



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE  
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 20, DE 06 DE DEZEMBRO DE 2021.

Aprova as Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Doença de Fabry.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem os parâmetros sobre a Doença de Fabry no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes diagnósticas e terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 670/2021 e o Relatório de Recomendação nº 674 – Outubro de 2021 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Ficam aprovadas as Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Doença de Fabry.

Parágrafo único. As Diretrizes objeto deste artigo, que contêm o conceito geral da Doença de Fabry, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>, são de caráter nacional e devem ser utilizadas pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da Doença de Fabry.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SERGIO YOSHIMASA OKANE

HÉLIO ANGOTTI NETO

## ANEXO

### DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DOENÇA DE FABRY

#### 1. INTRODUÇÃO

A Doença de Fabry (DF), também conhecida como doença de Anderson Fabry, é uma esfingolipidose devida a um erro inato ligado ao X, ocasionada pela deficiência da enzima lisossômica  $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ GAL-A)<sup>1,2</sup>. A falha da  $\alpha$ GAL-A afeta todo o organismo devido ao acúmulo de glicosfingolipídios, principalmente o globotriaosilceramida (GL-3 ou Gb3). O grau de acometimento ocasionado por esta alteração genética varia muito entre os diferentes tipos de células e órgãos, afetando todos os subtipos celulares. Esta disparidade altera as taxas de metabolismo de esfingolipídios nas diversas células do corpo humano<sup>3,4</sup>.

O acúmulo do GL-3 ocorre especialmente nas células do epitélio renal, nas células endoteliais vasculares, células do músculo liso, cardiomiócitos e neurônios do sistema nervoso autônomo. Estas alterações na concentração do GL-3 provocam manifestações clínicas sobretudo no endotélio vascular da pele, coração, fígado, rins e sistema nervoso central. Alterações auditivas, vestibulares, oftalmológicas e do trato gastrointestinal também são observadas.

Por ser uma doença sistêmica, a DF pode se manifestar por distúrbios gastrointestinais (como diarreia e dor abdominal), insuficiência renal, neuropatia periférica, doença cardíaca, doença cerebrovascular e perdas sensoriais, entre outros<sup>5,6</sup>. A córnea *verticilata*, hipo- ou anidrose e intolerância ao calor, ao frio e ao exercício também são sintomas característicos da DF<sup>6,7</sup>. A neuropatia dolorosa se apresenta como o sintoma mais comum da DF. A dor é resultado da neurodegeneração das fibras nervosas das raízes dos gânglios dorsais somada à degeneração axonal das fibras curtas provocando as denominadas crises de Fabry. As crises de Fabry se caracterizam pela dor aguda, durando de horas a dias<sup>6-9</sup>.

Na maioria dos casos de DF, na idade adulta os pacientes desenvolvem doença renal e cardíaca graves. As alterações cardíacas incluem hipertrofia ventricular esquerda (HVE), doença valvular (particularmente insuficiência mitral), doença arterial coronariana e anormalidades de condução, levando com o tempo à insuficiência cardíaca, arritmias e infarto agudo do miocárdio<sup>9</sup>. O acometimento dos podócitos nos glomérulos renais leva a proteinúria e hematúria, geralmente detectadas na adolescência.

Além das manifestações sistêmicas, a DF tem frequentemente um caráter evolutivo. A maioria dos indivíduos apresenta doença renal e cardíaca graves entre a terceira e quinta décadas de vida<sup>10</sup>. A disfunção renal progressiva pode levar à necessidade de diálise e transplante. A doença cerebrovascular apresenta-se como lesões na substância branca, parestias, vertigem, acidente vascular encefálico (AVE, mais comumente chamado de acidente vascular cerebral - AVC) precoce e ataques isquêmicos transitórios (AIT). O período necessário para o desenvolvimento dos sintomas e das lesões nos órgãos-alvo é controverso na literatura<sup>6,9</sup>. As principais causas de morbidade e mortalidade são ocasionadas por insuficiência renal e cardíaca, resultando em redução da expectativa de vida dos pacientes com DF (cerca de 50 anos nos homens e 70 anos nas mulheres)<sup>10</sup>.

A DF foi inicialmente descrita em homens com manifestações clínicas mais graves, chamada, atualmente, de forma clássica. Entretanto, existe um grupo de pacientes que apresentam desenvolvimento mais tardio, com níveis variáveis de atividade de  $\alpha$ GAL-A e idade de início das manifestações clínicas<sup>11</sup>. O espectro das manifestações varia desde assintomático até doença grave nas mulheres heterozigotas. Algumas mulheres podem apresentar sintomas já na infância e adolescência (como dor) e na idade adulta desenvolver HVE, cardiomiopatia, doença cerebrovascular e, mais raramente, doença renal<sup>12-14</sup>. Comparadas aos homens com mutações semelhantes, as mulheres apresentam manifestações clínicas menos graves e com início mais tardio<sup>13</sup>.

A DF é a glicosíngolipidose mais comum no mundo. Relata-se a incidência de indivíduos homizigotos para a DF como sendo 1 para cada 117.000 indivíduos<sup>15</sup>, embora algumas pesquisas de triagem neonatal sugiram que a incidência possa ser tão alta quanto 1 para 3.100<sup>16</sup>. A prevalência da doença é estimada de 0,21 a 0,85 casos por 100.000 habitantes, em estudos realizados no Reino Unido, Austrália, Nova Zelândia e Países Baixos<sup>17</sup>. Estudos ingleses baseados em registros de todos os casos entre 1980 e 1995 relatam a prevalência de 0,27 e 0,29 casos por 100.000 habitantes em homens e mulheres, respectivamente<sup>18</sup>. Tais estudos, porém, certamente não consideram o número real de mulheres acometidas, posto que as manifestações clínicas são muito variáveis e o diagnóstico por meio da dosagem da  $\alpha$ GAL-A não é um bom indicador neste grupo. Assim, elas terminam por ser identificadas apenas quando um paciente masculino é diagnosticado na família<sup>19</sup>. No Brasil, não há estudos sobre incidência ou prevalência da DF.

Como a DF é multissistêmica, requer tratamento abrangente. Até o início dos anos 2000, o tratamento da DF era inteiramente sintomático e focado nas complicações advindas da doença; englobando desde o uso de medicamentos sintomáticos, como para as dores de origem neuropática, ou procedimentos como hemodiálise para aqueles pacientes com doença renal em estágio avançado<sup>7,18</sup>.

O tratamento específico, direcionado à causa primária da DF baseia-se na terapia de reposição enzimática (TRE) com a enzima recombinante da  $\alpha$ GAL-A. Atualmente, duas formas de enzimas recombinantes estão disponíveis comercialmente com registro na Anvisa: alfa-agalsidase e beta-agalsidase. Apesar de estudos indicarem que as enzimas recombinantes atuam nos órgãos e sistemas mais afetados pela DF, seus efeitos sobre desfechos clinicamente relevantes, como redução da dor, melhora da disfunção cardíaca e renal, melhora da qualidade de vida e redução ou interrupção da progressão da doença são limitados, não tendo sido recomendadas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (Conitec)<sup>21</sup>. A não recomendação considerou a paucidade de evidências científicas que indiquem que esta intervenção interrompa a progressão da doença ou resulte em melhora de desfechos clínicos relevantes, como a melhora da qualidade de vida, melhora das disfunções renal e cardíaca e redução da dor, entre outras; a ausência de dados de longo prazo (superior a seis meses); e o elevado impacto orçamentário que a incorporação representaria para o SUS<sup>21</sup>.

Outras possibilidades terapêuticas da DF, além da TRE, vêm sendo estudadas, porém a maioria delas ainda se encontra em estágios experimentais<sup>22,23</sup>. Em 2016, foi publicado um ensaio clínico randomizado (ECR) com doentes de DF que utilizaram uma chaperona medicamentosa oral, o migalastate<sup>24</sup>. Embora o migalastate tenha sido superior ao placebo para os desfechos de melhora da diarreia, redução de GB-3 renal em pacientes com mutação suscetível confirmada e de Lyso-GB3 plasmático, os benefícios clínicos foram considerados limitados e incertos. Estas

considerações, somada a custo-efetividade e impacto orçamentário elevados resultaram em sua não recomendação pela Conitec<sup>25</sup>, por razões semelhantes às apresentadas para a TRE.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Estas Diretrizes visam a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da Doença de Fabry. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 1**.

## **2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)**

- E75.2 Outras esfingolipidoses

## **3. DIAGNÓSTICO**

### **3.1. Diagnóstico clínico**

#### **3.1.1. Manifestações iniciais**

Na DF clássica, os primeiros sintomas surgem durante a infância, incluindo dor neuropática crônica e crises de dor episódica intensa. As manifestações iniciais comuns são hipoidrose, anormalidades cutâneas (angioqueratomas), distúrbios gastrointestinais (dor, distensão abdominal e diarreia) e uma opacidade corneana assintomática característica, a chamada córnea *verticilata*. A presença desta característica deve levantar alto grau de suspeição de DF, já que é encontrada em quase todos os pacientes masculinos com DF e em 70%-90% das pacientes do sexo feminino<sup>7</sup>.

Na forma clássica da doença, os pacientes apresentam atividade da  $\alpha$ GAL-A ausente ou muito reduzida (<1% da média normal), com acúmulo de GL-3 em células endoteliais vasculares, cardiomiócitos, células musculares lisas e podócitos. Ademais, sintomas de início na infância ou na adolescência são seguidos de insuficiência múltipla de órgãos e, eventualmente, óbito<sup>11</sup>.

Entre pacientes que apresentam a forma de início tardio, as manifestações clínicas variam de acordo com o nível de atividade residual da  $\alpha$ GAL-A. Em mulheres heterozigotas, a doença pode variar de assintomática a grave, sendo, quando grave, semelhante ao observado em homens com a forma clássica da doença<sup>11</sup>.

