

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO - SAÚDE BRASILEIRA

LUCIANA SENRA DE SOUZA SODRÉ

TRIAGEM PARA DOENÇA DE FABRY –
UM ESTUDO TRANSVERSAL COM UMA NOVA ABORDAGEM
CLÍNICA

Juiz de Fora
2017

LUCIANA SENRA DE SOUZA SODRÉ

TRIAGEM PARA DOENÇA DE FABRY –
UM ESTUDO TRANSVERSAL COM UMA NOVA ABORDAGEM
CLÍNICA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde - área de concentração Saúde Brasileira - da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em saúde.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Natália Maria da Silva Fernandes

Co-orientador: Prof. Dr. Fernando Antônio Basile Colugnati

Juiz de Fora
2017

LUCIANA SENRA DE SOUZA SODRÉ

TRIAGEM PARA DOENÇA DE FABRY –
UM ESTUDO TRANSVERSAL COM UMA NOVA ABORDAGEM
CLÍNICA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde - área de concentração Saúde Brasileira - da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em saúde.

Aprovada em: 06 / 04 / 2017.

BANCA EXAMINADORA:

Prof.^a Dr.^a Natália Maria da Silva Fernandes – Orientadora
Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF

Prof. Dr. Fernando Antônio Basile Colugnati – Co-orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF

Prof.^a Dr.^a Marcia Regina Gianotti Franco
Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF

Prof. Dr. Gustavo Fernandes Ferreira
Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora - MG

Juiz de Fora
2017

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho à minha família e minha orientadora.

“Tudo posso naquele que me fortalece”

AGRADECIMENTOS

À Deus pela minha existência, concedendo-me vida, coragem, determinação, proteção e presença constante em minha vida para continuar a caminhada.

À Minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Natália Maria da Silva Fernandes, por ser uma pessoa, profissional e pesquisadora; brilhante, inteligente, guerreira, carinhosa, paciente e dedicada fazendo de nossos sonhos os seus. Sem palavras para descrever essa pessoa. Obrigada.

Dr. Marcelo Paula Coutinho/DATAGENO[®] pela confiança depositada e aos seus colaboradores pelo apoio e atenção ao que solicitado.

Meu co-orientador Prof. Dr. Fernando Antônio Basile Colugnati pela confiança, apoio e principalmente pela estatística.

Meu esposo Anderson, que sempre me apoiou, incentivou, ajudou e compreendeu minha ausência com muita paciência, dedicação e amor.

Agradeço infinitamente aos meus pais pela criação, principalmente minha mãe, que não mede, nem nunca mediu esforços para ajudar, incentivando e apoiando ao que fosse preciso.

Obrigada mãe.

Meus filhos Julia e Guilherme, verdadeiros motivos de meu esforço.

Meus irmãos Leonardo, Leandro e Lívia que, cada um a seu modo, ajudaram e incentivaram meu sucesso. E em especial a Luciane que além de irmã é amiga, companheira e incentivadora, apoiando e ajudando na realização deste trabalho.

A minha família em geral, cunhados, sobrinhos, tios, primos, avó, que tiveram que aceitar minha ausência em alguns períodos.

A amiga, Rosália Maria Nunes Henriques Huaira, pelo apoio e desenvolvimento da estatística.

Aos amigos, pelos momentos e aprendizados que dividimos juntos.

Enfermeiros, Médicos, Residentes, Pós-graduandos, Técnicos e Funcionários do Hospital Universitário da UFJF, por cada momento de dedicação de seu tempo.

Colegas de trabalho da hemodiálise HU/UFJF, os quais ajudaram direta e indiretamente na execução deste trabalho entendendo a necessidade e sentido de equipe.

Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos, e a todos da Fundação IMEPEN, pelo apoio na realização deste estudo.

Pacientes, que embora no anonimato, contribuíram fundamentalmente para que este estudo se tornasse possível.

RESUMO

Introdução: A doença de Fabry é uma doença hereditária ligada ao cromossoma X. É um erro inato no metabolismo dos glicosfingolípídeos. Devido à ausência ou deficiência da Alfa-galactosidase A, ocorre acúmulo da globotriaosilceramida no tecido dos órgãos, levando à considerável morbimortalidade. A maioria dos estudos faz triagem somente de homens em hemodiálise.

Objetivos deste estudo: 1- Avaliar a prevalência da doença de Fabry em centros de diálise no Brasil em homens e mulheres, feita inicialmente com um questionário e, a seguir, com um algoritmo computacional que seleciona os casos suspeitos para coleta de sangue. 2- Observar a presença e importância dos principais sinais e sintomas nos pacientes com doença renal.

Métodos: Este estudo consta de uma análise de dados secundária de um projeto multicêntrico denominado: Análise Clínica e Epidemiológica da Doença de Fabry nos Centros de Diálise do Brasil, “Projeto Rim Fabry Brasil”. Foram incluídos no estudo 854 centros de diálise de todo o Brasil. Foi aplicado questionário/algoritmo computacional nos pacientes e após ter-se encontrado os pacientes com a doença de Fabry, seus familiares foram triados. Todos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Depois de aplicado o questionário, esses dados foram digitados em um programa de computador (algoritmo computacional) criado pelo coordenador do estudo. Esse programa/algoritmo computacional separa em descarte, os que provavelmente não têm a doença de Fabry, em suspeitos, os que foram encaminhados para coleta de sangue e análise. Quando detectados pacientes suspeitos, esses tiveram sangue coletado em papel filtro para dosagem enzimática e teste genético. Foi realizada uma análise descritiva dos dados e razão de verossimilhança entre os sintomas de pacientes com doença de Fabry e doença renal vs pacientes com doença de Fabry sem doença

renal. Foi realizado também a razão de verossimilhança nos grupos de análise vs descartados, coleta vs descartados e positivos vs negativo.

Resultados: Foram triados 36442 indivíduos com doença renal e encontrados 71 pacientes com doença de Fabry. Foram pesquisados 1214 indivíduos entre os familiares dos pacientes positivos com a doença renal e encontrados mais 115 indivíduos com doença de Fabry. Somaram-se então 37656 pacientes, sendo 28284 descartados e 9301 encaminhados para análise, encontrados 186 positivos no total da amostra. A prevalência de doença de Fabry na população com doença renal foi de 0,19% antes do questionário e algoritmo computacional e, depois de aplicados, foi de 0,87%. Entre os familiares foi de 9,47%. Na população total do estudo foi de 0,49% e, naqueles triados pelo algoritmo computacional, 2,24%. Houve maior prevalência de mulheres (65,1%), apesar de terem sido triados mais homens (59,3%). Foram separados dois grupos: doença de Fabry com doença renal (n=71) e doença de Fabry sem doença renal (n=115). Com relação aos sinais e sintomas e as comorbidades, foram mais frequentes as doenças reumatológicas (71,8%) seguida das doenças cardíacas (60,6%), diminuição ou ausência da transpiração (42,3%), hipertensão arterial (35,2%), depressão (28,2%), intolerância ao calor e ao frio (28,2%), crises de dor que se espalham pelo corpo (26,8%), doenças neurológicas (25,4%), sensação de queimação nas mãos e nos pés (23,9%), sensação de dormência nas mãos e pés (22,5%), e febre recorrente (16,9%) naqueles com doença renal.

Conclusão: Encontramos uma prevalência próxima à descrita na literatura, quando não considerado o questionário e o algoritmo computacional. Considerando o questionário e o algoritmo computacional, a prevalência sobe em toda população triada, incluindo os familiares. Quando considerado somente a população com doença renal, a prevalência é de 0,19% antes do questionário e algoritmo computacional e de 0,87%, depois do questionário e algoritmo computacional. Nos familiares dos pacientes com doença de Fabry a prevalência foi

de 9,47%. Na população total do estudo foi de 0,49% antes do questionário e algoritmo computacional e de 2,24% depois do questionário e algoritmo computacional. Encontramos também maior prevalência de casos da doença de Fabry, no gênero feminino. Percebemos que o grupo com doença renal apresenta mais sinais e sintomas da doença de Fabry que o grupo sem doença renal. Acreditamos que o uso do algoritmo computacional aumenta a sensibilidade do questionário, possibilitando o diagnóstico de um maior número de casos, restringindo a análise laboratorial a casos de maior risco.

Palavras chaves: doença de Fabry, doença renal, Brasil, Triagem

ABSTRACT

Introduction: Fabry disease is an inherited disease linked to the X chromosome. It is an innate error in the metabolism of glycosphingolipids. Due to the absence or deficiency of α -galactosidase A, accumulation of globotriacylceramid occurs in the tissues, leading to considerable morbidity and mortality. Most of the studies only evaluated men on hemodialysis.

Objectives: 1- To evaluate the prevalence of Fabry disease in dialysis centers in Brazil in males and females, initially used a questionnaire and then an computational algorithm that selects the suspected cases for blood collection. 2- To evaluate the presence and importance of the main signs and symptoms in these kidney disease patients.

Methods: This study is a secondary data analysis from a multicentric project: Clinical and Epidemiological Analysis of Fabry Disease in Brazilian Dialysis Center: “Brazil Fabry-Kidney Project”. The study included 854 dialysis centers throughout Brazil. Patients and family who signed the Informed Consent Term were evaluated. After the questionnaire was applied to the patient, this data was entered into a computerized system. This algorithm separates into discard, those who probably do not have Fabry's disease, into suspects, those who were referred for blood collection and analysis, and those who the system had doubts about and needs the intervention of program creators to decide whether to collect. When detected suspect patients, they had blood collected on filter paper for enzymatic dosing and genetic testing. A descriptive analysis of the data was performed, the likelihood ratio between the symptoms of Fabry disease patients and with kidney disease vs Fabry disease without kidney disease. The likelihood ratio was also performed in the groups of analysis vs discard, collection vs discard and positive vs negatives.

Results: 36442 individuals with kidney disease were screened and 71 patients with Fabry disease were found. Searched 1214 individuals among the relatives of the positive patients and found another 115 individuals with Fabry. There were 37656 patients, 28284 of which were discarded and 9301 referred for analysis. Of them, 186 were positive in the total sample. The Fabry disease prevalence in the population with kidney disease was 0.19% before the questionnaire and the algorithm were used and 0.87% after. Among the relatives was 9.47%. In the total population of the study was 0.49% and in those screened by the algorithm, 2.24%. There was a higher prevalence of women (65.1%), although more men were screened (59.3%). Two groups were separated: Fabry disease with kidney disease (71) and Fabry disease without kidney disease (115). Regarding signs, symptoms and comorbidities, rheumatologic diseases were more frequent (71.8%) followed by heart disease (60.6%), decrease or absence of sweating (42.3%), arterial hypertension (35.2%), depression (28.2%), intolerance to heat and cold (28.2%), pain crises that spread through the body (26.8%), neurological diseases (25.4%), burning sensation in the hands and feet (23.9%), numbness sensation in the hands and feet (22.5%), and recurrent fever (16.9%) in those with kidney disease.

Conclusion: We found prevalence close to that described in the literature, when the questionnaire and the algorithm were not used. Using the questionnaire and the algorithm, prevalence rises in all screening population including family members. Considering only the population with kidney disease the prevalence was 0.19% before the questionnaire and algorithm were used and 0.87%, after the questionnaire and algorithm. In the relatives of Fabry disease patients, the prevalence was 9.47%. In total study population was 0.49% before using the questionnaire and algorithm and 2.24% after that. We also found a higher prevalence of the Fabry disease in females. We noticed that the group with kidney disease has more signs and symptoms. We believe that the use of the algorithm increases the sensitivity of

the questionnaire, allowing the diagnosis of a greater number of cases, restricting the laboratory analysis to cases of greater risk.

Key Works: Fabry diseases, kidney diseases, Brazil, screening

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Evolução das políticas públicas.....	20
Figura 2: Heredograma na doença de Fabry.....	26
Figura 3: Acometimento dos órgãos na doença de Fabry.....	27
Figura 4: Posicionamento para biópsia renal	30
Figura 5: Cortes histológicos de biópsia renal e Fabry	31
Figura 6: Diretrizes da DRC pelo KDIGO:	35
Figura 7: Mapa da distribuição dos centros participantes	51
Figura 8: Fluxograma da triagem	56
Figura 9: Razão de verossimilhança - analisados vs descartados	59
Figura 10: Razão de verossimilhança - coleta vs descarte	60
Figura 11: Razão de verossimilhança - Fabry positivo vs Fabry negativo	61
Figura 12: Razão de verossimilhança - doença de Fabry com e sem doença renal	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Estadiamento da DRC proposto pelo KDOKI	34
Tabela 2 - População total por gênero	57
Tabela 3 - População total por faixa etária	57
Tabela 4 - População total por comorbidades	56
Tabela 5 - População total por sintomas da doença de Fabry	58
Tabela 6 - População com doença renal causa da doença renal	62
Tabela 7 - População com doença renal por gênero	63
Tabela 8 - População com doença renal por faixa etária	63

Tabela 9 População com doença renal por comorbidades e sintomas	63
Tabela 10 - População com doença de Fabry com e sem doença renal e média de idade	64
Tabela 11 - População com doença de Fabry com e sem doença renal por gênero	64
Tabela 12 - População com doença de Fabry vs com DR e sem DR	65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIT - Acidente Isquêmico Transitório

AVE - Acidente Vascular Encefálico

AVC- Acidente Vascular Cerebral

Bx Renal - Biópsia renal

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias

DDL - Doença de Depósito Lisossômico

DF - Doença de Fabry

DG - Datagenno[®]

DM - Diabetes Mellitus

DNA - Ácido desoxirribonucleico

DP - Diálise Peritoneal

DPA - Diálise Peritoneal Automatizada

DPAC - Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua

DR - Doença Renal

DRC - Doença Renal Crônica

DRPA - Doença Renal Policística do Adulto

EIM - Erro Inato do Metabolismo

EU - União Europeia

EUA - Estados Unidos

Gb3 - Globotriasilceramida

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

HD - Hemodiálise

HVE - Hipertrofia Ventricular Esquerda

IRC - Insuficiência Renal Crônica

KDIGO - Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD

KDOQI - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

NKF - National Kidney Foundation

MS - Ministério da Saúde

OMS - Organização Mundial de Saúde

PCDT - Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

RAS - Rede de Atenção à Saúde

RV - Razão de Verossimilhança

SUS - Sistema Único de Saúde

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TFG - Taxa de Filtração Glomerular

TRE - Terapia Reposição enzimática

TRS - Terapia Renal Substitutiva

TxR - Transplante Renal

α Gal A - Alfa galactosidase A, α galactosidadase A

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
2.1	Doenças raras	19
2.2	Políticas públicas brasileiras sobre doenças raras	21
2.3	Impacto econômico das doenças raras	23
2.4	Doenças de depósito lisossômico	25
2.5	Doença de Fabry	25
2.5.1	Biópsia renal na doença de Fabry	30
2.5.2	Doença renal crônica	33
2.6	Rastreamento	36
2.7	Bioética nas doenças raras	39
2.8	Revisão - doença renal crônica e doença de Fabry	40
3	HIPÓTESE	47
4	JUSTIFICATIVA	48
5	OBJETIVOS	49
6	METODOLOGIA	50
6.1	Desenho do estudo	50
6.2	Local do estudo	51
6.3	População	51
6.4	Algoritmo computacional	52
6.5	Análise estatística	54
7	RESULTADOS	56
7.1	População total	56

7.2 Análise da triagem	58
7.3 População com Doença Renal	62
7.4 População com doença de Fabry vs com Doença Renal e sem Doença Renal	64
8 DISCUSSÃO	67
8.1 Prevalência da doença de Fabry	67
8.2 Características sócio demográficas	68
8.3 Sinais e sintomas da doença de Fabry	68
8.4 Razão de verossimilhança dos sinais e sintomas da doença de Fabry em pacientes com doença renal	70
8.5 Importância do rastreio da doença de Fabry	71
9 CONCLUSÕES	73
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS	74
REFERÊNCIAS	75
ANEXOS	83
Anexo A - Questionário do Projeto Rim Fabry Brasil. Frente/verso	83
Anexo B - Quadro síntese da revisão bibliográfica da doença de Fabry	85
Anexo C - Carta de aprovação do CEP	92
Anexo D - Termo de consentimento livre e esclarecido	94
Anexo E - Algoritmo computacional	95
Anexo F - Participação no Congresso Brasileiro de Nefrologia 2016	97
Anexo G - Aceite no Congresso Mundial de Nefrologia 2017	98
Anexo H – Comprovante de submissão do artigo no jornal JAMA	100

1. INTRODUÇÃO

A doença de Fabry (DF) é uma das Doenças de Depósito Lisossômico (DDL), que são condições genéticas, hereditárias, crônicas, progressivas e multissistêmicas, ligadas ao cromossoma X na região Xq22. É um erro inato do metabolismo (EIM) dos glicosíngolipídeos. A deficiência da enzima Alfa galactosidase Ácida (α Gal A) interfere na capacidade de decomposição de uma substância adiposa específica, denominada globotriasilceramida, também chamada de Gb3. Esta se acumula nos lisossomos de todo o organismo e prejudica a função de diversos órgãos (BOGGIO et al., 2009; MÖHRENSCHLAGER et al., 2004; DESNICK et al., 2001).

Isso pode se tornar um problema relevante nas partes do corpo que dependem de pequenos vasos sanguíneos, uma vez que tais vasos podem ser obstruídos pela Gb3 acumulada. As áreas mais afetadas pela oclusão de pequenos vasos sanguíneos são: rins, coração, sistema nervoso, cérebro e pele. A DF ainda leva outra classificação importante: Doença Rara ou Doença Órfã, pois atinge um número muito pequeno de pessoas em relação à população geral (BOGGIO et al., 2009; MÖHRENSCHLAGER et al., 2004; DESNICK et al., 2001).

Uma das principais consequências da DF é a doença renal crônica (DRC), que é a perda lenta e progressiva da função renal, baseada em três componentes: um componente anatômico ou estrutural (marcadores de dano renal); um componente funcional (baseado na Taxa de Filtração Glomerular (TFG)) e um componente temporal. Com base nessa definição, é portador de DRC qualquer indivíduo que, independente da causa, apresente $TFG < 60$ ml/min/1,73m² ou a $TFG > 60$ ml/min/1,73m² associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso (proteinúria) presente há pelo menos três meses (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011; K/DOQI, 2002).

A maioria dos estudos que reportam a prevalência da DF está relacionada à população com DRC em tratamento dialítico, realizando triagem em populações de risco, sem um instrumento específico e somente em homens (MARINHO et al., 2007; DE DEUS VALE, 2007; PORSCH, 2008).

Os objetivos deste estudo foram avaliar a prevalência da DF em centros de diálise do Brasil usando uma nova abordagem clínica (questionário e algoritmo computacional) (Anexo A e Anexo E) em homens e mulheres e observar a presença e importância dos principais sintomas nesta população, uma vez que os trabalhos publicados reportam prevalência baixa, quando avaliados somente homens, em Terapia Renal Substitutiva (TRS) mais especificamente em hemodiálise (HD) sem nenhum método de triagem (MARINHO et al., 2007; DE DEUS VALE, 2007; PORSCH, 2008). Logo, acreditamos em uma maior prevalência, visto que será realizada uma triagem ampla em ambos os gêneros.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Doenças raras

A maioria das legislações vigentes utiliza o critério de prevalência para definição de doença rara. Baseia-se no número de casos de determinada doença para cada 100mil habitantes (PORTUGAL, 2008).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), doenças raras são aquelas que afetam até 65 pessoas a cada 100 mil indivíduos. O número exato de doenças raras ainda é desconhecido, mas atualmente são descritas de sete a oito mil doenças na literatura, sendo que 80% delas decorrem de fatores genéticos e os outros 20% estão distribuídos em causas ambientais, infecciosas e imunológicas (BRASIL, 2014).

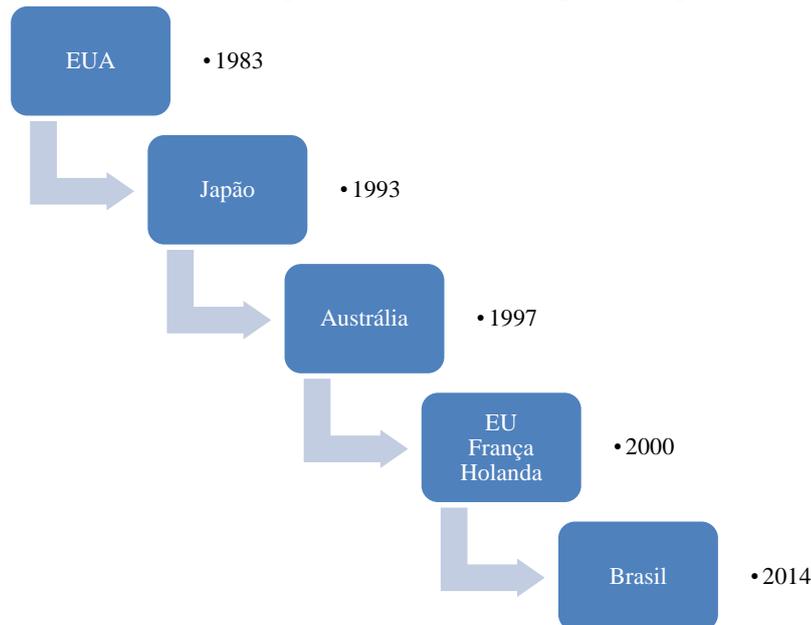
As doenças raras são um problema de saúde pública, visto que a dimensão do problema não é conhecida, devido à inexistência de uma codificação adequada dessas doenças na OMS, bem como o reduzido número dos estudos epidemiológicos realizados. Mas, estima-se que exista na União Europeia (EU), cerca de 15 milhões de pessoas afetadas por doenças raras que, individualmente raras, mas juntas, somam cerca de seis mil doenças que afetam cerca de 55 milhões de pessoas na EU e Estados Unidos (EUA) (BOY; SCHRAMM, 2009; PORTUGAL, 2008).

Na EU, consideram-se doenças raras ou doenças órfãs, aquelas com prevalência inferior a cinco em cada 10000 pessoas e que possuam as seguintes características clínicas: serem crônicas, degenerativas, debilitantes e associadas à diminuição da expectativa de vida (BOY; SCHRAMM, 2009; PORTUGAL, 2008).

As políticas de saúde no mundo, referente às doenças raras, já foram instituídas desde a década de 80, sendo os EUA o pioneiro desde 1983, seguido do Japão em 1993, Austrália

em 1997, EU, França e Holanda em 2000 e Brasil em 2014 (Figura 1). No entanto, cada país possui uma abordagem diferente sobre o assunto. (DENIS, 2009; PORTUGAL, 2008; BRASIL, 2014).

