

Relatório de **recomendação**

Maio/2021

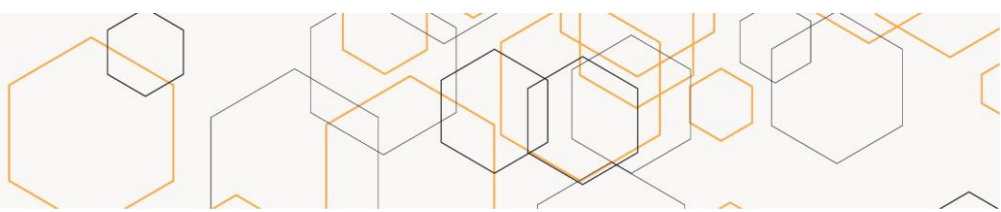
Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da
Doença de Fabry

MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Doença de Fabry



2021 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção

Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição da sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

APRESENTAÇÃO

Este PCDT apresenta informações sobre o diagnóstico, tratamento sintomático e monitoramento clínico do paciente. A presente proposta de elaboração de Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Doença de Fabry foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da Conitec e apresentada aos membros do Plenário da Conitec, em sua 5ª Reunião Extraordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

O documento segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da Conitec presentes na 5ª reunião extraordinária do plenário, realizada nos dias 12 e 13 de maio de 2021, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DOENÇA DE FABRY

1. INTRODUÇÃO

A Doença de (Anderson) Fabry (DF) é uma esfingolipidose de herança ligada ao X, na qual os pacientes apresentam atividade deficiente da enzima lisossômica α -galactosidase A (α GAL-A)^{1,2}. A deficiência da α GAL-A leva ao acúmulo de glicosfingolipídios, principalmente o globotriaosilceramida (GL-3 ou Gb3), em todo o organismo. A alteração genética manifesta-se em todos os subtipos celulares, mas o grau de envolvimento varia muito entre os diferentes tipos de células e órgãos. Esta heterogeneidade reflete as diferentes taxas de metabolismo de esfingolipídios nas diversas células e tecidos do nosso corpo^{3,4}.

O GL-3 acumula-se, em especial, nas células do epitélio renal, nas células endoteliais vasculares, células do músculo liso, cardiomiócitos e neurônios do sistema nervoso autônomo. Assim, as manifestações clínicas decorrentes do acúmulo de GL-3 ocorrem principalmente no endotélio vascular da pele, coração, fígado, rins e sistema nervoso central. Pode ainda haver alterações auditivas, vestibulares, oftalmológicas e do trato gastrointestinal.

Esta doença é, portanto, sistêmica e manifesta-se com insuficiência renal, doença cardíaca, doença cerebrovascular, neuropatia periférica, perdas sensoriais, perdas auditivas, lesões de pele típicas (angioqueratomas), distúrbios gastrointestinais (como diarreia e dor abdominal)^{5,6}. Outros achados comuns são córnea *verticilata*; hipo ou anidrose; intolerância ao calor, ao frio e ao exercício^{6,7}. A manifestação mais comum da DF é a neuropatia dolorosa, incluindo as acroparestesias intermitentes, as denominadas – crises de Fabry – com dor aguda durando de horas a dias. Os achados neuropatológicos indicam que a dor é resultado da neurodegeneração das fibras nervosas das raízes dos gânglios dorsais, associadas à degeneração axonal das fibras curtas⁶⁻⁹. Na forma clássica da doença (a mais frequente), os pacientes iniciam com acroparestesias entre os 5 e 10 anos de idade. Na maioria dos casos da DF, na idade adulta, os pacientes desenvolvem doença renal e cardíaca graves. As alterações cardíacas incluem: hipertrofia ventricular esquerda, 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 ⁹. O envolvimento dos podócitos nos glomérulos renais leva a proteinúria e hematúria, geralmente detectadas na adolescência.

