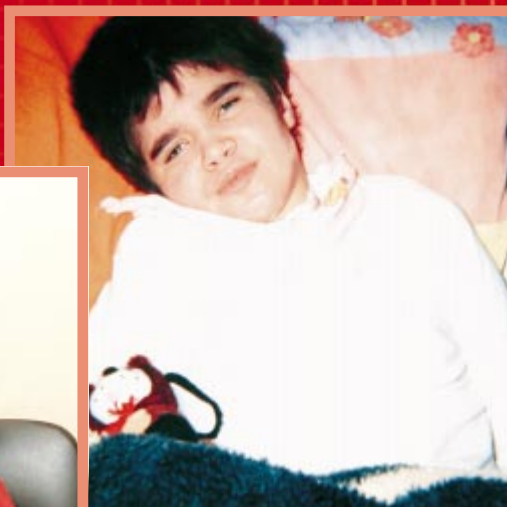


# MPS III

Mucopolissacaridose III



*Síndrome de  
Sanfilippo*

HOSPITAL DE  
CLÍNICAS



  
**UFRGS**  
UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO GRANDE DO SUL



A síndrome de Sanfilippo corresponde às mucopolissacaridoses (MPS) III-A, III-B, III-C e III-D. Esta denominação é uma homenagem ao Dr. Sylvester Sanfilippo, médico que relatou os primeiros casos da doença em 1963. As MPS III-A, III-B, III-C e III-D caracterizam-se pela presença de atraso de desenvolvimento, envolvimento do sistema nervoso central (cérebro) e problemas físicos leves. Se o seu filho tem MPS III, é importante saber qual tipo de MPS III ele apresenta (A, B, C ou D).

Até o momento, não existe cura para os indivíduos afetados por qualquer tipo de MPS III. Entretanto, existem maneiras de ajudá-los a ter uma melhor qualidade de vida. Os cientistas que estudam as MPS III continuam a procurar por maneiras melhores e mais efetivas para tratá-las.

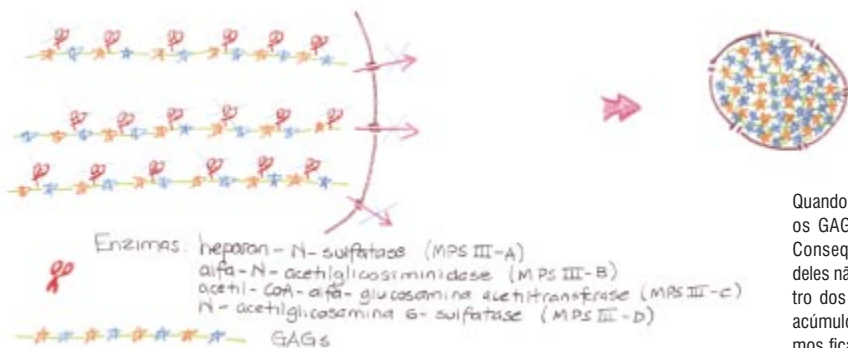
## O que causa a MPS III?

Os glicosaminoglicanos (GAGs) são longas cadeias de moléculas de açúcar usadas na construção de ossos, cartilagem, pele, tendões e muitos outros tecidos do corpo. Eles fazem parte da estrutura do corpo e também dão ao corpo algumas características especiais que o fazem funcionar.

Para entender como os GAGs se acumulam e causam a MPS III, é importante entender que existe um processo natural de síntese de novos GAGs e de quebra e reciclagem dos velhos. Este processo de síntese e quebra, que é essencial para manter o corpo saudável, depende da atividade de enzimas específicas. Estas enzimas são proteínas capazes de quebrar e reciclar os GAGs, trabalhando em seqüência, uma após outra. Cada enzima possui uma tarefa especial e tem uma ação muito específica.



Os GAGs são normalmente quebrados pelas enzimas Heparan-N-sulfatase (MPS III-A), alfa-N-acetilglicosaminidase (MPS III-B), acetil-CoA-alfa-glucosamina acetiltransferase (MPS III-C) e N-acetilglicosamina 6-sulfatase (MPS III-D). Desta maneira, não se acumulam dentro dos lisossomos (organelas localizadas dentro das células)



Quando falta uma das enzimas, os GAGs não são quebrados. Conseqüentemente, a maioria deles não consegue sair de dentro dos lisossomos, causando acúmulo. Por isso, os lisossomos ficam cheios de GAGs.