Figura 1: Evolução das políticas públicas



Fonte: Adaptado de: Denis 2009

Em Portugal, o Plano Nacional de Saúde reconhece que as doenças raras contribuem, significativamente, para a morbimortalidade durante os primeiros 18 anos de vida. O prognóstico é, em geral, desfavorável, sendo as doenças raras responsáveis por 35% da mortalidade antes do primeiro ano de vida, 10% entre o 1º e 5º ano e 12% entre o 5º e o 15º ano (PORTUGAL, 2008).

O impacto dessas doenças é multiplicado pelo difícil e tardio diagnóstico, para o qual contribuem a falta de informação por parte dos profissionais de saúde, as ineficiências no encaminhamento dos doentes para os serviços especializados mais adequados e, por não se ter definido ainda, os centros de referência para doenças específicas ou grupos de doenças raras (BRASIL, 2014).

Em 1997 a França criou o Orphanet (Base de Dados de Doenças Raras e Medicamentos Órfãos) o qual foi expandindo pela Europa, e atualmente tem 35 países participantes (PORTUGAL, 2008).

No Brasil, ainda é muito novo, pois essas políticas só foram instituídas em 2014, segundo a portaria de nº 199 de 30 de janeiro de 2014, que institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2014).

2.2 Políticas públicas brasileiras sobre doenças raras

Em 30 de janeiro de 2014, foi publicada a Portaria nº 199 que institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do SUS (BRASIL, 2014; DENIS, 2009; PORTUGAL, 2008).

A incorporação e o uso de tecnologias voltadas para a promoção, prevenção e cuidado integral na Rede de Atenção à Saúde (RAS), estão incluídos nos princípios dessa política. Portanto, inclui no âmbito do SUS, a disponibilização de tratamento medicamentoso e fórmulas nutricionais quando indicados. As incorporações resultam das recomendações formuladas e avaliadas por meio da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no SUS e sua subcomissão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (BRASIL, 2014).

No quinto artigo encontram-se descritos os objetivos específicos da Política Nacional de Atenção Integral às pessoas com Doenças Raras que são:

I - garantir a universalidade, a integralidade e a equidade das ações e serviços de saúde em relação às pessoas com doenças raras, com

consequente redução da morbidade e mortalidade;

II - estabelecer as diretrizes de cuidado às pessoas com doenças raras em todos os níveis de atenção do SUS;

III - proporcionar a atenção integral à saúde das pessoas com doença rara na Rede de Atenção à Saúde (RAS);

IV - ampliar o acesso universal e regulado das pessoas com doenças raras na RAS;

V - garantir às pessoas com doenças raras, em tempo oportuno, acesso aos meios diagnósticos e terapêuticos disponíveis conforme suas necessidades; e

VI - qualificar a atenção às pessoas com doenças raras.

Para garantir os objetivos da Política Nacional de Atenção Integral às pessoas com Doenças Raras, foi realizada consulta pública com a formulação dos PCDT de 2014. Este PCDT classifica as doenças raras em dois eixos, I e II, de acordo com a origem da doença e, cada eixo, é organizado em grupos (PCDT, 2014).

Assim, o eixo I é composto pelas doenças raras de origem genética e organizado nos grupos:

a) **Anomalias congênitas ou de manifestação tardia**; Osteocondrodisplasias, Polineuropatia Amiloidótica Familiar, Anomalias da determinação e diferenciação do sexo, Imunodeficiências Primárias, Cranioestenoses/Disostoses Crâniofaciais, Síndromes e complexos malformativos, Síndrome de Marfan e afins, Genodermatoses, Doenças de Reparo do Ácido desoxirribonucleico (DNA) / Instabilidade cromossômica, Anomalias Cromossômicas, Leucodistrofias, Síndrome de Noonan e afins, Ataxias Hereditárias, Síndrome Nefrótica Corticorresistente, Facomatoses, Distrofias musculares / miopatias, Atrofia Muscular Espinhal, Doença de Huntington (PCDT, 2014).

b) **Deficiência intelectual**; Deficiência intelectual associada a Síndromes e complexos malformativos, Deficiência Intelectual associada à alteração cromossômica, Síndrome Rett e afins, Síndrome do X-Frágil, Deficiência intelectual ligada ao X, Deficiência Intelectual de causa teratogênica, Deficiência Intelectual não sindrômica idiopática e Deficiência intelectual autossômica não sindrômica (PCDT, 2014).

c) **Erros inatos de metabolismo**; Neurotransmissores, Aminoacidopatias,

Intolerâncias a açúcares, Defeitos de β -oxidação dos ácidos graxos, Distúrbios do Metabolismo dos Metais, Distúrbio do ciclo da Ureia, Mucopolissacaridose, Peroxisomais, Cistinose, Alterações do Metabolismo do Colesterol, Esfingolipidoses, Glicogenoses, Acidurias Orgânicas, Porfírias, Oligossacaridoses, Mitocondriopatia, defeitos congênitos de glicosilação (PCDT, 2014).

Já o eixo II é composto por doenças raras de origem não genética e organizado nos grupos:

a) **Infecciosas**; Infecção por micobactéria atípica e BCGite, Rickettsioses, Vasculite associada à hepatite C, Doença de Lyme-similer ou síndrome de baggio-yoshinari.

b) **Inflamatórias**; Doença de Still do Adulto, Doença de Behçet, Doença associada à IgG4, Amiloidose, Síndrome de ativação macrofágica, Osteomielite multifocal recorrente e Sarcoidose.

c) **Autoimunes**; Vasculites Sistêmicas Primárias, Síndrome anti-fosfolípide e Síndrome de Sjogren-primaria.

No último grupo do eixo I estão os erros inatos do metabolismo. É neste grupo que estão as DDL.

2.3 O impacto econômico das doenças raras

O espectro de doenças que assombra a humanidade é depressivamente vasto. Doenças infecciosas e crônicas tais como malária, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, doenças cardiovasculares e câncer, ceifam milhões de vidas a cada ano, e são fardos pesados em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Entretanto, essas doenças não têm o monopólio da dor, do sofrimento e da morte. Doenças que afetam comparativamente poucas pessoas podem ter o mesmo resultado. Devido a sua prevalência relativamente baixa, as doenças raras têm sido

tradicionalmente negligenciadas pelas comunidades política, médica e científica (RINALDI, 2005).

O alto risco e custo do desenvolvimento de drogas combinado com dificuldades em conduzir ensaios clínicos em pequenas amostras populacionais, além do pequeno tamanho do mercado, desencoraja a indústria farmacêutica para desenvolver drogas para doenças raras (HEEMSTRA, 2008).

Uma publicação da Universidade de Utrecht na Holanda, em colaboração com a OMS aborda as dificuldades no desenvolvimento de novas drogas para Doenças Raras e negligenciadas. Essa publicação sugere várias medidas como parcerias público-privadas, subsídios do governo e envolvimento do cidadão na tomada de decisões (STOLK, 2013).

No Brasil, existe um programa do Ministério da Saúde (MS) que fornece drogas de alto custo. Um estudo realizado em 2011, mas relativo ao período de 2000 a 2004, refere que foram atendidos por esse programa 611419 pacientes, e conclui que há uma necessidade em compreender e reestruturar os subsídios desses programas, pois o total gasto per capita foi de 4794,34 reais. Ressaltamos que estes gastos são maiores que países como a Nova Zelândia e os EUA, na mesma época. Neste estudo não estão contempladas drogas que não apresentam protocolo clínico (BRANDÃO, 2011). No Brasil, ressaltamos que dentre as DDL apenas a Doença de Gaucher apresenta protocolo clínico (SOUZA et.al., 2010). Posteriormente em 2014 criou-se o PCDT do Ministério da Saúde incluindo as DDL para possível inclusão em novos protocolos clínicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

No Brasil, país no qual caminham lado a lado doenças infecciosas e crônico-degenerativas e, onde o Sistema de Saúde não consegue encontrar a fórmula pra tratar ambas com a mesma prioridade, seria considerado um paradoxo tratarmos de doenças raras? As doenças raras são subdiagnosticadas, subtratadas e imputam grande sofrimento à pacientes e aos familiares com grande custo financeiro e emocional, devendo ser abordadas para diminuir

seus efeitos deletérios (HEEMSTRA, 2008).

2.4 Doenças de depósito lisossômico (DDL)

As DDL são erros inatos do metabolismo (EIM) e constituem um grupo de doenças genéticas raras, que são caracterizadas pela presença de mutações patogênicas em genes que codificam as enzimas envolvidas em alguma rota do metabolismo. Elas representam cerca de 50 doenças genéticas distintas, cada uma delas resultante de deficiência enzimática específica. Têm uma incidência estimada em 1:7700 nascidos vivos (SOUZA et al. 2010; BOY; SHURAMM, 2009).

O número de DDL vem aumentando à medida que novas doenças são caracterizadas do ponto de vista genético e bioquímico. Mesmo que cada uma das DDL seja decorrente de mutações em genes diferentes, todas as DDL compartilham uma característica comum: o acúmulo de substratos ou de seus produtos catabólicos nos lisossomos. Elas são progressivas, e podem causar lesão multissistêmica e irreversível (BOY; SHURAMM, 2009; HUSNY; FERNANDES-CALDATO, 2006).

Existem outras DDL como: Doença de Gaucher, Doença de Tay-Sachs, Doença de Pompe e as Mucopolissacaridoses I, II, III e IV. De acordo com o tipo de substrato acumulado elas são classificadas em: mucopolissacaridoses, glicogenoses, oligossacaridoses e as esfingolipidoses onde encontra-se a Doença de Fabry (BOY; SHURAMM, 2009).

2.5 Doença de Fabry

A DF foi descrita em 1898 quase que simultaneamente pelo dermatologista William Anderson, na Inglaterra e Johannes Fabry na Alemanha, ambos estudando *angiokeratoma*

corporis diffusium (angioqueratoma), os quais são lesões na pele de cor vermelho a púrpura, características da DF (BOGGIO et al., 2009).

A DF é uma das DDL, que são condições genéticas, hereditárias, crônicas, progressivas e multissistêmicas, ligada ao cromossoma X (Figura 2). O gene afetado chama-se GALA e encontra-se na região Xq22. O GALA tem cerca de 12kb de comprimento e contém cerca de sete éxons que variam entre 92 e 291 pares de bases. É um erro inato do metabolismo dos glicoesfingolipídios e classificada como uma esfingolipidose (BOGGIO et al., 2009; MÖHRENSCHLAGER et al., 2004; DESNICK et al., 2001).

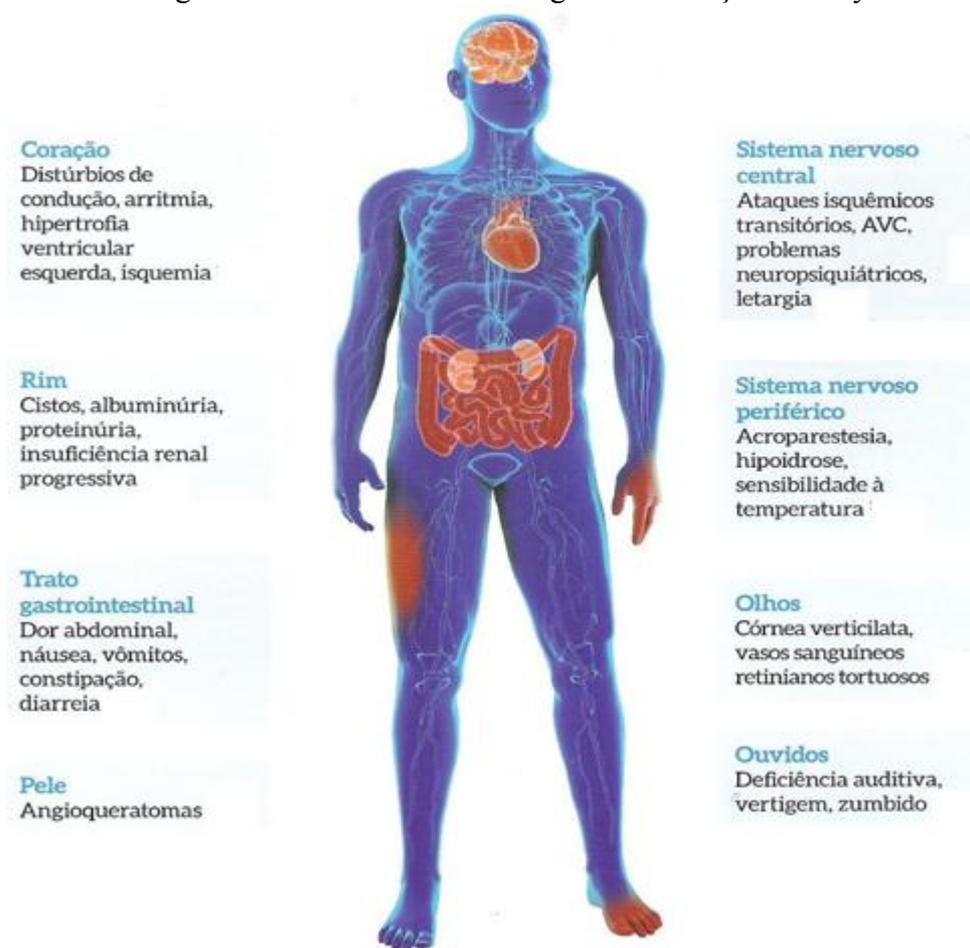
Figura 2: Heredograma da Doença de Fabry



Fonte: <http://vidadoarthur.blogspot.com.br/2013/04/voce-conhece-doenca-de-fabry.html>

A enzima que falta é a α -Gal A, que é responsável pela metabolização dos glicoesfingolipídios nos lisossomos. Na ausência da metabolização, ocorre o acúmulo de uma substância adiposa específica, chamada globotriasilceramida em todo o organismo. O acúmulo da globotriasilceramida, também conhecida como Gb3, prejudica o funcionamento de diversos órgãos e tecidos, incluindo o endotélio vascular e tecidos viscerais, sendo a pele, coração, sistema nervoso, cérebro e rins os mais afetados, levando a vários sinais e sintomas e à morbimortalidade substanciais (Figura 3) (BOGGIO et al., 2009; MÖHRENSCHLAGER et al., 2004; DESNICK et al., 2001).

Figura 3: Acometimento dos órgãos na doença de Fabry



Fonte: Material de apoio da Shire: Análise de heredograma na doença de Fabry Convite à Ação BR/C-APROM/REP/14/0093 | Data da elaboração Janeiro 2015

A DF leva ainda outra classificação importante: Doença Rara ou Doença Órfã, pois atinge um número muito pequeno de pessoas em relação à população geral (BOGGIO et al., 2009; MÖHRENSCHLAGER et al., 2004; DESNICK et al., 2001).

A incidência da DF é estimada entre 1: 40000 e 1: 117000 em todo o mundo. Não se sabe de nenhuma predisposição étnica, mas bolsos regionais com aumento da incidência podem ocorrer, como foi documentado na Nova Scotia, no Canadá e Virginia nos EUA (DESNICK et al. 2001; ZARATE; HOPKIN, 2008).

A DF pode ser diagnosticada pela observação da baixa atividade da enzima α -Gal A em plasma e/ou leucócitos em homens (hemizigotos). Na maioria das mulheres (heterozigotas), como a atividade da α -Gal A está dentro dos limites da normalidade ao se

realizar exame sanguíneo, aconselha-se o diagnóstico através da identificação da mutação no gene através de teste genético, uma vez que a medida da α -Gal A nem sempre permite a identificação em heterozigotos (ZARATE; HOPKIN, 2008).

Os primeiros sintomas da DF geralmente aparecem na primeira década de vida com acroparestesias (dor neuropática típica nas extremidades que se irradiam para o resto dos membros). O angioqueratoma é o sintoma clínico mais característico e é caracterizado por pequenas manchas de coloração vermelho a púrpura, encontradas entre o umbigo e o joelho. É decorrente do depósito de glicosfingolipídios nas células endoteliais dos vasos cutâneos, causando seu inchaço e aumento da pressão nessa região. Hipohidrose ou diminuição do suor é causada pelo acúmulo de Gb3 nas células das glândulas sudoríparas e em vasos sanguíneos associados. Outros sintomas encontrados são os gastrointestinais como: dor abdominal, diarreia pós prandial e intolerância à alimentação. (DESNICK e BRADY, 2004; ZARATE; HOPKIN, 2008; WILCOX et al., 2008).

No sistema cardiovascular, o acúmulo de glicosfingolipídios nos miócitos e fibrócitos das válvulas cardíacas causa Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo (HVE) que não é associado à disfunção sistólica ou diastólica encontrada comumente no exame de ecografia. O envolvimento cardíaco é frequente na DF e a gravidade aumenta com o decorrer da idade (MARTÍNEZ et al., 2004).

Na meia-idade, as complicações aparecem com risco de vida para os pacientes não tratados. Homens não tratados têm uma expectativa de vida diminuída em 20 anos, e uma queda da sobrevida após 35 anos. Nas mulheres os sintomas aparecem mais tarde, e a expectativa de vida diminuída em 15 anos (ZARATE; HOPKIN, 2008).

Na DF outros achados podem ser encontrados tais como: Acidente Vascular Encefálico (AVE), Acidente Isquêmico Transitório (AIT), perda de audição, sintomas pulmonares, córnea verticilata, proteinúria e diminuição da TFG (ZARATE; HOPKIN, 2008; MARTÍNEZ et al.,

2004).

O tratamento é basicamente a terapia de reposição enzimática (TRE) e existem duas preparações da enzima. A Agalsidade alfa, produzida por tecnologia de engenharia genética em uma linhagem celular humana pela empresa Shire, e a Agalsidase beta produzida por tecnologia de DNA recombinante de células de ovário de Hamster Chinês pela empresa Genzyme Sanofi (ZARATE; HOPKIN, 2008).

Na Europa as duas preparações foram aprovadas pela EMEA (Agência Europeia de Medicamentos). Nos EUA somente a Agalsidase β foi aprovada pelo FDA (Food and Drugs Administration). No Brasil as duas preparações são aprovadas pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) (SARTORI JUNIOR et al., 2012).

O efeito clínico da TRE tem sido comprovada em estudos, mas é difícil demonstrar em paciente individual. O benefício é melhor quando a TRE é iniciada antes do agravamento das disfunções (ZARATE; HOPKIN, 2008).

Não existem evidências que demonstrem diferenças funcionais entre as duas enzimas. Não há um marcador bioquímico confiável para monitorar a eficácia clínica da TRE. As concentrações das preparações variam, e não podem ser usadas com confiabilidade para monitorar a eficácia do tratamento (EL DIB et al., 2016).

A DRC é a maior complicação da DF. A descoberta é quase sempre feita tardiamente através de exames laboratoriais anormais. (HOPKIN et al., 2008). Os principais marcadores de lesão renal são a podocitúria, a microalbuminúria e a proteinúria, que no caso da DF aparece por volta dos 35 anos, podendo também aparecer na infância. Outros sinais de dano renal também podem aparecer: cistos renais, declínio progressivo da TFG e dano glomerular (glomeruloesclerose) (RIES, 2006; MACDERMOT et al., 2001).

A DF afeta os rins de forma progressiva em maior proporção em pacientes do sexo masculino do que em pacientes do sexo feminino, podendo evoluir para TRS ou causar morte

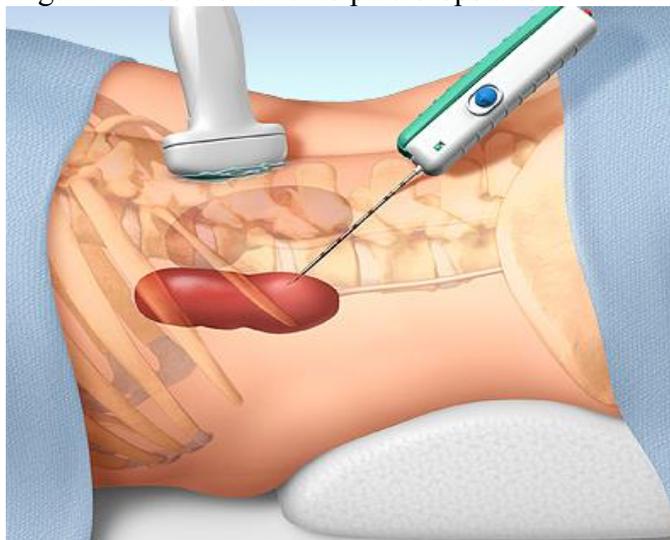
prematura (MEHTA, 2010; HOFFMANN, 2009).

2.5.1 Biópsia renal na doença de Fabry

Existem duas formas de realizar a biópsia renal (Bx renal), a percutânea e a cirúrgica. As duas técnicas são invasivas e devem ser utilizadas somente em casos de necessidade, quando não se consegue estabelecer um diagnóstico definitivo. Ela serve para confirmar a existência do problema e auxiliar na determinação do tratamento apropriado (VISCONTI, 2016).

A Bx renal percutânea é realizada através de punção lombar com anestesia local. Utiliza-se uma agulha específica, oca com mecanismo cortante para capturar a amostra do rim puncionado. Antes da biópsia, é necessário um exame de imagem para saber a correta localização do rim. É um procedimento seguro quando realizado por pessoas treinadas em centros especializados. As principais indicações são: glomerulonefrite aguda e síndrome nefrótica. A complicação mais comum é o sangramento (VISCONTI, 2016).

Figura 4: Posicionamento para biópsia renal



Fonte: <http://www.especialista24.com/biopsia-renal/>

O acúmulo de Gb3 que ocorre nos túbulos renais leva ao alargamento mesangial e

atrofia tubular, com conseqüente glomeroesclerose segmentar e global e fibrose intersticial. A Bx renal na presença da doença de Fabry tem um aspecto diferenciado, mas que só aparece quando utilizada uma coloração específica (MEHTA, 2010; BRADY, 2000).

Figura 5: Cortes histológicos de biópsia renal e Fabry

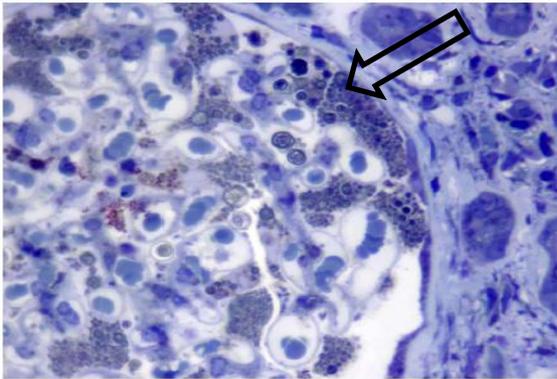


Figure 3 · Glomerulus with numerous dark-grey or dark-blue osmiophilic inclusions, round or spiral shaped, in the podocytes, and small and punctiform in parietal cells. Interstitial cells and peritubular capillary cells, on the right, have also small osmiophilic inclusions (Semi-thin section, methylene blue-stained, x600).

