



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Departamento de Química e Farmácia

Terapêutica da doença de Fabry

Jéssica Cristina Ribeiro da Silva

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação da Professora Doutora Mónica Sofia
Leal Condinho e da Dra. Delminda Maria da Costa Simões

2018



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Departamento de Química e Farmácia

Terapêutica da doença de Fabry

Jéssica Cristina Ribeiro da Silva

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas

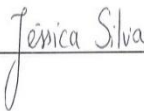
Trabalho efetuado sob a orientação da Professora Doutora Mónica Sofia
Leal Condinho e da Dra. Delminda Maria da Costa Simões

2018

DECLARAÇÃO DE AUTORIA DE TRABALHO

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Universidade do Algarve, 26 de setembro de 2018



Copyright © Jéssica Cristina Ribeiro da Silva

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho, através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

*“Nenhum trabalho de qualidade pode ser feito sem concentração e auto-sacrifício,
esforço e dúvida.”*

Max Beerbohm (1872-1956) ¹

AGRADECIMENTOS

Começo por agradecer à Doutora Mónica Condinho, Professora auxiliar de farmacologia e farmacoterapia na Universidade do Algarve e à Dra. Delminda Simões, médica patologista clínica do Centro Hospitalar Universitário do Algarve, E.P.E. - Unidade de Faro, pela sabedoria, conselhos, dedicação e incansável disponibilidade que ambas tiveram para comigo, ao longo deste trabalho, na qualidade de orientadora e coorientadora, respetivamente.

A minha gratidão é devida, também, ao Centro Hospitalar Universitário do Algarve, E.P.E. - Unidade de Faro, assim como aos doentes que contribuíram para a realização deste trabalho de investigação num contexto clínico.

Uma palavra de apreço à Dra. Ana Cabrita, médica nefrologista, e ao Dr. Nuno Marques, médico cardiologista, ambos deste centro hospitalar, pela colaboração e enorme interesse demonstrados desde de início acerca deste projeto e pelo valioso contributo.

Uma menção especial de agradecimento a todos os professores pelos conhecimentos e valores humanistas transmitidos, durante o meu percurso escolar, que contribuíram para o meu enriquecimento humano.

Um agradecimento aos meus colegas de turma, pela aprendizagem e pela interajuda durante estes cinco anos do curso de Ciências Farmacêuticas e, ainda, pela partilha dos momentos divertidos.

Fico agradecida, também, a todos os funcionários da empresa McDonald's de Olhão que colaboraram na minha formação profissional e desenvolvimento pessoal.

À minha família, sobretudo ao meu pai, irmãos, sobrinhas e avô, agradeço o amor, carinho e preocupação que sempre tiveram para comigo.

O maior e mais importante de todos os reconhecimentos devo-o à minha mãe, pelo cuidado e amor incondicional desde de sempre.

Por fim, resta-me agradecer a Deus, pela saúde e força que me deu para conciliar o estudo e o trabalho, e pela inspiração, fazendo-me acreditar num futuro risonho.

RESUMO

A doença de Fabry é uma doença rara hereditária, lisossomal de sobrecarga ligada ao cromossoma X que é causada por mutações no gene *GLA* que codifica a enzima alfa-galactosidase A. A atividade desta enzima encontra-se condicionada, levando à acumulação de globotriaosilceramida e de outros glicosfingolípidos, nos lisossomas, predominantemente nas células endoteliais, neuronais, cardíacas e renais. Inicialmente, a doença manifesta-se por angioqueratomas, córnea *verticillata*, hipoidrose, dor neuropática, e numa fase adulta surge a doença renal crónica, a hipertrofia ventricular esquerda e o acidente vascular cerebral. A heterogeneidade clínica exige o envolvimento de uma equipa multidisciplinar. A fim de proporcionar uma melhor qualidade e maior esperança de vida existem três terapêuticas específicas disponíveis (agalsidase alfa, agalsidase beta e migalastate).

