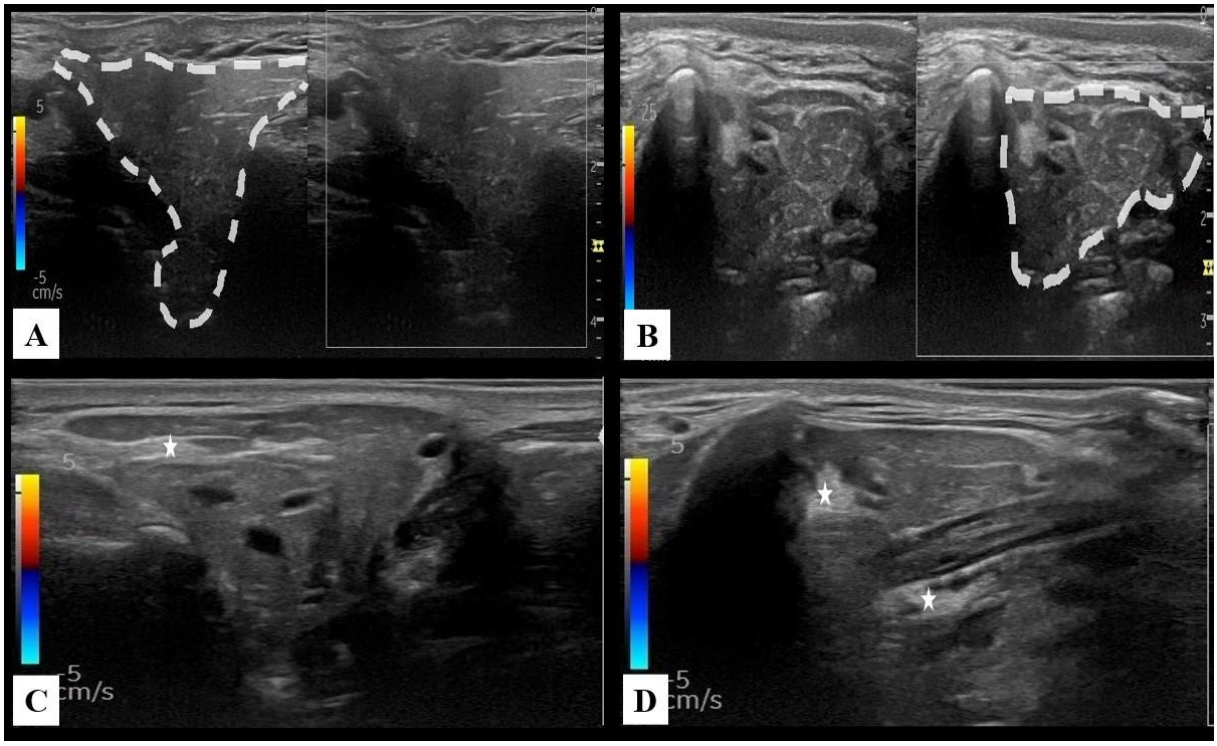


Figure 1: Heterogeneity of salivary glands. (A) Parotid gland (outlined with a white dashed line) showing heterogeneous parenchyma. (B) Submandibular gland (outlined with a white dashed line) showing heterogeneous parenchyma. (C) Focal hyperechoic image located in the superficial portion of the parotid gland parenchyma (white star), suggestive of high-density deposits. (D) Focal hyperechoic images located in the lateral portion of the submandibular gland parenchyma and adjacent to the hyoglossus muscle (white stars), suggestive of high-density deposits.

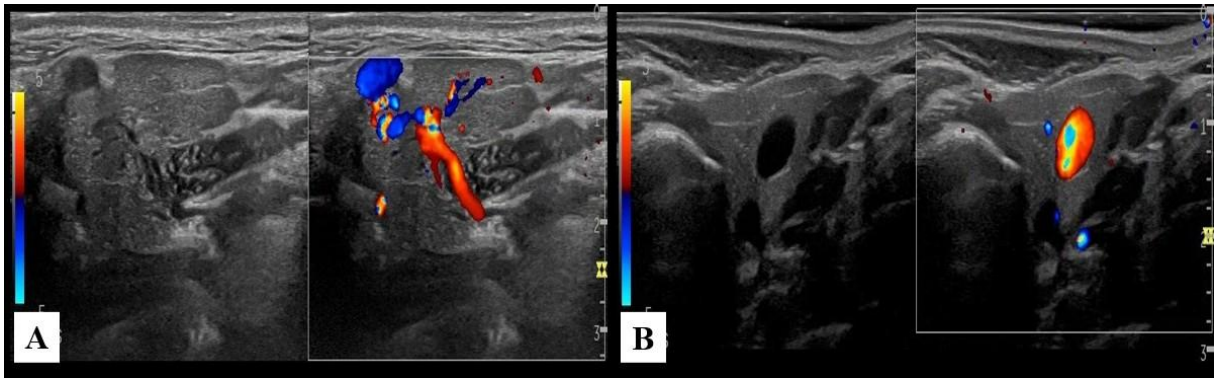


Figure 2: Color doppler imaging of salivary glands. (A) Hypervascularization of the submandibular gland. (B) Prominent retromandibular vessel within the parotid gland.