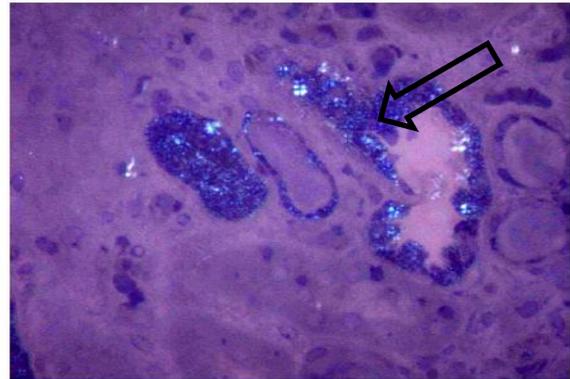


Figure 4 · Polarized light microscopy appearance of a tubulo-interstitial area of the kidney parenchyma, showing three tubuli with their epithelial cells filled with autofluorescent deposits, some of them birefringent and with typical Maltese cross appearance (Semi-thin section, methylene blue-stained, x600).

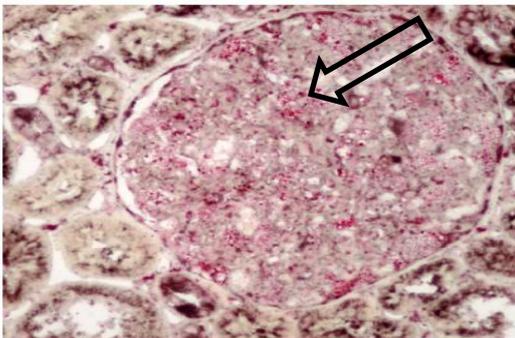


Figure 7 · Immunohistochemical reaction against Gb3 in glomerular, interstitial and peritubular capillary cells is remarkable in this renal biopsy from a hemizygous patient with Fabry nephropathy [Gb3 (bright red precipitate)/LAMP2 (crisp brown precipitate) double immunohistochemistry, x200].

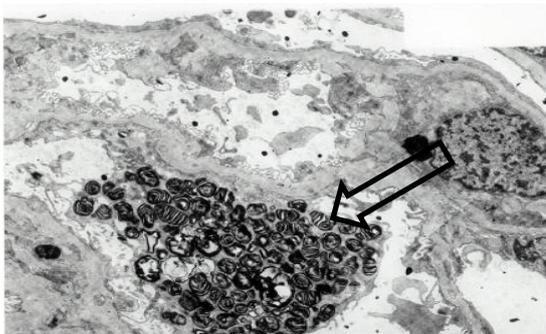


Figure 5 · Electron microscopy image from a kidney biopsy showing part of a glomerulus with "Zebra bodies" and "myelin figures" in a podocyte. "amorphous bodies" are also seen in mesangial cells (Electron microscopy, 2,700x3).

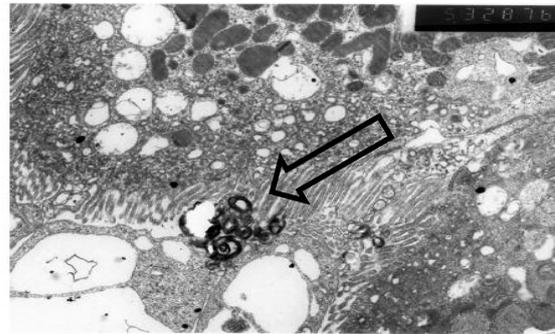


Figure 6 · Electron microscopy image of a proximal tubuli showing osmiophilic myelin figures floating in the tubular lumen, in intimate relation with the microvilli of the epithelial cell (Electron microscopy, 5,300x3).

Fonte: FARAGGIANA et al., 1981; FURNESS, 1996; GUBLER et al, 1978; DESNICK et al., 2001; SESSA et al., 2002; FISCHER et al., 2006

Rotineiramente são utilizadas três técnicas para analisar a Bx renal: a microscopia ótica em amostra emblocada em parafina, a pesquisa de imunocomplexos pela imunofluorescência e a microscopia eletrônica. Essas técnicas analisam os compartimentos vasculares, glomerulares, tubulares e intersticiais, que também apresentam alterações na DF (ABENSUR, 2016).

As alterações ocorrem devido ao acúmulo do Gb3 no parênquima renal, nos seus quatro compartimentos: vascular, glomerular, tubular e intersticial. Inclusive em crianças. As soluções utilizadas para desidratar o material (álcool e xilol), também dissolvem depósitos de lipídeos, por isso, as biópsias de pacientes com DF apresentam os vacúolos (ABENSUR, 2016).

Apesar dos Gb3 serem removidos pelo álcool ou xilol, é possível identificar seus resíduos por imunohistoquímica, utilizando anticorpo monoclonal anticeramida trihexoside em material incluído em parafina (ABENSUR, 2016).

No primeiro corte, o semifino de 0,5 μ m, já se observa os depósitos de Gb3 dentro das células, principalmente dos podócitos, por serem células terminalmente diferenciadas, com o microscópio comum (ABENSUR, 2016).

O grupo Internacional de estudo da Nefropatia de Fabry (ISGFN) padronizou um esquema de score para quantificar os depósitos e as lesões renais (FOGO et al., 2010).

Este grupo de nefrologistas estudou 11 centros de doença de Fabry. Os patologistas obtiveram as biópsias renais. Um sistema de pontuação padronizado foi desenvolvido com Técnica Delphi avaliando 59 casos de Nefropatia de Fabry. Foram avaliados 35 homens (idade média 36,4 anos) e 24 mulheres (43,9 anos). Os homens apresentaram maior vacuolização de podócitos em microscopia ótica (escore médio) e inclusões de glicosfingolipídios do que as mulheres. Os homens também apresentaram significativamente inclusões nos capilares peritubulares e camada íntima dos vasos no túbulo proximal.

Hialinose arteriolar foi semelhante, mas as mulheres apresentaram mais hialinose arterial. O estágio da doença renal crônica esteve correlacionado com escores de esclerose arterial e glomerular. Foram observadas alterações significativas, incluindo a esclerose segmentar e global, e fibrose intersticial, mesmo em pacientes com estágio 1 e 2 da doença renal crônica com proteinúria mínima.

Concluem que o desenvolvimento de um sistema de pontuação padronizando ambas, as lesões específicas da doença, isto é, a deposição lipídica e lesões gerais de progressão, isto é, fibrose e esclerose, mostraram alterações mesmo no estágio clínico inicial da nefropatia de Fabry. Estes achados apoiam o papel da biópsia renal na avaliação basal da nefropatia de Fabry, mesmo com doença clínica leve. O sistema de pontuação será útil para a avaliação longitudinal do prognóstico e respostas à terapia para nefropatia de Fabry (FOGO et al., 2010).

2.5.2 Doença renal crônica

A DRC é caracterizada pela lesão renal e perda progressiva e irreversível da função dos rins (glomerular, tubular e endócrina). Na fase terminal da doença, os rins perdem a capacidade de manter a normalidade do meio interno do paciente, necessitando, muitas vezes, de suporte dialítico para manter a vida. A DRC representa, atualmente, um importante problema médico e de saúde pública, sendo considerada a epidemia do milênio. (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011; ROMÃO JÚNIOR, 2004; KDOQI, 2002).

A DRC foi definida pela National Kidney Foundation (NKF), em seu documento Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI), como a lesão renal presente por um período igual ou superior a três meses, caracterizada por anormalidades estruturais ou funcionais do rim com base na TFG. É, atualmente, um problema de saúde pública em todos

os países desenvolvidos devido ao aumento do número de pacientes em estágio avançado da DRC e em TRS (KDOQI, 2002; BASTOS; KIRSZTAJN, 2011).

Tabela 1: Estadiamento da DRC proposto pelo KDOQI

Estágios da DRC	Taxa de filtração glomerular (ml/min/1,73m ²)	Proteinúria
1	≥ 90	Presente
2	60-89	Presente
3A	45-59	Presente ou ausente
3B	30-44	Presente ou ausente
4	15-29	Presente ou ausente
5	<15	Presente ou ausente

Fonte: K/DOQI, 2002

Os principais fatores de risco para DRC são: a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), o Diabetes Mellitus (DM) e a história familiar de doença renal. Porém, o DM e a HAS são as duas principais causas (PAIM et al., 2011).

Uma vez diagnosticada a perda da função renal, há diferentes tratamentos disponíveis, tais como: tratamento conservador, diálise peritoneal (DP) - diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC) e diálise peritoneal automatizada (DPA) -, hemodiálise (HD) e o transplante renal (TxR) (KDOKI, 2002; ROMÃO, 2004; BASTOS; KIRSZTAJN,2011; SBN PROJETO E DIRETRIZES, 2006).

A DP, a HD e o TxR, substituem parcialmente a função renal, aliviam os sintomas da doença e preservam a vida do paciente, porém, não são curativos. O TxR é considerado a mais completa alternativa de substituição da função renal, sendo o método mais efetivo para a reabilitação do paciente com insuficiência renal crônica terminal, apesar das inúmeras complicações e dos efeitos colaterais das medicações (KDOKI, 2002; ROMÃO, 2004; FOLEY et al, 2007; BASTOS; KIRSZTAJN, 2011; SBN PROJETO E DIRETRIZES, 2006; TONELLI et al., 2011).

No início de 2013, uma nova versão das Diretrizes sobre a DRC, foi elaborada pelo

Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD (KDIGO) com a recomendação de classificar a doença baseada na causa, na categoria da TFG e na albuminúria. Foi mantida a orientação de se estimar a TFG a partir da creatinina sérica, como o melhor método diagnóstico, para a classificação e acompanhamento da progressão da DRC. A TFG (em ml/min/1,73 m²) foi dividida nas categorias G1, G2, G3a, G3b, G4 e G5. A albuminúria ou proteinúria foi categorizada em A1, A2 e A3, terminologia que substituiu as nomenclaturas normoalbuminúria (KDIGO, 2012).

Figura 6: Diretrizes da DRC pelo KDIGO:

				Categorias albuminúria persistente		
				A1	A2	A3
				NORMAL OU LEVEMENTE AUMENTADA < 30 mg/g	MODERADAMENTE AUMENTADA 30-300 mg/g	SEVERAMENTE AUMENTADA > 300 mg/g
Categorias taxa de filtração glomerular (TFG) (ml/min/1,73 m²)	G1	NORMAL OU ALTO	>90			
	G2	LEVEMENTE DIMINUIDO	60-90			
	G3a	LEVE A MODERADAMENTE DIMINUIDO	45-59			
	G3b	MODERADAMENTE A SEVERAMENTE DIMINUIDO	30-44			
	G4	SEVERAMENTE DIMINUIDO	15-29			
	G5	INSUFICIÊNCIA RENAL	<15			

Fonte: Adaptado KDIGO 2012: Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. *Kidney Int (suppl)* 2013; 3:1 – 150

Em 2014, o número estimado de pacientes em tratamento dialítico era de 112.004. Houve um aumento de 20 mil pacientes nos últimos quatro anos (92091 em 2010). A porcentagem quanto ao tipo de tratamento é de 91,4% em HD e 8,6% em DP, sendo a DPA predominante. Estima-se que 36.548 pacientes iniciaram o tratamento em 2014 no Brasil (SESSO, 2016; SBN, 2016).

Ainda em 2014 o percentual estimado de pacientes em HD com acesso por cateter

venoso central foi de 16,6% e por prótese foi de 4,1%. O número de pacientes inscritos em fila de espera para transplante, foi de 32.499, com taxa de hospitalização mensal de 6,0% dos pacientes e 21.281 óbitos (SESSO, 2016; SBN, 2016).

2.6 Rastreamento:

Rastreamento e diagnóstico, ou detecção precoce de doenças é tema relevante na prática da Atenção Primária à Saúde. Diante disso, em 2010, o Ministério da Saúde através da Secretaria de Atenção à Saúde - Departamento de Atenção Básica desenvolveu um manual técnico denominado RASTREAMENTO. Este tem como objetivo destacar a importância do tema e de suas implicações no cotidiano das equipes de Saúde da Família, bem como apresentar algumas das recomendações atuais a respeito do câncer e outras condições clínicas (BRASIL, 2010).

O termo rastreamento, derivado do inglês screening, vem da ideia de peneira - do inglês sieve - rica em furos. O rastreamento é utilizado para identificar pessoas em um grupo que ainda não desenvolveram a doença, mas que apresentam um fator de risco para a doença. Isso diferencia o diagnóstico utilizado quando o indivíduo apresenta a clínica da doença, e faz-se um teste para confirmar a sua presença (BRASIL, 2010).

Portanto, devemos saber que há uma distinção entre rastreio e diagnóstico de doenças. Quando o indivíduo apresenta sinais e sintomas de uma doença, faz-se um teste para ser realizado um diagnóstico. Para se realizar o rastreio, o indivíduo deve pertencer a um grupo de risco com ou sem sintomas típicos (GEORG et al., 2005; FLETCHER; FLETCHER, 2006; BRASIL, 2010).

A aplicação de testes de rastreamento deve ser norteadada pelo princípio de que o diagnóstico precoce efetivamente possa contribuir para a melhora do prognóstico da doença.

Dessa forma deve detectar o maior número de casos, não apresentar reações adversas ou efeitos colaterais e ter menor custo, objetivando reduzir a morbidade e mortalidade da doença, agravo ou risco (TOSCANO, 2004; FLETCHER; FLETCHER, 2006).

A característica mais importante do rastreamento é a sensibilidade. Esta deve ser muito alta, para garantir uma taxa pequena de falsos negativos. (BRASIL, 2010).

Existem quatro aspectos importantes para um programa de rastreamento:

- 1- Acesso: não precisar de nenhum tipo de encaminhamento ou requisição.
- 2- Agilidade: ser atendido sem agendamentos e burocracias.
- 3- Melhores evidências: seus benefícios devem superar os riscos, permitindo detecção precoce e tratamento. A adesão deve ser voluntária.
- 4- Informação: o participante deve receber orientações sobre o processo, seus riscos e seus benefícios.

Os critérios que determinam a necessidade de triagem de uma doença foram descritos por Wilson e Jungner em 1968. Os autores criaram critérios para a implantação de programas de rastreamento que são os seguintes:

- a) A doença deve representar um importante problema de saúde pública que seja relevante para a população, levando em consideração os conceitos de magnitude, transcendência e vulnerabilidade;
- b) A história natural da doença ou do problema clínico deve ser bem conhecida;
- c) Deve existir estágio pré-clínico (assintomático) bem definido, durante o qual a doença possa ser diagnosticada;
- d) O benefício da detecção e do tratamento precoce com o rastreamento deve ser maior do que se a condição fosse tratada no momento habitual de diagnóstico;
- e) Os exames que detectam a condição clínica no estágio assintomático devem estar disponíveis, aceitáveis e confiáveis;

- f) O custo do rastreamento e tratamento de uma condição clínica deve ser razoável e compatível com o orçamento destinado ao sistema de saúde como um todo;
- g) O rastreamento deve ser um processo contínuo e sistemático.

¹ Magnitude: refere-se à dimensão coletiva e epidemiológica do problema, em relação aos demais problemas, agravos e doenças presentes na população em questão (tratado em geral em termos de prevalência e incidência, em comparação com outros problemas, agravos ou doenças).

Transcendência: refere-se ao impacto produzido na comunidade pela doença em questão e pressupõe avaliação valorativa e significativa dos tipos de condições, ou das faixas etárias, ou dos tipos de danos e suas consequências.

Vulnerabilidade: refere-se à capacidade e probabilidade de evitação da doença, ou de diagnose precoce e de tratamento, de acordo com a tecnologia atual (REFERÊNCIA: OPS/OMS. Programación de la Salud. Problemas Conceptuales y Metodológicos. Pub. Científica nº 111, Washington, 1965).

Mesmo descritos em 1968, ainda hoje são considerados clássicos, ou seja, padrão ouro para se avaliar o rastreamento. Desde aquela época, os autores já tiveram uma preocupação com o excesso de uso do rastreamento para as mais diversas condições e doença. O que torna os programas de rastreamento complexos é oferecer tratamento para aqueles com doenças não detectadas e evitar dano para as pessoas sem necessidade de tratamento (BRASIL, 2010).

Quando se considera os riscos do procedimento do rastreamento, podem ocorrer: falsa impressão para os falsos negativos, exames diagnósticos sequenciais para confirmação da doença, pacientes erroneamente considerados positivos para os falsos positivos, risco de tratamentos excessivos e a ansiedade e preocupação dos pacientes rastreados (BRASIL, 2010).

Geralmente, o rastreamento é apropriado para populações assintomáticas quando os sete critérios de Wilson e Jungner são atendidos (BRASIL, 2010). No caso das doenças raras nós cumprimos esses critérios, exceto pelo fato de os exames não estarem disponíveis e o custo do tratamento ser muito elevado. A preocupação com essas doenças fez com que o MS criasse a portaria 199 de 2014 que institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (BRASIL, 2014).

Mesmo com os protocolos e diretrizes, há controvérsias sobre quais procedimentos de rastreamento são justificáveis e de como os programas de rastreamento deveriam ser avaliados, levando à divergências nos graus de recomendação das sociedades científicas para a grande maioria das doenças rastreadas. Assim, deve eleger as condições e doenças que preencham os critérios de rastreamento acima estabelecidos e que tenham boa evidência de sua relação custo-efetividade (BRASIL, 2010).

Recente publicação do KDIGO reforça a importância do rastreio e diagnóstico precoce para melhores resultados do tratamento da DF (KDIGO, 2016).

2.7 Bioética nas Doenças Raras

Boy & Schraamm em seu trabalho **Bioética da proteção e tratamento de doenças genéticas raras no Brasil: o caso das doenças de depósito lisossomal** discutem o Princípio da Proteção que constitui um dos fundamentos da intervenção do Estado, reconhecendo sua obrigação de cuidar da integridade física e patrimonial de seus cidadãos a partir do século XVIII, sendo também o fundamento moral da legitimidade do estado de bem-estar contemporâneo. Com base neste princípio, a bioética de proteção pode ser vista como uma ética da responsabilidade social em que o Estado deve assumir obrigações que se aplicam às populações humanas, visando prevenir suas enfermidades e formar um ambiente saudável, com propostas razoáveis de cuidar das condições objetivas necessárias para o exercício da cidadania. Entendendo-se, então, como proteção a atitude de dar cobertura efetiva às necessidades essenciais ou consideradas impostergáveis.

De fato, o Princípio de Proteção tem uma proximidade conceitual com o Princípio da Equidade, segundo o qual os indivíduos são diferentes entre si e, portanto, merecem tratamento diferenciado que elimine (ou reduza) a desigualdade. O Princípio de Equidade refere-se, assim, a uma concepção compensatória de justiça, aplicada à desigualdade de fato, visando eliminá-la. Em outros termos, o critério para a justiça na desigualdade é aquele assumido pela concepção de justiça que considera que o tratamento desigual é justo quando é benéfico ao indivíduo mais carente. A proteção dos suscetíveis e vulneráveis, como são os portadores de DDL, é um desses casos.

Mas haveria, também, alguns argumentos contrários ao Estado assumir determinados tratamentos, especialmente se considerarmos os custos crescentes e a finitude e carência de recursos da União, e sua apropriada ou justa alocação. O principal argumento é de tipo utilitarista, segundo o qual seria antiético investir somas substanciais de recursos para condições raras e para poucos: custos elevados beneficiando um pequeno número de pacientes, não maximizando os benefícios para a sociedade. Isso se aplicaria, em particular, às sociedades ditas em desenvolvimento, em que existem

problemas igualmente graves que atingem um número maior de pessoas, como, por exemplo, as doenças tropicais, também conhecidas como doenças negligenciadas.

Outro argumento seria aquele do enfraquecimento do poder dos Estados Nacionais frente a uma rede difusa de poderes dominada pelo capital financeiro e o mercado, ambos de caráter transnacional, que os torna voláteis e incontroláveis. Ademais, a crescente pressão da indústria farmacêutica transnacional sobre os Estados, gerando diversos conflitos de interesse, deve ser enfrentada por um Estado capaz de avaliar pragmaticamente a eficácia/efetividade das novas medicações, promovendo políticas assistenciais e de proteção efetivas.

Críticos da equação finitude/escassez/priorização lembram que o acesso aos cuidados à saúde é um direito constitucional, havendo uma obrigação dos responsáveis por políticas públicas, eleitos pelos cidadãos para representar seus interesses e direitos, de prover os meios adequados para satisfazer as necessidades de saúde. E, mesmo que se admita a pertinência do argumento da escassez de recursos, ela não poderia ser priorizada, porque não se poderia atribuir um valor à vida, ou à sua qualidade, razão pela qual a comparação seria ilegítima (BOY; SCHURAAMM, 2009).

2.8 Revisão: doença renal crônica e doença de Fabry

Ao pesquisar na base de dados Pub med em 09 de setembro de 2015 com os unitermos “Fabry disease and Kidney Disease” foram encontrados 758 títulos, quando acrescentado aos termos descritos a palavra Brazil, foram encontrados 11 títulos. Na base Scielo utilizando os unitermos “Fabry and Kidney” foram encontrados mais 21 títulos. Foram incluídos aqueles em português, inglês e francês e excluídos aqueles que tratavam de pesquisas em animais e apenas descrições moleculares.

Ressaltamos que artigos de revisão da base Scielo foram incluídos. Outro ponto é que os relatos de caso da base Scielo foram incluídos e os da base pubmed foram apenas aqueles que diziam respeito à nefropatia por IgA e doenças císticas renais. Além disso, foram pesquisados artigos sobre DF no Jornal Brasileiro de Nefrologia antes que ele fosse indexado ao Scielo ou Pubmed.

No total encontramos 793 títulos e selecionamos e resumimos 64 no quadro síntese da revisão bibliográfica da doença de Fabry (Anexo B).

Um ponto em comum nos estudos citados é que os critérios de triagem são variáveis,

em geral não descritos e baseados em suspeita clínica dos médicos assistentes; em outros estudos, a triagem foi feita em todos os pacientes em terapia dialítica sem definição de critérios.