O comprometimento destes diferentes órgãos e sistemas tem frequentemente um caráter evolutivo, assim, entre a terceira e quinta décadas de vida a maioria dos indivíduos apresenta doença renal e cardíaca graves ¹⁰. Por sua vez, a disfunção renal progressiva leva à necessidade de diálise e transplante. A doença cerebrovascular também é frequente nesta população, apresenta-se como lesões na substância branca, paresias, vertigem, acidente vascular encefálico (AVE) precoce e ataques isquêmicos transitórios (AITs). Não se sabe ao certo o tempo necessário para o desenvolvimento dos sintomas e das lesões nos órgãos-alvo ^{6,9}. A insuficiência renal e cardíaca juntas representam as principais causas de morbidade e mortalidade nestes indivíduos e contribuem para redução da expectativa de vida que é de cerca de 50 anos nos homens e 70 anos nas mulheres ¹⁰.

Nas heterozigotas (mulheres) para DF o espectro das manifestações varia desde assintomático à doença grave. Algumas mulheres podem apresentar sintomas já na infância e adolescência (como dor) e na idade adulta desenvolver hipertrofia ventricular esquerda, cardiomiopatia, doença cerebrovascular e, mais raramente, doença renal ¹¹⁻¹³. Comparadas aos homens com mutações semelhantes, em geral as manifestações clínicas são menos graves e de início mais tardio ¹².

A DF é a glicosíngolipidose mais comum no mundo. Reporta-se a incidência de indivíduos hemizigotos para a DF como sendo 1 para cada 117.000 indivíduos ¹⁴, embora algumas pesquisas de triagem neonatal sugiram que a incidência possa ser tão alta quanto 1 para 3.100 ¹⁵. 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 ¹⁶. 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 ¹⁷. Tais estudos, porém, certamente não consideram o número real de mulheres acometidas, posto que as manifestações clínicas são muito variáveis e o diagnóstico através da dosagem da α GAL-A não é um bom indicador neste grupo, assim, elas terminam por ser diagnosticadas apenas quando um paciente masculino é encontrado na família ¹⁸.

No Brasil não há estudos sobre incidência ou prevalência da DF. Uma das informações disponíveis na literatura é proveniente de um Centro de Referência para diagnóstico de Erros Inatos do Metabolismo, o Laboratório de Erros Intatos do Metabolismo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (LREIM-HCPA), que diagnosticou de 1982 a 2016, cento e nove indivíduos do sexo masculino com a DF, havendo ainda 7 que aguardavam confirmação à época. Estima-se que o total de pacientes brasileiros seja superior a este, pois o LREIM-HCPA não inclui o sexo feminino no seu levantamento e, além disso, existem outros centros de diagnóstico no país. No ano de 2013, estudo publicado por Martins *et al*¹⁹ a partir de dados 'Fabry Registry' relatou a existência de 136 casos brasileiros de DF incluídos no referido registro, número este que também subestima o número de casos no Brasil.

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 para sintomas, como as dores de origem neuropática, ou procedimentos como hemodiálise para aqueles pacientes com doença renal em estágio final^{7,17}.

O tratamento específico, direcionado à causa primária da DF apenas foi disponibilizado no início deste século na forma da terapia de reposição enzimática (TRE) com a enzima recombinante de α GAL-A. Duas formas de enzimas recombinantes estão disponíveis comercialmente: agalsidase alfa e agalsidase beta, ambas com registro no Brasil. Embora os estudos indiquem que as enzimas recombinantes ajam nos órgãos e sistemas mais frequentemente comprometidos pela doença, seus efeitos sobre desfechos clinicamente relevantes, como redução da dor, função cardíaca e renal, qualidade de vida, redução ou interrupção da progressão da doença são limitados²⁰.

Outras possibilidades terapêuticas para a DF, além da TRE, vêm sendo estudadas, porém a maioria destas ainda se encontra em estágios experimentais^{21,22}. Em 2016, foi publicado um ECR envolvendo indivíduos com DF que utilizaram uma chaperona farmacológica oral, a migalastate²³. Este medicamento encontra-se, atualmente, em análise pela Conitec²⁴.

Desta forma, o presente documento visa apresentar diretrizes gerais para a equipe de saúde e fornecer subsídios para o apoio aos pacientes com Doença de Fabry e a seus cuidadores sobre o diagnóstico, tratamento e monitoramento da doença no SUS.