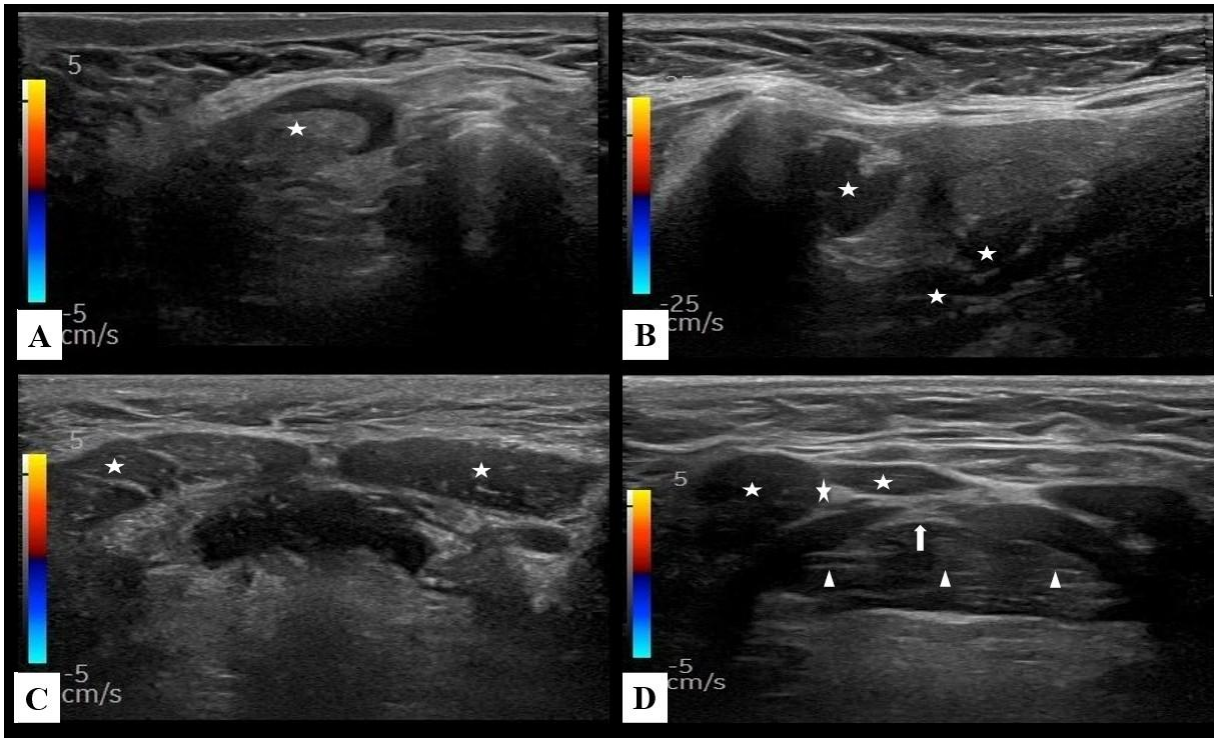


Figure 3. Lymph nodes and muscles in the region of the salivary glands. (A) Enlarged lymph node (white star) within the parotid gland. (B) Multiple lymph node (white star) within the submandibular gland. (C) Enlarged anterior bellies of the digastric muscles (white stars). (D) Double anterior belly of the right digastric muscle (white stars), discontinuity of the mylohyoid muscle (white arrow), and enlarged geniohyoid muscle (triangles).

Tables

Table 1. Clinical and demographic data of the patients with mucopolysaccharidosis evaluated in the study.

Case #	MPS type	Age (years)	Gender	Phenotype*	Treatment	Treatment time (years)	Treatment frequency
1	MPS I	35	Male	Attenuated	ERT	12	Once a week
2	MPS I	22	Male	Intermediate	ERT	18	Once every two weeks
3	MPS I	13	Male	Intermediate	ERT	11	Once a week
4	MPS I	13	Male	Intermediate	ERT	11	Once every two weeks
5	MPS I	16	Female	Intermediate	HSCT	15	Not applicable
6	MPS II	8	Male	Attenuated	ERT	5	Once a week
7	MPS II	11	Male	Severe	ERT	6	Once a week
8	MPS II	8	Male	Severe	ERT	2	Once a week
9	MPS II	8	Male	Severe	ERT	4	Once a week
10	MPS II	6	Male	Severe	ERT	3	Once a week
11	MPS IV	37	Female	Severe	ERT	5	Once a week
12	MPS VI	6	Female	Attenuated	ERT	3	Once a week
13	MPS VI	8	Female	Attenuated	ERT	7	Once a week
14	MPS VI	29	Male	Severe	ERT	22	Once a week
15	MPS VI	28	Male	Severe	ERT	21	Once a week

Legend: MPS, mucopolysaccharidosis; ERT, enzyme replacement therapy; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation.
*Disease severity defined as: MPS I – Attenuated (Scheie), MPS I – Intermediate (Hurler-Scheie), MPS II – attenuated (non-neuronopathic), MPS II – severe (neuronopathic), MPS IV – Severe (MPS IVA), MPS VI – Attenuated (one meter and fifty centimeters tall), MPS VI – Severe (less than a meter tall).

Table 2: Ultrasound findings of the parotid and submandibular glands in patients with mucopolysaccharidosis.

	Case #	Disease severity	Heterogeneity				Hypervascularization			
			Parotid		Submandibular		Parotid		Submandibular	
			Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right
MPS I	**1**	Attenuated	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	Intermediate	-	x	x	x	-	-	-	-
	3	Intermediate	x	-	x	x	-	-	-	-
	4	Intermediate	-	-	-	-	-	-	-	-
	5	Intermediate	-	-	-	-	-	-	-	-
MPS II	**6**	Attenuated	x	x	x	x	-	-	-	X
	7	Severe	x	x	x	x	NE	NE	NE	NE
	8	Severe	x	-	-	x	x	x	x	X
	9	Severe	x	x	x	x	-	-	-	-
	10	Severe	x	x	-	x	-	-	-	-
MPS IV	**11**	Severe	x	-	x	x	x	-	x	X
MPS VI	**12**	Attenuated	-	-	x	x	-	-	x	X
	13	Attenuated	x	x	x	x	x	x	x	X
	14	Severe	x	x	x	x	x	x	x	X
	15	Severe	-	-	x	x	-	-	-	-

Legend: MPS, mucopplysacharidosis; X indicates the presence of this characteristic; - indicates absence of this characteristic; NE, not evaluated due to involuntary movements of the patient during the exam.