As pessoas com MPS III não possuem uma das quatro enzimas responsáveis pelo mecanismo de quebra e reciclagem de um dos GAGs encontrados em nosso corpo, o heparan sulfato. Quando este GAG não é totalmente quebrado, ele fica acumulado dentro das células do corpo, causando dano progressivo. As manifestações clínicas da MPS III costumam aparecer entre 2 e 6 anos de idade.

## *Existem formas diferentes da doença?*

Existem quatro tipos de deficiências enzimáticas que podem causar a síndrome de Sanfilippo. Na MPS III-A, a enzima deficiente é chamada de heparan-N-sulfatase; na MPS III-B, a enzima deficiente é chamada de alfa-N-acetilglucosaminidase; na MPS III-C, a enzima deficiente é chamada de acetil-CoA-alfa-glucosamina acetiltransferase; e, na MPS III-D, a enzima deficiente é chamada de N-acetilglicosamina 6-sulfatase. Cada indivíduo com MPS III apresenta, portanto, um tipo específico de MPS III (o qual deve ser determinado por meio de testes bioquímicos): A, B, C ou D. Indivíduos da mesma família apresentam o mesmo tipo de MPS III: por exemplo, se um menino com MPS III-A tem um irmã também afetada, ela será afetada pela MPS III-A.

A diferença clínica entre os quatro tipos de MPS III é pequena, já que todos os quatro tipos acumulam o mesmo tipo de GAG, o heparan sulfato. Este GAG é encontrado principalmente no sistema nervoso central (cérebro), e o seu acúmulo é responsável pelos numerosos problemas que afetam os indivíduos com MPS III.

## *A MPS III é comum?*

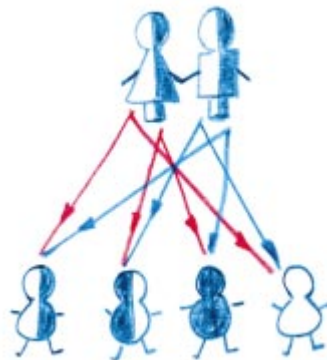
Estudos recentes na Holanda e na Austrália mostraram que a incidência da síndrome de Sanfilippo (os quatro tipos juntos) é de aproximadamente 1 a cada 70.000 nascimentos, sendo que o tipo A é o mais comum no noroeste europeu, o tipo B, no sudeste europeu, e os tipos C e D são raros em qualquer lugar. No

Brasil, parece haver um subdiagnóstico das MPS III em relação às outras MPS, e que pode ser explicado pelo envolvimento predominante neurológico das MPS III (nas outras MPS, o envolvimento físico é mais importante do que na MPS III, o que facilitaria a suspeita diagnóstica).

## *Como as doenças são herdadas?*

A constituição genética de cada indivíduo corresponde aos genes que ele recebeu da sua mãe e do seu pai. Então, cada indivíduo tem metade dos genes vindos da sua mãe e metade dos genes vindos do seu pai. Para cada enzima produzida no corpo, existem dois genes que a produzem, um vindo do pai, e outro vindo da mãe. Para a maioria das enzimas, se apenas um dos genes funcionar adequadamente, os quase 50% de enzima produzidos por este gene normal serão suficientes para manter a pessoa saudável. Porém, se o indivíduo receber os dois genes alterados (um do pai e outro da mãe), ele terá pouca ou nenhuma enzima, e desenvolverá a MPS III.

As MPS III-A, III-B, III-C e III-D são, portanto, doenças autossômicas recessivas. Em cada gravidez, existe uma chance de 3 em cada 4 da criança nascer com pelo menos um gene normal, isto é, sem a doença. Existe também uma chance de 1 em 4 de que a criança tenha a doença, por receber os dois genes defeituosos. Existe uma chance de 2 em 3, de que os irmãos e irmãs de indivíduos com MPS III sejam portadores, ou seja, possuam um gene normal e um gene defeituoso.



Os pais são normais, mas portadores da alteração genética que causa a MPS III. O casal tem uma chance de 1:4 ou 25% de ter um bebê, menino ou menina, afetado.