#### **3.1.2. Manifestações renais, cardíacas e pulmonares**

A lesão renal pode ocorrer em uma idade jovem, incluindo albuminúria (uma característica definidora da doença renal crônica) e glomeruloesclerose. Complicações sintomáticas de órgãos geralmente surgem em pacientes adultos jovens, incluindo a progressão da doença renal crônica para insuficiência renal e HVE associada a fibrose miocárdica e arritmias, perda auditiva, AIT, derrames e, eventualmente, morte prematura<sup>11,26,27</sup>.

O acúmulo de GL-3 nos tecidos cardíacos, bem como os mecanismos inflamatórios e neuro-hormonais que levam à disfunção celular e vascular cardíaca, são provavelmente contribuintes para as manifestações cardíacas. Manifestações pulmonares, como dispneia, respiração ofegante e tosse seca, também são relatadas. Em pacientes com manifestação de início tardio, sintomas cardíacos típicos (por exemplo, HVE, arritmias, anormalidades na ressonância magnética cardíaca) e, excepcionalmente, diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) estão presentes na quarta à sétima décadas de vida, refletindo o início tardio e a progressão mais lenta da doença<sup>11,26,27</sup>.

### **3.1.3. Manifestações cutâneas**

Deve-se suspeitar da DF em pacientes que apresentem lesões cutâneas vasculares denominadas angioqueratomas, as quais se desenvolvem lentamente como grupos de angiectasias individuais e punctatas, vermelho-escuras a azul-escuras e que não se modificam com a pressão digital. Usualmente, os angioqueratomas localizam-se na região compreendida entre o umbigo e os joelhos (quadris, costas, coxas, nádegas, pênis e escroto), mas também podem aparecer na mucosa bucal ou na conjuntiva ocular<sup>28</sup>.

### **3.1.4. Complicações**

Outras manifestações da DF são inespecíficas, geralmente iniciando-se na infância com episódios de dores nas extremidades (neuropatia periférica dolorosa), febre de origem desconhecida, sintomas gastrointestinais e hipoidrose, que frequentemente levam à redução da tolerância ao exercício<sup>1,7,29</sup>. Com o avançar da idade, há progressão da vasculopatia sistêmica, aumentando as complicações cardíacas, renais e o risco de AVE isquêmico, que podem apresentar-se por volta da terceira à quinta década de vida. A doença renal inclui proteinúria progressiva, seguida de redução na TFG, podendo levar à necessidade de diálise e transplante renal. Qualquer doença cardíaca também pode ocorrer, incluindo cardiomiopatia hipertrófica progressiva com disfunção diastólica, arritmias, doenças valvulares e estenoses das artérias coronárias. Em alguns pacientes as alterações cardíacas, especialmente a HVE, podem ser as únicas manifestações da doença, podendo pelo exame ecocardiográfico ser distinguíveis de outras causas<sup>27,30</sup>.

## **3.2. Diagnóstico diferencial**

Devem ser consideradas no diagnóstico diferencial diversas doenças e condições como, por exemplo, doenças reumáticas, incluindo febre reumática e artrite; doenças neuropsicológicas; fibromialgia; dermatomiosite; neuropatia por outras doenças hereditárias (amiloidose e doenças mitocondriais); neuropatia por doenças metabólicas (diabete melito); esclerose múltipla; leucoencefalopatia de causa não especificada; vasculite sistêmica ou do sistema nervoso central; AVE juvenil criptogênico; AVE juvenil associado a outros fatores de risco conhecidos; eritromelalgia; teleangiectasia hemorrágica hereditária; doença de Ménière; síndrome do intestino irritável; cardiomiopatia hipertrófica idiopática; e insuficiência renal de causa desconhecida<sup>4,6,27-32</sup>.

O uso de cloroquina ou amiodarona pode causar anormalidades corneanas idênticas à córnea *verticilata*, assim como a exposição ao pó de silicone pode levar à nefropatia sintomática e patologicamente muito similar à

observada na DF. Os angioqueratomas também podem ser encontrados em outras doenças de acúmulo lisossômico, tais como a manosidose, fucosidose, sialidose e deficiência de beta-galactosidase<sup>4,27,31-33</sup>.

### 3.3. Diagnóstico laboratorial e molecular

O diagnóstico da DF deve ser confirmado de modo diferente de acordo com o sexo, conforme definido a seguir:

**Sexo masculino:** Medida da atividade da enzima  $\alpha$ GAL-A em plasma ou leucócitos a partir do sangue periférico ou cultura de fibroblastos<sup>33</sup>. A atividade da enzima GAL-A deve estar dentro dos limites da normalidade estabelecidos no laudo laboratorial<sup>33</sup>. Na maior parte das vezes, indivíduos do sexo masculino com DF não têm atividade residual da enzima (0%) ou a têm muito baixa (inferior a 3% dos valores normais). Casos suspeitos com atividade superior a 3% dos valores normais deverão ter seu diagnóstico confirmado por análise molecular<sup>34</sup>. A análise de ácido desoxirribonucleico (DNA), com a identificação de mutações específicas, de caráter reconhecidamente patogênicas, no gene da  $\alpha$ GAL-A, pode ser considerada inicialmente como o método de diagnóstico de escolha em indivíduos do sexo masculino, em centros nos quais este método esteja acessível.

**Sexo Feminino:** Como as doentes podem ter um espectro de atividade enzimática que varia de muito baixo a normal, é necessária a identificação de mutações específicas no gene da  $\alpha$ GAL-A<sup>33</sup>. Os níveis de GL-3 plasmáticos ou no sedimento urinário de 24 horas geralmente estão aumentados e podem ser úteis no diagnóstico, especialmente em pacientes do sexo feminino<sup>32</sup>. Entretanto, em alguns pacientes com mutações específicas (por exemplo, a mutação p.N215S), tais alterações bioquímicas podem não ocorrer<sup>32</sup>. Além disso, a quantificação de GL-3 não é amplamente disponível, mesmo internacionalmente. Em alguns casos, achados histopatológicos de biópsias em diferentes tecidos de indivíduos com DF (por exemplo rim ou pele) podem ser úteis já que há achados característicos, à microscopia de luz, que consistem na presença de vacúolos citoplasmáticos contendo os lipídeos acumulados. À microscopia eletrônica, observa-se a presença de inclusões lisossômicas, com a configuração lamelar concêntrica, chamados de corpos de inclusão zebra-simil<sup>28</sup>. Por tratar-se de uma doença de herança ligada ao X, a detecção do probando (caso índice) torna obrigatórios a investigação de outros membros da família e o aconselhamento genético<sup>32</sup>.

### 3.4. Diagnóstico em crianças

O diagnóstico de DF geralmente é tardio (**Tabela 1**). Os sintomas geralmente não são específicos, e o reconhecimento e conscientização sobre as doenças raras são em geral baixos entre os médicos, o que causa, assim, o atraso do diagnóstico<sup>12,26,35</sup>. Crianças necessitam de atenção, pois é nessa faixa etária que se iniciam as disfunções celulares que levarão às alterações orgânicas, que na fase adulta causarão grande morbimortalidade, como doença renal crônica, HVE e microangiopatia<sup>26,35</sup>. As manifestações precoces da doença incluem dor neuropática (acroparestesia), alterações de sudorese (hipoidrose ou anidrose), cornea *verticillata*, angioqueratomas e distúrbios gastrointestinais<sup>26,35</sup>. A dor é o sintoma mais marcante nas crianças que têm DF, manifestando-se com fadiga, ansiedade, depressão e faltas escolares<sup>26</sup>.

Os meninos com DF clássica apresentam sintomas mais precocemente, com impacto na sua qualidade de vida<sup>26</sup>. A manifestações em meninas geralmente são mais leves, com início dos sintomas mais tardio, mas podem desenvolver o mesmo quadro de DF clássica dos meninos<sup>26,35</sup>. O diagnóstico e o tratamento precoces são prioritários para diminuir as lesões em órgãos-alvo, a morbidade e a mortalidade. O acompanhamento adequado e criterioso das crianças é essencial para o tratamento precoce, evitando-se, assim, morbimortalidade precoce<sup>26,35</sup>.

**Tabela 1** - Sinais e sintomas de doença de Fabry em crianças

Sinais e sintomas	Frequência	Idade de início
• Dor Disestesia/crise episódica de queimação nas mãos ou nos pés	• 66% (67% meninos, 65% meninas)	• Meninos: 10,1 anos (7,2 anos) • Meninas: 15 anos (8,3 anos)
• Redução da sudorese Hipoidrose ou anidrose	• 59% (93% meninos, 25% meninas)	Hipoidrose (mediana) • Meninos: 10,1 anos • Meninas: 4,2 anos Anidrose (mediana): • Meninos: 7,8 anos • Nenhum caso para meninas
• Sinais da córnea Córnea <i>verticilata</i>	50,8% (36,1% meninos, 65,5% meninas)	• Meninos: 12,1 anos • Meninas: 8,9 anos
• Sintomas gastrointestinais Náusea, vômito, dor abdominal inespecífica, constipação intestinal, diarreia.	17,9% (23,2% meninos, 11,4% meninas)	• Meninos: 5 anos • Meninas: 9,5 anos
• Calor, frio e intolerância ao exercício,	• Calor: 38,4% (38,9% meninos, 37,9% meninas) • Frio: 17% (16,7% meninos, 17,2% meninas)	Calor (mediana) • Meninos: 7,4 anos • Meninas: 15,7 anos Frio (mediana) • Meninos: 5,0 anos • Meninas: 7,7 anos
• Problemas de audição Perda auditiva, zumbido e vertigem.	• Perda auditiva confirmada: 21,8% (19,4% meninos, 24,1% meninas) • Zumbido: 40% (22,2% meninos, 41,3% meninas) • Vertigem: 30,4% (19,4% meninos, 41,4% meninas)	Zumbido (mediana): • Meninos: 10 anos • Meninas: 13,9 anos Vertigem (mediana): • Meninos: 11,8 anos, • Meninas: 13,4 anos Perda auditiva (mediana): • Meninos: 2,7 anos, • Meninas: 14,4 anos
• Angioqueratomas	14,2% (19,6% meninos, 7,6% meninas)	Mediana: • Meninos: 9,1 anos • Meninas: 14,4 anos
• Sinais renais Hiperfiltração, albuminúria patológica, proteinúria.	• Hiperfiltração: desconhecido • Microalbuminúria: 13,2% • Proteinúria: 19,7%	Microalbuminúria (mediana): • Meninos: 16,5 anos • Meninas: 15,9 anos Proteinúria (mediana): • Meninos: 13,8 anos, • Meninas: 14,1 anos
• Sinais cardíacos Anormalidades de condução, disfunção valvular e arritmias.	• Anormalidades de condução: 7,6% (8,3% meninos, 6,9% meninas), • Doença valvar: 14,9%	Anormalidades de condução: (mediana): • Meninos: 10,3 anos, • Meninas: 16,9 anos