Os objetivos deste estudo consistem em abordar a atual terapêutica da doença de Fabry, bem como descrever e discutir casos clínicos de doentes portadores desta condição no Centro Hospitalar Universitário do Algarve-Faro, submetidos a terapêuticas distintas. A revisão bibliográfica foi realizada a partir de PubMed, livros de referência, e Autoridades competentes através de palavras-chave pré-definidas.

A terapêutica de substituição enzimática inclui a agalsidase alfa e agalsidase beta com uma administração endovenosa e quinzenal. Recentemente, foi introduzido, em Portugal, outra terapêutica específica que corresponde a um fármaco oral do tipo *chaperone* molecular designado de migalastate. No Hospital, são acompanhados quatro doentes com diagnóstico de doença de Fabry e três em fase de diagnóstico contudo, para o estudo que ora se apresenta, apenas dois foram incluídos (um doente com agalsidase alfa e outro com agalsidase beta).

Concluiu-se que os dados científicos disponíveis sobre a comparação dos três fármacos são, atualmente, escassos. Quanto aos doentes em estudo, observou-se uma melhoria da sintomatologia e um abrandamento da progressão da doença. Espera-se, futuramente, um aumento do nível de evidência destes fármacos, decorrente da sua utilização.

Palavras-Chaves: *doença de Fabry; globotriaosilceramida; alfa-galactosidase A; angioqueratoma; terapêutica de substituição enzimática*

ABSTRACT

Fabry disease is a rare inherited X-linked, lysosomal storage disorder caused by mutations in the *GLA* gene encoding the alpha-galactosidase A enzyme. The activity of this enzyme is conditioned, leading to accumulation of globotriaosylceramide and other glycosphingolipid, in lysosomes, predominantly in endothelial, neuronal, cardiac and renal cells. Initially, this disease is manifested by angiokeratomas, cornea *verticillata*, hypohidrosis, neuropathic pain, and later, in adult, by chronic kidney disease, left ventricular hypertrophy and stroke. The clinical heterogeneity of this pathology requires a multidisciplinary team. In order to provide better quality and longer life expectancy there are three specific therapies available (agalsidase alpha, agalsidase beta and migalastat).

The aims of this study are review the current therapy of Fabry disease and to describe clinical cases of patients with this condition at the University Hospital of Algarve, in Faro, undergoing different therapies. The literature review was achieved from PubMed, reference books, and competent Authorities, through defined keywords.

Enzyme replacement therapy of Fabry disease includes agalsidase alpha and agalsidase beta with intravenous and biweekly administration. Recently, another specific therapy has been introduced in Portugal that corresponds to an oral chaperone molecular drug called migalastate. From the seven patients diagnosed (or suspected) with Fabry disease followed in the University Hospital of Algarve, only two patients were included in the study (one patient medicated with agalsidase alpha and other with agalsidase beta).

In conclusion, when the three different drugs were analyzed, it was verified that the scientific data available for this subject scare. Additionally, clinical improvement and a slowing progression of the disease was observed in the target patients. In the future, an increase at the level of drugs evidence is expected with its use.

Keywords: *Fabry disease; globotriaosylceramide; alpha-galactosidase A; angiokeratoma; enzyme replacement therapy*

ÍNDICE REMISSIVO

AGRADECIMENTOS	iv
RESUMO	v
ABSTRACT	vi
ÍNDICE DE FIGURAS	ix
ÍNDICE DE QUADROS	x
ÍNDICE DE TABELAS	xi
LISTA DE ABREVIATURAS	xii
I- INTRODUÇÃO	1
1.1. Doença de Fabry	1
1.1.1. Definição	1
1.1.2. História	1
1.1.3. Epidemiologia	3
1.1.4. Genética	4
1.1.4.1. Correlação genótipo-fenótipo	6
1.1.4.2. Hereditariedade	6
1.1.5. Fisiopatologia	8
1.1.6. Apresentação clínica	11
1.1.6.1. Formas clínicas	11
1.1.6.2. Manifestações clínicas	13
1.1.7. Diagnóstico e acompanhamento médico	18
1.1.7.1. Exames complementares	19
1.1.7.2. Especialidades médicas implicadas	21
II- OBJETIVOS	23
III- METODOLOGIA	23
IV- RESULTADOS	25