Table 3. The heterogeneity and hypervascularization of parenchyma of salivary glands in relation to the period of age of patients with mucopolysaccharidosis.

Age	Case #	Heterogeneity				Hypervascularization			
		Parotid		Submandibular		Parotid		Submandibular	
		Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right
Children (n= 07)	**6**	x	x	x	x	-	-	-	x
	7	x	x	x	x	NE	NE	NE	NE
	8	x	-	-	x	x	x	x	x
	9	x	x	x	x	-	-	-	-
	10	x	x	-	x	-	-	-	-
	12	-	-	x	x	-	-	x	x
	13	x	x	x	x	x	x	x	x
Adolescents (n= 03)	**3**	x	-	x	x	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	-	-	-	-
Adults (n=05)	**1**	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	-	x	x	x	-	-	-	-
	11	x	-	x	x	x	-	x	x
	14	x	x	x	x	x	x	x	x
	15	-	-	x	x	-	-	-	-

Legend: Children are under 12-year-old; Teenagers are aged ≥12 to < 18-year-old; Adults are aged 18 or over; x, indicates the presence of this characteristic; -, indicates the absence of this characteristic; NE, not evaluated due to involuntary movements of the patient during the exam.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O ineditismo do trabalho é um ponto relevante e ao mesmo tempo desafiador, pois falta de parâmetros ultrassonográficos dificulta a realização de uma avaliação mais detalhada das glândulas salivares maiores de indivíduos com MPS. Mas é notória as várias alterações observadas, seja na ecotextura do parênquima glândular ou visualização acima do esperado de linfonodos, ficando evidente a necessidade de novos estudos com outras perspectivas. O número reduzido de estudos publicados em Odontologia sobre essa condição rara reafirma a necessidade de dados e informações sobre os problemas bucais presentes neles para o planejamento e desenvolvimento de mais ações voltadas para essa parcela da população. Sendo assim, é necessário que se faça uma avaliação mais minuciosa do fluxo salivar desses indivíduos, levando em consideração até mesmo a mensuração e características de secura bucal.

7 CONCLUSÃO

- Foram examinados 15 indivíduos com MPS do tipo I (n=5), II (n=5), IV (n=1) e VI (n=4), com idades variando de 6 a 37 anos, fenótipos atenuados (n=4), intermediários (n=4) ou severos (n=7), tratados enzimaticamente (n=14) ou por transplante (n=1);
- 12 indivíduos apresentaram parênquimas heterogêneos com áreas hipoecoicas e hiperecoicas, algumas destas sugestivas de depósitos de alta densidade;
- Houve presença de hipervascularização glandular em 6 indivíduos;
- Linfonodos proeminentes e alterações anatômicas da musculatura adjacente às glândulas salivares também foram observados durante o exame;
- As alterações observadas foram visualizadas independentemente da idade, tipo de MPS, variação fenotípica ou tratamento;
- Foram verificadas alterações significativas nas imagens ultrassonográficas das glândulas salivares maiores dos indivíduos com MPS, notadamente quanto ao aspecto heterogêneo dos seus parênquimas e na visualização constante de linfonodos.

REFERÊNCIAS

ALKHACHROUM, A. M.; PRESTON, D. C. Ultrasound findings of carpal tunnel syndrome in a Hunter syndrome patient. **Muscle Nerve**, v. 53, n. 1, p. 147-50, 2015.

ALYAS, F.; LEWIS, K.; WILLIAMS, M. *et al.* Diseases of the submandibular gland as demonstrated using high resolution ultrasound. **Br J Radiol**, v. 78, n. 928, p. 362-369, 2005.

AMANO, O., MIZOBE, K., BANDO, Y., SAKIYAMA, K. Anatomy and histology of rodent and human major salivary glands: Overview of the Japan salivary gland society-sponsored workshop. **Acta Histochem Cytochem**, v. 45, p. 241–250, 2012.

ANTUNES, L.; NOGUEIRA, A.; CASTRO, G. *et al*. Dental findings and oral health status in patients with mucopolysaccharidosis: a case series. **Acta Odontol Scand**, v. 71, p. 157- 67, 2013.

BALLIKAY, E.; EYMIRLI, P. S.; YILDIZ, Y. *et al.* Oral health status in patients with mucopolysaccharidoses. **Turk J Pediatr**, v. 60, n. 4, p. 400-406, 2018.

BÄUMER, T.; BÜHRING, N.; SCHELLE, T. *et al.* Nerve ultrasound in clinical management of carpal tunnel syndrome in mucopolysaccharidosis**. Dev Med Child Neurol**, v. 58, n. 11, p. 1172-1179, 2016.

BHATIA, K. S. S.; DAI, Y. L. Routine and Advanced Ultrasound of Major Salivary Glands. **Neuroimaging Clin N Am**, v. 28, n. 2, p. 273-293, 2018.

BIALEK, E. J.; JAKUBOWSKI, W.; ZAJWOSKI, P. *et al.* US of the major salivary glands: anatomy and spatial relationships, pathologic conditions, and pitfalls. **Radiographics**, v. 26, n. 3, p. 745-63, 2006.

BOELENS, J. J. Trends in haematopoietic cell transplantation for inborn errors of metabolism. **J. Inherit Metab Dis**, v. 29, n. 2-3, p. 413-20, 2006.

BOELENS, J. J. *et al*. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: A risk factor analysis for graft failure. **Bone Marrow Transplant**, v. 40, n. 3, p. 225-33, 2007.

BRADLEY, M. J.; DURHAM, L. H.; LANCER, J. M. The role of colour flow Doppler in the investigation of the salivary gland tumour. **Clinical radiology**, v. 55, n. 10, p. 759–762, 2000.