	(5,6% meninos, 24,1% meninas), • Arritmias: 4,9% (7,3% meninos, 2,5% meninas)	Doença valvar: (mediana): • Meninos: 8,6 anos, • Meninas: 14,4 anos Arritmias: (mediana): • Meninos de 9,3 anos
--	-------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fonte: Germain et al, 2019<sup>26</sup>.

#### 4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos nestas Diretrizes pacientes que apresentarem diagnóstico confirmado de DF, de acordo com os seguintes critérios:

- Sexo masculino: (a) atividade da enzima  $\alpha$ GAL-A inferior a 3% dos valores normais **ou** (b) análise do DNA que demonstre mutação patogênica do gene que codifica a enzima  $\alpha$ GAL-A.

- Sexo feminino: (a) análise do DNA que demonstre mutação patogênica do gene que codifica a enzima  $\alpha$ GAL-A **ou** (b) situação de heterozigota portadora de mutação patogênica no gene da  $\alpha$ GAL-A confirmada por história familiar (por exemplo: paciente que apresente filho e irmão, ambos do sexo masculino, com diagnóstico confirmado de DF) **ou** (c) ao menos uma das seguintes alterações bioquímicas sugestivas de DF: aumento na excreção urinária de GL-3 ou evidência histológica de acúmulo de GL-3, associada a, ao menos, uma das manifestações clínicas altamente sugestivas de DF a seguir, angioqueratoma (confirmado por biópsia) ou córnea *verticilata*.

#### 5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos aqueles pacientes com diagnóstico confirmado de outras esfingolipidoses (ver o item 4.2. – Diagnóstico diferencial).

Intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação serão os critérios de exclusão para o uso do respectivo medicamento preconizado nestas Diretrizes.

#### 6. TRATAMENTO

O tratamento da DF preconizado nestas Diretrizes envolve a prevenção de complicações ocasionadas pela doença, o tratamento sintomático e a terapia de reabilitação.

##### 6.1. Tratamento de adultos

O tratamento dos sintomas e a prevenção de novas complicações são fundamentais no cuidado do paciente com DF. As complicações decorrentes desta doença são inespecíficas e indistinguíveis das que ocorrem na população geral, assim, espera-se que respondam adequadamente ao tratamento usual de cada uma delas<sup>32</sup>. As medidas listadas na **Tabela 2** devem fazer parte da assistência a todos os pacientes com DF.



### **6.1.1. Crises dolorosas e dor crônica**

Dor neuropática é comum em indivíduos com DF e pode ser tratada com o uso de analgésicos. Pacientes devem ser orientados quanto aos possíveis fatores desencadeantes como, por exemplo, exercícios físicos, mudanças de temperatura e estresse emocional. O uso de anti-inflamatórios não esteroidais deve ser evitado devido ao risco de toxicidade renal<sup>11,36</sup>. A avaliação e tratamento de dor crônica estão estabelecidos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica, do Ministério da Saúde<sup>37</sup>.

### **6.1.2. Eventos cerebrovasculares**

Para prevenção de eventos cerebrovasculares, pode-se considerar a utilização de medicamentos antitrombóticos, como aspirina ou clopidogrel, ou anticoagulantes, de acordo com avaliação clínica<sup>11,36</sup>. Em caso de AVE, recomenda-se considerar o preconizado nas linhas de cuidado de Acidente Vascular Cerebral (AVC) na Rede de Atenção às Urgências e Emergências, pelo Ministério da Saúde<sup>38</sup>.

### **6.1.3. Eventos cardiovasculares**

Eventos cardiovasculares devem ser tratados conforme o tratamento padrão, com utilização de betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) e estatinas, entre outros, de acordo com a complicação apresentada<sup>11,36</sup>. Em caso de fibrilação atrial, pode-se utilizar anticoagulantes. A amiodarona deve ser utilizada com cautela por influir na função do lisossomo<sup>11</sup>. Recomenda-se consultar os protocolos e diretrizes do Ministério da Saúde para a prevenção, avaliação e tratamento de eventos cardiovasculares, como o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite.

### **6.1.4. Complicações renais**

Para pacientes com complicações renais crônicas decorrentes da DF, deve-se atentar para a ocorrência de anemia, distúrbio mineral ósseo e hipertensão. Medicamentos das classes dos iECAs e BRAs podem ser considerados para o tratamento das manifestações renais por serem antiproteinúricos<sup>11,36</sup>. O objetivo do tratamento é atingir os seguintes níveis de albuminúria: creatinina < 30 mg/g se a basal for 30–300 mg/g ou < 300 mg/g se a basal for > 300 mg/g (considerado equivalente a proteinúria > 500 mg/g)<sup>11</sup>. Pacientes em fase avançada de doença renal crônica podem necessitar de diálise ou transplante renal<sup>11,36</sup>. Recomenda-se consultar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia na doença Renal Crônica - reposição de ferro, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia na doença Renal Crônica – alfaepoetina e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica.

**Tabela 2 - Principais manifestações clínicas da Doença de Fabry e opções de tratamentos de suporte ou sintomáticos**

	<b>Manifestação</b>	<b>Conduta</b>
Aconselhamento Genético	-	Deve estar disponível para todos os indivíduos e seus familiares.
Prevenção	Crises dolorosas	Orientação quanto aos possíveis desencadeantes como, por exemplo, exercícios físicos, mudanças de temperatura e estresse emocional.
	Alto risco de eventos cardiovasculares	Como ocorre na população geral, tanto pacientes masculinos ou femininos devem ter fatores de risco como hipertensão, dislipidemia e diabetes, tratados adequadamente. Ver o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabete Melito Tipo 1 e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabete Melito Tipo 2, do Ministério da Saúde, disponíveis em <a href="http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes">http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes</a> .
Sistema Nervoso	Dor neuropática	Uso de analgésicos durante as crises; uso de anticonvulsivantes para tratamento da dor crônica. Tratamento do evento deve ocorrer de acordo com o preconizado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica, do Ministério da Saúde <sup>37</sup> .
	Doença neurovascular, Acidente Vascular Encefálico.	Instituição do tratamento padrão, considerando o uso de antiagregantes plaquetários e estatinas. Tratamento do evento deve ocorrer de acordo com o preconizado nas linhas de cuidado de Acidente Vascular Cerebral (AVC) na Rede de Atenção às Urgências e Emergências do Ministério da Saúde <sup>38</sup> .
Renal	Proteinúria	Uso de IECAs nos estágios iniciais e nos pacientes sem estenose da artéria renal. O uso de antagonistas do receptor da angiotensina também deve ser considerado como opção de tratamento.
	Insuficiência renal crônica	Diálise e transplante para doença avançada e conforme as indicações usuais. Consultar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia na doença Renal Crônica - reposição de ferro, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia na doença Renal Crônica – alfaepoetina e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica, disponíveis em <a href="http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes">http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes</a> .
Cardiovascular	Hipertensão arterial sistêmica	Uso de IECAs e antagonistas do receptor da angiotensina.
	Dislipidemia	Uso de estatinas.
	Arritmias	Uso de medicamentos, marca-passo e desfibrilador conforme tratamento padrão.
	Insuficiência cardíaca	Tratamento padrão.
Psiquiátrica	Depressão, ansiedade e abuso de fármacos.	Encaminhamento ao psiquiatra, centro especializado em tratamento de dor ou uso antidepressivos conforme critérios usuais.
Otorrinolaringológica	Náusea relacionadas à vertigem.	Uso de metoclopramida.

	<b>Manifestação</b>	<b>Conduta</b>
Gastrointestinal	Dispepsia	Orientações dietéticas; uso de inibidor da bomba de prótons.
	Retardo do esvaziamento gástrico	Orientações dietéticas; uso de metoclopramida.
Reabilitação	-	Aos pacientes que necessitarem, como por exemplo, àqueles com sequelas neurológicas.

IECAs = inibidores da enzima conversora de angiotensina

Adaptado de Ortiz *et al* (2018)<sup>11</sup>; Mehta *et al* (2010)<sup>36</sup>; Schiffmann *et al* (2015)<sup>39</sup>; Hughes *et al* (2005)<sup>40</sup>; Sirrs *et al* (2018)<sup>41</sup>; Department of Health and Ageing - Australian Government (2017)<sup>42</sup>; Mehta (2010) *et al*<sup>43</sup>; Lidove *et al* (2010)<sup>44</sup>; Tahir *et al* (2007)<sup>45</sup>; Jain *et al* (2011)<sup>46</sup>; Neumann P *et al* (2013)<sup>47</sup>.