4.1. Terapêutica da doença de Fabry.....	25
4.1.1. Tratamento não-específico	28
4.1.2. Tratamento específico	30
4.1.2.1. Agalsidase alfa	31
4.1.2.2. Agalsidase beta	37
4.1.2.3. Migalastate	43
4.1.2.4. Comparação das terapêuticas	47
4.2. Papel do Farmacêutico na doença de Fabry.....	51
4.3. Casos Clínicos.....	51
4.3.1. Caso clínico 1.....	51
4.3.2. Caso clínico 2.....	54
V- DISCUSSÃO.....	58
5.1. Terapêutica da doença de Fabry.....	58
5.2. Casos Clínicos	59
5.3. Papel do Farmacêutico na doença de Fabry.....	59
VI- CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS.....	60
VII- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64
VIII- ANEXOS.....	70

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura I-1: Mutações no gene <i>GLA</i>	5
Figura I-2: Pai portador da doença de Fabry - modo de transmissão.....	7
Figura I-3: Mãe portadora da doença de Fabry - modo de transmissão	7
Figura I-4: Estrutura molecular da enzima alfa-galactosidase A.....	8
Figura I-5: Mecanismo catalítico da enzima alfa-galactosidase A (α -Gal A).....	9
Figura I-6: Metabolismo normal de globotriaosilceramida no lisossoma.	10
Figura I-7: Angioqueratoma na zona abdominal.....	14
Figura I-8: Manifestações oculares.	16
Figura I-9: Biópsia renal através de microscopia ótica.....	18
Figura IV-1: Evolução das reações adversas associadas à perfusão e dos níveis de anticorpos IgG ao longo do tempo de tratamento com agalsidase beta.....	40
Figura IV-2: Depuração de globotriaosilceramida (Gb3) a partir do endotélio capilar, renal, cardíaco e da pele	42

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro IV-1: Tratamento da doença de Fabry.....	25
Quadro IV-2: Diretrizes atuais propostas para iniciar a terapêutica de substituição enzimática em doentes com a doença de Fabry.....	26
Quadro IV-3: Critérios para suspender ou não iniciar a terapêutica de substituição enzimática.....	27
Quadro IV-4: Terapêutica adjuvante para complicações na doença de Fabry.....	28
Quadro IV-5: Comparação dos resultados de segurança e eficácia das terapêuticas de substituição enzimática.....	48
Quadro IV-6: Exames complementares de diagnóstico solicitados e os respetivos resultados.....	52
Quadro IV-7: Ecografias realizadas pelo doente e respetivos resultados.....	55
Quadro IV-8: Exames complementares de diagnóstico e os respetivos resultados.....	55