Estudos de triagem foram realizados em vários países relatando uma prevalência de DF de 0,55% na Espanha (GASPAR, 2010). Herrera em 2014 realizou um screening de 3650 pacientes em HD, encontrando 11 casos de DF. Quando triados os familiares, foram encontrados mais 23 casos de DF, concluindo que há necessidade de rastreio para pacientes em HD uma vez que neste estudo a incidência e a prevalência são subestimadas até o momento (HERRERA, 2014); na Áustria foram encontrados dois (2) casos de DF em 1306 pacientes homens TxR (KLEINERT, 2009).

Na Coréia não foi encontrado nenhum caso de DF em 480 pacientes com DRC dialítica (KIM, 2010); e na Turquia em 2012, Kalkan estudou somente homens em HD, sendo avaliados 808 pacientes, encontrando uma prevalência de DF de 0,24% (KALKAN, 2012). Em 2013, Okur estudou 1136 pacientes em HD encontrando 0,17% de prevalência da DF (OKUR, 2013).

Kabalan fez um screening de homens em HD no Líbano em 2013, onde encontrou nove casos de DF em 275 pacientes (KABALAN, 2013). No Japão, Saito 2015 propôs um estudo nacional com 8547 pacientes, encontrando uma prevalência de DF de 0,02% (SAITO, 2015). Na Itália, a pesquisa foi mais abrangente, pesquisou doenças raras no geral, em TxR, e foi encontrada uma prevalência de 4,32% de doença rara, mas somente um com a DF (QUAGLIA, 2014).

No Brasil, encontramos somente três estudos tratando de prevalência da DF, um deles foi feito por Marinho em 2007, na cidade de Natal-RN e estudou 191 pacientes do sexo masculino em HD, 16 (8,3%) apresentaram atividade enzimática em papel de filtro inferior a 2,5 $\mu\text{mol/L/h}$. Apenas um paciente (0,52%) apresentou dosagem da atividade enzimática em

leucócitos inferior ao valor da normalidade, sendo compatível com DF. Não foram encontradas as manifestações típicas da DF neste paciente. Observou-se uma prevalência da DF de 0,52% dentre os pacientes estudados nos centros de HD de Natal-RN no ano de 2006 (MARINHO et al., 2007).

De Deus Vale, em 2007, fez um estudo com 351 indivíduos para determinar a ocorrência da DF em homens nas unidades de HD do estado do Piauí. Aqueles que apresentaram atividade enzimática compatível com a DF (atividade < 2,0 $\mu\text{mol/L/h}$) tiveram a análise em leucócitos realizada. Os indivíduos com diagnóstico confirmado foram avaliados quanto à gravidade pelo Mainz Severity Score Index (MSSI). Foram diagnosticados dois (0,57%) indivíduos com DF. Ambos apresentaram quadro clínico moderado, conforme avaliação pelo MSSI (DE DEUS VALE, 2007). Mainz Severity Score Index (MSSI) é um sistema de pontuação para medir a gravidade da DF e para monitorar o curso clínico da doença em resposta à TRE (WHYBRA et al., 2004).

Outro estudo brasileiro que trata de prevalência da DF, mas também somente em homens é o de Porsch 2008, no Rio Grande do Sul. Tem como objetivo estimar a prevalência da DF entre homens com doença renal em tratamento de HD no Rio Grande do Sul. Foram rastreados 558 pacientes do sexo masculino submetidos à HD. Desses, apenas dois tiveram baixa atividade da α -Gal A (valor de referência: > 3,3 $\mu\text{mol/L/h}$) e foram diagnosticados com a DF (0,36%). Concluiu-se que a prevalência da DF foi muito baixa no estudo (0,36%), mas que o rastreio de rotina de pacientes em HD masculinos permitiria a identificação precoce de muitos outros parentes afetados que possam se beneficiar de tratamento clínico específico (PORSCH, 2008).

Observamos várias publicações sobre relatos de casos no Brasil inicialmente e ainda nos dias atuais. São publicações sobre as principais manifestações clínicas da DF: neurológicas (CASTRO, 1994; ROMÃO, 2013), renais (KAWAMURA, 1997; FRACAROA,

2003; PISANI, 2011; MAIXNEROVÁ, 2013; ZHANG, 2013; YIN, 2014), oftalmológicas (RIES, 2004; YAMASATO, 2011; CORDEIRO, 2007; YONAMINE, 2011) e cutâneas (SILVA, 2014). Há ainda relatos de TxR bem sucedido (LASMAR, 2009). BOGGIO em 2009 descreveu uma revisão sobre as alterações dermatológicas associadas à DF e ressalta a importância do angioqueratoma e hipohidrose (BOGGIO, 2009).

Sobre a associação de DF com outras doenças renais, verificamos relatos da concomitância com Nefropatia por IgA (KAWAMURA, 1997; MAIXNEROVÁ, 2013; YIN, 2014), doença cística (RIES, 2004; PISANI, 2011) e Glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) (ZHANG, 2013). Há ainda um raro relato de DF se manifestando como glomerulonefrite rapidamente progressiva simulando vasculite sistêmica (FRACAROA, 2003).

Existe uma relação na TFG com alterações na substância branca cerebral, como demonstrou um grande estudo em 2500 jovens com AVE (STEINICKE, 2012). A avaliação da função cognitiva em pacientes com DF foi realizado em um estudo caso controle por Wadley em 2015 que observou durante o período do estudo não ter ocorrido declínio cognitivo (WADLEY, 2015).

Com relação ao acometimento renal, proteinúria foi um forte preditor de DRC num registro de 462 adultos com DF não tratados (WANNER, 2010). Tentativas de criar um escore histológico na biópsia renal para o diagnóstico de DF, foram feitas por Fogo et al. em 2010 e, em 2012, Noel testou o escore proposto pelo grupo Internacional de estudo da Nefropatia de Fabry (ISGFN) sugerindo que a realização da biópsia renal seria importante antes de iniciar a terapia enzimática (FOGO, 2010; NOEL, 2012). A DRC tem grande impacto na doença cardiovascular em paciente com DF. A reposição enzimática antes da categoria cinco da DRC foi associada com estabilização da doença cardíaca e renal (TALBOT, 2015). Pacientes com DRC e DF têm pior qualidade de vida, como demonstrado por Wagner et al. em um estudo de

coorte retrospectiva em 96 pacientes (WAGNER et al., 2014).

Alguns estudos tentam determinar a relação entre sintomas clínicos e gravidade da doença, como um estudo francês, o qual mostrou que em 108 pacientes de uma coorte retrospectiva com hipohidrose e alteração na audição, existe maior risco de complicações em outros órgãos (KAMINSKY, 2013). Ainda na França, outro estudo de coorte confirmou uma alta prevalência de envolvimento otológico em DF (PICHON, 2012).

Com relação ao screening da doença, alguns autores testaram outras formas como avaliar a dosagem urinária de isoformas de Gb3 e referem que ela foi eficaz em realizar o screening em 609 pacientes com DRC (GAGGL, 2015). Com essa mesma perspectiva, Lepedda em 2013 testou um marcador urinário para monitorar a função renal em pacientes com DF e concluiu que os níveis de bikunin podem representar um parâmetro adequado (LEPEDDA, 2013). Também com o propósito de testar novos marcadores, um estudo com 20 pacientes pediátricos realizado por Manwaring, identificou um marcador prosaposin e GM2AP, porém não recomendou seu uso para screening (MANWARING, 2013). Uma revisão Europeia sobre indicações para screening em diagnóstico e tratamento concluiu que pacientes homens com mais de 50 anos e mulheres de qualquer idade com DRC de etiologia desconhecida, devem ser rastreados para DF (TERRY, 2013).

Para avaliar a prevalência da DF foram criados registros em vários países. Esses registros foram realizados tanto em população geral quanto em subpopulações. No Brasil, em 2007, Marinho et. al realizaram um estudo transversal em 191 homens em HD na cidade de Natal, e encontraram um prevalência de DF de 0,52% (MARINHO, 2007). Com o mesmo objetivo, De Deus Vale et. al também em 2007, avaliaram 351 homens em HD no estado do Piauí, e encontraram uma prevalência de DF de 0,57% (DE DEUS VALE, 2007). No Rio Grande do Sul foi realizado um estudo com 558 homens em HD e encontraram uma prevalência de DF de 0,36% (PORSCH, 2008). Em 2013, Martins descreveu as características

demográficas de um registro de doença de Fabry brasileiro, realizado apenas em população dialítica, e concluiu que a comunidade médica brasileira deve estar ciente da história natural da DF e a importância do diagnóstico precoce (MARTINS, 2013).

Ainda no Brasil, Pereira em 2007 descreveu e analisou 13 indivíduos de quatro diferentes famílias com DF, e concluiu que é importante realizar a análise molecular para detectar carreadores de mutação (PEREIRA, 2007).

Ao abordar os aspectos das políticas públicas brasileira para medicamentos, com ênfase naqueles de alto custo dirigidos às doenças raras, uma revisão discute as dificuldades de se estabelecer uma política de saúde específica para cada doença rara, mas refere que é possível estabelecermos modelos racionais para lidar com esse crescente desafio (SOUZA, 2010). Ainda dentro dessa ótica, um estudo realizado no Rio Grande do Sul, avaliou as ações judiciais relativas ao tratamento da DF no estado, e concluiu que não havia uma padronização para acesso aos tratamentos (SARTORI JUNIOR, 2012).

Com relação aos registros existentes no mundo, temos grandes registros como Eng et al. em 2007, que descrevem as características demográficas e clínicas de 1765 pacientes com DF, assim como Wilcox em 2008 avaliou os sinais e sintomas da DF em 1077 mulheres, ressaltando que elas têm um alto risco para envolvimento de órgãos importantes, devendo ser consideradas para tratamento enzimático (ENG, 2007; WILCOX, 2008). Também há grandes registros pediátricos como o de Hopkin em 2008 que avaliou 352 crianças, nas quais observou que os sintomas mais precoces foram dor e sintomas gastrointestinais (HOPKIN, 2008).

Há ainda registros na Áustria (KLEINERT, 2009), na Grécia (ANDRIKOS, 2010), na Espanha (GASPAR, 2010; HERRERA, 2014), na Coreia (KIM, 2010), na América Latina (MARTINS, 2011), na Turquia (KALKAN, 2012; OKUR, 2013), na Argentina (POLITEI, 2013), no Líbano (KABALAN, 2013), nos Estados Unidos (GAGGL, 2015; WIJBURG, 2015), no Japão (SAITO, 2015), no México (RAMOS-KURI, 2014), na Colômbia (URIBE,

2015), na Itália (QUAGLIA, 2014), na Europa (WUHL, 2014) e internacionais (NETA, 2009).

Sobre o tratamento, um estudo brasileiro realizado em 2012 fez uma revisão que avaliou a eficácia da TRE na DF sugerindo ser a resposta muito variada a essa enzima (ALEGRA, 2012). Um ensaio clínico feito no Brasil com oito pacientes com quadro neurológico, não conseguiu demonstrar se o desaparecimento de algumas lesões e o surgimento de outras fez parte do desenvolvimento natural da doença ou foi devido à reposição da enzima (JARDIM, 2006). Também no Brasil, outro ensaio clínico realizado em 2009 referiu que a Agalsidase alfa pode retardar a progressão da DRC (THOFEHRN, 2009).

Ainda sobre o tratamento da DF, uma coorte prospectiva com 98 crianças demonstrou que a reposição enzimática diminui ou previne a progressão de morbidades sérias (RAMASWAMI, 2012). Nos Estados Unidos, Fellgiebel 2014 avaliou o benefício do tratamento em desfechos neurológicos e observou que em 41 pacientes houve diminuição do risco de AVE (FELLGIEBEL, 2004). Na Suécia avaliaram a evolução da lesão oftálmica com a reposição da enzima e logo se obteve evidência quanto à melhora parcial das lesões vasculares retinianas (FLEDELIUS, 2015). Outros ensaios clínicos realizados nos Estados Unidos (GERMAIN, 2015; BIEGSTRAATEN 2015; SCHIFFMANN, 2015), avaliaram o uso da enzima e ambos fazem referência que o tratamento deve ser individualizado.

3. HIPÓTESE

Acreditamos em uma maior prevalência da doença de Fabry quando realizada uma triagem ampla, independente do gênero, com um instrumento de baixa complexidade clínica (questionário e algoritmo computacional), visto que na literatura há relatos da prevalência da doença de Fabry em sua maioria, em homens em hemodiálise sem um instrumento de triagem.

4. JUSTIFICATIVA

Diante disso, acreditamos em uma maior prevalência da doença de Fabry, quando realizada uma triagem ampla, independente do gênero, com um instrumento (questionário e algoritmo computacional) que seleciona pacientes com maior risco, uma vez que os trabalhos publicados reportam uma prevalência baixa quando triados em sua maioria somente homens em terapia renal substitutiva em diálise.

5. OBJETIVOS

Os objetivos do estudo foram:

- 1- Avaliar a prevalência da doença de Fabry em centros de diálise no Brasil em homens e mulheres, feita inicialmente com um questionário e, a seguir, com um algoritmo computacional que seleciona os casos suspeitos para coleta de sangue.
- 2- Observar a presença e importância dos principais sinais e sintomas nos pacientes com doença renal.

6. METODOLOGIA

O DATAGENNO[®] (DG) é uma rede social com competência científica especializada em genética que oferece aos seus usuários a possibilidade de criar sua rede social apoiada por conteúdo científico e usuários afins. Algumas das ferramentas oferecidas pelo DG permitem que essa plataforma também seja utilizada como uma plataforma on-line eficaz na triagem de pacientes suspeitos de doenças raras. O banco de sinais e sintomas está associado a um sistema de busca que facilita o usuário a identificar o diagnóstico do paciente. O prontuário eletrônico on-line e a rede social do DG oferecem um ambiente fértil para a plataforma do DG abrigar estudos clínicos.

Nosso estudo foi realizado com dados dessa rede social. O DG abriga dados do estudo nacional denominado “PROJETO RIM FABRY BRASIL”. O estudo foi submetido ao comitê de ética e pesquisa (CEP) em humanos da Faculdade de Medicina de Campos, Fundação Benedito Pereira Nunes e aprovado sob o número de parecer: 18029513.0.0000.5244 (Anexo C), intitulado: “ANÁLISE CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DA DOENÇA DE FABRY NOS CENTROS DE DIÁLISE DO BRASIL”. Teve início em junho de 2013 e término previsto para novembro de 2019. Os centros de diálise foram convidados a participar do estudo, totalizando 854 centros de diálise. Não há compensação financeira para os centros participantes.

Para o presente estudo, que consta da análise de dados secundários ao Projeto Rim Fabry Brasil, foram utilizados os dados coletados de junho de 2013 a dezembro de 2015.

6.1 Desenho do estudo

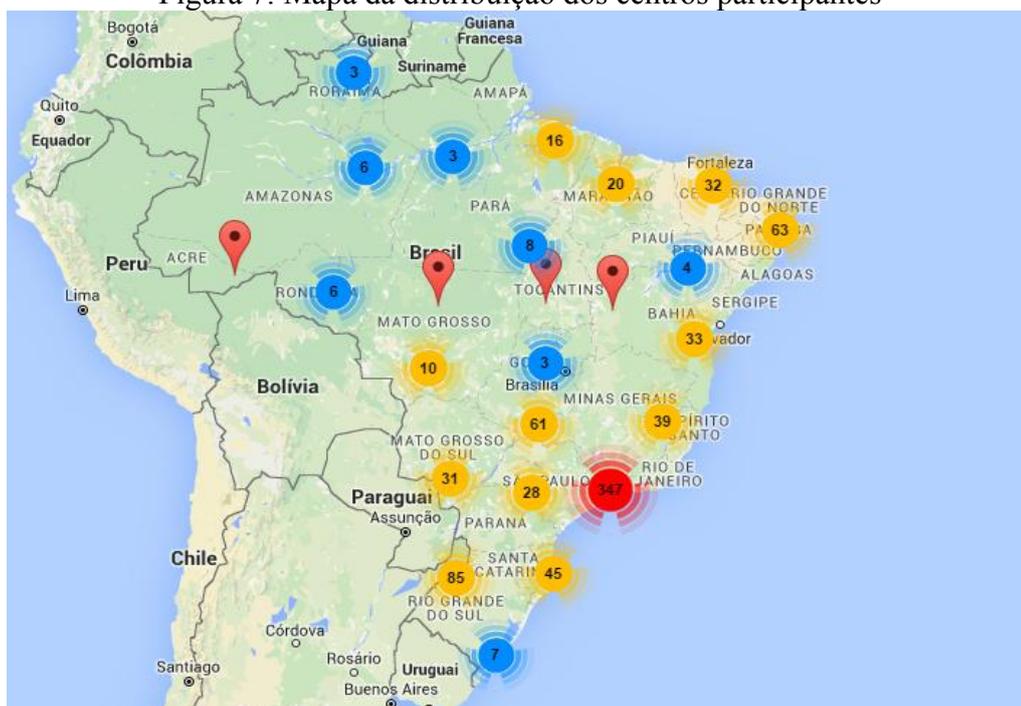
Foram feitos convites aos centros de diálise em todo o Brasil. Aqueles que aceitaram

participar do projeto “RIM-FABRY-BRASIL”, receberam os questionários (Anexo A) e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo D) padronizados pelo projeto, juntamente com os treinamentos para melhor compreenderem a DF. O questionário foi aplicado ao paciente por uma pessoa responsável em cada centro de diálise participante.

6.2 Local do Estudo

Foram inseridos 854 centros de diálise em todo o Brasil.

Figura 7: Mapa da distribuição dos centros participantes



Fonte: Datagenno[©]

6.3 População

Houve abordagem inicial a todos os pacientes dos centros de diálise participantes, explicando o que é a DF e perguntando se expressavam interesse em participar da pesquisa.

Como critério de inclusão aqueles que apresentaram interesse, foram lhes apresentado o TCLE e solicitado assinatura dos mesmos. Critérios de não inclusão foi não apresentar entendimento para responder o questionário ou entender o TCLE. Para aqueles incluídos, após assinado o TCLE, deu-se início à aplicação do questionário do projeto “RIMFABRYBRASIL” (Anexo A) e o estudo seguiu as normas da Declaração de Helsinqui.

Obteve-se um total de 36442 pacientes triados nos centros de diálise, no período de junho de 2013 a dezembro 2015, cerca de 36% dos pacientes em diálise no período. Realizado a triagem com aplicação do questionário e algoritmo computacional. Após essa triagem, foi realizado coleta de sangue para confirmar o diagnóstico da DF. Houve confirmação da DF em 71 pacientes. Posteriormente foram triados os familiares destes 71 pacientes com DF, obtendo 1214 familiares. Coletado sangue dos mesmos e encontrados 115 indivíduos positivos para DF, totalizando então 37656 indivíduos triados.

Uma vez aplicado o questionário e os dados lançados no algoritmo computacional, os pacientes eram divididos em três categorias: hipótese diagnóstica de DF descartada, suspeitos (os que realizaram os exames laboratoriais) e dúvida (precisaram da intervenção humana para decidir se coletava o sangue ou não) quanto à possibilidade de coleta sanguínea.

6.4 Algoritmo computacional

O algoritmo computacional (Anexo E) de seleção de pacientes suspeitos da DF foi elaborado considerando os sinais e sintomas que foram primariamente divididos da seguinte maneira:

- Sinais de base da Nefrologia; nesse grupo descrevemos alguns sinais relacionados às doenças que causam a IRC (Insuficiência Renal Crônica) e que eventualmente poderiam ser a etiologia da IRC do paciente.

- Sinais relacionados à DF; nesse grupo descrevemos os sinais e sintomas relacionados à DF em subgrupos didaticamente separados por especialidades da seguinte maneira:

- 1- Sinais da Nefrologia
- 2- Sinais da Cardiologia
- 3- Sinais da Reumatologia
- 4- Sinais da Neurologia
- 5- Sinais da Oftalmologia
- 6- Sinais da Dermatologia
- 7- Sinais da Gastreenterologia/Otorrinolaringologia

Apesar desses sinais e sintomas serem inicialmente classificados como relacionados à DF, frequentemente também estão relacionados à queixa clínica das doenças de base que levam à DRC.

Cada item do algoritmo computacional está enumerado através de uma letra que segue a ordem alfabética. Essa ordem é apenas para organizar as informações, a partir da letra A-V, estão descritos de vermelho, para diferenciar os pacientes que não têm sinais de base da nefrologia.

O desafio da operação eletrônica criada em PHP (Personal Home Page), versão 5.6, um tipo de linguagem de programação utilizado para elaboração de plataformas que operam on-line, é cruzar os dados e selecionar um perfil de pacientes suspeitos da DF.

Com base nas informações acima, foi criado algoritmo computacional que leva em consideração os sinais das doenças de base da IRC e da DF e seleciona pacientes suspeitos da DF e os classifica em três subgrupos:

- Suspeitos da DF – presença de sinais e sintomas sugestivos da DF e foram encaminhados para coleta de sangue.

- Descartados – não apresenta sinais e sintomas sugestivos da DF e foram descartados. Não tiveram sangue coletados.

- Pendentes de análise – o algoritmo computacional não consegue definir. Há um empate e necessita da intervenção humana para definir se coleta o sangue ou não.

Assim, após o sistema automático selecionar os pacientes suspeitos da DF e a análise manual daqueles pendentes de análise, foi gerada uma lista de pacientes suspeitos da DF indicativos de coleta de sangue.

Dentre aqueles indivíduos suspeitos da DF, realizou-se coleta de sangue em papel filtro para dosar a atividade da enzima α -Gal A pelo método de “espectrometria de massa tandem” que é uma tecnologia de triagem com uma sensibilidade e especificidade na faixa de 96% porém, não é tão sensível como um teste bioquímico ou genético específico. O aconselhamento genético é recomendado para o paciente e outros familiares relevantes. Quando detectado dosagem enzimática menor que $2,6\mu\text{mol/L/h}$, estes foram encaminhados para análise do gene GLA por PCR e sequenciamento de toda região codificante e das regiões de junção éxon-intron altamente conservadas para confirmar o diagnóstico. Considerou-se como valor de referência normal da α -Gal A $\geq 2,6\mu\text{mol/L/h}$. A referência da sequência do gene GLA pode ser encontrada em: NM_000169.2.

6.5 Análise Estatística

Foram analisados todos os sinais, sintomas e comorbidades constantes no questionário/algoritmo computacional.