BRASILEIRO-FILHO, G. **Bogliolo - Patologia Geral**. 7ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2006.

CARLSON, B. M. **Embriologia Humana e Biologia do Desenvolvimento**. 5ª edição. Michigan: Saunders Elsevier, 2014.

CARNEIRO, N. C. R.; DEPS T. D.; FRANÇA E. C. *et al.* Oral health of children and

adolescents with mucopolysaccharidosis and mother's sense of coherence. **Spec Care Dentist**, n. 37, v. 5, p. 223-229, 2017.

CARNEIRO, N. C. R.; ABREU, L. G.; MILAGRES, R. M. C. *et al.* Dental and maxillomandibular incidental findings in panoramic radiography among individuals with mucopolysaccharidosis: a cross-sectional study. **J Appl Oral Sci**, v. 14, n. 29:e20200978, 2021.

ÇELIK, B.; TOMATSU S. C; TOMATSU S.; KHAN, S. A. Epidemiology of Mucopolysaccharidoses Update. Diagnostics (Basel), v. 11, n. 2, p. 273, 2021.

CHATZELI, L.; GAETE, M.; TUCKER, A. S. Fgf10 and Sox9 are essential for the establishment of distal progenitor cells during mouse salivary gland development. **Development**, v. 144, p. 2294–2305, 2017.

CONCOLINO, D.; DEODATO, F.; PARINI, R. Enzyme replacement therapy: efficacy and limitations. **Ital J Pediatr**, v. 44 (supl. 2), p. 120, 2018.

CROSSMAN, A. What is a snowball sample in sociology? Disponível em: http://www.thoughtco.com/snowball-sampling-3026730. Acesso em: 28 jan. 2024.

DANGEL, J. H. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders--clinical and echocardiographic findings in 64 patients. **Eur. J. Pediatr**., v. 157, n. 7, p. 534-8, 1998.

DE DUVE, C., PRESSMAN, B. C., GIANETTO, R., WATTIAUX, R. *et al.* Tissue fractionation studies. 6. Intracellular distribution patterns of enzymes in rat-liver tissue. **Biochem J**, v. 60, p. 604–617, 1955.

DEPS, T. D.; CARNEIRO, N. C. R.; NICOLAU, B. *et al.* Oral health-related quality of life of young people with mucopolysaccharidosis: a paired cross-sectional study. **Braz Oral Res**, v. 34:e109, 2020.

GALBRAITH, D. B., CUTLER, L. S., KOLLAR, E. J. The correlation of temporal regulation of glycosaminoglycan synthesis with morphogenetic events in mouse tooth development. **Arch Oral Biol**, v. 37, n. 8, p. 623-8, 1992.

GERVAIS, E. M.; SEQUEIRA, S. J.; WANG, W., ABRAHAM, S. *et al*. Par-1b is required for morphogenesis and differentiation of myoepithelial cells during salivary gland development. **Organogenesis**, v. 12, p. 194-216, 2016.

GIUGLIANI, R. *et al*. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. **Genet. Mol. Biol**., v. 33, n. 4, p. 589-604, 2010.

GIUGLIANI, R. Mucopolysaccharidosis: from understanding to treatment, a century of discoveries. **Genet Mol Biol**, v. 35, n. 4, p. 924-931, 2012.

GIUGLIANI R., BALDO G., VAIRO F., *et al*. The Latin American School of Human and Medical Genetics: promoting education and collaboration in genetics and ethics applied to health sciences across the continent. **J Community Genet**, v. 6, n. 3, p.

189-191, 2015.

GIUGLIANI, R. *et al*. Errores inatos del metabolismo lisosomal. Parte I: Mucopolisacaridosis. In: COLOMBO, M. *et al*. (Eds.). **Errores innatos en el metabolismo del niño**. 4 ª edição atual. Santiago: Editorial Universitaria, p. 343-382, 2017.

GRITZMANN, N. Sonography of the salivary glands. **American Journal of Roentgenology**, v. 153, n.1, p.161–166, 1989.

JIMÉNEZ-ROJO, L.; GRANCHI, Z.; GRAF, D.; MITSIADIS, T. A. Stem Cell Fate Determination during Development and Regeneration of Ectodermal Organs. **Front Physiol**, v. 3, p. 107, 2012.

KANTAPUTRA, P.; KAYSERILI, H.; GUVEN, Y. *et al*. Oral manifestations of 17 patients affected with mucopolysaccharidosis type VI. **J Inherit Metab Dis**, v. 37, n. 2, p. 263-8, 2014.

KOBAYASHI, H. Recent trends in mucopolysaccharidosis research. **J Hum Genet**, v. 64, n. 2, p. 127-137, 2019.

KHAN, A. S; PERECHA, H.; BALLHAUSEN, D. *et al*. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. **Mol Genet Metabol**, v. 121, n. 3, p. 227-240, 2017.

KWON, H. R.; NELSON, D. A.; DeSANTIS, K.A. *et al.* Endothelial cell regulation of salivary gland epithelial patterning. **Development**, v. 144, p. 211–220, 2017.

LAKHOTIA, S.; SHARMA, A.; SHRIVASTAVA, G. P; JAIN, S. K. Maroteaux-Lamy syndrome. **Indian J Pediatr**, v. 71, n. 10, p. 933-935, 2004.

LAVERY, C.; HENDRIKSZ, C. Mortality in patients with morquio syndrome a. **JIMD Rep**, v. 15, p. 59-66, 2015.

LEE, C. L. ; CHANG, S. W. ; FANG, H. H. et al. Systematic Analysis of Multiple Imaging Modalities in Infants Diagnosed with Mucopolysaccharidosis by Newborn Screening. **Diagnostics (Basel)**, v. 15, n 8:980, p. 1-20, 2025.