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela IV-1: Propriedades farmacocinéticas da agalsidase alfa em doentes portadores da doença de Fabry.	32
Tabela IV-2: Alterações médias no índice de massa ventricular esquerda em doentes com a doença de Fabry, durante 5 anos de tratamento com agalsidase alfa.	37
Tabela IV-3: Análises e exames realizados pelo doente, com os respetivos resultados pré e pós-tratamento com agalsidase alfa.....	53
Tabela IV-4: Análises e exames realizados pelo doente, com os respetivos resultados pré e pós-tratamento com agalsidase beta.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AIT	Acidentes Isquémicos Transitórios
ARA	Antagonista do Recetor de Angiotensina II
AUC	<i>Area Under Curve</i> (área sob a curva)
AVC	Acidente Vascular Cerebral
α-Gal A	alfa-galactosidase A
CHUA, E.P.E. - Faro	Centro Hospitalar Universitário do Algarve, Entidade Pública Empresarial – Unidade de Faro
CL	<i>Clearance</i> (depuração sérica)
CPDR	Cartão da Pessoa com Doença Rara
DBS	<i>Dried Blood Spot</i>
DF	Doença de Fabry
DLS	Doenças Lisossomais de Sobrecarga
DRC	Doença Renal Crónica
ECG	Electrocardiograma
ECO	Ecocardiograma
EMA	Agência Europeia do Medicamento
FOS	<i>Fabry Outcome Survey</i>
Gb3	Globotriaosilceramida
HVE	Hipertrofia Ventricular Esquerda
IECA	Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina I
Ig	Imunoglobulina
INFARMED, I.P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P
MVE	Massa Ventricular Esquerda
MO	Medicamento Órfão
RM	Ressonância Magnética
RNA	Ácido Ribonucleico
SRA	Sistema Renina-Angiotensina
$t_{1/2}$	Tempo de Semivida
TA	Tensão Arterial
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TSE	Terapêutica de Substituição Enzimática
UE	União Europeia

I- INTRODUÇÃO

1.1. Doença de Fabry

1.1.1. Definição

A doença de Fabry (DF) (OMIM:301500, do inglês *Online Mendelian Inheritance in Man*) é igualmente conhecida por Anderson-Fabry, em homenagem aos médicos dermatologistas *Johannes Fabry* e *William Anderson* que a descreveram pela primeira vez²⁻⁴. Trata-se de uma patologia incluída no grupo das doenças lisossomais de sobrecarga (DLS)⁵. Estas doenças são consideradas tesarismoses (palavra de origem grega *thesaurus* “tesouro” + *ismo* “anomalia” + *ose* “afeção”), isto é, distúrbios metabólicos em que uma substância (lípidos, proteínas ou carboidratos) se acumula em grande quantidade em várias células^{6,7}. No caso da DF, os substratos acumulados são de natureza lipídica (glicosfingolípido), sendo esta doença uma lipidose, mais especificamente uma esfingolipidose^{8,9}.

Atualmente, existem mais de cinquenta DLS, que são doenças hereditárias do metabolismo, caracterizadas pela acumulação intralisossômica do(s) substrato(s) não degradado(s) e de produtos do catabolismo^{10,11}. As principais DLS de acordo com o substrato depositado encontram-se referidas em anexo (Anexo 8.1)^{10,11}.

1.1.2. História

A DF foi descoberta no século XIX, em 1898, pelos médicos acima referidos que relataram casos de doentes com lesões cutâneas generalizadas, designadas por *angiokeratoma corporis diffusum*^{3,5,12,13}. Curiosamente, houve apenas uma pequena diferença de meses na descrição dos dois primeiros relatos clínicos, pois Fabry examinou o seu primeiro doente em abril de 1898 (Alemanha) e Anderson em dezembro desse mesmo ano (Inglaterra)^{2,11,13}.

O primeiro doente descrito por Johannes Fabry foi um rapaz de 14 anos de idade, que possuía erupções cutâneas na parte interna do joelho esquerdo que se estendiam para as extremidades superiores e tronco². Este caso clínico foi descrito como púrpura nodular hemorrágica⁵. No seguimento clínico deste jovem, Fabry reportou a presença

de albuminúria e verificou que o jovem apresentava diminuição da capacidade de exercício físico e perda de peso^{2,5}.

Por outro lado, o primeiro doente relatado por William Anderson foi um pintor de 39 anos de idade². Este apresentava proteinúria, linfedema, dedos deformados, e inúmeras varizes nas pernas, sendo essas angiectasias multicapilares generalizadas descritas como pequenos tumores^{2,5}. A presença de proteínas na urina (proteinúria) sugeriu a *Anderson* que a doença era sistémica assim como a possível existência de vasos sanguíneos anormais no rim e na pele⁵.