Foi realizada uma análise descritiva de toda a população estudada, a seguir, avaliamos descritivamente a população com doença renal (DR). Calculamos a prevalência de DF na população total, naquela que o questionário/algoritmo computacional selecionou para análise,

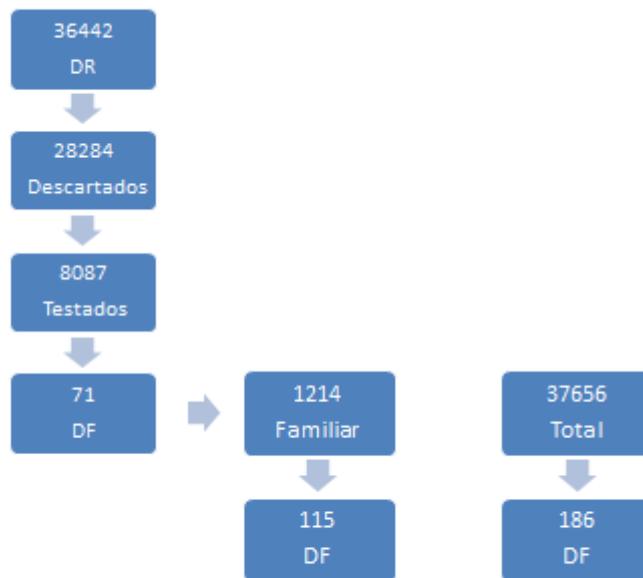
nos pacientes com DR e nos familiares. Verificou-se o percentual de comorbidades, e sinais e sintomas naqueles pacientes com DF com e sem DR. Houve também o cálculo da razão de verossimilhança nas etapas do questionário com os sinais e sintomas. Considerado significativo a $RV > 1$ para aumento do risco e < 1 para diminuição do risco. Utilizado STATA 13.0 e SPSS 15.0.

7. RESULTADOS

7.1 População total

De um total de 36442 pacientes submetidos à triagem através do questionário Datagenno© do Projeto RIMFABRYBRASIL, mais 1214 familiares dos pacientes positivos para DF, somaram-se 37656 indivíduos do total da amostra. (Figura 8)

Figura 8: Fluxograma da triagem



Ao calcular a prevalência da DF entre os pacientes com doença renal esta foi de 0,19%, já depois do questionário e algoritmo computacional de 0,87%. Entre os familiares a prevalência foi de 9,47%. Na população total avaliada 0,49%, porém, utilizando o questionário como triagem inicial e calculando a prevalência sobre os casos suspeitos (8295), obtém-se o aumento para 2,24%.

Tabela 2: População total por gênero

		Total	Positivo (Suspeito)	Negativo (Suspeito)	Descarte
Base	N	37656	186	8109	29361
Feminino	%	40,7	65,1	47,3	38,7
Masculino	%	59,3	34,9	52,7	61,3

Com relação ao gênero, do total de indivíduos testados, 40,7% eram mulheres, porém naqueles positivos 65,1% eram do sexo feminino e, naqueles negativos, 47,3%. (Tabela 2)

Tabela 3: População total por faixa etária

		Total	Positivo (Suspeito)	Negativo (Suspeito)	Descarte
Base	N	37656	186	8109	29361
Até 44 anos	%	25,9	67,2	45,3	20,3
45 a 55 anos	%	23,7	19,4	28,4	22,4
56 a 66 anos	%	26	9,7	18,7	28,2
Mais de 66 anos	%	24,4	3,8	7,6	29,1
Média	%	54,67	36,31	45,97	57,18

A média de idade da população geral foi de 54,67 anos, nos positivos, 36,31 anos e nos negativos, 45,97 anos. Naqueles em que não houve o teste, a média de idade foi de 57,18 anos. (Tabela 3)

Tabela 4: População total por comorbidades

		Total	Positivo (Suspeito)	Negativo (Suspeito)	Descarte
Base	N	37656	186	8109	29361
Insuficiência renal crônica	%	84,1	26,9	84,7	84,3
HAS	%	79,9	14,5	64,9	84,5
Doenças reumatológicas	%	70,1	28,5	82,2	67,1
Doenças cardíacas	%	56,8	23,7	67,9	53,9
DM	%	33,1	3,2	19,4	37,1

Na população total, a doença prevalente foi IRC 84,1%, seguida por HAS 79,9%, Doenças Reumatológicas 70,1%, Doenças Cardíacas 56,8%, DM 33,1%.(Tabela 4)

Tabela 5: População total por sintomas da doença de Fabry

Base	n	Total	Positivo (Suspeito)	Negativo (Suspeito)	Descarte
		37656	186	8109	29361
Intolerância ao calor e ao frio	%	20,90%	11,30%	32,10%	17,90%
Intolerância a ex. fís. sensação de cansaço	%	21,20%	8,10%	26,30%	19,90%
Sensação de dormência formiga mãos e pés	%	32,60%	9,10%	39,40%	30,90%
Depressão	%	27,20%	11,30%	36,60%	24,80%
Doença cerebrovascular AVC ou AIT	%	31,60%	10,20%	37,30%	30,20%
Doenças oftalmológicas	%	3,40%	2,70%	14,20%	0,40%
Angioqueratomas	%	1,00%	4,80%	4,30%	0,10%

Com relação aos outros sintomas da DF, 32,6% apresentaram sensação de dormência ou formigamento nas mãos e pés, 31,6%, doenças Cerebrovascular, 27,2% Depressão, 20,9% intolerância ao calor e ao frio, 21,2% intolerância a exercícios físicos, apenas 3,4% apresentavam doenças Oftalmológicas e somente 1% apresentou angioqueratoma. (Tabela 5)

7.2 Análise da Triagem

Para avaliar, nos pacientes com doença renal, os sinais e sintomas que estiveram associados com o risco da DF, foi realizado a razão de verossimilhança (RV) entre os indivíduos, divididos em grupos conforme as etapas do algoritmo computacional. Primeiro os questionários submetidos à análise vs os descartados, a seguir aqueles submetidos a coleta de sangue vs descartados e, finalmente, os pacientes com diagnóstico DF vs sem DF.

Figura 9: Razão de verossimilhança - analisados vs descartados:

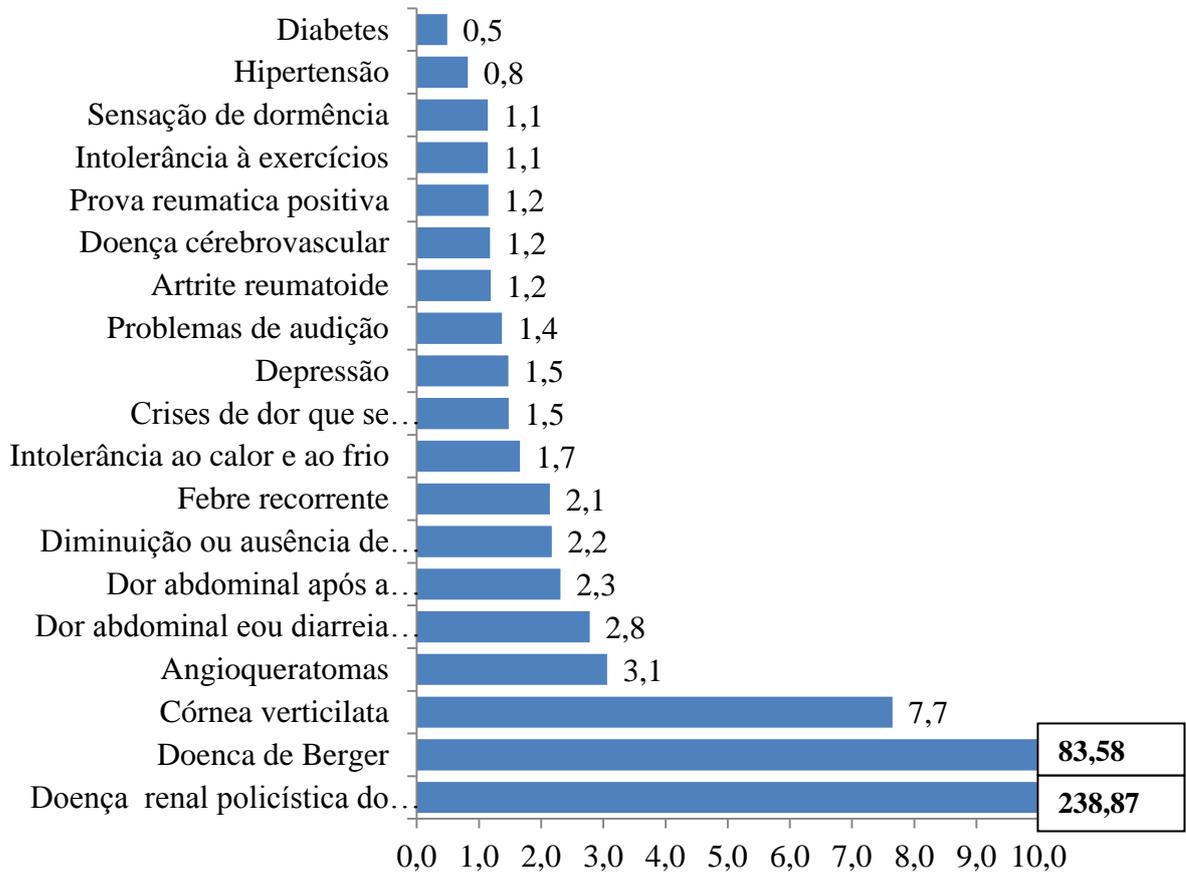


Figura 10: Razão de verossimilhança - coleta vs descarte

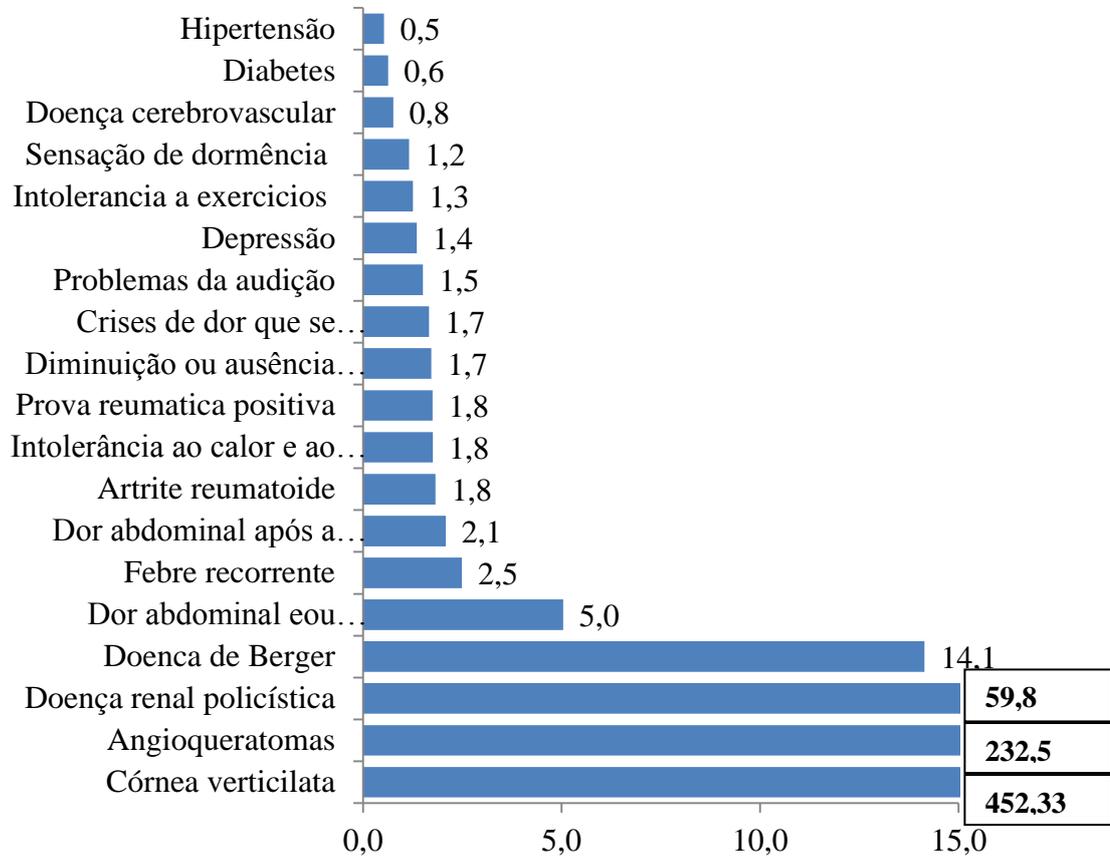
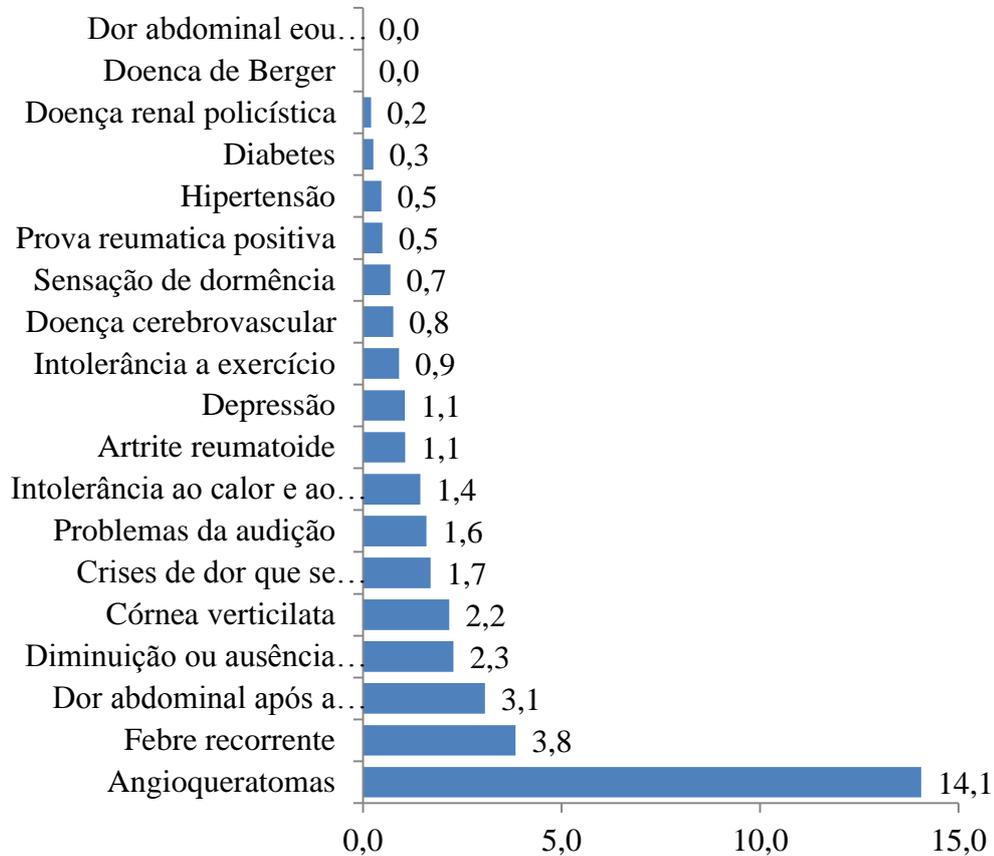


Figura 11: Razão de verossimilhança - Fabry positivo vs Fabry negativo



Avaliando a RV dos dados do questionário nas várias etapas da triagem, observamos que DM apresentou, em todas as etapas $RV < 1$ assim como HAS. No caso da prova reumática positiva esta mostrou $RV > 1$ apenas nas etapas iniciais, diferente da artrite reumatoide que persistiu com $RV > 1$ em todas as etapas.

Com relação à doença de Berger e doença renal policística do adulto (DRPA) observamos uma alta RV nas etapas iniciais, porém esta cai drasticamente na etapa final. Sintomas cardiológicos (não apresentados no gráfico) mostraram RV sempre < 1 . Intolerância ao exercício apresentou $RV > 1$ também nas etapas iniciais, sendo que ao diagnóstico de

Fabry esta foi <1 , mesmo comportamento foi observado para o sintoma sensação de dormência.

O sintoma crises de dor que se espalham pelo corpo apresentou $RV > 1$ em todas as etapas, assim como diminuição ou ausência de transpiração, problemas de audição e dor abdominal após a alimentação. Quadro de dor abdominal e diarreia após alimentação também só foram relevantes inicialmente, em pacientes com diagnóstico de Fabry, a RV foi <1 .

A depressão permaneceu com $RV > 1$ em todas as etapas com diminuição da mesma ao diagnóstico de DF.

Os sintomas clássicos de DF: angioqueratoma e córnea verticilata apresentaram RV muito elevadas desde o início da triagem até diagnóstico de DF.

7.3 População com Doença Renal

Quando avaliamos apenas os indivíduos com DR encontramos 36442 indivíduos, desses, 71 apresentaram teste positivo para DF; 8087 negativos e 28284 não foram testados. (Figura 8). Calculando a prevalência de DF neste subgrupo com DR observamos que a mesma foi de 0,19% e, entre os triados pelo questionário 0,87%.

Tabela 6: População com doença renal causas da doença renal

		Total	Positivo	Negativo	Descarte
Rim policístico	%	7,3	2,8	5,6	8,1
Doença de Berger	%	0,2	0	0,3	0,1

Dentre as causas de IRC, 7,3% dos indivíduos apresentavam DRPA, 0,2% Doença de Berger. (Tabela 6)

Tabela 7: População com doença renal por gênero

		Total	Positivo	Negativo	Descarte
Base	n	36442	71	8087	28284
Feminino	%	40,2	63,4	47,2	38,2
Masculino	%	59,8	36,6	52,8	61,8

Com relação ao gênero, 40,2% mulheres, 63,4% dentre os positivos e 47,2% entre os negativos, 38,2% naqueles não testados. (Tabela 7)

Tabela 8: População com doença renal por faixa etária

		Total	Positivo	Negativo	Descarte
Base	n	36442	71	8087	28284
Até 44 anos	%	25,7	56,3	45,2	20,1
45 a 55 anos	%	23,5	26,8	28,4	22,1
56 a 66 anos	%	26,3	12,7	18,7	28,5
Mais de 66 anos	%	24,5	4,2	7,6	29,4
Média	%	54,81	41,42	46	57,36

A idade média foi 54,81 anos, 41,42 anos nos positivos, 46 anos nos negativos e naqueles não testados, 57,36 anos. (Tabela 8)

Tabela 9: População com doença renal por comorbidades e sintomas

		Total	Doenças renais	
			Não	Sim
Base	n	186	115	71
Doenças cardíacas	%	23,7	0,9	60,6
Febre recorrente	%	7	0,9	16,9
Intolerância ao calor e ao frio	%	11,3	0,9	28,2
Sensação de queimação mãos e nos pés	%	9,7	0,9	23,9
Crises de dor que se espalham pelo corpo	%	10,8	0,9	26,8
Sensação dormência ou formigamento mãos e pés	%	9,1	0,9	22,5
Dor abdominal após a alimentação	%	9,7	0,9	23,9
Diminuição ou ausência de transpiração	%	16,7	0,9	42,3
Doença cerebrovascular AVC ou AIT	%	10,2	0,9	25,4
Doenças oftalmológicas	%	2,7	0	7
Angioqueratomas	%	4,8	0	12,7

Mostra-se que nesse subgrupo de pacientes a prevalência de comorbidades e sintomas de DF são muito semelhantes ao total, porém há um aumento da prevalência de doenças cardíacas (60,6%), intolerância ao calor e o frio (28,2%), febre recorrente (16,9%), sensação de queimação nas mãos e pés (23,9%), crise de dor que se espalham pelo corpo (26,8%), dormência nas mãos e nos pés (22,5%), diminuição ou ausência de transpiração (42,3%), dor abdominal após alimentação (23,9%), doença cerebrovascular (25,4%), doenças oftalmológicas (7%), angioqueratoma (12,7%). (Tabela 9)

7.4 População com doença de Fabry vs com Doença Renal e sem Doença Renal

Analisando os 186 pacientes positivos para DF, separamos aqueles com e sem DR. Destes, 115 pacientes não possuíam a DR.

Tabela 10: População com doença de Fabry com e sem doença renal e média de idade

	Total	Doenças renais	
		Não	Sim
Base	186	115	71
Média	36,31	33,15	41,42

A idade média do total foram 36,31 anos, dos pacientes positivos 41,42 anos e dos pacientes negativos 33,15 anos. (Tabela 10)

Tabela 11: População com doença de Fabry com e sem doença renal por gênero

		Total	Doenças renais	
			Não	Sim
Base	n	186	115	71
Feminino	%	65,1	66,1	63,4
Masculino	%	34,9	33,9	36,6

O gênero feminino foi mais prevalente em todos os grupos com DF. (Tabela 11)

Naqueles com DR e DF todas as comorbidades e sintomas associados foram prevalentes, destacando: HAS 35,2% vs 1,7%, doença cardíaca 60,6% vs 0,9%, doenças reumatológicas 71,8% vs 1,7%, febre recorrente 16,9% vs 0,9%, intolerância ao calor e ao frio 28,2% vs 0,9%, sensação de queimação nas mãos e nos pés 23,9% vs 0,9%, crises de dor que espalham pelo corpo 26,8% vs 0,9%, sensação de dormência nas mãos e pés 22,5% vs 0,9%, diminuição ou ausência de transpiração 42,3% vs 0,9%, depressão 28,2% vs 0,9%, doenças neurológicas 25,4% vs 0,9%. (Tabela 12)

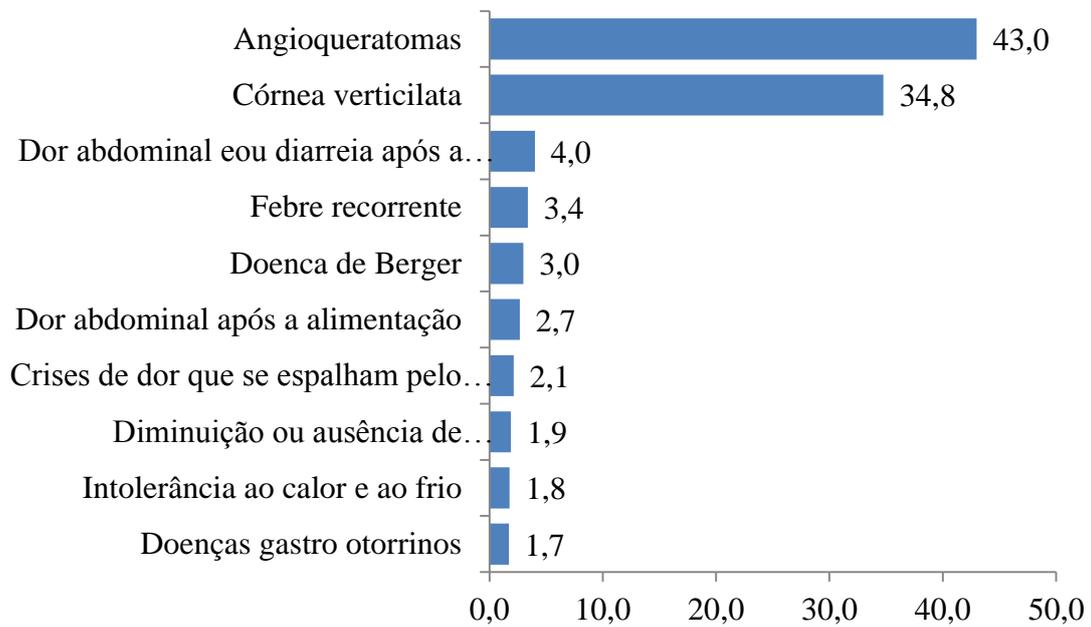
Tabela 12 - População com doença de Fabry vs com DR e sem DR

Comorbidades	Com DR	Sem DR
HAS	35,2%	1,7%
Doença cardíaca	60,6%	0,9%
Doenças reumatológicas	71,8%	1,7%
Febre recorrente	16,9%	0,9%
Intolerância ao calor e ao frio	28,2%	0,9%
Sensação de queimação nas mãos e nos pés	23,9%	0,9%
Crises de dor que espalham pelo corpo	26,8%	0,9%
Sensação de dormência nas mãos e pés	22,5%	0,9%
Diminuição ou ausência de transpiração	42,3%	0,9%
Depressão	28,2%	0,9%
Doenças neurológicas	25,4%	0,9%

Quando realizada a RV entre os pacientes com DF e DR vs pacientes com DF sem DR, observamos que grande parte dos pacientes com DF e DR desenvolveram angioqueratoma e córnea verticilata. Os pacientes com DF e DR apresentaram uma chance 43 vezes maior de ter angioqueratoma. Seguida de 34,8 vezes a possibilidade de o paciente com DF e DR ter córnea verticilata. Os outros sinais e sintomas com menor chance, mas ainda aparecendo com mais frequência em pacientes com DR. Dor abdominal e/ou diarreia quatro vezes, febre recorrente 3,4 vezes, doença de Berger, 3 vezes, dor abdominal após as refeições, 2,7 vezes, crises de dor

que se espalham pelo corpo 2,7 vezes, diminuição ou ausência de sudorese, 1,9 vezes, intolerância ao calor e ao frio, 1,8 e as doenças gastrointestinais e otorrinolaringológicas 1,7. Todos em uma escala de 50%. (Figura 12)

Figura 12: Razão de verossimilhança - doença de Fabry com e sem doença renal



8. DISCUSSÃO

8.1 Prevalência da doença de Fabry

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência da Doença de Fabry em centros de diálise no Brasil em homens e mulheres com um instrumento que seleciona os pacientes de maior risco e observar a associação dos principais sinais e sintomas nos pacientes com doença renal.