A mulher grávida que já teve um filho com MPS III pode fazer testes que mostram se o bebê que ela está esperando será afetado ou não.

## *Diagnóstico pré-natal*

Se você já tem uma criança com MPS III, é possível a realização de testes numa gravidez subsequente para descobrir se o bebê será ou não afetado. Para tanto, é essencial que seja conhecido o tipo de MPS III que o seu filho apresenta (A, B, C ou D), pois, para cada tipo de MPS III, existe um teste diagnóstico diferente. Você deve consultar um médico especializado nesta área, preferencialmente antes da nova gestação, caso você deseje realizar estes testes.

## *Estágios das MPS III*

A MPS III afeta as crianças de maneiras diferentes, e a sua progressão será mais rápida em uns do que em outros. Os bebês geralmente não mostram sinais da doença, mas os sintomas começam a aparecer entre os 2 e 6 anos de idade. As mudanças costumam ser graduais. A doença tende a ter três estágios principais, o primeiro deles caracterizando-se pela presença de atraso de desenvolvimento, o segundo pela presença de hiperatividade, distúrbios de comportamento e do sono, e o terceiro por regressão neurológica.

# *Manifestações Clínicas da MPS III*

De todas as MPS, a MPS III é a que produz anormalidades físicas mais leves. Problemas simples e tratáveis, como infecções de ouvido e dores de dente, tendem a ser subdiagnosticados nestes pacientes. Isto não deveria acontecer, mas acaba acontecendo porque os problemas neurológicos fazem com que as crianças não se queixem (não reclamem) da mesma maneira que os pacientes sem MPS. Além disso, os problemas de comportamento tornam mais difíceis os exames médicos. As principais complicações das MPS III são a regressão neurológica e os distúrbios de comportamento.

Algumas crianças com MPS III podem ter problemas com a coagulação do sangue, durante e após uma cirurgia. Aconselha-se que testes pré-operatórios sejam realizados para ver se este problema poderá acontecer com seu filho. Discuta isto com o seu cirurgião.

## *Aparência Física*

Nas crianças com MPS III, o crescimento pode estar acelerado nos primeiros anos de vida e, após os 3 anos, pode ser mais lento; a aparência também é normal nos primeiros anos de vida. As alterações de comportamento iniciam geralmente entre os 2 e 6 anos de vida, evoluindo com perda progressiva da capacidade mental. O cabelo tende a ser grosso e os pêlos no corpo podem ser mais abundantes que o normal; as sobrancelhas costumam ser escuras e cheias.

## *Problemas de Nariz, Garganta, Peito e Ouvido*

Estes problemas ocorrem com menos frequência nas crianças com MPS III, e com mais frequência em crianças com os outros tipos de MPS. A gravidade dos problemas varia de pessoa para pessoa.

### • *O nariz escorrendo*

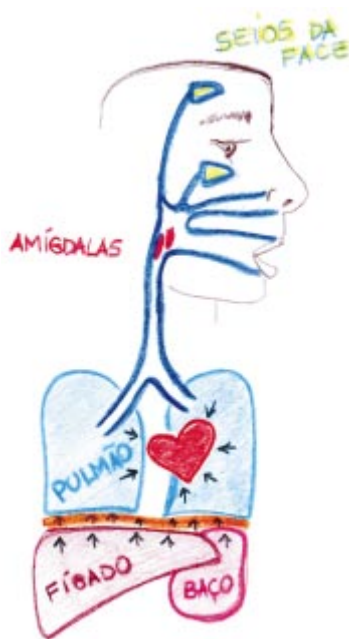
A ponte do nariz pode estar achatada, e a passagem atrás do nariz pode ser menor que o usual devido ao pouco crescimento dos ossos da face e ao espessamento da mucosa. Esta combinação de ossos anormais com o depósito de GAGs nos tecidos moles do nariz e da garganta pode facilmente bloquear a via aérea. Algumas crianças com MPS III podem ter descarga crônica de muco do nariz (rinorréia). Esta descarga nasal crônica é devida a uma drenagem anormal de secreções normais e a infecções crônicas de ouvido e seios da face.

### • *Garganta*

As amígdalas e adenóides frequentemente estão aumentadas e podem bloquear parcialmente a via aérea. A traquéia se torna mais estreita pelo depósito de GAGs e pode ser mais mole que o normal.