Posteriormente, em 1947, *Pompen e colaboradores* descreveram pela primeira vez a etiopatogenia da DF^{2,5,13}. Uma vez que todos os órgãos afetados continham vários vacúolos intracelulares com um aspeto espumoso, definiu-se a DF como sendo uma doença de depósito generalizada^{5,12,13}.

Em 1951, com base em 17 doentes, *Hornbostel* reportou as manifestações clínicas da DF, destacando-se as seguintes: 100% dos doentes tinham alterações cutâneas, 71% alterações urinárias, 41% compromisso cardíaco e 29% opacidades da córnea². Esta patologia, em 1958, foi considerada sistémica, com alteração em toda a musculatura lisa do coração e dos nervos autónomos devido à acumulação de lípidos nos rins e no sistema reticuloendotelial².

Subsequentemente, em 1963, o material acumulado nos vacúolos foi identificado e caracterizado como um glicosfingolípido neutro, incluindo o globotriaosilceramida (Gb3)^{5,12,13}.

Dempsey, em 1965, avaliou uma família com quatro elementos afetados com a DF e outros quatro com elevada probabilidade de ter essa condição, e daí concluiu que a doença estava ligada ao sexo devido a um gene deficiente². A localização deste gene no braço longo do cromossoma X foi, posteriormente, caracterizada por *Opitz*^{2,5}.

Em 1967, *Roscoe Brady e colaboradores* estabeleceram que a acumulação lipídica anteriormente citada resultava da deficiência da enzima ceramida triexosidase (igualmente designada por alfa-galactosidase A)^{3,13,14}. Esta descoberta possibilitou não só diagnosticar a DF pelo doseamento dos níveis plasmáticos desta enzima como também o desenvolvimento da terapêutica de substituição enzimática^{3,5,12}.

Finalmente, em 1986, o gene responsável pela DF, ou seja, que codifica a enzima alfa-galactosidase A (α -Gal A), foi identificado e sequenciado, proporcionando uma

maior compreensão do estudo molecular desta patologia e da otimização da terapia farmacológica^{3,5,12,13}.

1.1.3. Epidemiologia

A DF é pan-étnica, todavia é mais frequente na raça branca e nos europeus^{3,5,8,15,16}. Por se tratar de uma condição rara, estabelecer a frequência da DF com exatidão é um processo difícil^{16,17}. Nas DLS, a DF ocupa o segundo lugar mais comum, a seguir à doença de Gaucher^{3,8}.

De acordo com a Orphanet, na Europa, estima-se que a incidência anual da DF seja de 1 em 80 000 nados vivos e, segundo outros autores, é entre 1:40 000 a 1:120 000. No entanto, este número indicativo poderá estar subestimado devido à dificuldade do diagnóstico^{5,8,15,18,19}.

Relativamente à prevalência da DF, em cada 10 000 indivíduos existem 1 a 5 casos¹⁸. De salientar, que este valor se encontra em conformidade com a definição europeia de doença rara (também designada por doença órfã)²⁰. Ou seja, segundo a Decisão 1295/1999/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 29-04-1999, uma doença rara é aquela que possui uma prevalência inferior a 5 em 10 000 pessoas, considerando o total da população da União Europeia (UE), atendendo que uma doença pode ser rara num país e noutra comum²⁰.

A DF não é exclusiva de um género, podendo afetar ambos, com uma incidência entre 1:40 000 a 1:60 000 no homem, sendo este número, provavelmente, subestimado devido à existência de formas moderadas, assintomáticas e tardias da doença^{3,5}. Embora a DF seja predominante nos homens, as mulheres heterozigotas podem apresentar uma forma moderada a severa da doença tal como nos homens, apesar de habitualmente o quadro clínico ser mais tardio e dissimulado nas mulheres^{3,5,19}.