## 6.2. Tratamento de crianças

As principais manifestações clínicas e opções de tratamentos da DF na criança são descritas na **Tabela 3**

### 6.2.1. Crises dolorosas

O controle da dor na DF é baseado no gerenciamento de gatilhos e terapia sintomática.

#### Controle de gatilhos de dor

A terapia cognitivo-comportamental é crucial no tratamento da dor, sendo o aspecto mais importante evitar gatilhos. Crianças com DF precisam de orientação sobre atividades físicas. Medidas para evitar o superaquecimento incluem a remoção de sapatos e meias quando a dor começar, o tratamento rápido da febre, o uso *spray* de água como substituto do suor quando há hipoidrose e o hábito de evitar alguns tipos de atividades extenuantes (por exemplo, corrida de longa distância) que vão além do nível de tolerância e capacidade do paciente<sup>26,48</sup>.

#### Terapia sintomática

Qualquer programa de controle da dor deve envolver o uso criterioso de agentes redutores de dor neuropática e de dor nociceptiva. Os medicamentos devem ser escalonados seguindo uma sequência gradual e controlada que permite a otimização do efeito terapêutico e dos efeitos adversos antes de se adicionar ou mudar para um medicamento alternativo<sup>12,26,48</sup>.

### 6.2.2. Distúrbios gastroenterológicos

Crianças com DF comumente experimentam distúrbios gastrointestinais significativos, incluindo dor abdominal episódica, diarreia grave e explosiva e quadros periódicos de constipação. É particularmente importante que os pacientes com problemas gastroenterológicos recebam uma avaliação adequada e suficiente para excluir outras causas potenciais de seus sintomas, como a doença celíaca<sup>12,26,48</sup>.

### 6.2.3. Distúrbios psicológicos

Os transtornos do humor são extremamente comuns entre pacientes pediátricos, principalmente entre pacientes adolescentes. Os distúrbios psicológicos na DF provavelmente refletem um impacto primário da doença

no sistema nervoso central (SNC) e as manifestações secundárias de viver com uma doença crônica durante a infância. A atividade física limitada secundária à dor e diminuição da tolerância ao exercício são particularmente propensos a contribuir com a sensação de estar isolado ou deixado de lado. Meninos com DF frequentemente apresentam baixa estatura e constituição física que aparenta fraqueza e correm o risco de sofrer *bullying* ou de serem socialmente marginalizados na escola durante a adolescência. Deve-se prestar muita atenção aos riscos psicossociais associados a DF e ao cuidado apropriado às crianças com DF<sup>12,26,48</sup>.

**Tabela 3** - Principais manifestações clínicas da doença de Fabry na criança e opções de tratamentos de suporte ou sintomáticos

	<b>Manifestação</b>	<b>Conduta</b>
Aconselhamento Genético	-	Deve estar disponível para todos os indivíduos e seus familiares
Prevenção	Crises dolorosas	Orientação quanto aos possíveis desencadeantes como, por exemplo, exercícios físicos, mudanças de temperatura, estresse emocional.
Neurológica	Dor neuropática	Uso de analgésicos durante as crises; uso de anticonvulsivantes para tratamento da dor crônica.
Psiquiátrica	Depressão, ansiedade, abuso de fármacos	Encaminhamento ao psiquiatra, centro especializado em tratamento de dor ou uso antidepressivos conforme critérios usuais.
Gastrointestinal	Dispepsia	Orientações dietéticas; uso de inibidor da bomba de prótons.
	Retardo do esvaziamento gástrico	Orientações dietéticas; uso de metoclopramida.
Reabilitação	-	Aos pacientes que necessitarem, como por exemplo, àqueles com sequelas neurológicas.

Adaptado de Schiffmann *et al* (2015)<sup>39</sup>; Hughes *et al* (2005)<sup>40</sup>; Sirrs *et al* (2018)<sup>41</sup>; Department of Health and Ageing - Australian Government (2017)<sup>42</sup>; Mehta (2010) *et al*<sup>43</sup>; Lidove *et al* (2010)<sup>44</sup>; Tahir *et al* (2007)<sup>45</sup>; Jain *et al* (2011)<sup>46</sup>; Neumann P *et al* (2013)<sup>47</sup>.

## 7. MONITORAMENTO

Indivíduos com DF devem ser acompanhados por equipe multidisciplinar, cuja composição dependerá de suas necessidades individuais. Na **Tabela 4** consta um programa de acompanhamento mínimo destes pacientes, que deve ser modificado de acordo com suas necessidades.

**Tabela 4** - Programa mínimo de avaliações para seguimento clínico dos pacientes com doença de Fabry

<b>Avaliações</b>	<b>Avaliação inicial/basal</b>	<b>Anual</b>	<b>Outros</b>
Consulta clínica completa (anamnese, exame neurológico e exame físico completo).	x	x	
Exames laboratoriais de sangue: hemograma com plaquetas, eletrólitos, ureia, rastreio de fatores de risco cardiovasculares, como por exemplo perfil lipídico (HDL, colesterol total, triglicerídeos, LDL-C*), glicemia de jejum.	x	x	

Avaliações	Avaliação inicial/basal	Anual	Outros
Exames laboratoriais de urina: exame qualitativo, coleta de urina de 24h para determinação da proteinúria, albuminúria e depuração da creatinina.	x		De acordo com a função renal (ver abaixo).
Eletrocardiograma	x	x	
Exame oftalmológico (acuidade visual, fundo de olho, exame com lâmpada de fenda)	x		
Ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC) cerebral.	x		Podem ser repetidas na ocorrência de um novo evento cerebrovascular.
Ecocardiograma	x		Anual se $\geq 35$ anos ou a bianual se $< 35$ anos.
Questionários validados para avaliação de qualidade de vida.	x		Anual

\* O LDL-C deve ser estimado pela fórmula de Friedewald:  $LDL-C = \text{Colesterol Total} - HDL - (\text{Triglicerídeos}/5)$ . Esta fórmula torna-se imprecisa na vigência de hipertrigliceridemia (triglicerídeos  $> 400\text{mg/dL}$ ). A avaliação da função renal varia de acordo com o estágio da doença renal:

- Se proteinúria  $< 1\text{ g/dia}$ : anual;
- Se doença renal crônica em estágio 1 ou 2: anual;
- Se doença renal crônica em estágio 3 (TFG  $30-59\text{ mL/min/1,73m}^2$ ): semestral;
- Se doença renal crônica em estágio 4 (TFG  $15-29\text{ mL/min/1,73m}^2$ ): trimestral;
- Se proteinúria  $\geq 1\text{g/dia}$  E doença renal crônica em estágio 1 (TFG  $>90\text{ mL/min/1,73m}^2$ ) ou 2 (TFG  $60-89\text{ mL/min/1,73m}^2$ ): trimestral.

## 8. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Em 2014, o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e aprovou as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com doenças raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) por meio da Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014. A Política tem abrangência transversal na Rede de Atenção à Saúde (RAS) e como objetivo reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno redução de incapacidade e cuidados paliativos. A linha de cuidado da atenção aos usuários com demanda para a realização das ações na Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras é estruturada pelas Atenção Primária e Atenção Especializada à Saúde, em conformidade com a Rede de Atenção à Saúde (RAS) e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS. A Atenção Primária à Saúde é responsável pela coordenação do cuidado e por realizar a atenção contínua da população que está sob sua responsabilidade adstrita, além de ser a porta de entrada prioritária do usuário na RAS. Já a Atenção Especializada à Saúde é responsável pelo conjunto de pontos de atenção com diferentes densidades tecnológicas para a realização de ações e serviços de urgência, ambulatorial especializado e hospitalar, apoiando e complementando os serviços da atenção primária.

Os hospitais universitários, federais e estaduais, em torno de 50 em todo o Brasil, e as associações beneficentes e voluntárias são o *locus* da atenção à saúde dos pacientes com doenças raras

Porém, para reforçar o atendimento clínico e laboratorial, o Ministério da Saúde incentiva a criação de serviços para a Atenção Especializada, assim classificados:

- Serviço de atenção especializada em doenças raras: presta serviço de saúde para uma ou mais doenças raras;
- e
- Serviço de referência em doenças raras: presta serviço de saúde para pacientes com doenças raras pertencentes a, no mínimo, dois eixos assistenciais (doenças raras de origem genética e de origem não genética).

No que diz respeito ao financiamento desses serviços, *para além do ressarcimento pelos diversos atendimentos diagnósticos e terapêuticos clínicos e cirúrgicos e a assistência farmacêutica*, o Ministério da Saúde instituiu incentivo financeiro de custeio mensal para os serviços de atenção especializada em doenças raras.

Assim, o atendimento de pacientes com doenças raras é feito prioritariamente na Atenção Primária, principal porta de entrada para o SUS, e se houver necessidade o paciente será encaminhado para atendimento especializado de média ou alta complexidade, conforme a necessidade dos doentes.

Considerando que cerca de 80% das doenças raras são de origem genética, o aconselhamento genético (AG) é fundamental na atenção às famílias e pacientes com essas doenças. O aconselhamento genético é um processo de comunicação que lida com os problemas humanos associados à ocorrência ou ao risco de ocorrência de uma doença genética em uma família. Este processo envolve a participação de pessoas adequadamente capacitadas, com o objetivo de ajudar o indivíduo e a família a compreender os aspectos envolvidos, incluindo o diagnóstico, o curso provável da doença e os cuidados disponíveis.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes nestas Diretrizes, assim como a duração e o monitoramento dos tratamentos clínico e de reabilitação necessários.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02 e seus vários subgrupos – clínicos, cirúrgicos, laboratoriais e por imagem), terapêuticos clínicos (Grupo 03), terapêuticos cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) e de transplantes (Grupo 05 e seus seis subgrupos) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada.