### • *Dificuldades para respirar*

Tosses frequentes e gripes são problemas comuns em indivíduos com MPS III. Durante a noite, eles podem ficar agitados e acordar frequentemente. Às vezes, o indivíduo pode parar de respirar por curtos períodos de tempo durante o sono: é o que chamamos de apnéia do sono. Com isso, o nível de oxigênio pode ficar baixo durante o sono, podendo causar problemas de coração. Se os pais observarem qualquer alteração no sono, a criança deve ser encaminhada a um especialista em sono e realizar uma polissonografia, isto é, um estudo do sono. Em indivíduos com MPS III, a apnéia do sono ocorre raramente. Mas, se acaso ocorrer, pode ser tratada através da remoção das amígdalas e adenóides, ou da abertura da aérea com um CPAP (pressão positiva contínua de via aérea) ou um BiPAP (pressão positiva de via aérea de dois níveis) noturnos.



O fígado e o baço aumentados pressionam os pulmões e o coração. A mucosa espessada do nariz e da garganta, e o crescimento anormal dos ossos, podem dificultar a passagem de ar aos pulmões. Tudo isso aumenta as chances de desenvolvimento de infecções como otite e sinusite.

- *Manejo de problemas de respiração*

Para estudar o sono, o médico pode querer que seu filho seja internado num hospital. Monitores são colocados na pele e conectados a um computador para medir os níveis de oxigênio no sangue, o esforço para respirar, as ondas cerebrais durante o sono e outros indicadores do funcionamento do corpo. A partir deste estudo, os médicos podem avaliar o quanto a respiração está bloqueada, o grau de dificuldade que a criança está tendo para puxar o ar para os pulmões durante o sono e qual o efeito disto no seu organismo.

Em alguns casos, através da remoção das amígdalas e adenóides, a obstrução das vias aéreas será diminuída, facilitando a respiração. Porém, o tecido da adenóide pode voltar a crescer.

- *O tratamento de infecções respiratórias*

A auto-medicação deve ser evitada porque cada indivíduo com MPS responde de maneira diferente às drogas. Alguns medicamentos podem piorar ao invés de melhorar a saúde de seu filho, como os anti-histamínicos que secam o muco tornando-o mais espesso e mais difícil de remover; os descongestionantes, que geralmente contêm estimulantes que podem aumentar a pressão arterial e estreitar os vasos sanguíneos; medicamentos para tosse ou drogas sedativas, os quais podem piorar a apnéia do sono.

Normalmente, a maioria dos indivíduos não precisa tomar antibióticos para gripe. Porém, indivíduos com MPS III podem desenvolver uma infecção bacteriana secundária dos seios da face ou ouvido médio, devido à drenagem anômala dos seios da face e do ouvido médio. Portanto, é comum na MPS III que as infecções melhorem com os antibióticos e recorram após o término do curso do antibiótico. Alguns indivíduos com infecções de ouvido recorrentes têm de utilizar antibióticos cronicamente. Assim, tubos de ventilação podem ser usados para melhorar a drenagem do ouvido e acelerar a resolução de infecções. É de extrema importância consultar um médico especialista em ouvidos, nariz e garganta (otorrinolaringologista) com experiência em MPS para determinar qual o melhor tubo a ser utilizado.

Muitos indivíduos com MPS III se tornam alérgicos aos antibióticos, ou

adquirem infecções bacterianas resistentes aos antibióticos. A alternativa é a prescrição de outros antibióticos pelo médico, para ajudar a manejar este problema. E lembre-se: o uso exagerado de antibióticos não é recomendado.

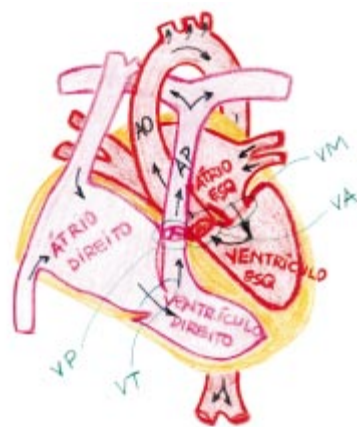
## Boca

As pessoas com MPS III podem ter o tamanho da língua aumentado, as gengivas largas e os dentes muito espaçados, pequenos e com esmalte frágil. É importante que os dentes sejam muito bem cuidados, já que a cárie dentária pode ser uma causa de dor. Mesmo com um ótimo cuidado dentário, um abscesso ao redor do dente pode se desenvolver. Irritabilidade, choro e agitação podem ser, às vezes, sinais de um dente infectado em um indivíduo gravemente afetado.