A esperança média de vida de um doente portador desta doença rara e hereditária é diminuída até 20 anos, comparativamente à restante população (10-15 anos nas mulheres e 20 anos nos homens) e independentemente da sintomatologia^{3,5,19}. As principais causas que conduzem à mortalidade da DF são os eventos cardíaco e cerebrovasculares e a doença renal terminal^{5,19}. A mortalidade está correlacionada

com a dificuldade do diagnóstico que conduz à progressão da doença e, consequentemente, à diminuição da esperança média de vida⁵.

Em Portugal, até ao final do ano 2014, foram diagnosticados cerca de 133 doentes portadores da DF, na Unidade de Bioquímica Genética do Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães¹⁹. Na região de Guimarães, a DF apresenta a prevalência mais elevada, devido à existência de um efeito fundador da doença há cerca de 400 anos²¹.

1.1.4. Genética

A DF além de ser uma doença rara é também uma doença crónica, progressiva e, maioritariamente, de carácter hereditário^{8,17}.

O gene *GLA* codifica a enzima α -Gal A, que se encontra ausente ou diminuída na DF, possui 12 436 pares de base, e é composto por sete exões cujo tamanho varia entre 92 e 291 pares de base^{5,8,12,13,16,22}. Este gene localiza-se no braço longo do cromossoma X, mais precisamente na região Xq22, sendo importante referir que se trata de um dos cromossomas responsáveis pela determinação do sexo de um indivíduo^{3,8,12,13,22,23}. Assim, a posição do gene *GLA* confere à DF a designação de hereditariedade ligada ao cromossoma X, ou seja, a passagem à descendência de uma forma diferenciada consoante o sexo^{12,17}. De salientar que o gene *GLA* é o único gene conhecido associado à DF²².

Através da técnica de polimorfismo de tamanho dos fragmentos de restrição do ácido desoxirribonucleico (ADN) genómico (do inglês *Restriction Fragment Length Polymorphism* - RFLP) evidenciaram-se vários tipos de mutações na região Xq22 que originam o défice da enzima α -Gal A^{2,22}.

De acordo com a literatura científica, identificaram-se 599 mutações no gene *GLA* humano, das quais 585 são patogénicas e 14 são variantes não patogénicas, que derivam de polimorfismos presentes no ADN genómico^{17,24}. Relativamente às primeiras, 150 dos polimorfismos consistem em rearranjos de comprimento curto (do inglês "*short length*") que incluem deleções e duplicações²⁴. Os restantes 435 correspondem a mutações pontuais, isto é, mutações *missense* ou *nonsense* e

alterações no processamento do ácido ribonucleico (RNA), nomeadamente no *splicing*²⁴. As mutações foram encontradas em todos os sete exões (Figura I-1)¹⁶.