2. METODOLOGIA

A descrição da metodologia científica do presente documento (questões de pesquisas definidas pelos especialistas na reunião de definição de escopo, elaboração das estratégias de busca, descrição do fluxo de seleção das evidências científicas e as tabulações dos dados das características dos participantes, características dos estudos e desfechos de eficácia e segurança, quando aplicável) encontra-se detalhada no APÊNDICE metodológico deste documento.

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

- E75.2 Outras esfingolipidoses

4. DIAGNÓSTICO

4.1. Diagnóstico clínico

Deve-se suspeitar da DF em pacientes que apresentam lesões cutâneas vasculares denominadas angioqueratomas, as quais se desenvolvem lentamente como grupos de angiectasias individuais, punctatas, vermelho-escuras a azul-escuras nas camadas e que não se modificam com a pressão. 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 oral ou na conjuntiva ²⁵. Além disso, depósitos assintomáticos na córnea, denominados córnea *verticillata*, também devem levantar alto grau de desconfiança, já que são encontrados em quase todos os pacientes masculinos com DF e em 70-90% das pacientes do sexo feminino ⁷.

Outras manifestações da doença são inespecíficas, geralmente iniciando-se na infância com episódios de dores nas extremidades (neuropatia periférica dolorosa), febre de origem obscura, sintomas gastrointestinais e hipohidrose que frequentemente levam à redução da tolerância ao exercício ^{1,7,26}. Com o avançar da idade, há progressão da vasculopatia sistêmica, aumentando as complicações cardíacas, renais e o risco de acidente vascular encefálico (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 taxa de filtração glomerular, podendo levar à insuficiência com necessidade de diálise e transplante. 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 hipertrofia ventricular esquerda, podem ser as únicas manifestações da doença, podendo ser distinguível de outras causas através do exame ecocardiográfico. Acidentes vasculares encefálicos podem ocorrer e acidentes isquêmicos transitórios (AITs) são relativamente comuns ^{27,28}.

4.2. Diagnóstico diferencial

Devem ser consideradas no diagnóstico diferencial diferentes condições como por exemplo, doenças reumatológicas, incluindo febre reumática e artrite; doenças neuropsicológicas; fibromialgia; dermatomiosite; neuropatia por outras doenças hereditárias (amiloidose e doenças mitocondriais); neuropatia por doenças metabólicas (diabetes); 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 ^{4,6,25-30}.

O uso de cloroquina ou amiodarona pode causar anormalidades corneanas idênticas à cornea *verticilata*, assim como a exposição ao pó de silicone pode levar à nefropatia clínica e patologicamente muito similar à observada na DF. Os angioqueratomas também podem ser

encontrados em outras doenças de acúmulo lisossômico, tais como manosidose, fucosidose, sialidose e deficiência de beta-galactosidase ^{4,28-31}.

4.3. Diagnóstico laboratorial

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 α GAL-A em plasma ou leucócitos a partir do sangue periférico ou cultura de fibroblastos ³¹. Geralmente, atividade $\leq 20\%$ dos valores de referência já é considerada como diagnóstico, mas níveis de atividade enzimática menores de 35% devem levantar a suspeita de DF ³⁰. Os valores de referência normais para a atividade enzimática podem diferir entre os laboratórios ³¹. Níveis de atividades duvidosos em homens devem ser confirmados por análise molecular.

A análise de DNA (com a identificação de mutações específicas, de caráter reconhecidamente patogênicas, no gene da α 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 portadoras da doença podem ter um espectro de atividade enzimática que varia de muito baixo a normal, é necessária a identificação de mutações específicas no gene da α GAL-A ³¹.

Os níveis de GL-3 plasmáticos ou no sedimento urinário de 24h, geralmente estão aumentados e podem ser úteis no diagnóstico, especialmente em pacientes do sexo feminino ³⁰. Entretanto, em alguns pacientes com mutações específicas (por exemplo, a mutação p.N215S) tais alterações bioquímicas podem não ocorrer ³⁰. 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 que consistem na presença de vacúolos citoplasmáticos contendo os lipídeos acumulados na microscopia de luz. Na microscopia eletrônica se observa a presença de inclusões lisossômicas, com a configuração lamelar concêntrica, chamados de corpos de inclusão zebra-simil ²⁵.