Quando um paciente com MPS III tem algum problema cardíaco, é aconselhável o uso de antibiótico antes e, às vezes, depois do tratamento dentário, para evitar que bactérias da boca entrem na corrente sanguínea e causem infecção na válvula cardíaca anormal. Se houver necessidade de extração de dentária com anestesia geral, o procedimento deve ser realizado em um hospital, sob os cuidados de um anestesista e de um dentista experientes.

## Coração

A doença cardíaca é comum na maioria das MPS, mas problemas cardíacos sérios raramente ocorrem em indivíduos com MPS III. Medicamentos estão disponíveis para ajudar a manejar tais problemas. Se a doença piorar, entretanto, uma cirurgia pode ser necessária para substituir as válvulas danificadas. É importante que, periodicamente, os pacientes sejam avaliados por meio de exames chamados



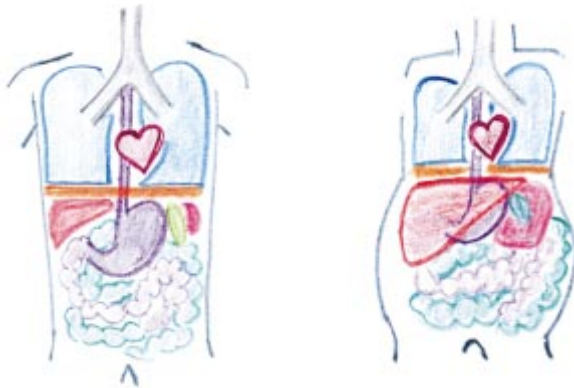
AD - AORTA  
AP - ARTÉRIA PULMONAR  
VP - VÁLVULA PULMONAR  
VT - VÁLVULA TRI CÚSPIDE  
VM - VÁLVULA MITRAL  
VÁ - VÁLVULA AÓRTICA

O coração e suas estruturas.

ecocardiograma e eletrocardiograma. Tais exames não são dolorosos. O ecocardiograma é semelhante à ultra-sonografia realizada em mulheres grávidas.

## *Fígado e baço*

O baço e o fígado podem se tornar levemente aumentados, pelo acúmulo de GAGs, mas comumente não causam problemas.



O fígado aumentado (hepatomegalia) e o baço aumentado (esplenomegalia) podem dificultar a alimentação e a respiração.

## *Abdômen e hérnias*

Na maioria dos indivíduos com MPS III, o abdômen protrui para fora por causa da postura, da fraqueza dos músculos e do aumento do fígado e do baço. Frequentemente, parte do conteúdo abdominal pode saltar para fora por trás de um ponto fraco na parede do abdômen (isto é o que chamamos de hérnia). Quando a hérnia sai de trás do umbigo, chamamos de hérnia umbilical, e, quando sai na virilha, chamamos de hérnia inguinal. As hérnias umbilicais não costumam ser tratadas, a menos que sejam pequenas e possam causar encarceramento do intestino, ou que sejam muito grandes e estejam causando

outros tipos de problemas. As hérnias inguinais devem ser tratadas através de cirurgia. Mesmo sendo tratadas, as hérnias podem voltar a aparecer.

## *Problemas intestinais*

Muitos indivíduos com MPS III sofrem, periodicamente, de “fezes soltas” e diarreia. Ainda não se conhecem exatamente as causas deste problema, mas algum distúrbio do sistema nervoso autonômico deve estar envolvido. Estudos já mostraram acúmulo de GAGs em células nervosas do intestino, e é provável que a motilidade anormal do intestino seja a causa da diarreia. A diarreia episódica de alguns indivíduos com MPS parece ser influenciada pela dieta; por isso, eliminar alguns alimentos da dieta pode ajudar (MAS SÓ FAÇA ISTO APÓS CONSULTAR O SEU MÉDICO E O SEU NUTRICIONISTA!).