## 9. REFERÊNCIAS

1. Garman SC, Garboczi DN. The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human alpha-galactosidase. *J Mol Biol.* 2004 Mar;337(2):319–35.
2. Online Mendelian Inheritance in Man - OMIMTM. Center for medical genetics, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, OMIM 301500 [Internet]. Available from: <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
3. Wraith JE. Lysosomal disorders. *Semin Neonatol.* 2002 Feb;7(1):75–83.
4. Mehta A, Ramaswami U. Fabry Disease. In: Mehta A, Winchester B, editors. *Lysosomal Storage Diseases A Practical Guide.* London: Wiley-Blackwell; 2012. p. 58–62.
5. Gieselmann V. Lysosomal storage diseases. *Biochim Biophys Acta.* 1995 Apr;1270(2–3):103–36.

6. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2004 Mar 1;34(3):236–42. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2004.01309.x>
7. Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Jun;13 Suppl 2:S139-43.
8. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Waldek S, Scott CR, Sillence DO, et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inher Metab Dis*. 2007 Apr;30(2):184–92.
9. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet*. 2001 Nov;38(11):750–60.
10. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med*. 2009 Nov;11(11):790–6.
11. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*. 2018 Apr;123(4):416–27.
12. Wendrich K, Whybra C, Ries M, Gal A, Beck M. Neurological manifestation of Fabry disease in females. *Contrib Nephrol*. 2001;(136):241–4.
13. Deegan PB, Baehner AF, Barba Romero M-A, Hughes DA, Kampmann C, Beck M. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet*. 2006 Apr;43(4):347–52.
14. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab*. 2008 Feb;93(2):112–28.
15. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999 Jan;281(3):249–54.
16. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet*. 2006 Jul;79(1):31–40.
17. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet*. 1999;105(1–2):151–6.
18. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med*. 2003 Feb;138(4):338–46.
19. Whybra C, Kampmann C, Willers I, Davies J, Winchester B, Kriegsmann J, et al. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inher Metab Dis*. 2001 Dec;24(7):715–24.
20. Martins AM, Kyosen SO, Garrote J, Marques FM V, Guilhem JG, Macedo E, et al. Demographic characterization of Brazilian patients enrolled in the Fabry Registry. *Genet Mol Res*. 2013 Jan;12(1):136–42.
21. BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório no 574 - Alfagalsidase e Beta-agalsidase para o tratamento da Doença de Fabry. Brasília: Conitec; 2020.
22. Citro V, Peña-García J, den-Haan H, Pérez-Sánchez H, Del Prete R, Liguori L, et al. Identification of an Allosteric Binding Site on Human Lysosomal Alpha-Galactosidase Opens the Way to New Pharmacological Chaperones for Fabry Disease. *PLoS One*. 2016;11(10):e0165463.
23. Ortolano S, Viéitez I, Navarro C, Spuch C. Treatment of lysosomal storage diseases: recent patents and future strategies. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2014 Jan;8(1):9–25.
24. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med*. 2016 Aug;375(6):545–55.
25. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de Recomendação No 632 - Migalastate para o tratamento de pacientes com Doença de Fabry com mutações suscetíveis e idade igual ou superior a 16 anos. Conitec. 2021.

26. Germain DP, Fouilhoux A, Decramer S, Tardieu M, Pillet P, Fila M, et al. Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients. *Clin Genet*. 2019;96(2):107–17.
27. Mauer M, Kopp J. Fabry disease: Treatment. UpToDate; 2017.
28. Mehta A, Orteu C. Fabry disease. In: Goldsmith L, Katz S, Gilcrest B, Paller A, Leffell D, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8 ed. McGraw-Hill Education; 2012.
29. Mehta A, Hughes DA. Fabry Disease. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, et al., editors. Seattle (WA); 1993.
30. Mauer M, Kopp J. Clinical features and diagnosis of Fabry disease [Internet]. UpToDate; 2017. Available from: <http://www.uptodate.com/home/index.html>.
31. Salviati A, Burlina AP, Borsini W. Nervous system and Fabry disease, from symptoms to diagnosis: damage evaluation and follow-up in adult patients, enzyme replacement, and support therapy. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2010 Jun;31(3):299–306.
32. Schiffmann R. Fabry disease. *Pharmacol Ther*. 2009 Apr;122(1):65–77.
33. Desnick R, Ioannou Y, Eng C. Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: *The Metabolic Bases of Inherited Disease*. 8 ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3733–74.
34. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, Ortiz A, Svarstad E, Warnock DG, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes”; (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int [Internet]*. 2017 Feb 1;91(2):284–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.004>
35. Ries M, Clarke JTR, Whybra C, Timmons M, Robinson C, Schlaggar BL, et al. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3):924–32.
36. Mehta A, Beck M, Eyskens F, Feliciani C, Kantola I, Ramaswami U, et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM*. 2010 Sep;103(9):641–59.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica - Portaria SAS/MS no 1.083 - 02/10/2012. Ministério da Saúde. 2012.
38. Brasil.Ministério da Saúde. Acidente Vascular Cerebral (AVC) na Rede de Atenção às Urgências e Emergências. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
39. Schiffmann R. Fabry disease. *Handb Clin Neurol*. 2015;132:231–48.
40. Hughes D, Ramaswami U, Elliot P, Deegan P, Lee P. Guidelines for the diagnosis and management of Anderson-Fabry disease. London, UK: National Commissioning Group of the National Health Service; 2005. p. 1–37.
41. Sirrs S, Bichet DG, Iwanochko RM, Khan A, Moore D, Oudit G, et al. Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines 2018 [Internet]. Canadian Fabry Disease Initiative. 2019. Available from: <https://garrod.ca/wp-content/uploads/2020/02/Canadian-Fabry-Treatment-Guidelines-2019-final.pdf>
42. Department of Health and Ageing - Australian Government. Guidelines for the treatment of Fabry disease through the Life Saving Drugs Program. Australian Government. 2017.
43. Mehta A, West ML, Pintos-Morell G, Reisin R, Nicholls K, Figuera LE, et al. Therapeutic goals in the treatment of Fabry disease. *Genet Med*. 2010 Nov;12(11):713–20.
44. Lidove O, West ML, Pintos-Morell G, Reisin R, Nicholls K, Figuera LE, et al. Effects of enzyme replacement therapy in Fabry disease--a comprehensive review of the medical literature. *Genet Med*. 2010 Nov;12(11):668–79.
45. Tahir H, Jackson LL, Warnock DG. Antiproteinuric therapy and fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Sep;18(9):2609–17.
46. Jain G, Warnock DG. Blood pressure, proteinuria and nephropathy in Fabry disease. *Nephron Clin Pract*. 2011;118(1):c43-8.



47. Neumann P, Antongiovanni N, Fainboim A, Kisinovsky I, Amartino H, Cabrera G, et al. [Guidelines for diagnosis, monitoring and treatment of Fabry disease]. *Medicina (B Aires)*. 2013;73(5):482–94.
48. Hopkin RJ, Jefferies JL, Laney DA, Lawson VH, Mauer M, Taylor MR, et al. The management and treatment of children with Fabry disease: A United States-based perspective. *Mol Genet Metab*. 2016;117(2):104–13.

## APÊNDICE 1

### METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DE LITERATURA

#### 1. Escopo e finalidade das Diretrizes

A fim de dar início ao processo de elaboração das Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Doença de Fabry, dia 12 de dezembro de 2016 foi realizada uma reunião de escopo com o comitê gestor e elaborador do documento, no Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), na qual foram estabelecidas as seguintes perguntas de pesquisa para a sua elaboração:

- A agalsidase recombinante (alfa ou beta) é efetiva na melhora dos desfechos de mortalidade, sobrevida, qualidade de vida, cardiopatia, nefropatia, dor neuropática, vasculopatia de SNC, depressão, ansiedade, sintomas gastrointestinais (em crianças) e eventos adversos?
- Existe diferença de efetividade entre as duas enzimas recombinantes?
- Até quanto tempo de uso a agalsidase recombinante (alfa ou beta) é efetivo?
- A agalsidase recombinante (alfa ou beta) é segura em gestantes e lactantes?
- Quais são os critérios para interrupção de tratamento?

Após a reunião de escopo, ficou estabelecido que as Diretrizes se destina a crianças e adultos com DF, de ambos os sexos, e tem por objetivo revisar práticas diagnósticas e terapêuticas e incorporar as recomendações referentes ao tratamento medicamentoso com a terapia de reposição enzimática com alfa-agalsidase ou beta-agalsidase, caso fossem recomendados pela Conitec.

Contudo, ressalta-se que a alfa-agalsidase e beta-agalsidase não foram incorporadas no âmbito do SUS para o tratamento da Doença de Fabry, conforme detalhado na Portaria nº 56/SCTIE/MS, de 23 de novembro de 2020, publicada no Diário Oficial da União nº 224, seção 1, página 65, em 24 de novembro de 2020. Posteriormente, a Portaria nº 42/SCTIE/MS, de 6 de julho de 2021, publicada no Diário Oficial da União nº 127, seção 1, página 144, em 8 de julho de 2021, tornou pública a decisão de não incorporar o migalastate para o tratamento de pacientes com doença de Fabry. Os relatórios de recomendação da Conitec aprovados por estas portarias encontram-se disponíveis em <http://conitec.gov.br/decisoes-sobre-incorporacoes>.

Por isso, o tratamento da DF preconizado pelo presente Protocolo envolve a prevenção de complicações ocasionadas pela doença, o tratamento sintomático e a terapia de reabilitação.

Porém, para efeito de registro do trabalho original de elaboração de um possível protocolo, mantém-se a busca de evidências (item 2, abaixo) quanto ao uso da alfa-agalsidase ou beta-agalsidase Terapia de Reposição Enzimática (TER) da Doença de Fabry.