A prevalência da DF neste estudo se aproxima com as descritas na literatura (MARINHO, 2007; DE DEUS VALE, 2007; ENG, 2007; WILCOX, 2008; MARTINS, 2013), quando não considerados o questionário e o algoritmo computacional, mas incluindo os familiares temos uma prevalência de 0,49%. Quando considerados o questionário e o algoritmo computacional, ela sobe em quatro vezes chegando ao valor de 2,24% levando-nos a acreditar que o questionário é um bom filtro para fatores de risco e conseqüentemente, para o diagnóstico de um maior número de pacientes, com um menor custo. Quando excluídos os familiares, temos a prevalência até abaixo da literatura 0,19% mais, excluindo os familiares e levando em consideração o questionário e algoritmo computacional, ela é de 0,87%. Quando analisamos somente os familiares ela é muito discrepante, visto que foi analisado diretamente a população sob maior risco (SILVA, 2014; HERRERA, 2014; PEREIRA, 2007).

Estudos brasileiros de Marinho na cidade de Natal e De Deus Vale no estado do Piauí, ambos no ano de 2007, reportam uma prevalência de 0,52% e 0,57% respectivamente. Martins, no estado do Rio Grande do Sul, em 2013, encontrou uma prevalência de 0,36%. Todos esses estudos triaram somente homens e sem um instrumento para selecionar os casos de maior risco. (MARINHO, 2007; DE DEUS VALE, 2007; MARTINS, 2013). Kaban fez um screening de homens em HD no Líbano, em 2013, onde encontrou nove casos de DF em

275 pacientes (KABALAN, 2013). No Japão, Saito 2015 propôs um estudo nacional com 8547 pacientes encontrando uma prevalência de 0,02% (SAITO, 2015). Na Itália, a pesquisa foi mais abrangente, pois foram feitas pesquisas sobre doenças raras no geral, em transplantados renais, e encontrada uma prevalência de 4,32%, mas somente um caso de DF (QUAGLIA, 2014),

8.2 Características sócio demográficas

Dos pacientes triados com doença renal, 25,7% apresentavam idade até 44 anos, entre 45 a 66 anos de 49,8%, maiores de 66 anos 24,5%, com uma média de idade de 54,81 anos. Se comparados com o censo brasileiro de diálise, os pacientes com idades até 44 anos representam 24%, entre 45 a 64 anos, 42,2% e maiores de 65 anos, 33,7%, o que mostra uma equivalência em idades (SBN, 2016). A maioria daqueles triados eram homens, 59,3% o que vai de encontro ao que diz o censo brasileiro de diálise que é de 58% (SBN, 2016).

O que temos visto nos estudos publicados é que as mulheres têm sido esquecidas na triagem da DF. Vimos que os estudos triam, em sua maioria, somente homens em HD (MARINHO, 2007; DE DEUS VALE, 2007; KABALAN, 2013; MARTINS, 2013; WIJBURG et al., 2015). Mas, surpreendentemente, encontramos uma prevalência maior de mulheres com acometimento da DF. Acreditamos que não triam as mulheres pelo fato de o exame diagnóstico para mulheres ser a análise de DNA, portanto mais caro e o exame para homens, a dosagem enzimática, que é menos oneroso.

8.3 Sinais e sintomas da doença de Fabry

Com relação à DRC, após a categoria três, começam a aparecer as complicações

inerentes à doença renal. Essas complicações afetam vários órgãos e sistemas e resultam em múltiplos sintomas inespecíficos que podem, com facilidade, ser confundidos com outras patologias. (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011). Similarmente a DF apresenta sintomas inespecíficos e pode haver uma sobreposição dessas manifestações com a DRC, trazendo-nos dificuldade na suspeita diagnóstica (WIJBURG, 2015; SCHIFFMANN, 2015; KAMINSKY, 2013; PICHON, 2012; RAMASWAMI, 2012; HOPKIN, 2008; WILCOX, 2008; BOGGIO, 2009).

Em nosso estudo observamos uma grande prevalência de sintomas reumatológicos, cardíacos e hipertensão arterial quando comparamos os casos de DF com DR com aqueles sem DR. Além disso, todos os outros sintomas de DF foram mais prevalentes na população com DR. O fato de HAS e DM serem frequentes em pacientes com DF está relacionado, provavelmente, ao fato dessas patologias serem as causas mais frequentes de DRC (SESSO, 2014). Com relação ao DM, já existe a presença de múltiplos sintomas, somados à presença da DF, pode apresentar sobreposição aos sintomas dessa doença, fazendo com que possa haver confusão diagnóstica.

Ainda com relação aos sintomas, vale ressaltar que sinais e sintomas que não fazem parte da anamnese habitual, devem ser incorporados quando avaliarmos pacientes com DRC, quais sejam: intolerância ao calor e ao frio, sensação de queimação nas mãos e nos pés, diminuição ou ausência de transpiração, pois esses se revelaram frequentes em pacientes com DRC e DF em nosso estudo (KAMINSKY, 2013; HOPKIN, 2008; WILCOX, 2008).

Sintomas depressivos são frequentes em pacientes com DF, como mostra o estudo de Desnick e Brady em 2004. Em nosso estudo a prevalência de depressão foi de 20,9% na população com DF no geral, e nos pacientes com DF e com a DR foi de 28,2% (DESNICK; BRADY, 2004).

O angioqueratoma e a córnea verticilata são achados patognomônicos da DF

(BOGGIO, 2009) e estiveram presentes em 12,7% e 7% respectivamente, da população com DR e DF.

8.4 Razão de verossimilhança dos sinais e sintomas da doença de Fabry nos pacientes com doença renal

Com relação ao método de triagem (questionário/ algoritmo computacional) e a associação dos sintomas com DF, avaliando a RV dos dados do questionário nas várias etapas da triagem observamos que DM apresentou em todas as etapas $RV < 1$, assim como HAS e sintomas cardiológicos, corroborando o fato destes não serem específicos da DF. Houve uma prevalência elevada de sintomas reumatológicos em pacientes com DF e isto é confirmado na avaliação da RV que mostra a artrite reumatoide com $RV > 1$ em todas as etapas.

A Doença de Berger e a DRPA não foram específicas de DF como mostra a alta RV nas etapas iniciais, porém esta diminuiu drasticamente na etapa final para valores próximos a zero. Sintomas muito frequentes na DR como intolerância ao exercício e sensação de dormência também foram inespecíficos nos pacientes com diagnóstico de DF.

O sintoma crises de dor que se espalham pelo corpo, assim como diminuição ou ausência de transpiração, problemas de audição e dor abdominal após a alimentação foram associados ao diagnóstico de DF de forma mais específica.

A depressão permaneceu com $RV > 1$ em todas as etapas com diminuição da mesma ao diagnóstico de DF, porém com queda da mesma em pacientes com DF. Atribuímos tal fato a alta prevalência deste diagnóstico em pacientes com DR.

Os sintomas clássicos de DF, angioqueratoma e córnea verticilata, apresentaram RV muito elevadas desde o início da triagem até os pacientes com diagnóstico de DF confirmados.

8.5 Importância do Rastreio da doença de Fabry

O rastreamento é utilizado para identificar pessoas em um grupo que ainda não desenvolveram determinada doença, mas que apresentam um fator de risco para a mesma. (BRASIL, 2010). Para se realizar o rastreio, o indivíduo deve pertencer a um grupo de risco com ou sem sintomas típicos (GEORG et al., 2005; FLETCHER; FLETCHER, 2006; BRASIL, 2010).

A aplicação de testes de rastreamento deve ser norteadada pelo princípio de que o diagnóstico precoce, efetivamente, possa contribuir para a melhora do prognóstico da doença. Dessa forma deve detectar o maior número de casos, não ter reações adversas ou efeitos colaterais e menor custo, objetivando reduzir a morbidade e mortalidade da doença, agravo ou risco (TOSCANO, 2004; FLETCHER; FLETCHER, 2006). Baseando-se nesses princípios, foi desenvolvido um questionário e, a seguir, um algoritmo computacional que foi capaz de aumentar a sensibilidade do questionário. Se avaliarmos a prevalência da DF em todos os pacientes nos quais foi aplicado o questionário, inclusive nos familiares (37656), ela foi de 0,49%. Quando avaliada a prevalência após a utilização do algoritmo computacional, vemos que foram testados 8295 pacientes com uma prevalência de 2,24%. Isso nos mostra que o algoritmo computacional foi uma ferramenta de suma relevância em diminuir gastos (número de pacientes triados) e aumentar a sensibilidade (de 0,49% para 2,24%). Quando avaliamos somente a população de DR a prevalência é de 0,19% antes do questionário e algoritmo computacional e depois de sua aplicação é de 0,87%. Entre os familiares ela foi muito elevada (9,47%), visto que a população foi de muito risco.

Outro dado relevante é a necessidade de realizar a triagem dos familiares. Estudos relatam a importância do diagnóstico precoce para começar o tratamento o quanto antes (SILVA, 2014; HERRERA, 2014; PEREIRA, 2007). O estudo de Zarate e Hopkin em 2008

relata não saber de nenhuma predisposição étnica, mas que existem alguns bolsos regionais com a incidência da doença aumentada em Nova Escócia no Canadá e Virgínia nos EUA (ZARATE; HOPKIN, 2008). Observamos em nosso estudo que de 1214 familiares analisados a prevalência de DF foi de 9,47%, estando estes sem sintomas específicos da doença.

Uma limitação do nosso estudo é o fato do questionário ser autorelatado e ter sido aplicado por vários pesquisadores. Outro aspecto importante é o fato de não ter tido os falsos negativos. Por se tratar de uma doença de baixa prevalência, seria muito caro dosar enzima de todos para se obter uma taxa de falso negativo.

A despeito de a DF, ser uma doença rara, ter uma baixa prevalência e ser de difícil diagnóstico, devemos tratar todos de uma mesma maneira. Como diz a Constituição Federal: Saúde é um direito de todos e um dever do Estado. Não é por se tratar de doença rara que deva ser esquecida pelas autoridades (SOUZA, 2010).

9. CONCLUSÕES

Encontramos uma prevalência próxima ao descrito na literatura quando não considerado o questionário e o algoritmo computacional. Ao considerar o questionário e o algoritmo computacional, a prevalência sobe. Na população com DR, a prevalência foi de 0,19% antes do questionário e algoritmo computacional e de 0,87% depois. Nos familiares, a prevalência foi de 9,47 %. Na população total do estudo, a prevalência foi de 0,49% antes e de 2,24% depois.

Encontramos também maior prevalência de casos da doença no gênero feminino. Percebemos que o grupo com DR apresenta mais sinais e sintomas. Acreditamos que o uso do algoritmo computacional aumenta a sensibilidade do questionário possibilitando o diagnóstico de um maior número de casos, além de diminuir custos por restringir a análise laboratorial a casos de maior risco.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

“A doença pode ser rara, mas o diagnóstico não”, “Minha dor não é menor do que a sua”. Essas duas frases fazem parte de organizações não governamentais que trabalham com doenças raras. (Associação Paulista Dos Familiares E Amigos Dos Portadores De Mucopolissacaridoses E Doenças Raras APMPS – DR).

A despeito de a doença de Fabry ser uma doença rara, ter uma baixa prevalência e ser de difícil diagnóstico, devemos tratar todos de uma mesma maneira. Como diz a Constituição Federal: Saúde é um direito de todos e um dever do estado. Não é por ser rara que deva ser esquecida pelas autoridades. As doenças de alta prevalência e as doenças tropicais devam ser tratadas com mais prioridades. Devemos ser mais justos conosco e com nossa sociedade. Portanto, sugerimos que sejam triados mais pacientes pertencentes a grupos de risco, principalmente as mulheres e que o questionário e o algoritmo computacional sejam incluídos na prática clínica dos profissionais. Dado a alta proximidade dos sintomas reumatológicos, sugerimos que o questionário e o algoritmo computacional sejam aplicados nessa população.

REFERÊNCIAS

ABENSUR, Hugo; REIS, Marlene Antônia dos. Renal involvement in Fabry disease. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 38, n. 2, p. 245-254, 2016.

ALEGRA, Taciane et al. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review and meta-analysis. **Genetics and molecular biology**, v. 35, n. 4, p. 947-954, 2012.

ANDRIKOS, E. et al. Evolution of Fabry disease in male patients: The Greek experience. **Clinical nephrology**, v. 73, n. 1, p. 58, 2010.

BASTOS, Marcus Gomes; KIRSZTAJN, Gianna Mastroianni. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. **J. bras. nefrol**, v. 33, n. 1, p. 93-108, 2011.

BIEGSTRAATEN, Marieke et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 10, n. 1, p. 1, 2015.

BOGGIO, Paula et al. Fabry disease. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 84, n. 4, p. 367-376, 2009.

BOY, Raquel; SCHRAMM, Fermin Roland. Bioética da proteção e tratamento de doenças genéticas raras no Brasil: o caso das doenças de depósito lisossomal Principle of protection and treatment of rare genetic diseases in Brazil: the case of lysosomal. **Cad. Saúde Pública**, v. 25, n. 6, p. 1276-1284, 2009.

BRADY, Roscoe O.; SCHIFFMANN, Raphael. Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease. **Jama**, v. 284, n. 21, p. 2771-2775, 2000.

BRANDÃO, Cristina Mariano Ruas et al. Gastos do Ministério da Saúde do Brasil com medicamentos de alto custo: uma análise centrada no paciente. **Value in Health**, v. 14, n. 5, p. S71-S77, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Departamento de Atenção Básica. Rastreamento** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. **Portaria Nº 199, DE 30 de janeiro de 2014** - Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para 26 Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Brasília: Gabinete do Ministro - Ministério da Saúde. 30: 44-54 p. 2014.

CASTRO, Luiz Henrique Martins et al. Fabry's disease in a female carrier with bilateral thalamic infarcts: a case report and a family study. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 112, n. 4, p. 649-653, 1994.

CORDEIRO, Cynthia Azeredo et al. Córnea verticilata-marcador clínico da doença de Fabry: relato de caso. **Arq Bras Oftalmol**, v. 70, n. 4, p. 701-5, 2007.

DE DEUS VALE, Natália Freitas et al. Diagnóstico de Doença de Fabry em Indivíduos Submetidos à Hemodiálise no Estado do Piauí: O Papel do Exame de Triagem e Estudo de Casos. **J Bras Nefrol**, v. 30, n. 4, p. 259-63, 2008.

DENIS, A. et al. Polices for Orphan Diseases and Orphan Drugs. Bélgica: Belgian Health Care Knowledge Centre, 2009. Disponível em: www.kce.fgov.be/download.aspx?ID=1664 Acessado em 05/10/15

DESNICK, R. J.; JOANNOU, Y. A.; ENG, C. M. Galactosidase-A deficiency: Fabry disease: nature of the accumulated glycosphingolipids. **The metabolic and molecular basis of inherited disease**. New York, NY: McGraw-Hill, p. 3742-3743, 2001.

DESNICK, Robert J.; BRADY, Roscoe O. Fabry disease in childhood. **The Journal of pediatrics**, v. 144, n. 5, p. S20-S26, 2004.

EL DIB, Regina et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. **The Cochrane Library**, 2016.

ENG, C. M. et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 30, n. 2, p. 184-192, 2007.

FARAGGIANA, T. et al. Light-and electron-microscopic histochemistry of Fabry's disease. **The American journal of pathology**, v. 103, n. 2, p. 247, 1981.

FELLGIEBEL, Andreas et al. Enzyme replacement therapy stabilized white matter lesion progression in Fabry disease. **Cerebrovascular Diseases**, v. 38, n. 6, p. 448-456, 2014.

FISCHER, Edgar G.; MOORE, Michael J.; LAGER, Donna J. Fabry disease: a morphologic study of 11 cases. **Modern pathology**, v. 19, n. 10, p. 1295-1301, 2006.

FLEDELIUS, Hans C. et al. Ophthalmic experience over 10 years in an observational nationwide Danish cohort of Fabry patients with access to enzyme replacement. **Acta ophthalmologica**, v. 93, n. 3, p. 258-264, 2015.

FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W. Prevenção. In: **FLETCHER, R; FLETCHER, S. Epidemiologia clínica: elementos essenciais**. 4. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2006. p. 179-201.

FOGO, Agnes B. et al. Scoring system for renal pathology in Fabry disease: report of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN). **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 25, n. 7, p. 2168-2177, 2010.

FRACAROA, Ana Maria Marques et al. Relato de caso: Glomerulonefrite rapidamente progressiva simulando vasculite sistêmica como forma de apresentação de doença de Fabry. **J Bras Nefrol**, v. 25, n. 4, p. 228-32, 2003.

FURNESS, Peter N. ACP Best practice No 160. Renal biopsy specimens. **Journal of clinical pathology**, v. 53, n. 6, p. 433-438, 2000.

GAGGL, Martina et al. Interfering parameters in the determination of urinary globotriaosylceramide (Gb3) in patients with chronic kidney disease. **Journal of nephrology**, v. 28, n. 6, p. 679-689, 2015.

GASPAR, Paulo et al. Frequency of Fabry disease in male and female haemodialysis patients in Spain. **BMC medical genetics**, v. 11, n. 1, p. 1, 2010.

GEORG, A. E. et al. Grupo de Trabalho de Avaliação da Campanha Nacional de Detecção de Diabetes Mellitus. Análise econômica de programa para rastreamento do diabetes mellitus no Brasil. **R. Saúde Públ**, p. 452-460, 2005.

GERMAIN, Dominique P. et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. **Journal of medical genetics**, v. 52, n. 5, p. 353-358, 2015.

GUBLER, Marie-Claire et al. Early renal changes in hemizygous and heterozygous patients with Fabry's disease. **Kidney international**, v. 13, n. 3, p. 223-235, 1978.

HEEMSTRA, Harald E. et al. Predictors of orphan drug approval in the European Union. **European journal of clinical pharmacology**, v. 64, n. 5, p. 545-552, 2008.

HERRERA, Julio; MIRANDA, Clara Sa. Prevalence of Fabry's disease within hemodialysis patients in Spain. **Clinical nephrology**, v. 81, n. 2, p. 112-120, 2014.

HOFFMANN, Björn; MAYATEPEK, Ertan. Fabry disease-often seen, rarely diagnosed. **Dtsch Arztebl Int**, v. 106, n. 26, p. 440-7, 2009.

HOPKIN, Robert J. et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. **Pediatric research**, v. 64, n. 5, p. 550-555, 2008.

HUSNY, Antonette Souto El; FERNANDES-CALDATO, Milena Coelho. Erros inatos do metabolismo: revisão de literatura. **Revista Paraense de Medicina**, v. 20, n. 2, p. 41-45, 2006.

JARDIM, Laura B. et al. White matter lesions in Fabry disease before and after enzyme replacement therapy: a 2-year follow-up. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 64, n. 3B, p. 711-717, 2006.

JUNIOR, Dailor Sartori et al. Court-ordered access to treatment of rare genetic diseases: Fabry Disease in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 10, p. 2717, 2012.

KABALAN, Salim N.; ABBAS, Soudod; TAWIL, Louay. A search for Fabry disease among

male end-stage renal disease patients in Lebanon and a review of the literature. **Le Journal medical libanais. The Lebanese medical journal**, v. 61, n. 3, p. 144-147, 2012.

KALKAN UÇAR, Sema et al. Alpha-Galactosidase A Activity Levels in Turkish Male Hemodialysis Patients. **Therapeutic Apheresis and Dialysis**, v. 16, n. 6, p. 560-565, 2012.

KAMINSKY, P. et al. Multidimensional analysis of clinical symptoms in patients with Fabry's disease. **International journal of clinical practice**, v. 67, n. 2, p. 120-127, 2013.

KAWAMURA, O. et al. Subclinical Fabry's disease occurring in the context of IgA nephropathy. **Clinical nephrology**, v. 47, n. 2, p. 71-75, 1997.

KDIGO 2012: Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. **Kidney Int (suppl)** 2013; 3:1 – 150

KDIGO [http://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(16\)30603-2/pdf](http://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(16)30603-2/pdf) Acessado em 01/02/2017.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD-MBD WORK GROUP et al. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). **Kidney international. Supplement**, n. 113, p. S1, 2009.