A constipação pode se tornar um problema conforme a criança vai ficando mais velha e menos ativa, e os músculos vão ficando mais fracos. Se o aumento de fibras na dieta não adiantar ou não for possível, o médico poderá prescrever um laxativo ou um enema (lavagem).

## *Ossos*

Os indivíduos com MPS III tendem a ter problemas mínimos com a formação óssea e o crescimento.

## *Articulações (juntas)*

A rigidez das articulações é comum em todas as formas de MPS, e a amplitude máxima de movimento de todas as juntas pode estar limitada. Os indivíduos com MPS III tendem a ter poucos problemas com articulações, mas elas podem causar dor à medida que os pacientes se tornam mais velhos. A dor pode ser aliviada com calor local e analgésicos usuais.

### • *Mãos*

As crianças com MPS III têm dedos que ocasionalmente se tornam dobrados devido às contraturas, o que pode dificultar a execução de várias tarefas diárias.



Mãos com restrições e deformidades articulares.

### • *Quadril*

Em alguns indivíduos com MPS III, o quadril pode ficar deslocado. Isto não costuma precisar de tratamento.

### • *Pernas e Pés*

Muitos indivíduos com MPS III ficam em pé e caminham com o joelho e quadril flexionados. Isto, combinado com um tendão de Aquiles encurtado, pode levá-los a andar nas pontas dos pés. Eles também podem ter joelhos para dentro (genu valgo). Caso o problema no joelho seja grave, uma cirurgia pode ser realizada nos ossos da tíbia, mas isto é bem raro na MPS III. Os pés são largos e podem ser rígidos, com os dedos dobrados para baixo, assim como o das mãos.

### • *Mãos e Pés frios*

Os indivíduos com MPS III podem ter as mãos e os pés frios nas fases mais tardias da doença, como resultado de uma falha na regulação neurológica dos vasos sanguíneos (disfunção autonômica). Isto pode não incomodar a criança, mas, se incomodar, meias e luvas grossas podem ser úteis. O mecanismo de controle de temperatura corporal da criança também pode ficar danificado, e a criança poderá suar à noite, assim como ter mãos e pés frios durante o dia.

Algumas crianças apresentam episódios em que a temperatura do corpo baixa (hipotermia).

## *Pele*

A pele tende a ser mais espessa e dura em indivíduos com MPS III, tornando difícil a coleta de sangue e a colocação de cateteres intravenosos. Excesso de pêlos no rosto e nas costas ocorre em alguns destes indivíduos.

## *Problemas Neurológicos*

Numa fase mais tardia da doença, crianças com MPS III podem ter convulsões. Durante a convulsão, você deve posicionar a criança de lado para prevenir a aspiração de vômito. A criança deve ser deixada nesta posição até o fim da convulsão. Verifique se a via aérea está livre e não coloque nada na boca da criança.

As convulsões podem ser prevenidas ou ter sua frequência diminuída com medicações anticonvulsivantes convencionais.

Outros problemas frequentes são a hidrocefalia, os distúrbios do sono e os problemas de comportamento. A hidrocefalia é tratada cirurgicamente (colocação de válvula). Os distúrbios do sono e de comportamento são difíceis de ser manejados, mas podem ser controlados, algumas vezes, com o uso de medicamentos específicos. É fundamental que o paciente com MPS III seja acompanhado por um neurologista.



O líquido circula ao redor do cérebro e da medula espinhal. Quando o líquido se acumula causa a hidrocefalia. Pode haver compressão da medula espinhal por depósitos de GAGs.

## *Olhos*

Opacificação de córnea não costuma ocorrer em indivíduos com MPS III. Entretanto, a visão pode estar afetada devido ao depósito de GAGs na retina, o qual pode causar perda da visão periférica e cegueira noturna. O indivíduo com cegueira noturna pode não querer caminhar numa área escura à noite, ou ficar com medo quando acorda durante a noite. Se você tem preocupações em relação à visão de seu filho, não deixe de levá-lo para consultar um oftalmologista.

## *Ouvidos*

A surdez é comum em todos os tipos de MPS III. A surdez pode ser condutiva, sensorial ou mista, e pode piorar com infecções de ouvido frequentes. É importante que os indivíduos com MPS tenham a sua audição monitorizada regularmente, a fim de que os eventuais problemas possam ser tratados precocemente.