Por tratar-se de uma doença de herança ligada ao X, a detecção do probando torna obrigatória a investigação de outros membros da família e a realização do aconselhamento genético ³⁰.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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

- Sexo masculino: (a) atividade da enzima α GAL-A inferior a 20% dos valores normais **ou** (b) análise do DNA demonstrando mutação patogênica do gene que codifica a enzima α GAL-A;
- Sexo feminino: (a) análise do DNA demonstrando mutação patogênica do gene que codifica a enzima α GAL-A **ou** (b) situação de heterozigota portadora de mutação patogênica no gene da α 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 destas alterações bioquímicas extremamente sugestivas do diagnóstico de DF: aumento na excreção urinária de GL-3 ou evidência histológica de acúmulo de GL-3, associada a, ao menos, uma das alterações clínicas altamente sugestivas de DF a seguir, angioqueratoma (confirmado por biópsia) e/ou córnea *verticilata*.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

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

7. TRATAMENTO

O tratamento da DF recomendado pela presente diretriz envolve a prevenção de complicações ocasionadas pela doença, o tratamento sintomático e a terapia de reabilitação. O tratamento específico por meio da TRE não está recomendado nesse PCDT, considerando a paucidade de evidências científicas que indiquem que a terapia interrompa a progressão da doença ou resulte em melhora de desfechos clínicos relevantes, como qualidade de vida, funções renal e cardíaca, 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 ao SUS ²⁰. De acordo com a Portaria SCTIE/MS nº 56, publicada no Diário Oficial da União nº 224, seção 1, página 65, em 23 de novembro de 2020, foi decidido não incorporar a alfa-galactosidase e a beta-galactosidase para o tratamento da doença de Fabry, no âmbito do Sistema Único de Saúde.

7.1. Prevenção de complicações e tratamento sintomático

O tratamento dos sintomas ocasionados pela doença e a prevenção de novas complicações são componentes fundamentais no cuidado do paciente com DF. As complicações decorrentes desta condição são inespecíficas e indistinguíveis das que ocorrem na população geral, assim, espera-se que respondam adequadamente à atenção médica e cirúrgica padrão ³⁰. As medidas listadas na tabela abaixo (**Tabela 1**) devem fazer parte da assistência de todos os pacientes com DF, mas é importante salientar que neste protocolo constam sugestões para cada situação possível, sendo a conduta ideal aquela usualmente empregada com base nas evidências disponíveis na literatura.

Tabela 1. Principais manifestações clínicas da DF e opções de tratamentos de suporte/sintomáticos³²⁻⁴⁰.

	Manifestação	Conduta
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
	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
Neurológica	Dor neuropática	Uso de analgésicos durante as crises; uso de anticonvulsivantes para manejo da dor crônica
	Doença neurovascular	Instituição do tratamento padrão, considerando o uso de antiagregantes plaquetários e estatinas
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
Cardiovascular	Hipertensão arterial sistêmica	Uso de IECAs* e antagonistas do receptor da angiotensina
	Dislipidemia	Uso de estatinas
	Arritmias	Uso de fármacos, marca-passo e desfibrilador conforme tratamento padrão
	Insuficiência cardíaca	Tratamento padrão
Psiquiátrica	Depressão, ansiedade, abuso de fármacos	Encaminhamento ao psiquiatra, centro especializado em tratamento de dor ou uso antidepressivos conforme critérios usuais
Otorrinolaringológica	Náuseas relacionadas à vertigem	Uso de metoclopramida
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

8. MONITORAMENTO

Indivíduos com DF devem ser acompanhados por equipe multidisciplinar, cuja composição dependerá de suas necessidades individuais. Na **Tabela 2** consta um programa de acompanhamento mínimo destes pacientes, que deve ser modificado de acordo com julgamento clínico.

Tabela 2. Programa mínimo de avaliações para seguimento clínico dos pacientes com DF.