KIM, Jeong-Yup et al. Serum globotriaosylceramide assay as a screening test for fabry disease in patients with ESRD on maintenance dialysis in Korea. **The Korean journal of internal medicine**, v. 25, n. 4, p. 415, 2010.

KLEINERT, Julia et al. Anderson–Fabry disease: a case-finding study among male kidney transplant recipients in Austria. **Transplant International**, v. 22, n. 3, p. 287-292, 2009.

LASMAR, Euler Pace et al. Transplante renal na doença de Fabry. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 6, p. 642-645, 2009.

LEPEDDA, Antonio Junior et al. Urine bikunin as a marker of renal impairment in Fabry's disease. **BioMed research international**, v. 2013, 2013.

MACDERMOT, K. D.; HOLMES, A.; MINERS, AHL. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. **Journal of medical genetics**, v. 38, n. 11, p. 750-760, 2001.

MAIXNEROVÁ, Dita et al. The coincidence of IgA nephropathy and Fabry disease. **BMC nephrology**, v. 14, n. 1, p. 1, 2013.

MANWARING, Victoria et al. The identification of new biomarkers for identifying and monitoring kidney disease and their translation into a rapid mass spectrometry-based test: evidence of presymptomatic kidney disease in pediatric Fabry and type-I diabetic patients. **Journal of proteome research**, v. 12, n. 5, p. 2013-2021, 2013.

MARINHO, Luis Alcides de Lucena et al. Prevalência da doença de fabry em pacientes portadores de doença renal crônica submetidos à hemodiálise em Natal–RN. **J. bras. nefrol**, v.

29, n. 4, p. 235-238, 2007.

MARTÍNEZ, N. Arias et al. Fabry's disease: long-term study of a family. **European journal of internal medicine**, v. 15, n. 4, p. 210-215, 2004.

MARTINS, Ana Maria et al. Utility of rare disease registries in Latin America. In: **JIMD Reports-Case and Research Reports**, 2011/1. Springer Berlin Heidelberg, 2011. p. 111-115.

MATERIAL de apoio da Shire: Análise de heredograma na doença de Fabry Convite à Ação **BR/C-APROM/REP/14/0093**| Data da elaboração Janeiro 2015

MEHTA, A. et al. Fabry disease: a review of current management strategies. **Qjm**, v. 103, n. 9, p. 641-659, 2010.

MEHTA, Atul et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS–Fabry Outcome Survey. **Journal of medical genetics**, v. 46, n. 8, p. 548-552, 2009.

MÖHRENSCHLAGER, Matthias; HENKEL, Verena; RING, Johannes. Fabry disease: more than angiokeratomas. **Archives of dermatology**, v. 140, n. 12, p. 1526-1528, 2004.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. **Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification**. National Kidney Foundation, 2002.

NOEL, Laure-Helene; LAURENT, Blandine; GRUENFELD, Jean-Pierre. [Renal biopsies in Fabry disease: a multicenter French study]. **Nephrologie & thérapeutique**, v. 8, n. 6, p. 433-438, 2012.

OKUR, Ilyas et al. Screening for Fabry disease in patients undergoing dialysis for chronic renal failure in Turkey: identification of new case with novel mutation. **Gene**, v. 527, n. 1, p. 42-47, 2013.

OPS/OMS. Programación de la Salud. Problemas Conceptuales y Metodológicos. **Pub. Científica** nº 111, Washington, 1965.

PAIM, Jairnilson et al. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. **The Lancet**, v. 377, n. 9779, p. 1778-1797, 2011.

PCDT. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde **PCDT-Priorização de Protocolos e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras**. Setembro de 2014

PEREIRA, Fernanda dos Santos et al. Genomic analysis of Brazilian patients with Fabry disease. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, n. 12, p. 1599-1604, 2007.

PICHON, M. et al. [Auditory and vestibular findings in Fabry disease: a study of 25 patients]. **La Revue de medecine interne/fondee... par la Societe nationale francaise de medecine interne**, v. 33, n. 7, p. 364-369, 2012.

PISANI, Antonio et al. Simultaneous multicystic kidney and Anderson-Fabry disease: 2 separate entities or same side of the coin. **J Nephrol**, v. 24, n. 6, p. 806-808, 2011.

POLITEI, J. M. et al. Fabry disease in Argentina: an evaluation of patients enrolled in the Fabry Registry. **International journal of clinical practice**, v. 67, n. 1, p. 66-72, 2013.

PORSCH, Daiana Benck et al. Fabry disease in hemodialysis patients in southern Brazil: prevalence study and clinical report. **Renal failure**, v. 30, n. 9, p. 825-830, 2008.

PORTUGAL. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional para Doenças Raras (PNDR). Lisboa: 2008. Disponível em: http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/portugal.pdf Acessado em 05/12/2015.

QUAGLIA, Marco et al. Unexpectedly high prevalence of rare genetic disorders in kidney transplant recipients with an unknown causal nephropathy. **Clinical transplantation**, v. 28, n. 9, p. 995-1003, 2014.

RAMASWAMI, U. et al. Fabry disease in children and response to enzyme replacement therapy: results from the Fabry Outcome Survey. **Clinical genetics**, v. 81, n. 5, p. 485-490, 2012.

RAMOS-KURI, Manuel et al. Clinical, Histological and Molecular Characteristics of Mexican Patients with Fabry Disease and Significant Renal Involvement. **Archives of medical research**, v. 45, n. 3, p. 257-262, 2014.

RIES, Markus et al. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. **Pediatrics**, v. 118, n. 3, p. 924-932, 2006.

RIES, Markus et al. Parapelvic kidney cysts: a distinguishing feature with high prevalence in Fabry disease. **Kidney international**, v. 66, n. 3, p. 978-982, 2004.

ROMÃO JUNIOR, João Egidio. Doença renal crônica: definição epidemiologia e classificação. **J. bras. nefrol**, v. 26, n. 3, supl. 1, p. 1-3, 2004.

ROMÃO, Elen A. et al. What lies beneath: Fabry nephropathy in a female patient with severe cerebrovascular disease. **Clinical nephrology**, v. 79, n. 4, p. 330-334, 2013.

SAITO, Osamu et al. Prevalence of Fabry disease in dialysis patients: Japan Fabry disease screening study (J-FAST). **Clinical and experimental nephrology**, v. 20, n. 2, p. 284-293, 2016.

SCHIFFMANN, Raphael et al. A prospective 10-year study of individualized, intensified enzyme replacement therapy in advanced Fabry disease. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 38, n. 6, p. 1129-1136, 2015.

SESSA, Adalberto et al. Renal involvement in Anderson-Fabry disease. **Journal of nephrology**, v. 16, n. 2, p. 310-313, 2002.

SESSO, Ricardo Cintra et al. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2014. **J. bras. nefrol**, v. 38, n. 1, p. 54-61, 2016.

SILVA, Leticia Bueno Nunes da et al. Fabry disease: clinical and genotypic aspects of three cases in first degree relatives. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 89, n. 1, p. 141-143, 2014.

SOUZA, Mônica Vinhas de et al. Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas. **Ciência & saúde coletiva**. Rio de Janeiro. Vol. 15, supl. 3 (2010), p. 3443-3454, 2010.

STEINICKE, Robert et al. Kidney Function and White Matter Disease in Young Stroke Patients Analysis of the Stroke in Young Fabry Patients Study Population. **Stroke**, v. 43, n. 9, p. 2382-2388, 2012.

STOLK, P. Priority Medicines for Europe and the World 2013 **Update-Background Paper 8** - New approaches to promoting innovation, 2013.

TALBOT, Andrew S.; LEWIS, Nigel T.; NICHOLLS, Kathy M. Cardiovascular outcomes in Fabry disease are linked to severity of chronic kidney disease. **Heart**, p. heartjnl-2014-306278, 2014.

TERRY, Wim et al. Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. **Nephrology Dialysis Transplantation**, p. gfs526, 2012.

THOFEHRN, Scheila et al. Kidney function and 24-hour proteinuria in patients with Fabry disease during 36 months of agalsidase alfa enzyme replacement therapy: a Brazilian experience. **Renal failure**, v. 31, n. 9, p. 773-778, 2009.

TOSCANO, Cristiana M. As campanhas nacionais para detecção das doenças crônicas não-transmissíveis: diabetes e hipertensão arterial. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 9, n. 4, p. 885-895, 2004.

URIBE, Alfredo et al. Identification of mutations in Colombian patients affected with Fabry disease. **Gene**, v. 574, n. 2, p. 325-329, 2015.

VISCONTI, Luca et al. Renal biopsy: Still a landmark for the nephrologist. **World Journal of Nephrology**, v. 5, n. 4, p. 321, 2016.

WADLEY, Virginia G. et al. Cognitive Function in Adults Aging with Fabry Disease: A Case–Control Feasibility Study Using Telephone-Based Assessments. In: **JIMD Reports, Volume 18**. Springer Berlin Heidelberg, 2014. p. 41-50.

WAGNER, Martin et al. Kidney function as an underestimated factor for reduced health related quality of life in patients with Fabry disease. **BMC nephrology**, v. 15, n. 1, p. 1, 2014.

WANNER, Christoph et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 5, n. 12, p. 2220-2228, 2010.

WHYBRA, C. et al. The Mainz Severity Score Index: a new instrument for quantifying the Anderson–Fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement

therapy. **Clinical genetics**, v. 65, n. 4, p. 299-307, 2004.

WIEST, Ramon; NETO, Giacomo Balbinotto; CIPRIANI, Franciele. A Economia das Doenças Raras: incentivos e regulação/The economics of Rare Diseases: incentives and regulation. **Economic Analysis of Law Review**, v. 5, n. 1, p. 69, 2014.

WIJBURG, Frits A. et al. Characterization of early disease status in treatment-naive male paediatric patients with Fabry disease enrolled in a randomized clinical trial. **PloS one**, v. 10, n. 5, p. e0124987, 2015.

WILCOX, William R. et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. **Molecular genetics and metabolism**, v. 93, n. 2, p. 112-128, 2008.

WÜHL, Elke et al. Renal replacement therapy for rare diseases affecting the kidney: an analysis of the ERA-EDTA Registry. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 29, n. suppl 4, p. iv1-iv8, 2014.

YIN, G. et al. Coexistence of Fabry disease and IgA nephropathy: a report of two cases. **Irish Journal of Medical Science (1971-)**, v. 183, n. 4, p. 671-675, 2014.

YONAMINE, Fabio Yamasato et al. Fabry disease-importance of screening in cornea verticillata: case report. **Arquivos brasileiros de oftalmologia**, v. 74, n. 6, p. 447-448, 2011.

ZARATE, Yuri A.; HOPKIN, Robert J. Fabry's disease. **The Lancet**, v. 372, n. 9647, p. 1427-1435, 2008.

ZHANG, Qianying et al. Screening of ACTN4 and TRPC6 mutations in a Chinese cohort of patients with adult-onset familial focal segmental glomerulosclerosis. In: **New Insights into Glomerulonephritis**. Karger Publishers, 2013. p. 91-100.

ANEXOS

ANEXO A – Questionário do Projeto Rim Fabry Brasil. Frente/verso

1

Projeto RimFabryBrasil

Dados do Centro Participante (FAVOR PREENCHER COM LETRA DE FORMA E LEGÍVEL)			
Razão Social			
Endereço			
CNPJ	CEP		
Cidade			UF
Médico responsável			
Responsável pelo cadastro			
Dados do Paciente (FAVOR PREENCHER COM LETRA DE FORMA E LEGÍVEL)			
Nome completo			
Idade	Data Nascimento	Sexo	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
Endereço			
Bairro			
Cidade			
CEP	UF		
E-mail			
Telefone			
Nome de um familiar para contato			
Telefone do familiar			
Parentesco do familiar			
Sinais e Sintomas			
<input type="checkbox"/> Obesidade			
<input type="checkbox"/> Diabetes Melitus			
<input type="checkbox"/> Diagnóstico realizado há menos de 10 anos			
<input type="checkbox"/> Diagnóstico realizado de 10 a 20 anos			
<input type="checkbox"/> Diagnóstico realizado há mais de 20 anos			
<input type="checkbox"/> Hipertensão Arterial Sistêmica			
<input type="checkbox"/> Diagnóstico realizado há menos de 10 anos			
<input type="checkbox"/> Diagnóstico realizado de 10 a 20 anos			
<input type="checkbox"/> Diagnóstico realizado há mais de 20 anos			
<input type="checkbox"/> Artrite Reumatóide			
<input type="checkbox"/> Prova Reumática Positiva			
<input type="checkbox"/> Prova Reumática Negativa			
<input type="checkbox"/> Rim Policístico			
<input type="checkbox"/> Doença de Berger			
Outras doenças ou sinais e sintomas			



Outros sintomas

- Possui doença renal?
- Insuficiência Renal Crônica (IRC)
Há quanto tempo faz diálise?
- Outras doenças renais:
- História familiar de doença renal?
 Pai Mãe Irmão Irmã Tio Tia Avô Avó
- Qual doença renal?
- Apresenta proteinúria no exame de 24 horas
- Apresenta elevação da creatinina
- Possui doença cardíaca
- Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE)
- Outras doenças cardíacas:
- História familiar de doença cardíaca?
 Pai Mãe Irmão Irmã Tio Tia Avô Avó
- Qual doença cardíaca?
- Apresenta precordialgia e/ou palpitações
- Febre recorrente sem causa aparente
- Intolerância ao calor e ao frio
- Intolerância a exercícios físicos
- Sensação de queimação nas mãos e nos pés
- Unilateral Bilateral
- Crises de dor que se espalham pelo corpo
- Sensação de dormência ou formigamento nas mãos e pés
- Unilateral Bilateral
- Diminuição ou ausência de transpiração
- Aumento da transpiração
- Depressão
- História familiar de depressão ou distúrbio de comportamento?
 Pai Mãe Irmão Irmã Tio Tia Avô Avó
- Problemas de audição
- Faz uso de diurético (Hidroclorotiazida - Lasix)?
Há quanto tempo?
- Dor abdominal após a alimentação
- Diarreia após a alimentação
- Doença cerebrovascular (AVC ou ataque isquêmico transitório)
- História familiar de doença cerebrovascular?
 Pai Mãe Irmão Irmã Tio Tia Avô Avó
- Córnea Verticilata
- Laudo emitido por um oftalmologista
- Sem laudo emitido por um oftalmologista
- Angioqueratomas
- Laudo emitido por um dermatologista
- Descoberto através de biópsia

Declaro que li o termo de consentimento informado e concordei em participar deste estudo: Análise Clínica e Epidemiológica da Doença de Fabry nos Centros de Hemodiálise do Brasil (Projeto RIMFABRYBRASIL).



ANEXO B – Quadro síntese da revisão bibliográfica da doença de Fabry

AUTORES	ANO	PAÍS	POP./N-DESENHO DO ESTUDO	OBJETIVO	CONCLUSÃO
Uribe A. <i>et all</i>	2015	Colômbia	9 Série de casos	Descrever o sequenciamento genético da doença de Fabry.	Heterogeneidade das mutações na doença de Fabry.
Saito O. <i>et all</i>	2015	Japão	Nacional 8547 pacientes estudo transversal	Determinar a prevalência da doença de Fabry no Japão.	Encontrados 26 pacientes com Fabry.
Wijburg F.A. <i>et all</i>	2015	USA	Ensaio clínico com homens de 5 a 18 anos (31)	Caracterizar a coorte.	Lesões celulares e vasculares estão presentes no rim em estágios muito precoces da doença.
Schiffmann R. <i>et all</i>	2015	USA	Ensaio clínico 12 pacientes	Testar a hipótese que a reposição da enzima retarda a doença em adultos.	Infusão da enzima semanal retardou a doença.
Biegstraaten M. <i>et all</i>	2015	Europeu	43 pacientes ensaio clínico	Avaliar o início e o final da reposição enzimática.	Deve ser individual.
Gaggl M. <i>et all</i>	2015	USA	Screening 609	Avaliar a dosagem urinária de Gb3 isoformas.	Eficaz em realizar o screening em uma coorte de pacientes com DRC.
Germain D.P. <i>et all</i>	2015	USA	Ensaio clínico 52	Avaliar a progressão da doença com reposição da Agalsidase β .	Quem iniciou o tratamento mais jovem teve melhor benefício.
Wadley V.G. <i>et all</i>	2015	USA	54 adultos com mais de 45 anos Caso controle	Avaliar a função cognitiva por telefone.	Não houve declínio cognitivo quando comparado aos controles.
Fellgiebel A. <i>et all</i>	2014	USA	Ensaio clínico 41 pacientes com doença de Fabry	Avaliar o benefício do tratamento nos desfechos neurológicos.	Diminui o risco de AVE.
Fledelius H.C. <i>et all</i>	2015	Suécia	Coorte retrospectiva	Avaliar a evolução da lesão	Houve melhora parcial das lesões vasculares retinianas.

			va 29 pacientes com córnea verticilata	oftálmica com a reposição da enzima.	
Wagner M. <i>et all</i>	2014	Alema- nha	96 pacientes Coorte retrospecti- va	Avaliar a qualidade de vida em pacientes com DRC e Fabry.	Piora da DRC e a dor foram fortes determinantes na QV destes pacientes.
Talbot AS. <i>et all</i>	2015	Australia	25 homens Coorte prospectiva	Avaliar o impacto da DRC na doença cardiovascular em pacientes com Fabry.	Reposição da enzima iniciada antes da categoria 5 da DRC foi associada com estabilidade da doença cardíaca e renal.
Wühl E. <i>et all</i>	2014	Europeu	ERA-EDTA registry Orphanet	Identificar doenças raras no ERA-EDTA.	Mais da metade de todas as crianças, e um de cada nove adultos não tinham diagnóstico da patologia. Chama atenção para o diagnóstico, mesmo que tardamente.
Quaglia M. <i>et all</i>	2014	Itália	Coorte retrospecti- va 278 transplanta- dos renais	Avaliar doenças genéticas raras em transplantados renais.	Prevalência de doenças genéticas raras foi de 4.32%, 12/278. Apenas um deles era Fabry.
Yin G. <i>et all</i>	2014	China	Relato de caso	Avaliar a coexistência de Fabry e IgA.	Encontrados 2 casos e ressalta a importância da biópsia renal no diagnóstico diferenciado.
Ramos- Kuri M. <i>et all</i>	2014	México	Relato de caso de	Descrever os primeiros 4 casos de doença de Fabry no México.	A despeito de uma amostra pequena da uma ideia da heterogeneidade clínica e molecular da doença de Fabry.
Kabalan S.N. <i>et all</i>	2013	Líbano	Screening Homens > 18 anos em Hd 275	Avaliar a prevalência de Fabry.	Encontrado 9/275.
Herrera J. <i>et all</i>	2014 Feb	Espanha	Screening 3650 pacientes em Hd	Avaliar a prevalência de Fabry na Espanha.	Encontrados 11/3650. Testados 66 familiares, encontrados 23 novos casos.
Lepedda A.J. <i>et all</i>	2013	Itália	Screening Caso controle 24 com	Testar um novo marcador urinário (bikunin).	Sugere que os níveis da bikunin urinária podem representar um parâmetro para monitorar função renal

			Fabry 43 controles		em pacientes assintomáticos.
Okur I. <i>et al</i>	2013	Turquia	Screening 1136 pacientes em HD	Avaliar a prevalência de Fabry em pacientes na Hd.	A prevalência foi de 0.17%.
Zhang Q. <i>et al</i>	2013	China	Transversal	Avaliar a associação de GESF com Fabry.	Encontrado mutação do TRPC6 em 2.6%.
Manwaring V. <i>et al</i>	2013	Londres Reino Unido	Transversal 20 pacientes pediátricos	Identificar novos marcadores Prosaposin e GM2AP.	Esses marcadores ainda estão em discussão, e seu uso ainda não é recomendado.
Kaminsky P. <i>et al</i>	2013	França	Coorte retrospectiva 108 pacientes	Determinar a relação entre sintomas clínicos e órgãos envolvidos, e avaliar quais sintomas são preditivos da gravidade da doença.	Pacientes com hipohidrose e alterações da audição tiveram maior risco de complicação de outros órgãos.
Maixnerová D. <i>et al</i>	2013	Praga República Checa	Relato de caso 2	Concomitância com nefropatia por IGA e Fabry.	Enfatiza a importância da avaliação correta da biópsia.
Politei J.M. <i>et al</i>	2013	Argentina	Registro de Fabry Argentina 70 pacientes com Fabry.	Descrever os pacientes com Fabry na Argentina.	Deve aumentar o número de pacientes rastreados com Fabry na Argentina.
Terryn W. <i>et al</i>	2013	Europa	Revisão	Indicações para screening diagnóstico e tratamento.	Conclui que pacientes com DRC de etiologia indeterminada, homens com mais de 50 anos e mulher em qualquer idade, não há consenso sobre o tratamento.
Kalkan Uçar S. <i>et al</i>	2012	Turquia	808	Determinar a prevalência de Fabry em homens na Hd na Turquia.	Prevalência 0,24%.
Steinicke R. <i>et al</i>	2012	Alema- nha	2500 jovens com AVE (stroke Young Fabry Patients).	Investigar associação de alterações neurológicas com a função renal.	Há associação da TFG com alterações na substância branca cerebral.