LLOYOD-EVANS, E.; WALLER-EVANS, H. Lysosomal Ca^{2+} Homeostasis and Signaling in Health and Disease. **Cold Spring Harb Perspect Biol**, 2020, v. 12, n. 6, p. a035311, 2020.

MARUYAMA, C. L; MONROE, M. M; HUNT, J. P. *et al.* Comparing human and mouse salivary glands: A practice guide for salivary researchers. **Oral Dis**, v. 25, n. 2, p. 403-415, 2019.

MATSUO, R. Role of saliva in the maintenance of taste sensitivity. **Crit Rev Oral Biol Med**, v. 11, p. 216–229, 2000.

MATTE, U.; PASQUALIM, G. Lysosome: The story beyond the storage. **Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening**, v. 4, p. 2326409816679431, 2016.

McGOVERN, E.; OWENS, L.; NUNN, J. *et al*. Oral features and dental health in Hurler Syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. **Int J Paediatr Dent**, v. 20, n. 5, p. 322-9, 2010.

MUENZER, J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. **J Pediatr**, v.144(supl. 5), p. S27-34, 2004.

MUENZER, J.; WRAITH, J.; CLARKE, L. Mucopolysaccharidosis I: Management and Treatment Guidelines. **Pediatrics**, v. 123, p. 19-29, 2009.

MUENZER, J. *et al*. Ten years of the Hunter Outcome Survey (HOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. **Orphanet J Rare Dis**, v.12, p.82, 2017.

NAGPAL, R.; GEORGI, G.; KNAUTH, S. *et al.* Early enzyme replacement therapy prevents dental and craniofacial abnormalities in a mouse model of mucopolysaccharidosis type VI. **Front Physiol**, v. 21, n. 3:998039, 2022.

NEUFELD, E.; MUENZER, J. The mucopolysaccharidosis. In: SCRIVER, C. *et al.* (Eds.). **The metabolic and molecular basis of inherited disease**. New York: McGraw-Hill, p. 3421-3452, 2001.

NGUENGANG WAKAP, S.; LAMBERT D. M.; OLRY, A.; RODWELL, C. *et al.* Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. **Eur J Hum Genet**, v. 28, n. 2, p. 165–73, 2020.

NUNES, P. L. S.; FONSECA, F. A.; PARANHOS, L. R. *et al.* Analysis of salivary parameters of mucopolysaccharidosis individuals. **Braz Oral Res**, v. 36, p. e011, 2022.

PAGELLA, P.; JIMÉNEZ-ROJO, L., MITSIADIS, T. A. Roles of innervation in developing and regenerating orofacial tissues. **Cell Mol Life Sci**, v. 71, p. 2241-2251, 2014.

PATEL, V. N.; REBUSTINI, I. T.; HOFFMAN, M. P. Salivary gland branching morphogenesis. **Differentiation**, v. 74, n. 7, p. 49-64, 2006.

PONCIANO, S.; AREIAS, C.; LEÃO-TELES E. *et al.* Hyposalivation, acidic saliva, decayed teeth and oral yeast prevalence in children with mucopolysaccharidosis. MedicalExpress (São Paulo, online), v. 2, n. 5:M150502, 2015.

PORCHERI, C., MITSIADIS, T. A. Physiology, Pathology and Regeneration of Salivary Glands. **Cells**, v. 8, n. 9, p. 976, 2019.

PRADO, H. V.; CARNEIRO, N. C. R., PERAZZO, M. F. *et al.* A possible vulnerability to dental caries in individuals with rare genetic diseases that affect the skeletal development. **Orphanet J Rare Dis**, v. 14:145, p.1-8, 2019.

RESENDE E. A.; GOMES N. R.; ABREU, L. G. *et al*. The applicability of ultrasound

in the diagnosis of inflammatory and obstructive diseases of the major salivary glands: a scoping review. **Dentomaxillofac Radiol**, v. 51, n. 4:20210361, p. 1-13, 2022.

ROTH, J.; INBAR-FEIGENBERG, M.; RAIMAN, J. *et al*. Ultrasound findings of finger, wrist and knee joints in Mucopolysaccharidosis Type I. **Mol Genet Metab**, v. 133, n. 3, p. 289-296, 2021.

SARMENTO, D. J. S.; CARVALHO, S. H.; MELO, S. L. *et al.* Mucopolysaccharidosis: radiographic findings in a series of 16 cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, v. 120, n. 6, p. e240-6, 2015.

SARMENTO, D. J. S. *et al*. Relationship Between Occlusal Features and Enzyme Replacement Therapy in Patients With Mucopolysaccharidoses. **J Oral Maxillofac Surg**, v.76, n.4, p.785-792, 2018.

SCARPA, M.; ALMÁSSY, Z.; BECK, M. *et al.* Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. **Orphanet J Rare Dis**, v. 72, n. 6, p. 1-18, 2011.

SCOTTO ROSATO, A.; MONTEFUSCO, S.; SOLDATI, C. *et al*. TRPML1 links lysosomal calcium to autophagosome biogenesis through the activation of the CaMKKβ/VPS34 pathway. **Nat Commun**, v. 10, p. 5630, 2019.

THOMPSON, H. A.; SPONNER, B. S. Inhibition of branching morphogenesis and alteration of glycosaminoglycan biosynthesis in salivary glands treated with β-d-xyloside. **Developmental Biology**, v. 89, n. 2, p. 417-424, 1982.

VALAYANNOPOULOS, V.; WIJBURG, A. F. Therapy for the mucopolysaccharidoses. **Rheumatology**, v. 50, p. 49-59, 2011.

VIJAY, S.; WRAITH, J. E. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. **Acta Paediatr**, v. 94, n. 7, p. 872-7, 2005.