Avaliações	Avaliação inicial/basal	Anual	Outros
Consulta clínica completa (anamnese, exame neurológico e exame físico completo)	x	x	
Exames laboratoriais de sangue: hemograma com plaquetas, eletrólitos, ureia, rastreamento de fatores de risco cardiovasculares, como por exemplo perfil lipídico (HDL, colesterol total, triglicérides, LDL-C*), glicemia de jejum	x	x	
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 nuclear (RMN) ou tomografia computadorizada (TC) cerebral	x		Podem ser repetidas na ocorrência de um novo evento cerebrovascular
Ecocardiograma	x		Anual se ≥ 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:

$LDL-C = \text{Colesterol Total} - HDL - (\text{Triglicérides}/5)$. Esta fórmula torna-se imprecisa na vigência de hipertrigliceridemia (triglicérides $> 400\text{mg/dL}$). 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 $\geq 1\text{g}/\text{dia}$ E doença renal crônica em estágio 1 (TFG $>90\text{ mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) ou 2 (TFG 60-89 $\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$): trimestral.

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste PCDT, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso do medicamento.

Recomenda-se que o tratamento da DF seja feito por equipe em serviços especializados, para fins de diagnóstico e de acompanhamento dos pacientes e de suas famílias. Como o controle da doença exige experiência e familiaridade com manifestações clínicas associadas, convém que o médico responsável tenha experiência e seja treinado nessa atividade.

Seguem a seguir os procedimentos incluídos neste protocolo que estão no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), disponível em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>:

02.02.10.019-7 - ENSAIOS ENZIMÁTICOS EM TECIDO CULTIVADO PARA DIAGNÓSTICO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO

02.02.10.017-0 - ENSAIOS ENZIMÁTICOS NO PLASMA E LEUCÓCITOS PARA DIAGNÓSTICO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO

02.02.05.021-1 - PESQUISA DE ERROS INATOS DO METABOLISMO NA URINA

02.02.10.017-0 - ENSAIOS ENZIMÁTICOS NO PLASMA E LEUCÓCITOS PARA DIAGNÓSTICO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO

02.02.10.006-5 - ANÁLISE DE DNA PELA TÉCNICA DE SOUTHERN BLOT

02.02.10.007-3 - ANÁLISE DE DNA POR MLPA

03.01.01.22-6 - ACONSELHAMENTO GENÉTICO

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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.
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.* 2004 Mar;34(3):236–42.
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, Breunig F, Charrow J, Germain DP, Nicholls K BM. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit 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. Wendrich K, Whybra C, Ries M, Gal A, Beck M. Neurological manifestation of Fabry disease in females. *Contrib Nephrol.* 2001;(136):241–4.
12. 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.
13. 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.
14. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999 Jan;281(3):249–54.
15. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul 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.
16. 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.
17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de recomendação nº 574 da CONITEC. Alfagalsidase e Beta-agalsidase para o tratamento da Doença de Fabry. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) - Tecnologias em Avaliação. Cloridrato de Migalastate. Status: em análise. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
 25. 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.
 26. Mehta A, Hughes DA. Fabry Disease. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, Mirzaa G, et al., editors. *Seattle (WA);* 1993.
 27. Mauer M, Kopp J. Clinical features and diagnosis of Fabry disease. *UpToDate;* 2017.
 28. Mauer M, Kopp J. Fabry disease: Treatment. *UpToDate;* 2017.
 29. 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.
 30. Schiffmann R. Fabry disease. *Pharmacol Ther.* 2009 Apr;122(1):65–77.
 31. 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.
 32. 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.
33. Sirrs S, Bichet DG, Iwanochko RM, Khan A, Moore D, Oudit G, et al. Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines 2018. Canadian Fabry Disease Initiative. 2019.
 34. Department of Health and Ageing - Australian Government. Guidelines for the treatment of Fabry disease through the Life Saving Drugs Program. Australian Government. 2017.
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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.
 38. Jain G, Warnock DG. Blood pressure, proteinuria and nephropathy in Fabry disease. *Nephron Clin Pract*. 2011;118(1):c43-8.
 39. 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.
 40. Schiffmann R. Fabry disease. *Handb Clin Neurol*. 2015;132:231–48.