## Dieta

Embora não existam evidências científicas de que dietas específicas tenham algum efeito positivo em indivíduos com MPS III, alguns pais acreditam que certas mudanças na dieta podem aliviar problemas como excesso de muco, diarreia ou hiperatividade. É aconselhável consultar seu médico ou nutricionista, antes de fazer qualquer mudança mais radical na dieta de seu filho, a fim de que seja garantida uma alimentação saudável para o mesmo.

Conforme a doença for progredindo, o ato de engolir pode se tornar muito difícil. Se isto acontecer, o seu filho pode aspirar alimentos e líquidos para dentro dos pulmões, podendo resultar em pneumonias de repetição e diminuição de peso. Estes problemas podem ser manejados através de gastrostomia ou do uso de sonda.

É importante lembrar que não há uma dieta que previna o acúmulo de GAGs, pois eles são produzidos pelo próprio corpo. Portanto, a redução do consumo de açúcar ou outros componentes da dieta não evita o acúmulo dos GAGs nos tecidos.

## Fisioterapia

Como já foi dito, a rigidez das articulações é uma característica comum em todas as MPS. Esta rigidez pode causar perda de importantes funções. Para o manejo deste problema, exercícios que trabalhem com a amplitude de movimento - como extensão e flexão passivas dos membros - podem ajudar. Os exercícios que causam dor devem ser evitados.

## Anestésicos

Anestesiando um indivíduo com MPS III exige habilidade. A intubação

(colocação do tubo de respiração) pode ser difícil, uma vez que a via aérea pode ser muito estreita. Pode ser necessário o uso de um broncoscópio flexível. O posicionamento do pescoço durante a cirurgia ou intubação deve ser cuidadoso, uma vez que pode causar dano à medula espinhal. Em alguns indivíduos, a retirada do tubo de respiração após o término da cirurgia pode ser difícil. No caso de qualquer cirurgia eletiva em crianças/adultos com MPS, é muito importante a escolha de um anestesista com experiência. Por causa disto, talvez a cirurgia tenha que ser realizada num centro médico regional e não num hospital local.

### *Tratamentos específicos para a MPS III*

- *Transplante de Fibroblastos*

Embora venha sendo praticado por alguns grupos com o objetivo de introduzir nos pacientes células capazes de produzir a enzima deficiente, não existem evidências até agora de que este tipo de tratamento traga algum tipo de benefício aos pacientes com MPS III.

- *Transplante de Medula Óssea (TMO)*

Devido ao fato de a MPS III acometer principalmente o cérebro, o TMO não tem se mostrado eficaz nestes indivíduos. Isto acontece porque o cérebro possui uma barreira que serve para protegê-lo (a barreira hemato-encefálica), e que acaba por dificultar o acesso das células e da enzima do doador ao cérebro do receptor.

- *Terapia de Reposição Enzimática (TRE)*

Estudos pré-clínicos sobre TRE na MPS III estão sendo realizados. Estes estudos pré-clínicos consistem em experimentos realizados em animais. Através desses estudos, obtêm-se informações básicas sobre o novo remédio: se ele funciona, se vai resolver o problema, se causa algum efeito colateral, quanto tempo fica no organismo e qual a dose certa a ser administrada. Somente após se certeza de que o remédio é seguro, é que os estudos passarão a ser realizados em indivíduos com MPS III.



**Este material foi elaborado pela Equipe de Mucopolissacaridoses do SGM-HCPA, adaptado (com autorização) do original em inglês produzido pela MPS Society (EUA).**

**Serviço de Genética Médica**  
**Hospital de Clínicas de Porto Alegre**  
 Rua Ramiro Barcelos, 2350  
 90035-903 Porto Alegre, RS - Brasil  
 Tel: (51) 2101.8011 / Fax: (51) 2101.8010  
 e-mail: j-genetica@hcpa.ufrgs.br

**Centro Colaborador da**  
**Organização Mundial de Saúde para**  
**o Desenvolvimento de Serviços de**  
**Genética Médica da América Latina**

HOSPITAL DE  
 CLÍNICAS



**Ilustrações: Maria Verónica Muñoz Rojas**

**Apoio:**



**Distribuição gratuita - Venda proibida**

Patrocínio:



**genzyme**  
 DO BRASIL

**0800 77 123 73**

**[www.genzyme.com.br](http://www.genzyme.com.br)**