#### **Avaliação da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas**

A proposta das Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Doença de Fabry foi apresentada à 88ª Reunião da Subcomissão Técnica de PCDT, realizada em abril de 2021. A reunião teve a presença de representantes do Departamento de Gestão, Incorporação e Inovação de Tecnologias em Saúde

(DGITIS/SCTIE/MS), Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/SCTIE/MS), Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES). Após a apreciação pela Subcomissão, os ajustes necessários foram realizados e, em seguida, a proposta foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec à sua 5ª Reunião Extraordinária, em 2021, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

### **Consulta Pública**

A Consulta Pública nº 53/2021, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Fabry, foi realizada entre os dias 16/06/2021 e 05/07/2021. Foram recebidas 198 contribuições, que podem ser verificadas em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2021/20210706\\_CP\\_CONITEC\\_53\\_2021\\_Diretrizes\\_Brasileiras\\_Doenca\\_Fabry.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2021/20210706_CP_CONITEC_53_2021_Diretrizes_Brasileiras_Doenca_Fabry.pdf).

## **2. Buscas das evidências**

Foi realizada consulta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e no sítio eletrônico da Conitec para a identificação das tecnologias disponíveis no Brasil e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas para o tratamento da DF. Não foram encontradas tecnologias disponíveis ou já incorporadas no País.

Bases de dados nacionais e internacionais foram consultadas para verificar as recomendações de diretrizes sobre o tema. Os resultados localizados foram as seguintes:

- *NICE guidelines* (<http://www.nice.org.uk>): nenhuma diretriz localizada contemplando TRE em DF e uma diretriz localizada sobre uso da chaperona, migalastate, na DF.

- *National Guideline Clearinghouse* (<http://www.guideline.gov>): uma diretriz localizada, sobre aconselhamento genético e aspectos de diagnósticos da DF<sup>49</sup>.

- *National Library of Australia. Department of Health and Ageing, Australian Government* (<http://www.health.gov.au>): uma diretriz localizada sobre tratamento para DF<sup>42</sup>.

- *Guideline International Network* (<http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library>): nenhuma diretriz localizada.

- Sociedade Brasileira de Genética Médica (<http://www.sbgm.org.br>): nenhuma diretriz localizada.

- Diretrizes da Associação Médica Brasileira (<http://diretrizes.amb.org.br>): nenhuma diretriz localizada.

Para a concepção dos critérios diagnósticos, foram utilizadas diretrizes internacionais, elaboradas por diferentes grupos de especialistas, que são consideradas como consenso nos diversos centros de referência.

Já para a avaliação das situações especiais de gestação e aleitamento materno foi realizada uma busca por evidências científicas no Medline/PubMed. A estratégia de busca e seu resultado encontram-se no **Quadro A**.

**Quadro A - Estratégias de busca em situações especiais (gestação e aleitamento materno)**

<b>Estratégia de busca</b>	<b>Resultados</b>	<b>Incluídos</b>	<b>Referência(s) incluída(s)</b>
“Fabry disease AND pregnancy”	78 artigos	4 artigos	Wendt et al 2005, Kalkum et al 2009, Politei 2010, Senocak et al 2015 <sup>50-53</sup>
“Fabry disease AND breastfeeding”	0 artigos	0 artigos	Não se aplica

De um total de 78 artigos triados sobre gestação, apenas quatro resultados foram encontrados. Em relação ao aleitamento materno na doença de Fabry, nenhum artigo foi encontrado. Ademais, para a avaliação de interrupção de tratamento, foi utilizada a seguinte estratégia de busca: “(Fabry disease) AND ((interruption) OR (cessation))” porém, as referências encontradas não respondiam à pergunta definida na reunião de escopo. Por este motivo, foram utilizadas as diretrizes internacionais citadas anteriormente para responder à questão:

‘A agalsidase recombinante (alfa ou beta) é segura em gestantes e lactantes?’

Para a elaboração dos demais tópicos, foram utilizadas as buscas, recomendações e referências constantes no relatório de recomendação (PTC) da agalsidase recombinante (alfa ou beta) como terapia de reposição enzimática no tratamento da DF<sup>54</sup>.

## **2.1. Buscas de evidências sobre a semelhança entre a alfa-agalsidase e beta-agalsidase disponíveis para Terapia de Reposição Enzimática na Doença de Fabry**

Estudos *in vitro* sugerem que ambas as enzimas recombinantes, alfa-agalsidase e beta-agalsidase, sejam proteínas bioquímica e estruturalmente muito similares e com propriedades funcionalmente indistinguíveis<sup>55,56</sup>. Além disso, alguns autores afirmam que não existem evidências sobre a dose ideal de tratamento dos pacientes com DF<sup>57</sup>.

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados (número de estudos triados): Medline/PubMed (68), Embase (117), Cochrane library (3), LILACS (3) e no *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (10). Inicialmente foram encontrados 201 estudos no total. Após eliminar os estudos duplicados e aplicar os critérios de exclusão (ensaios pré-clínicos, enfoque ou delineamento diferente dos de interesse, publicação com dados preliminares ou incompletos) foram encontrados apenas dois ECR e uma revisão sistemática com meta-análise. Sendo assim, seguindo os critérios previamente definidos foram incluídos outros delineamentos (ECR abertos ou não controlados e séries contemporâneas), acrescentando um número de nove estudos adicionais. O total de artigos incluídos para avaliação ao final foi de 12<sup>58-68</sup>.

Foram ainda avaliados os dados de um estudo multicêntrico, patrocinado pelo governo canadense<sup>69</sup> sobre todos os pacientes do Canadá com DF e idade entre 5 e 85 anos.

A análise aprofundada da literatura sobre este assunto indica, resumidamente, que, em relação aos benefícios do tratamento ou aos aspectos de segurança relevantes (efeitos adversos graves), ambas as formas enzimáticas podem ser consideradas semelhantes. Sendo assim, as enzimas serão consideradas equivalentes, nas doses

quinzenais em que se encontram aprovadas para uso pela ANVISA: 0,2 mg/kg/infusão de alfa-agalsidase ou 1 mg/kg/infusão de beta-agalsidase.

## 2.2. Buscas de evidências sobre eficácia e segurança da TRE para DF

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: Medline/PubMed, Embase, Lilacs, Cochrane library e CRD Database. As estratégias de busca empregadas estão discriminadas abaixo. A data final das buscas foi 30 de outubro de 2017.

Na base de dados Medline/Pubmed: foram utilizados os termos "Fabry Disease"[Mesh] AND ("Drug Therapy"[Mesh] OR "Enzyme Replacement Therapy"[Mesh] OR "agalsidase beta" OR "agalsidase ALFA" OR "agalsidase beta" OR "Agalsidase") e utilizando os filtros 'Systematic Reviews', 'Randomized Controlled Trial', 'Meta-Analysis', 'Clinical Trial', 'Review' e 'Humans'.

No Embase, por sua vez, usou-se 'fabry disease' AND ('drug therapy' OR 'enzyme replacement') AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta-analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND 'human'/de.

No CRD os termos utilizados foram: '(fabry disease) AND (treatment)'.

Os critérios de inclusão dos estudos, previamente estabelecidos, foram: ensaios clínicos randomizados (ECR) nos quais a TRE fosse utilizada para o tratamento da DF. Caso fossem identificados menos de cinco estudos preenchendo estes critérios anteriores, seriam incluídos estudos com menor poder, sequencialmente: ECR abertos, EC não randomizados (quasi-experimento) e séries de casos contemporâneas (prospectivas), desde que a amostra de pacientes fosse superior a cinco. Seriam prontamente excluídos estudos *in-vitro* ou em modelos animais, revisões não sistemáticas, 'guidelines', recomendações de especialistas ou estudos com delineamento diverso daquele previsto nos critérios de inclusão.

Foram encontrados 384 artigos no total (somando-se as bases pesquisadas), após a fase de exclusão de dados duplicados restaram 276 artigos. Destes foram excluídos inicialmente ensaios pré-clínicos ou que tratavam de outras patologias. Assim, foram avaliados os resumos ou artigos completos de 239 trabalhos publicados. Ao final, foram incluídos 20 artigos, sendo 14 ECRs e cinco revisões sistemáticas – três delas com meta-análise e duas revisões com estudos de custo-efetividade associados.

## 2.3. Recomendações

Em síntese, até o momento apenas um ECR duplo-cego sobre TRE na DF, controlado por placebo, aferiu a ocorrência de eventos clínicos. Neste, a TRE não postergou a progressão de doença renal, cerebrovascular ou cardíaca em pacientes com doença renal leve a moderada, e não foi capaz de reduzir a incidência individual ou combinada dos eventos clínicos renais, cerebrovasculares ou cardíacos quando comparado ao placebo<sup>16</sup>. Entretanto, a análise de outros ECR, aferindo desfechos substitutos, sugere que a TRE retarda o declínio da função renal, mas não reduz a proteinúria ou normaliza a função tubular<sup>16,56,59</sup>. Além disso, a TRE parece ser mais eficaz se iniciada nos pacientes com doença renal leve, antes do esgotamento da reserva renal e da redução drástica da taxa de filtração glomerular (TFG basal >55 mL/min/1,73m<sup>2</sup>; creatinina sérica basal ≤1,5 mg/dL e >1,2 mg/dL)<sup>16</sup>. Quanto

aos desfechos cardíacos, um ECR duplo-cego, controlado por placebo, demonstrou redução da massa ventricular esquerda<sup>70</sup>. Além disso, houve redução na amplitude do complexo QRS no eletrocardiograma em um estudo<sup>71</sup>, mas não confirmado em outro<sup>70</sup>. A literatura ainda carece de estudos prospectivos avaliando o número de mortes súbitas, uso de marca-passos e o desenvolvimento de valvulopatia nos pacientes em TRE<sup>70</sup>.