Metodologia de busca e avaliação de literatura**1. Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras**

A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras foi publicada em 12 de fevereiro de 2014 por meio da Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014, que, além de instituir a referida política, também aprovou as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde - SUS e instituiu incentivos financeiros de custeio.

Essa política tem como objetivo reduzir a mortalidade e a incapacidade causadas por essas doenças, bem como contribuir para a melhoria da qualidade de vida das pessoas com doenças raras. Está organizada no conceito das Redes de Atenção à Saúde (RAS), considerando-se todos os pontos de atenção, bem como os sistemas logísticos e de apoio necessários para garantir a oferta de ações de promoção, detecção precoce, diagnóstico, tratamento e cuidados paliativos, de forma oportuna, para as pessoas com doenças raras.

A política utiliza como definição de doenças raras a estabelecida pela Organização Mundial de Saúde, isto é, “aquela doença que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos”, conforme estabelecido nas diretrizes citadas acima.

Como não seria possível organizar as diretrizes abordando as doenças raras de forma individual, devido ao grande número de doenças, as diretrizes foram organizadas na forma de eixos estruturantes, que permitem classificar as doenças raras de acordo com suas características comuns, com a finalidade de maximizar os benefícios aos usuários.

Dessa forma, as doenças raras foram classificadas em dois eixos: a) Doenças raras de origem genética, com três grupos: 1 - Anomalias congênitas ou de manifestação tardia, 2 - Deficiência intelectual, 3 - Erros inatos do metabolismo; b) Doenças Raras de origem não genética, com os seguintes grupos de causas: 1 - Infecciosas, 2 - Inflamatórias, 3 - Autoimunes, 4 - Outras doenças raras não genéticas.

Para a implantação e implementação dessa política foram incorporados, inicialmente, quinze exames, de biologia molecular, citogenética e imunoenaios, além do aconselhamento genético, na tabela de procedimentos do SUS.

Os princípios e diretrizes dessa portaria, expressos no artigo 6º, inciso VI, visam garantir a incorporação e o uso de tecnologias voltadas para a promoção, prevenção e cuidado integral na RAS, incluindo tratamento medicamentoso e fórmulas nutricionais, quando indicados no âmbito do SUS, que devem ser resultado das recomendações formuladas por órgãos governamentais a partir do processo de avaliação e aprovação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) e elaboração dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Para viabilizar as definições e implementação da Política, a Coordenação de Média e Alta Complexidade (CGMAC), juntamente com a Conitec, organizou um “Painel de especialistas” que atuam em doenças raras em todo o país, abarcando os dois eixos da Política e seus respectivos grupos supracitados. O “Painel de Especialistas”, realizado nos dias 12/12/2016, objetivou estabelecer critérios e prioridades para a elaboração de PCDT para a implementação da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS. Dentre as doenças elencadas para elaboração de PCDT priorizados, está a doença de Fabry.

2. Escopo e finalidade da Diretriz

A fim de dar início ao processo de elaboração da diretriz, foi realizada uma reunião de escopo com o comitê gestor e elaborador do protocolo no dia 12 de dezembro de 2016 no Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) onde foram estabelecidas as seguintes perguntas de pesquisa para elaboração deste PCDT:

- A agalsidase recombinante (alfa ou beta) é efetiva na melhora dos seguintes desfechos: 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 efetiva?
- 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 o PCDT 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 Agalsidase alfa ou Agalsidase beta.

3. Buscas da evidência

Foi realizada consulta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e no sítio 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. O cloridrato de migalastate foi identificado como em avaliação no site da Conitec, sendo a última atualização de janeiro de 2021.

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/guidance/published?type=CG>) = nenhuma diretriz localizada contemplando TRE em DF (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 diagnóstico da DF ⁴¹.

National Library of Australia. Department of Health and Ageing, Australian Government <http://www.health.gov.au>= uma diretriz localizada sobre tratamento para DF ³⁴.



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 (AMB) - <http://diretrizes.amb.org.br> = nenhuma diretriz localizada.

Para a elaboração dos critérios diagnósticos preconizados no PCDT 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 foi realizada uma busca por evidências científicas no MEDLINE/PubMed. A estratégia de busca e seu resultado encontram-se no quadro 2.