Noël L.H. <i>et all</i>	2012	França	34 Pacientes Fabry Transversal	Testar um score para avaliar biopsia renal em Fabry.	Esse score sugere que a biopsia renal é importante antes de iniciar a terapia enzimática.
Pichon M. <i>et all</i>	2012	França	Coorte retrospectiva 25 pacientes	Avaliar a prevalência de deficiência auditiva em Fabry.	Confirma a alta frequência de envolvimento otológico em homens e mulheres com Fabry, não parece ter uma boa resposta a reposição enzimática.
Pisani A. <i>et all</i>	2011	Itália	Relato de caso	Avaliar a concomitância entre doença multicística renal e Fabry.	Estudos futuros devem ser realizados.
Ramaswami U. <i>et all</i>	2012	Reino Unido Itália Espanha Alemanha	Coorte prospectiva 98 crianças	Avaliar sintomas de Fabry após reposição enzimática.	Diminui ou previne a progressão de morbidades sérias.
Martins A.M. <i>et all</i>	2011	América Latina	Registro latino americano de doenças raras	Criação do registro.	Base de dados clínicos com grande número de pacientes nos dará oportunidade de conhecer a história natural dessas doenças, sua variabilidade fenotípica e a resposta ao tratamento.
Kim J.Y. <i>et all</i>	2010	Coréia	Transversal 480 pacientes com DRC dialítica	Avaliar a prevalência de Fabry.	Que a determinação de níveis de GL3 sérico por espectrometria de massa não foi útil como método de screening para detectar Fabry.
Wanner C. <i>et all</i>	2010	Alemanha	Registro de Fabry 462 adultos não tratados	Analisar e caracterizar a progressão da DRC em adultos com Fabry não tratados.	Proteinúria é um forte preditor de DRC.
Gaspar P. <i>et all</i>	2010	Espanha	Transversal 911 em diálise	Avaliar a prevalência de Fabry em pacientes na diálise.	Prevalência de 0,55%.
Andrikos E. <i>et all</i>	2010	Grécia	Transversal 16	Avaliar o curso clínico e a progressão da doença.	Maioria está em acompanhamento clínico e terapia de reposição enzimática.
Fogo A.B.	2010	Interna-	Transversal	Criar um score	O sistema de score deverá

<i>et all</i>		cional	59	histológico na biópsia renal para o diagnóstico de Fabry.	ser útil para avaliações longitudinais e respostas terapêuticas.
Mehta A. <i>et all</i>	2009	Internacional	Coorte prospectivo 1453	Atualização de um registro internacional Fabry Outcomes Survey (FOS).	A DRC como causa de morte em pacientes com Fabry está diminuindo enquanto a doença cardíaca está aumentando.
Kleinert J. <i>et all</i>	2009	Áustria	1306 pacientes homens transplantados renais	Avaliar a prevalência de Fabry.	Encontrados 2 novos casos.
Porsch D.B. <i>et all</i>	2008	Brasil	Transversal 558 homens em Hd	Estimar a prevalência de doença de Fabry no Rio Grande Do Sul.	Prevalência de 0,36%.
Hopkin R.J. <i>et all</i>	2008	Cincinnati Ohio Internacional	Transversal Registro pediátrico de Fabry 352	Avaliar sinais e sintomas.	Sintomas mais precoces foram dor e sintomas gastrointestinais.
Wilcox W.R. <i>et all</i>	2008	EUA	Transversal Registro de Fabry 1077 mulheres	Avaliar sinais e sintomas de Fabry nas mulheres.	Mulheres têm um alto risco para envolvimento de órgãos importantes, e devem ser consideradas para tratamento enzimático.
Pereira F.S. <i>et all</i>	2007	Brasil	Transversal	Descrever e analisar 13 indivíduos de quatro diferentes famílias com doença de Fabry.	É importante realizar a análise molecular para detecção de portadores de mutações.
Eng C.M. <i>et all</i>	2007	EUA	Registro de Fabry 1765 pacientes	Descrever as características demográficas e clínicas.	Os registros são importantes para melhorar o diagnóstico e tratamento.
Ries M. <i>et all</i>	2004		Relato de caso	Avaliar associação entre cistos renais e Fabry.	O achado de cistos para pélvicos pode sugerir doença de Fabry no diagnóstico diferenciado.
Kawamura O. <i>et all</i>	1997	Japão	Relato de caso	Avaliar a associação entre IGA e Fabry.	Esta associação é extremamente rara.
Romão E.A. <i>et all</i>	2013 Abril	Brasil	Relato de caso	Avaliar a associação de AVC de repetição e	É necessário avaliar a possibilidade de doença de Fabry diante do diagnóstico de doença de Moyamoya.

				Fabry.	
Yonamine F.Y. <i>et all</i>	2011	Brasil	Relato de caso	Screening de Fabry em córnea verticilata.	Pacientes com córnea verticilata devem ser testados para Fabry.
Thofehrn S. <i>et all</i>	2009	Brasil	Ensaio clínico 9	Avaliar a segurança e efeito terapêutico da Agalsidade alfa.	Pode retardar a progressão da DRC.
Laura B. <i>et all</i>	2006	Brasil	Ensaio clínico 8	Avaliar eficácia da Agalsidade alfa em achados neurológicos de Fabry.	Em dois anos, algumas lesões surgiram e outras desapareceram, resta demonstrar se esses fenômenos fazem parte da história natural da doença.
Cynthia A.C. <i>et all</i>	2007	Brasil	Relato de caso	Relata-se um caso de córnea verticilata em doença de Fabry.	Relata-se um caso de córnea verticilata em doença de Fabry.
Euler P.L. <i>et all</i>	2009	Brasil	Relato de caso	Relata-se o caso de um transplante renal de paciente com doença de Fabry.	O resultado foi uma excelente reabilitação do paciente.
Fabio Y.Y. <i>et all</i>	2011	Brasil	Relato de caso	Relato de caso de córnea verticilata e Fabry.	Ressalta a importância do screening de Fabry em córnea verticilata.
Luiz H.M.C. <i>et all</i>	1994	Brasil	Relato de caso	Relato de infarto talâmico em jovem.	Ressalta a importância de investigar Fabry em AVE no jovem.
Paula B. <i>et all</i>	2009	Brasil	Revisão	Avaliar as alterações dermatológicas em Fabry.	Ressalta a importância do angioqueratoma e da hipohidrose em Fabry.
Taciane A. F. <i>et all</i>	2012	Brasil	Revisão	Avalia a eficácia da TRE em Fabry.	Sugere que a resposta é variada e novos estudos são necessários.
Leticia B. N.S. <i>et all</i>	2014	Brasil	Relato de caso	Relata 3 casos de Fabry com angioqueratoma.	Ressalta a importância de triar os familiares.
Dailor S.J. <i>et all</i>	2012	Brasil	Transversal	Avaliar as ações judiciais relativas ao tratamento da doença de Fabry no Rio Grande Do Sul.	Os dados sugerem a ausência de discussões que envolvam conjuntamente aspectos de eficácia e segurança médicas, custo efetividade, impacto econômico e argumentos jurídicos constitucionais, sendo necessária uma política específica para as

					doenças raras que padronize o acesso aos tratamentos.
Mônica V.S. <i>et all</i>	2010	Brasil	Revisão	Abordar aspectos das políticas públicas brasileira para medicamentos com ênfase nos alto custo dirigidos as doenças raras.	A despeito das dificuldades de se estabelecer uma política de saúde específica para cada doença rara, é possível estabelecimento de modelos racionais para lidar com esse crescente desafio.
Ana Maria M. F. <i>et all</i>	2003	Brasil	Relato de caso	Glomerulonefrite rapidamente progressiva simulando vasculite sistêmica.	Sugerem que a doença de Fabry seja incluída no diagnóstico diferencial de Glomerulonefrite rapidamente progressiva.
Natália F. D.V. <i>et all</i>	2007	Brasil	Transversal 351	Determinar a ocorrência da doença de Fabry em homens em hd no estado do Piauí.	Prevalência 0,57%.
Luis A.L.M. <i>et all</i>	2007	Brasil	Transversal 191 homens	Determinar a ocorrência da doença de Fabry em homens em hemodiálise na cidade de Natal.	Prevalência de 0,52%.
A.M. Martins <i>et all</i>	2013	Brasil	Registro de Fabry	Descrever as características demográficas e clínicas dos pacientes do registro de Fabry.	Comunidade médica brasileira deve estar ciente da história natural de Fabry e a importância do diagnóstico precoce.

ANEXO C – Carta de aprovação do CEP

FACULDADE DE MEDICINA DE
CAMPOS/FUNDAÇÃO
BENEDITO PEREIRA NUNES

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: ANÁLISE CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DA DOENÇA DE FABRY NOS CENTROS DE DIÁLISE DO BRASIL

Pesquisador: MARCELO PAULA COUTINHO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 18029513.0.0000.5244

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Campos/Fundação Benedito Pereira Nunes

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 305.988

Data da Relatoria: 28/06/2013

Apresentação do Projeto:

Projeto apresenta delineamento adequado e capaz de responder os objetivos da pesquisa

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo claro e preciso que se insere adequadamente no desenvolvimento do projeto de pesquisa.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Contribuirá para uma investigação diagnóstica mais otimizada, com a redução do tempo e do custo da confirmação diagnóstica laboratorial, maior conhecimento da história natural da DF e uma avaliação detalhada nos familiares do paciente facilitando a identificação precoce da DF em parentes sintomáticos ou não

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Nenhum comentário ou considerações a fazer.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto de pesquisa apresentou todos os requisitos exigidos e de acordo com as resoluções nº

Endereço: Avenida Dr. Alberto Torres, 217

Bairro: Centro

CEP: 28.035-580

UF: RJ

Município: CAMPOS DOS GOYTACAZES

Telefone: (22)2101-2948

Fax: (22)2101-2929

E-mail: cepfmc@fmc.br

FACULDADE DE MEDICINA DE
CAMPOS/FUNDAÇÃO
BENEDITO PEREIRA NUNES



Continuação do Parecer: 305.988

196/96 e novas normatizações da Plataforma Brasil

Recomendações:

Nada a acrescentar

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Como resultado desta análise e com base nas resoluções n° 196/96 e n° 340/2004, o projeto de pesquisa foi aprovado por seus próprios fundamentos.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

CAMPOS DOS GOYTACAZES, 16 de Junho de 2013

Assinador por:
ISRAEL NUNES ALECRIN
(Coordenador)

Endereço: Avenida Dr. Alberto Torres, 217

Bairro: Centro

CEP: 28.035-580

UF: RJ

Município: CAMPOS DOS GOYTACAZES

Telefone: (22)2101-2948

Fax: (22)2101-2929

E-mail: cepfmc@fmc.br

ANEXO D – Termo de consentimento livre e esclarecido

ANÁLISE CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DA DOENÇA
DE FABRY NOS CENTROS DE DIÁLISE DO BRASIL

Termo de Consentimento Informado do Paciente

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Conselho Nacional de Saúde, Resolução 196/96)

1. NOME DO PACIENTE
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº
- DATA DE NASCIMENTO...../...../..... SEXO M() F ()
- ENDEREÇO.....
- Nº.....APTO.....BAIRRO.....
- CIDADE.....CEP.....
- TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL (SÓ PREENCHER ESSA PARTE SE HOVER UM)

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc).....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE..... SEXO M ()F ()

DATA DE NASCIMNETO.....

ENDEREÇO.....Nº.....

APTO:.....BAIRRO.....

CIDADE.....CEP: _____ - _____

TELEFONE: DDD (.....).....

O presente termo refere-se a um convite para participação do Sr. (a) - _____, ou sob a responsabilidade de seu representante legal Sr. (a) _____, a participar como sujeito de pesquisa intitulada: “QUESTIONÁRIO PARA ANÁLISE DOS SINAIS CLÍNICOS DA DOENÇA DE FABRY NOS PACIENTES DOS CENTROS DE DIÁLISE DO BRASIL (Rim-Fabry-Brasil)”. A Doença de Fabry é uma doença, rara, genética, herdada na família, que é caracterizada pela falta ou diminuição da ação de uma enzima (proteína), (Alfagalactosidase A). A falta desta enzima provoca o acúmulo nas células de uma espécie de gordura (esfingolípides). Os pacientes, geralmente do sexo masculino, acometidos por tal doença ficam com as células do corpo “abarroadas” com esta gordura e podem apresentar mau funcionamento de diversos órgãos como os rins, coração e cérebro, além de dores nas pernas e braços, manchas pelo corpo, diarreia e intolerância ao frio e calor. O **objetivo** deste trabalho é tentar saber se você tem ou não essa doença, chamada Doença de Fabry.

Eu, _____, RG _____, fui devidamente esclarecido (a) do Projeto de Pesquisa acima e aceito o convite para participar. _____ de _____ de 20 _____

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

ANEXO E – Algoritmo computacional

A	1 + 2 + 3 (4 ou mais sinais do grupo 3, sem aumento da transpiração)	Sim
B	Pacientes do sexo masculino acima de 60 anos, com 1 + 2 + 3 (4 ou mais sinais do grupo 3, sem aumento da transpiração)	Análise
C	1 + 1.1 + 3 (3 ou mais sinais do grupo 3, sem aumento da transpiração)	Sim
D	Pacientes do sexo masculino acima de 60 anos, com 1 + 1.1 + 3 (3 ou mais sinais do grupo 3, sem aumento da transpiração)	Análise
E	1 + 2 + 2.1 + 3 (3 ou mais sinais do grupo 3, sem aumento da transpiração)	Sim
F	Pacientes do sexo masculino acima de 60 anos, com 1 + 2 + 2.1 + 3 (3 ou mais sinais do grupo 3, sem aumento da transpiração)	
G	Critérios A, B ou C, cujo item 3 contiver aumento da transpiração	Análise
H	Pacientes do sexo masculino acima de 60 anos, critérios A, C ou E, cujo item 3 contiver aumento da transpiração	Descarte
I	1.1 e ou 2.1 de pacientes do sexo masculino referente à história familiar de pai (mãe sadia)	Análise
J	1 + 2 + 7 (1 ou mais sinais do grupo 7)	Sim
L	Pacientes com Rim Policístico, exceto critérios 5 e ou 6	Análise
M	1 + 5	Sim
N	1+ 6	Sim
O	1	Análise
P	1 + 5	Sim
Q	1 + 6	Sim
R	1 + 2 + 3 (4 ou mais sinais do grupo 3)	Análise
S	1 + 1.1 + 3 (3 ou mais sinais do grupo 3)	Análise
T	1 + 2 + 2.1 + 3 (3 ou mais sinais do grupo 3)	Análise
U	1 + 3 (3 ou mais sinais do grupo 3), 4 ou 5	Análise
V	Pacientes do sexo masculino acima de 60 anos, critérios R, S ou T, cujo item 3 contiver aumento da transpiração	Descarte

Legenda do algoritmo computacional:

1-Sinais da Nefrologia

2- Sinais da Cardiologia

3- Sinais da Reumatologia

4- Sinais da Neurologia

5- Sinais da Oftalmologia

6- Sinais da Dermatologia

7- Sinais da Gastreenterologia/Otorrinolaringologia

ANEXO F – Certificado de participação no Congresso Brasileiro de Nefrologia 2016

CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho

TRIAGEM PARA DOENÇA DE FABRY: UM ESTUDO TRANSVERSAL USANDO UMA NOVA ABORDAGEM CLÍNICA

dos autores: LUCIANA SENRA DE SOUZA SODRÉ; ROSÁLIA MARIA NUNES HENRIQUES HUAIRA; FERNANDO ANTÔNIO BASILE COLUGNATI; MARCELO PAULA COUTINHO; NATÁLIA MARIA SILVA FERNANDES, foi apresentado, na modalidade Aprovado para exposição de Pôster, no evento XXVIII Congresso Brasileiro de Nefrologia ocorrido de 14 a 17 de setembro de 2016 no Centro Cultural e de Exposições Ruth Cardoso em Maceió/AL, 17 de setembro de 2016



CBN 2016 XXVIII CONGRESSO
Maceió/AL BRASILEIRO 14 a 17 / 9
DE NEFROLOGIA
VIII CONGRESSO LUSO BRASILEIRO DE NEFROLOGIA
ENCONTRO BRASILEIRO DE ENFERMAGEM EM NEFROLOGIA
Centro Cultural e de Exposições Ruth Cardoso
NEFROLOGIA INTEGRATIVA


CARMEN TZANNO BRANCO MARTINS
Presidente da SBN - Gestão 2015/2016


MARCELO MAZZA DO NASCIMENTO
Diretor Científico da SBN - Gestão 2015/2016


MARIA ELIETE PINHEIRO
Presidente do XXVIII CBN

REALIZAÇÃO 
Sociedade Brasileira de Nefrologia

GERENCIAMENTO 
CCM
Worldwide
Medical Congresses

ANEXO G – Certificado de aceite no Congresso Mundial de Nefrologia 2017

Original Abstract Number: WCN17-1253

Abstract Title: SCREENING FOR FABRY DISEASE - A CROSS-SECTIONAL STUDY WITH A NEW CLINICAL APPROACH

Thank you for submitting your abstract(s) to the World Congress of Nephrology 2017. We are pleased to inform you that your abstract as listed above has been selected by the Scientific Program Committee for Moderated Poster Presentation at the Congress.

Please find below important instructions for the preparation of your presentation at the Congress. We recommend you to carefully read through all information provided.

Moderated Poster Session

Your poster will be presented during one of the moderated poster sessions held at the Congress. During the time of the moderated poster session you are expected to be physically present at your poster as it will be viewed and moderated. We will send you the exact time and date of your poster presentation, as well as your posterboard number in Mid-February.

Posters should be the following size: AO-size (1189 mm High x 841 mm Wide), portrait orientation. Larger posters in a different orientation will not fit on the poster boards.

Abstract Publication

Accepted abstracts will be published electronically in the searchable databases on the WCN 2017 and ISN websites. No printed Abstract Book will be produced.

Registration

CONGRESS REGISTRATION BY JANUARY 31, 2017 IS MANDATORY in order to be published as described above and for the Poster presentation.

WCN 2017 provides Early Bird Registration for all poster presenters provided they register before January 23, 2017. If you are not yet registered, you can do so by simply clicking on the following link and following the instructions. <http://www.wcn2017.org/registration-home>

IMPORTANT! It is necessary to register using the same login details you have used for submitting your abstract, otherwise we will not be able to link your abstract to your registration. For your convenience find your logon details below:

User name: MariaFernandes.Natalia

Password: 87618

If the Presenting Author is unable to present the abstract, another Co-Author can take his/her place as long as he/she is duly registered to the Congress. A letter from the Presenting Author informing about the change is requested and must be sent to the Congress Secretariat (sstrachova@theisn.org) by no later than January 31, 2017. Please mention the abstract number WCN17-1253 as well as the registration number of Co-Author who will present the abstract in the letter.

If you fail to register by January 31, 2017, your abstract will not be published nor presented at the moderated poster session at the Congress.

Accommodation

After registering we remind you to also secure your accommodation in one of the designated Congress hotels. Note that demand on hotels in Mexico City is high so booking early is strongly advised. Bookings can be made through the official housing agency via <http://www.wcn2017.org/accommodation>

Online ePoster Library

In addition to your physical poster, the WCN 2017 will feature an online ePoster library. This library will be accessible onsite at electronic poster kiosks, as well as via the WCN web site during and for 24 months after the Congress.

The library will allow all those who visit the congress to view your scientific work and interact with you through the email address displayed on the website and as such will increase the visibility of your scientific work.

Additional information on how to access the online ePoster Library, including customer service details will be provided separately per email Mid-February.

For any queries about the online ePoster library, please contact societyposter@learnersdigest.com.

Poster Printing Service

The World Congress of Nephrology 2017 has selected Call4Posters™ as their preferred poster printing service for WCN 2017.

This service is the simple and most convenient way to print your poster and have it delivered at the congress in Mexico City for onsite pick up.

Additional information in this service including the link to start submitting your poster for printing will be send Mid-February in a separate email.

Please take note there will be no onsite poster printing service.

For any queries about the Call4Posters™ printing, please contact societyposter@learnersdigest.com.

We congratulate you again on having your abstract selected for presentation at the ISN World Congress of Nephrology 2017. We appreciate your participation and look forward to seeing you in Mexico City.

Sincerely,

Yours sincerely,

Mark Perazella
WCN 2017 Abstract Chair

Magdalena Madero Carsten Wagner
WCN 2017 Abstract Co-Chairs

ANEXO H: Comprovante de submissão do artigo no jornal JAMA:

HOME	AUTHOR INSTRUCTIONS	REVIEWER INSTRUCTIONS	HELP	TIPS	LOGOUT	JOURNAL HOME
----------------------	-------------------------------------	---------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------	------------------------------

Detailed Status Information

Manuscript #	JAMA17-1705
Current Revision #	0
Submission Date	02-22-2017 16:11
Current Stage	In Quality Control
Title	SCREENING FOR FABRY DISEASE IN KIDNEY DISEASE
Subtitle	A CROSS-SECTIONAL STUDY USING A NEW CLINICAL APPROACH
Manuscript Type	Original Investigation
Theme Issue	N/A
Corresponding Author	Natalia Fernandes (Universidade Federal de Juiz de Fora)
Coauthors	Luciana Sodre , Rosalia Huaira , Marcus Bastos , Fernando Colugnati , Marcelo Coutinho , Natalia Fernandes (corr_auth)
Abstract	<p>Importance: Fabry disease is a hereditary disease linked to the X chromosome. The absence or deficiency of α-galactosidase A results in the accumulation of globotriaosylceramide in the organs and tissues, leading to considerable morbimortality. Most studies only screen men on hemodialysis.</p> <p>Aims: This study aimed to evaluate the prevalence of Fabry disease in men and women with renal disease; and observe the presence and importance of the main signs and symptoms in patients with kidney disease.</p>

Design: Cross-sectional analysis of secondary data from a multicenter project.

Site: Clinical and Epidemiological Analysis of Fabry Disease in 854 Dialysis Centers - Project Kidney Fabry Brazil.

Participants: A total of 36,442 patients underwent the questionnaire and algorithm; of them, 28,284 were discarded for not presenting signs and symptoms of Fabry disease, while the other 8087 submitted to blood collection and analysis.

Intervention: A questionnaire was applied, and all participants signed a Free and Informed Consent Form. The questionnaire data were analyzed using a computerized algorithm. This program/algorithm analyzes and separates patients into: discarded, patients unlikely to have Fabry disease; suspect, patients who submitted to blood collection and analysis; and doubtful, patients about which the program presented doubts that required the software designer's intervention to decide whether to forward them for blood collection. The blood of suspect patients was collected on filter paper for enzyme measurement and genetic testing. A descriptive data analysis was performed and the likelihood ratio was determined.

Results: Seventy-one patients with Fabry disease were found. The prevalence was 0.19%

	<p>before the application of the questionnaire and algorithm and 0.87% after. Although more men were screened (59.3%), the prevalence was higher in women (65.1%). The most prevalent signs and symptoms were: heart disease (60.6%), decreased or lack of sweating (42.3%), heat, and cold intolerance (28.2%), and pain crises spreading throughout the body (26.8%).</p> <p>Conclusion and Relevance: Use of the algorithm increased the questionnaire's sensitivity, enabling the diagnosis of a greater number of cases and restricting laboratory analyses to higher risk cases. The prevalence was higher in women, and the most prevalent symptom was heart diseases.</p>
JAMA Network Referral	Yes, JAMA Internal Medicine
Reviewing Editor	N/A
Subject Areas	<p>Primary Subject Area: Epidemiology/Clinical epidemiology</p> <p>Secondary Subject Areas: Nephrology/Hemodialysis, Genetics/Clinical genetics</p>
Conflicts of Interest	No
Funding Organization(s) and Funding Support	No Funders

Stage	Start Date
In Quality Control	02-22-2017 16:11
Submission Pending	02-22-2017 14:14