Houve melhora da dor neuropática e aumento da qualidade de vida relacionada à dor, demonstrada em um ECR duplo-cego controlado por placebo<sup>31,71</sup>. Também foi relatada melhora na qualidade de vida, demonstrado em um estudo prospectivo<sup>72</sup> e em um ensaio clínico aberto<sup>73</sup>.

A redução nos depósitos de GL-3 foi demonstrada no plasma, no sedimento urinário, na pele e nos tecidos cardíaco e renal<sup>71,74-76</sup>. Embora o GL-3 seja a expressão bioquímica da doença nos tecidos, esta redução possui significado clínico incerto; além disso, os níveis de GL-3 plasmáticos e urinários não se correlacionam diretamente com o desenvolvimento de sintomas ou com a gravidade da doença<sup>77</sup>.

A TRE foi considerada segura e bem tolerada, sendo a maioria dos efeitos adversos classificados como leves e possíveis de serem controlados com pré-medicação (anti-histamínicos, antitérmicos e baixas doses de corticoides) e aumento do tempo de infusão<sup>71,74</sup>. Alguns pacientes desenvolvem anticorpos da classe IgG contra a enzima recombinante, embora haja evidências que tal característica esteja associada a menor depuração de GL-3 no plasma, na urina e na pele, ainda não foi demonstrada correlação entre desenvolvimento de IgG e a ocorrência e eventos clínicos ou influência na função renal<sup>77,78</sup>. Apesar de dois ECRs duplo-cego, controlados por placebo, terem concluído que isto parece não interferir na eficácia clínica do tratamento<sup>71</sup>, há ainda necessidade de maior investigação para entender o papel destes anticorpos<sup>44,79</sup>.

A população pediátrica foi estudada prospectivamente apenas em ensaios clínicos abertos, sem grupo controle, delineados para avaliar a segurança da TRE, sendo a eficácia o desfecho secundário. Os estudos disponíveis demonstraram que em crianças do sexo masculino a variabilidade dos batimentos cardíacos (aferida por monitorização ambulatorial durante 2 horas) era diminuída; já o GL-3 no plasma, na pele e no sedimento urinário estavam aumentados, sendo reduzidos após a TRE, mas sem modificações nas crianças do sexo feminino<sup>35,72,80,81</sup>. A dor neuropática se reduziu apenas em meninos<sup>72</sup>. Além disso, observou-se redução dos sintomas gastrointestinais<sup>80</sup>, estabilização da função renal<sup>35,72,80,81</sup>, melhora da microalbuminúria após 6 meses de tratamento<sup>35</sup>, mas que não foi observada após período de observação de 4 anos<sup>81</sup>. Um menino que apresentava história de AVE de pequenos vasos antes da TRE continuou a apresentar tais eventos<sup>80</sup>. O perfil de segurança da TRE em crianças é semelhante ao observado em adultos<sup>35,72,80,81</sup>.

A possibilidade de alterações estruturais da vasculatura, pré-existentes e irreversíveis, podem limitar o efeito da TRE em adultos<sup>32</sup>. No entanto, a literatura ainda não é capaz de explicitar se o tratamento precoce é mais efetivo que o tardio e qual o melhor momento de iniciar a TRE para obter o máximo efeito preventivo. Além disso, a maioria dos ensaios clínicos publicados incluíram pacientes com doença avançada; assim, os dados atuais não são completamente elucidativos para determinar quando e quais pacientes devem ser tratados ou sobre o efeito final do tratamento precoce no curso da doença.

Embora tenham sido feitas buscas para responder às perguntas levantadas em reunião de escopo, durante o processo de elaboração de um protocolo, as empresas fabricantes da alfa-agalsidase e beta-agalsidase submeteram dossiês solicitando a incorporação destes medicamentos para o tratamento de pacientes com DF. Assim, essas

tecnologias foram avaliadas pela Conitec, seguindo o fluxo e a metodologia preconizados pela Comissão. Na 70ª Reunião da Conitec, realizada no dia 29 de agosto de 2018, os membros da comissão deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação da alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na DF. O plenário recomendou que fosse aberta nova demanda, com nova pergunta de pesquisa, que definisse melhor os subgrupos com maior probabilidade de se beneficiar pelo tratamento de reposição enzimática<sup>82</sup>.

Em 2020, as tecnologias foram avaliadas novamente pela Conitec. Os membros da comissão presentes à 91ª Reunião Ordinária, dia 08 de outubro de 2020, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação no SUS do medicamento alfa-agalsidase para terapia crônica de reposição enzimática em pacientes acima de sete anos com diagnóstico confirmado de DF e do medicamento beta-agalsidase para tratamento de longo prazo da reposição enzimática em pacientes acima de 16 anos com diagnóstico confirmado de DF, devido a: 1) não comprovação de interrupção da progressão da doença; 2) evidências limitadas quanto ao número de pacientes incluídos nos estudos clínicos comparativos; 3) evidências limitadas quanto ao tempo de acompanhamento dos pacientes nos estudos comparativos; e 4) elevado impacto orçamentário que a incorporação representaria ao SUS<sup>54</sup>.

### **3. REFERÊNCIAS**

1. Garman SC, Garboczi DN. The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human alpha-galactosidase. *J Mol Biol.* 2004 Mar;337(2):319–35.
2. Online Mendelian Inheritance in Man - OMIMTM. Center for medical genetics, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, OMIM 301500 [Internet]. Available from: <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
3. Wraith JE. Lysosomal disorders. *Semin Neonatol.* 2002 Feb;7(1):75–83.
4. Mehta A, Ramaswami U. Fabry Disease. In: Mehta A, Winchester B, editors. *Lysosomal Storage Diseases A Practical Guide.* London: Wiley-Blackwell; 2012. p. 58–62.
5. Gieselmann V. Lysosomal storage diseases. *Biochim Biophys Acta.* 1995 Apr;1270(2–3):103–36.
6. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2004 Mar 1;34(3):236–42. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2004.01309.x>
7. Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Jun;13 Suppl 2:S139–43.
8. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Waldek S, Scott CR, Sillence DO, et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inher Metab Dis.* 2007 Apr;30(2):184–92.
9. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet.* 2001 Nov;38(11):750–60.
10. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2009 Nov;11(11):790–6.
11. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab.* 2018 Apr;123(4):416–

- 27.
12. Wendrich K, Whybra C, Ries M, Gal A, Beck M. Neurological manifestation of Fabry disease in females. *Contrib Nephrol.* 2001;(136):241–4.
  13. Deegan PB, Baehner AF, Barba Romero M-A, Hughes DA, Kampmann C, Beck M. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet.* 2006 Apr;43(4):347–52.
  14. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab.* 2008 Feb;93(2):112–28.
  15. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999 Jan;281(3):249–54.
  16. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* 2006 Jul;79(1):31–40.
  17. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet.* 1999;105(1–2):151–6.
  18. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med.* 2003 Feb;138(4):338–46.
  19. Whybra C, Kampmann C, Willers I, Davies J, Winchester B, Kriegsmann J, et al. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inherit Metab Dis.* 2001 Dec;24(7):715–24.
  20. Martins AM, Kyosen SO, Garrote J, Marques FM V, Guilhem JG, Macedo E, et al. Demographic characterization of Brazilian patients enrolled in the Fabry Registry. *Genet Mol Res.* 2013 Jan;12(1):136–42.
  21. BRASIL. Relatório nº 574 - Alfagalsidase e Beta-agalsidase para o tratamento da Doença de Fabry. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
  22. Citro V, Peña-García J, den-Haan H, Pérez-Sánchez H, Del Prete R, Liguori L, et al. Identification of an Allosteric Binding Site on Human Lysosomal Alpha-Galactosidase Opens the Way to New Pharmacological Chaperones for Fabry Disease. *PLoS One.* 2016;11(10):e0165463.
  23. Ortolano S, Viéitez I, Navarro C, Spuch C. Treatment of lysosomal storage diseases: recent patents and future strategies. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2014 Jan;8(1):9–25.
  24. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med.* 2016 Aug;375(6):545–55.
  25. Brasil. Relatório de Recomendação Nº 632 - Migalastate para o tratamento de pacientes com Doença de Fabry com mutações suscetíveis e idade igual ou superior a 16 anos. Ministério da Saúde. 2021.
  26. Germain DP, Fouilhoux A, Decramer S, Tardieu M, Pillet P, Fila M, et al. Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients. *Clin Genet.* 2019;96(2):107–17.
  27. Mauer M, Kopp J. Fabry disease: Treatment. UpToDate; 2017.
  28. Mehta A, Orteu C. Fabry disease. In: Goldsmith L, Katz S, Gilcrest B, Paller A, Leffell D, Wolff K, editors.



- Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8 ed. McGraw-Hill Education; 2012.
29. Mehta A, Hughes DA. Fabry Disease. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, et al., editors. Seattle (WA); 1993.
  30. Mauer M, Kopp J. Clinical features and diagnosis of Fabry disease [Internet]. UpToDate; 2017. Available from: <http://www.uptodate.com/home/index.html>.
  31. Salviati A, Burlina AP, Borsini W. Nervous system and Fabry disease, from symptoms to diagnosis: damage evaluation and follow-up in adult patients, enzyme replacement, and support therapy. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2010 Jun;31(3):299–306.
  32. Schiffmann R. Fabry disease. *Pharmacol Ther*. 2009 Apr;122(1):65–77.
  33. Desnick R, Ioannou Y, Eng C. Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: *The Metabolic Bases of Inherited Disease*. 8 ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3733–74.
  34. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, Ortiz A, Svarstad E, Warnock DG, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes”; (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int [Internet]*. 2017 Feb 1;91(2):284–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.004>
  35. Ries M, Clarke JTR, Whybra C, Timmons M, Robinson C, Schlaggar BL, et al. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3):924–32.
  36. Mehta A, Beck M, Eyskens F, Feliciani C, Kantola I, Ramaswami U, et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM*. 2010 Sep;103(9):641–59.
  37. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica - Portaria SAS/MS nº 1.083 - 02/10/2012. Ministério da Saúde. 2012.
  38. Brasil. Ministério da Saúde. Acidente Vascular Cerebral (AVC) na Rede de Atenção às Urgências e Emergências. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
  39. Schiffmann R. Fabry disease. *Handb Clin Neurol*. 2015;132:231–48.
  40. Hughes D, Ramaswami U, Elliot P, Deegan P, Lee P. Guidelines for the diagnosis and management of Anderson-Fabry disease. London, UK: National Commissioning Group of the National Health Service; 2005. p. 1–37.
  41. Sirrs S, Bichet DG, Iwanochko RM, Khan A, Moore D, Oudit G, et al. Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines 2018 [Internet]. Canadian Fabry Disease Initiative. 2019. Available from: <https://garrod.ca/wp-content/uploads/2020/02/Canadian-Fabry-Treatment-Guidelines-2019-final.pdf>
  42. Department of Health and Ageing - Australian Government. Guidelines for the treatment of Fabry disease through the Life Saving Drugs Program. Australian Government. 2017.
  43. Mehta A, West ML, Pintos-Morell G, Reisin R, Nicholls K, Figuera LE, et al. Therapeutic goals in the treatment of Fabry disease. *Genet Med*. 2010 Nov;12(11):713–20.
  44. Lidove O, West ML, Pintos-Morell G, Reisin R, Nicholls K, Figuera LE, et al. Effects of enzyme replacement therapy in Fabry disease--a comprehensive review of the medical literature. *Genet Med*. 2010 Nov;12(11):668–79.
  45. Tahir H, Jackson LL, Warnock DG. Antiproteinuric therapy and fabry nephropathy: sustained reduction of

- proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Sep;18(9):2609–17.
46. Jain G, Warnock DG. Blood pressure, proteinuria and nephropathy in Fabry disease. *Nephron Clin Pract*. 2011;118(1):c43-8.
  47. Neumann P, Antongiovanni N, Fainboim A, Kisinovsky I, Amartino H, Cabrera G, et al. [Guidelines for diagnosis, monitoring and treatment of Fabry disease]. *Medicina (B Aires)*. 2013;73(5):482–94.
  48. Hopkin RJ, Jefferies JL, Laney DA, Lawson VH, Mauer M, Taylor MR, et al. The management and treatment of children with Fabry disease: A United States-based perspective. *Mol Genet Metab*. 2016;117(2):104–13.
  49. Laney DA, Bennett RL, Clarke V, Fox A, Hopkin RJ, Johnson J, et al. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2013 Oct;22(5):555–64.
  50. Wendt S, Whybra C, Kampmann C, Teichmann E, Beck M. Successful pregnancy outcome in a patient with Fabry disease receiving enzyme replacement therapy with agalsidase alfa. *J Inher Metab Dis*. 2005;28(5):787–8.
  51. Politei JM. Treatment with agalsidase beta during pregnancy in Fabry disease. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010 Apr;36(2):428–9.
  52. Kalkum G, Macchiella D, Reinke J, Kölbl H, Beck M. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in pregnant women with Fabry disease. Vol. 144, *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. Ireland; 2009. p. 92–3.
  53. Senocak Tasci E, Bicik Z. Safe and Successful Treatment With Agalsidase Beta During Pregnancy in Fabry Disease. *Iran J Kidney Dis*. 2015 Sep;9(5):406–8.
  54. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de recomendação nº 574 da CONITEC. Alfacalsidase e Beta-agalsidase para o tratamento da Doença de Fabry. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
  55. Lee K, Jin X, Zhang K, Copertino L, Andrews L, Baker-Malcolm J, et al. A biochemical and pharmacological comparison of enzyme replacement therapies for the glycolipid storage disorder Fabry disease. *Glycobiology*. 2003 Apr;13(4):305–13.
  56. Sakuraba H, Murata-Ohsawa M, Kawashima I, Tajima Y, Kotani M, Ohshima T, et al. Comparison of the effects of agalsidase alfa and agalsidase beta on cultured human Fabry fibroblasts and Fabry mice. *J Hum Genet*. 2006;51(3):180–8.
  57. Connock M, Juarez-Garcia A, Frew E, Mans A, Dretzke J, Fry-Smith A, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1. *Health Technol Assess*. 2006 Jun;10(20):iii–iv, ix–113.
  58. Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, Groener JEM, Ormel EE, Bouma BJ, et al. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PLoS One*. 2007 Jul;2(7):e598.
  59. Vedder AC, Breunig F, Donker-Koopman WE, Mills K, Young E, Winchester B, et al. Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: effects on antibody formation and GL-3. *Mol Genet*

- Metab. 2008 Jul;94(3):319–25.
60. Pisani A, Bruzzese D, Sabbatini M, Spinelli L, Imbriaco M, Riccio E. Switch to agalsidase alfa after shortage of agalsidase beta in Fabry disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Genet Med*. 2017 Mar;19(3):275–82.
  61. Smid BE, Rombach SM, Aerts JMFG, Kuiper S, Mirzaian M, Overkleeft HS, et al. Consequences of a global enzyme shortage of agalsidase beta in adult Dutch Fabry patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 Oct;6:69.
  62. Tsuboi K, Yamamoto H. Clinical observation of patients with Fabry disease after switching from agalsidase beta (Fabrazyme) to agalsidase alfa (Replagal). *Genet Med*. 2012 Sep;14(9):779–86.
  63. Pisani A, Spinelli L, Visciano B, Capuano I, Sabbatini M, Riccio E, et al. Effects of switching from agalsidase Beta to agalsidase alfa in 10 patients with anderson-fabry disease. *JIMD Rep*. 2013;9:41–8.
  64. Lin H-Y, Huang Y-H, Liao H-C, Liu H-C, Hsu T-R, Shen C-I, et al. Clinical observations on enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease and the switch from agalsidase beta to agalsidase alfa. *J Chin Med Assoc*. 2014 Apr;77(4):190–7.
  65. Weidemann F, Krämer J, Duning T, Lenders M, Canaan-Kühl S, Krebs A, et al. Patients with Fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction versus treatment switch. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Apr;25(4):837–49.
  66. Lenders M, Canaan-Kühl S, Krämer J, Duning T, Reiermann S, Sommer C, et al. Patients with Fabry Disease after Enzyme Replacement Therapy Dose Reduction and Switch-2-Year Follow-Up. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Mar;27(3):952–62.
  67. Goker-Alpan O, Gambello MJ, Maegawa GHB, Nedd KJ, Gruskin DJ, Blankstein L, et al. Reduction of Plasma Globotriaosylsphingosine Levels After Switching from Agalsidase Alfa to Agalsidase Beta as Enzyme Replacement Therapy for Fabry Disease. *JIMD Rep*. 2016;25:95–106.
  68. Ripeau D, Amartino H, Cedrolla M, Urutiaga L, Urdaneta B, Cano M, et al. Switch from agalsidase beta to agalsidase alfa in the enzyme replacement therapy of patients with Fabry disease in Latin America. *Medicina (B Aires)*. 2017;77(3):173–9.
  69. Sirrs S, Clarke JTR, Bichet DG, Casey R, Lemoine K, Flowerdew G, et al. Baseline characteristics of patients enrolled in the Canadian Fabry Disease Initiative. *Mol Genet Metab*. 2010 Apr;99(4):367–73.
  70. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart*. 2008 Feb;94(2):153–8.
  71. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001 Jun;285(21):2743–9.
  72. Schiffmann R, Martin RA, Reimschisel T, Johnson K, Castaneda V, Lien YH, et al. Four-year prospective clinical trial of agalsidase alfa in children with Fabry disease. *J Pediatr*. 2010 May;156(5):832–7, 837.e1.
  73. Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Turschner O, Voelker W, et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation*. 2003 Sep;108(11):1299–301.

74. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med*. 2001 Jul;345(1):9–16.
75. Thurberg BL, Randolph Byers H, Granter SR, Phelps RG, Gordon RE, O'Callaghan M. Monitoring the 3-year efficacy of enzyme replacement therapy in fabry disease by repeated skin biopsies. *J Invest Dermatol*. 2004 Apr;122(4):900–8.
76. Thurberg BL, Rennke H, Colvin RB, Dikman S, Gordon RE, Collins AB, et al. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney Int*. 2002 Dec;62(6):1933–46.
77. Bénichou B, Goyal S, Sung C, Norfleet AM, O'Brien F. A retrospective analysis of the potential impact of IgG antibodies to agalsidase beta on efficacy during enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2009 Jan;96(1):4–12.
78. Baehner F, Kampmann C, Whybra C, Miebach E, Wiethoff CM, Beck M. Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: results of a phase IIIB study. *J Inher Metab Dis*. 2003;26(7):617–27.
79. Schaefer RM, Tylki-Szymańska A, Hilz MJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review of available evidence. *Drugs*. 2009 Nov;69(16):2179–205.
80. Ramaswami U, Wendt S, Pintos-Morell G, Parini R, Whybra C, Leon Leal JA, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Acta Paediatr*. 2007 Jan;96(1):122–7.
81. Wraith JE, Tylki-Szymanska A, Guffon N, Lien YH, Tsimaratos M, Vellodi A, et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: an international, open-label study in pediatric patients with Fabry disease. *J Pediatr*. 2008 Apr;152(4):563–70, 570.e1.
82. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de recomendação da CONITEC. Alfa-agalsidase e beta- agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.