WALKER, J. L.; MENKO, A. S.; KHALIL, S., REBUSTINI, I. *et al.* Diverse roles of E-cadherin in the morphogenesis of the submandibular gland: Insights into the formation of acinar and ductal structures. **Dev Dyn**, v. 237, p. 3128–3141, 2008.

WANG, R. Y.; COVAULT, K. K.; HALCROW, E. M. *et al*. Carotid intima-media thickness is increased in patients with mucopolysaccharidoses. **Mol Genet Metab**, v. 104, n. 4, p. 592-596, 2011.

WU, D.; WITT, R. L; HARRINGTON, D. A.; FARACH-CARSON, M. C. Dynamic Assembly of Human Salivary Stem/Progenitor Microstructures Requires Coordinated α1β1 Integrin-Mediated Motility. **Front Cell Dev Biol**, v. 7, p. 224, 2019.

YOON, J. H; LEE H. I; JANG J. H. *et al*. Oral manifestation and root canal therapy of the patient with mucopolysaccharidosis. **Restor Dent Endod**, v. 44, n. 2:e14, 2019.

ŻUBER, Z.; JURECK, A.; RÓŻDYNSKA-SWIATKOSKA, A. *et al*. Ultrasonographic Features of Hip Joints in Mucopolysaccharidoses Type I and II. **PLoS One**, v. 10, n. 4:e0123792, 2015.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado participante, você está sendo convidado para uma pesquisa de mestrado sobre a saúde bucal de indivíduos com Mucopolissacaridoses (MPS). O objetivo é verificar a quantidade de saliva dos indivíduos com MPS e analisar as glândulas salivares por meio de exames de imagem.

A pesquisa consiste em um exame clínico dos seus dentes, a realização de um exame de imagem e o preenchimento de um questionário por você. Também será coletada um pouco da sua saliva. As informações sobre você só interessam a você. Nos resultados da pesquisa ninguém saberá o seu nome. O preenchimento do questionário ocorrerá em uma das salas de atendimento. O tempo previsto para a pesquisa tem uma duração aproximada de 40 minutos.

Os possíveis riscos da pesquisa são aqueles considerados mínimos, não acarretando danos físicos ou mentais para você.

Você pode, a qualquer hora, desistir de fazer parte dessa pesquisa ou se recusar a responder qualquer pergunta caso se sinta constrangido em responder. Você pode, a qualquer hora, desistir de ser examinado. Caso você desista de participar, não sofrerá nenhum tipo de prejuízo.

O exame clínico e de imagem dos seus dentes podem gerar um desconforto mínimo, como ficar um pouco cansado. Mas, você não sentirá nenhuma dor. Caso demonstre cansaço, você pode optar, a qualquer momento, por finalizar sua participação na pesquisa. Além disso, a pesquisadora se dedicará a conversar com o você no intuito de apoiá-lo e confortá-lo.

O exame clínico será realizado com um espelho clínico, sonda, gaze e algodão (todos esterilizados). A dentista usará luvas, avental, gorro e máscara descartáveis. A coleta de saliva será feita com um rolinho de algodão preso por fio dental, para evitar engasgos. Os exames de imagem serão feitos no setor de radiologia, localizado ao lado da clínica de atendimento.

Os resultados dos exames ajudarão no diagnóstico, plano de tratamento e cuidados com a cavidade bucal do participante.

Para participar do estudo você não terá nenhum custo financeiro e não receberá vantagem financeira. Caso seja constatada necessidade de tratamento odontológico, você será alertado e orientado sobre as providências a serem tomadas. Se for identificado e comprovado algum dano proveniente da pesquisa, você terá garantido o direito à indenização.

A pesquisa poderá ou não trazer benefícios diretos para você. Esses benefícios se referem as informações obtidas por meio da pesquisa, que poderão ser importantes para a descoberta de novos tratamentos/técnicas/tecnologia, que possibilitarão diminuir os problemas existentes em relação aos dentes, gengiva e aos ossos da face dos indivíduos com Mucopolissacaridoses.

As informações coletadas são específicas para esta pesquisa. Os resultados serão divulgados por meio de artigos científicos e apresentações orais e escritas em congressos de saúde. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com a pesquisadora responsável por um período de 5 (cinco) anos na sala 3414 da Faculdade de Odontologia da UFMG. Após esse tempo serão destruídos.

Caso você queira uma via desse documento, será disponibilizada uma cópia para você.

Essa pesquisa está autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFMG.

Contando com sua colaboração, desde já agradecemos.

Rubrica do participante: _____ Rubrica do pesquisador: _____

Eu, _____, após ler e entender o objetivo da pesquisa descrita, concordo em responder os questionários propostos para a pesquisa e autorizo a realização do exame dos dentes do meu (minha) filho(a) _____(nome do participante), bem como o exame de imagem dos dentes dele(a).

_____

Assinatura do responsável

_____

Assinatura do pesquisador

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar, fazer críticas, sugestões e reclamações diretamente com os pesquisadores: **Laura Silva Jerônimo (Tel.: 31 99898-1184); Ana Cristina Borges de Oliveira (Tel.: 31-3409-2442/2448).** Você também poderá entrar em contato com o COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar -Sala 2005. Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901. E-mail: coep@prpq.ufmg.br. Tel: 3409-4592.

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Responsável)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado responsável, você está sendo convidado para uma pesquisa de mestrado sobre a saúde bucal de indivíduos com Mucopolissacaridoses (MPS). O objetivo é verificar a quantidade de saliva dos indivíduos com MPS e analisar as glândulas salivares por meio de exames de imagem.

A pesquisa consiste em um exame clínico dos dentes do seu filho(a), a realização de um exame de imagem dele(a) e o preenchimento de um questionário por você. Também será coletada um pouco da saliva do seu filho(a).
As informações sobre você e seu filho(a) só interessam a vocês. Nos resultados da pesquisa ninguém saberá o seu nome e o nome do seu filho(a). O preenchimento do questionário ocorrerá em uma das salas de atendimento. O tempo previsto para a pesquisa tem uma duração aproximada de 40 minutos.