Quadro 2 - Estratégias de busca em situações especiais (gestação e aleitamento)

Estratégia de busca	Resultados	Incluídos	Referência(s) incluída(s)
“Fabry disease AND pregnancy”	78 artigos	4 artigos	Wendt et al 2005, Kalkum et al 2009, Politei 2010, Senocak et al 2015 ⁴²⁻⁴⁵
“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 (Quadro 2). Em relação ao aleitamento materno na doença de Fabry, nenhum artigo foi encontrado. Ademais, para 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 já acima anteriormente para responder à questão:

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

Para a elaboração dos demais itens do PCDT, 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 ²⁰.

3.1. Buscas de evidências sobre a semelhança entre a alfa-agalsidase e beta-agalsidase disponíveis para TRE na DF

Estudos *in vitro* sugerem que ambas as enzimas recombinantes, alfa-agalsidase ou beta-agalsidase, sejam proteínas bioquímica e estruturalmente muito similares e com propriedades funcionalmente indistinguíveis ^{46,47}. Além disso, alguns autores afirmam que não existem evidências sobre a dose ideal de tratamento dos pacientes com DF ⁴⁸.

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: 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 as duplicidades e realizar as exclusões (ensaios pré-clínicos, enfoque ou delineamento diferente dos de interesse, publicação com dados preliminares ou incompletos) foram encontrados apenas dois ECRs e uma revisão sistemática com metanálise. Sendo assim, seguindo os critérios previamente definidos foram incluídos outros delineamentos (ECRs 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 ⁴⁹⁻⁵⁹.

Foram ainda avaliados os dados de um estudo multicêntrico, patrocinado pelo governo canadense ⁶⁰ 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, para fins deste protocolo, as enzimas serão consideradas equivalentes, nas doses quinzenais em que se

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

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

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: Medline (via PubMed), Embase, Lilacs, Cochrane library e CRD Database. As estratégias de busca empregadas estão discriminadas nos parágrafos 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: ECRs abertos, EC não-randomizados (quasi-experimento), 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 e/ou artigos completos de 239 trabalhos publicados. Ao final, foram incluídos 20 artigos, sendo 14 ECRs e cinco revisões sistemáticas – três delas com metanálise e duas revisões com estudos de custo-efetividade associados.

3.3. 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 ¹⁵. Entretanto, a análise de outros ECRs, aferindo desfechos substitutos, sugere que a TRE retarda o declínio da função renal, mas não reduz a proteinúria ou normaliza a função tubular ^{15,47,50}. 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/1,73m²; creatinina sérica basal ≤1,5 mg/dL e >1,2 mg/dL) ¹⁵. Quanto aos desfechos cardíacos, ECR duplo-cego, controlado por placebo, demonstrou redução da massa ventricular esquerda ⁶¹. Além disso, houve redução na amplitude do complexo QRS no eletrocardiograma em um estudo ⁶², mas não confirmado em outro ⁶¹. A literatura ainda carece de estudos prospectivos avaliando o número de mortes súbitas, marca-passos e o desenvolvimento de valvulopatia nos pacientes em TRE ⁶¹.

Houve melhora da dor neuropática e aumento da qualidade de vida relacionada à dor, demonstrada em um ECR duplo-cego controlado por placebo ^{29,62}. Também foi relatada melhora na qualidade de vida, demonstrado em um estudo prospectivo ⁶³ e em um ensaio clínico aberto ⁶⁴.

A redução nos depósitos de GL-3 foi demonstrada no plasma, no sedimento urinário, na pele e nos tecidos cardíaco e renal ^{62,65–67}. 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 ⁶⁸.

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^{62,65}. 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^{68,69} embora dois ECRs duplo-cego, controlados por placebo, tenham concluído que isto parece não interferir na eficácia clínica do tratamento⁶², há ainda necessidade de maior investigação para entender o papel destes anticorpos^{36,70}.

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^{63,71-73}. A dor neuropática se reduziu apenas em meninos⁶³. Além disso, observou-se redução dos sintomas gastrointestinais⁷², estabilização da função renal^{63,71-73}, melhora da microalbuminúria após 6 meses de tratamento⁷¹, mas que não foi observada após período de observação de 4 anos⁷³. Um menino que apresentava história de AVEs de pequenos vasos antes da TRE, continuou a apresentar tais eventos⁷². O perfil de segurança da TRE em crianças é semelhante ao observado em adultos^{63,71-73}.