Os possíveis riscos da pesquisa são aqueles considerados mínimos, não acarretando danos físicos ou mentais para você ou para seu(sua) filho(a).
Você pode, a qualquer hora, desistir de fazer parte dessa pesquisa ou se recusar a responder qualquer pergunta caso se sinta constrangido em responder. Seu filho(a) pode, a qualquer hora, desistir de ser examinado. Caso você ou ele(a) desistam de participar, vocês não sofrerão nenhum tipo de prejuízo.

O exame clínico e de imagem dos dentes do participante podem gerar um desconforto mínimo, como ele(a) ficar um pouco cansado ou chorar. Mas, ele(a) não sentirá nenhuma dor. Caso seu filho(a) demonstre cansaço ou fique choroso, você pode optar, a qualquer momento, por finalizar sua participação e da criança, na pesquisa. Além disso, a pesquisadora se dedicará a conversar com o participante no intuito de apoiá-lo e confortá-lo.
O exame clínico será realizado com um espelho clínico, sonda, gaze e algodão (todos esterilizados). A dentista usará luvas, avental, gorro e máscara descartáveis. A coleta de saliva será feita com um rolinho de algodão preso por fio dental, para evitar engasgos da criança. Os exames de imagem serão feitos no setor de radiologia, localizado ao lado da clínica de atendimento.

Os resultados dos exames ajudarão no diagnóstico, plano de tratamento e cuidados com a cavidade bucal do participante.

Para participar do estudo você não terá nenhum custo financeiro e não receberá vantagem financeira. Caso seja constatada necessidade de tratamento odontológico no participante, você será alertado e orientado sobre as providências a serem tomadas. Se for identificado e comprovado algum dano proveniente da pesquisa, você e a criança terão garantido o direito à indenização.
A pesquisa poderá ou não trazer benefícios diretos para você ou para seu(sua) filho(a). Esses benefícios se referem as informações obtidas por meio da pesquisa, que poderão ser importantes para a descoberta de novos tratamentos/técnicas/tecnologia, que possibilitarão diminuir os problemas existentes em relação aos dentes, gengiva e aos ossos da face dos indivíduos com Mucopolissacaridoses.

Rubrica do participante: _____ Rubrica do pesquisador: _____

As informações coletadas são específicas para esta pesquisa. Os resultados serão divulgados por meio de artigos científicos e apresentações orais e escritas em congressos de saúde. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com a pesquisadora responsável por um período de 5 (cinco) anos na sala 3414 da Faculdade de Odontologia da UFMG. Após esse tempo serão destruídos.

Caso você queira uma via desse documento, será disponibilizada uma cópia para você.
Essa pesquisa está autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFMG.
Contando com sua colaboração, desde já agradecemos.

Eu, _____, após ler e entender o objetivo da pesquisa descrita, concordo em responder os questionários propostos para a pesquisa e autorizo a realização do exame dos dentes do meu (minha) filho(a) _____(nome do participante), bem como o exame de imagem dos dentes dele(a).

_____

Assinatura do responsável

_____

Assinatura do pesquisador

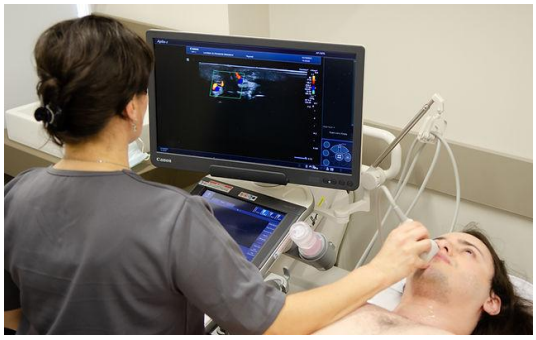
Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar, fazer críticas, sugestões e reclamações diretamente com os pesquisadores: **Laura Silva Jerônimo (Tel.: 31 99898-1184); Ana Cristina Borges de Oliveira (Tel.: 31-3409-2442/2448).** Você também poderá entrar em contato com o COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar -Sala 2005. Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901. E-mail: coep@prpq.ufmg.br. Tel: 3409-4592.

APÊNDICE C – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (Crianças de 6 a 8 anos)

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (CRIANÇAS DE 6 A 8 ANOS DE IDADE)

Oi! Queremos te convidar para participar de uma pesquisa sobre a saúde bucal das crianças com Mucopolissacaridoses. Com a pesquisa poderemos ajudar os dentistas a conhecerem e melhorarem as formas de cuidado dessas crianças. Na pesquisa iremos examinar os seus dentes, pegaremos um pouquinho da sua saliva com um algodão e faremos um exame de imagem da sua boca, que é como tirar um retrato dos seus dentes. A sua mãe/responsável ficará com você o tempo todo. Ela também vai participar da pesquisa. Ela irá responder um questionário.

Criança sendo examinada pelo dentista



Pessoa fazendo o exame de ultrassom

As informações sobre você só interessam para você e para sua mãe/responsável. Nos resultados da pesquisa ninguém saberá o seu nome. Não tem problema se você, ou sua mãe, desistirem de participar da pesquisa.

Para examinar sua boca, a dentista usará um espelho de boca, uma sonda, gaze e algodão (todos esterilizados). A dentista precisará de mais ou menos 15 minutos para examinar os seus dentes.

Espelho de boca

Sonda

Gaze

Algodão

O exame dos dentes, da saliva e de imagem podem te deixar um pouco cansado. Mas, você não vai sentir nenhuma dor e nem se machucará quando a dentista estiver te examinando ou no exame de imagem. Ela é uma dentista que está acostumada a atender crianças. Lembrem-se, sua mãe estará com você o tempo todo.