A possibilidade de alterações estruturais da vasculatura, pré-existent e irreversíveis, podem limitar o efeito da TRE em adultos³⁰, no entanto, a literatura ainda não é capaz de esclarecer 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 foram realizados em 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 clínicas levantadas em reunião de escopo, durante o processo de elaboração desta Diretriz, as empresas fabricantes da alfa-galactosidase e da beta-galactosidase submeteram dossiês solicitando a incorporação destes medicamentos para o tratamento de pacientes com Doença de Fabry. Assim, esses relatórios foram avaliados 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-galactosidase e beta-galactosidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry. O plenário recomendou que fosse aberta nova demanda, com nova pergunta de pesquisa, que defina melhor os subgrupos com maior probabilidade de se beneficiar pelo tratamento de reposição enzimática ⁷⁴.

Em 2020, as tecnologias foram avaliadas novamente pela Conitec. Os membros da comissão presentes na 91ª reunião ordinária, no dia 08 de outubro de 2020, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação no SUS do medicamento alfa-galactosidase para terapia crônica de reposição enzimática em pacientes acima de sete anos com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e do medicamento beta-galactosidase para tratamento de longo prazo da reposição enzimática em pacientes acima de 16 anos com diagnóstico confirmado de Doença de Fabry, 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, 4) elevado impacto orçamentário que a incorporação representaria ao SUS ²⁰.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garman SC, Garboczi DN. The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human α -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.
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.* 2004 Mar;34(3):236–42.
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, Breunig F, Charrow J, Germain DP, Nicholls K BM. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit 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. Wendrich K, Whybra C, Ries M, Gal A, Beck M. Neurological manifestation of Fabry disease in females. *Contrib Nephrol.* 2001;(136):241–4.
12. 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.
13. 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.
14. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999 Jan;281(3):249–54.
 15. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tükel 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. Whybra C, Kampmann C, Willers I, Davies J, Winchester B, Kriegsman J, et al. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inher Metab Dis.* 2001 Dec;24(7):715–24.
 19. 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.
 20. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de recomendação nº 574 da CONITEC. Alfasidase e Beta-agalsidase para o tratamento da Doença de Fabry. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.

24. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) - Tecnologias em Avaliação. Cloridrato de Migalastate. Status: em análise. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
25. 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.
26. 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.
27. Mauer M, Kopp J. Clinical features and diagnosis of Fabry disease. UpToDate; 2017.
28. Mauer M, Kopp J. Fabry disease: Treatment. UpToDate; 2017.
29. 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.
30. Schiffmann R. Fabry disease. *Pharmacol Ther.* 2009 Apr;122(1):65–77.
31. 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.
32. 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.
33. Sirrs S, Bichet DG, Iwanochko RM, Khan A, Moore D, Oudit G, et al. Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines 2018. Canadian Fabry Disease Initiative. 2019.
34. Department of Health and Ageing - Australian Government. Guidelines for the treatment of Fabry disease through the Life Saving Drugs Program. Australian Government. 2017.
35. 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.
36. 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.
37. 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.

38. Jain G, Warnock DG. Blood pressure, proteinuria and nephropathy in Fabry disease. *Nephron Clin Pract.* 2011;118(1):c43-8.
39. 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.
40. Schiffmann R. Fabry disease. *Handb Clin Neurol.* 2015;132:231–48.
41. 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.
42. 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 Inherit Metab Dis.* 2005;28(5):787–8.
43. Politei JM. Treatment with agalsidase beta during pregnancy in Fabry disease. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010 Apr;36(2):428–9.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.

50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Ripeau D, Amartino H, Cedrolla M, Urtiaga 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.
60. 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.
61. 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.
 62. 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.
 63. 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.
 64. 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.
 65. 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.
 66. 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.
 67. 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.
 68. 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.
 69. 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.
 70. 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.

71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.



Conitec

Comissão Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

DISQUE
SAÚDE
136



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