Rubrica do participante: _____ Rubrica do pesquisador: _____

Você não é obrigado a deixar que a dentista te examine até o exame terminar. Se você quiser desistir de ser examinado ou quiser desistir de tirar a radiografia, a dentista irá parar o exame assim que você pedir.

Para participar desta pesquisa você e seu responsável não pagarão nada. Se observarmos algum problema nos seus dentes, você e sua mãe serão avisados.

A pesquisa poderá ou não trazer benefícios diretos para você ou para seu(sua) filho(a). Esses benefícios se referem as informações obtidas por meio da pesquisa, que poderão ser importantes para a descoberta de novos tratamentos/técnicas/tecnologia, que possibilitarão diminuir os problemas existentes em relação aos dentes, gengiva e aos ossos da face dos indivíduos com Mucopolissacaridoses.
As informações que conseguirmos com vocês serão usadas apenas para essa pesquisa. Elas serão divulgadas em artigos científicos e apresentadas em congressos de saúde.

Para você participar desta pesquisa seu responsável também precisará assinar um documento.

Essa pesquisa está autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFMG
Contando com sua participação, obrigada pela colaboração.

Eu, _____, após ler e entender o objetivo dessa pesquisa, concordo em deixar a dentista examinar a minha boca e fazer o exame de imagem.

_____
Assinatura da criança (ou impressão digital)

_____
Assinatura do pesquisador

_____
Assinatura da testemunha
(indicada no caso de a criança não ser capaz de ler e/ou compreender e/ou assinar o TALE)

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar, fazer críticas, sugestões e reclamações diretamente com os pesquisadores: **Laura Silva Jerônimo (Tel.: 31 99898-1184); Ana Cristina Borges de Oliveira (Tel.: 31-3409-2442/2448).** Você também poderá entrar em contato com o COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar -Sala 2005. Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901. E-mail: coep@prpq.ufmg.br. Tel: 3409-4592.

APÊNDICE D – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (Crianças e Adolescentes de 8 a 17 anos)

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (CRIANÇAS E ADOLESCENTES DE 8 A 17 ANOS)

Prezado participante,

Estou realizando uma pesquisa sobre a saúde bucal de pessoas com Mucopolissacaridoses. O objetivo é aprimorar o conhecimento e as formas de prevenção e tratamento odontológico para as pessoas com Mucopolissacaridoses. A pesquisa vai realizar o exame bucal do participante, exame de imagem e o preenchimento de um questionário pelo seu responsável.

Esclareço que:
As informações sobre você só interessam a você e aos seus pais/responsável. Nos resultados da pesquisa ninguém saberá o seu nome.
Você pode se recusar a responder a qualquer pergunta caso lhe traga algum tipo de constrangimento.
Você pode, a qualquer momento, desistir de fazer parte dessa pesquisa.
Caso não queira participar da pesquisa, você não sofrerá nenhum tipo de prejuízo.
O exame clínico será realizado com um espelho clínico, sonda, gaze e algodão (todos esterilizados). A dentista usará luvas, avental, gorro e máscara descartáveis. Este é um exame simples que não causará nenhum dano ou dor para você.
Caso seja constatada necessidade de tratamento odontológico, você e seus pais/responsável serão alertados e orientados sobre as providências a serem tomadas.
As informações coletadas são específicas para esta pesquisa, sendo os resultados divulgados através de artigos científicos e apresentações orais e escritas em congressos de saúde.

Essa pesquisa está autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Minas Gerais.
Contando com sua participação, agradeço a colaboração.

Eu, _____, após ler e entender o objetivo da pesquisa descrita, concordo em responder o questionário e autorizo a realização dos exames clínicos e de imagem.

_____
Assinatura da criança/adolescente

_____
Assinatura do pesquisador

_____
Assinatura da mãe/responsável

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar, fazer críticas, sugestões e reclamações diretamente com os pesquisadores: **Laura Silva Jerônimo (Tel.: 31 99898-1184); Sílvia Ferreira de Sousa (Tel: 31 34092477).** Você também poderá entrar em contato com o COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar -Sala 2005. Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901. E-mail: coep@prpq.ufmg.br. Tel: 3409-4592.

APÊNDICE E – Questionário estruturado

QUESTIONÁRIO

DATA:

IDENFICAÇÃO PESSOAL

Nome:	
Endereço:	
Naturalidade:	Sexo:
Data de Nascimento:	Idade:
Telefone:	
Nome do responsável:	

HISTÓRIA MÉDICA

1. Qual o tipo de Mucopolissacaridoses?

_____

2. Ele (a) faz reposição enzimática?
( ) Sim ( ) Não
Se sim, há quanto tempo?

_____
Quantas vezes na semana?

_____

3. Apresenta alguma doença sistêmica? ( ) Sim ( ) Não
Qual(is)?

_____
_____
_____
_____
_____

4. Faz uso de algum tipo de medicamento de uso contínuo? ( ) Sim ( ) Não
Qual(is)?

_____
_____
_____

_____
_____

5. Alguma outra informação relacionada à saúde da criança (ou da família), que você julga importante relatar?

_____
_____
_____
_____

ANEXO A – Parecer do Comitê de ética em Pesquisa da UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE –01480212.4.0000.5149

Interessado(a): Profa. Ana Cristina Borges de Oliveira
Departamento de Odontologia Social e Preventiva
Faculdade de Odontologia

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 25 de abril de 2013, o projeto de pesquisa intitulado **"Saúde bucal de indivíduos com mucopolissacaridose"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

Av. Pres. Antonio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II - 2º andar – Sala 2005 – Cep: 31270-901 – BH-MG
Telefax: (031) 3409-4592 - e-mail: coep@prpq.ufmg.br