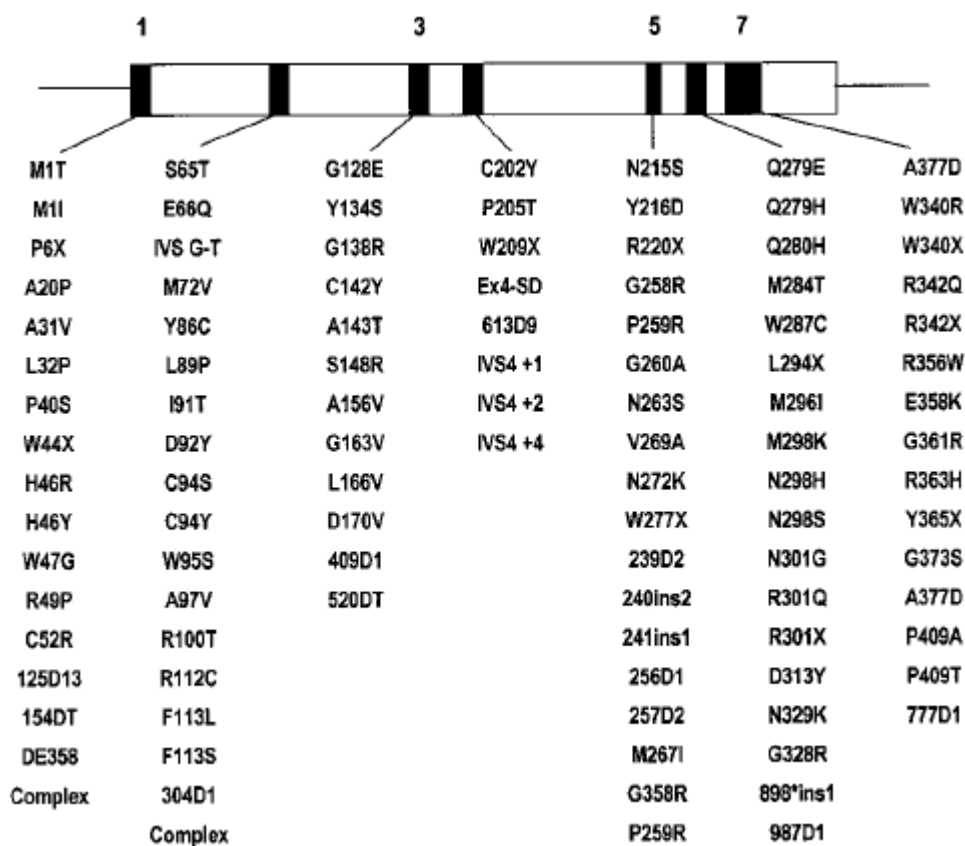


Figura I-1: Mutações no gene *GLA* (Adaptado de¹⁶).

Em geral, os doentes com pouca ou nenhuma atividade da enzima α -Gal A apresentam mutações *nonsense* e *frameshift*²⁵. Em contraste, os doentes com diminuição ligeira desta enzima apresentam mutações *missense* e de *splicing*, sendo mais comuns e “não-privadas”, ou seja, o número de doentes que carregam a mesma mutação não é restrito^{5,24,25}. Porém, não existe evidência que alguma mutação específica ocorra com maior frequência nem que uma dada região do cromossoma X tenha maior incidência de mutações¹². Além disso, verifica-se que a maioria das famílias possui mutações únicas ou “privadas”, que podem explicar as variações na apresentação clínica da DF^{5,8,13,15}.

Deste modo, perante uma suspeita de DF é imprescindível conhecer os antecedentes familiares, dado esta doença ser de carácter hereditário³. De salientar

que uma história familiar pouco perceptível não descarta o diagnóstico de DF, uma vez que existem casos de mutações *de novo*^{3,8,13}.

1.1.4.1. Correlação genótipo-fenótipo

O fenótipo de um doente portador da DF pode ser muito variável, em ambos os sexos, dado que diferentes mutações podem originar o mesmo fenótipo e, inclusivamente, dentro da mesma família a mesma mutação pode revelar-se de forma distinta^{3,24}. Assim, a correlação genótipo-fenótipo na DF é difícil, impedindo a estratificação do risco clínico associado, devido a diversos fatores^{3,8,19,24,26}. Primeiramente, a maioria das variantes do gene *GLA* são mutações “privadas”²⁴. Em segundo lugar, existe uma elevada variabilidade clínica em doentes com a mesma mutação, quer se trate da mesma família ou não²⁴. Em terceiro lugar, a maioria das manifestações clínicas da DF são, frequentemente, observadas na população geral, o que dificulta estabelecer, com precisão, as manifestações fenotípicas da DF associadas às mutações no gene *GLA*²⁴. Por último, numa fase avançada da doença, parte do fenótipo pode não estar diretamente relacionado com as mutações no gene *GLA*²⁴.

A heterogeneidade fenotípica observada na mesma família depende da associação entre os níveis residuais da enzima com fatores genéticos, epigenéticos e ambientais, o que determina o risco individual de desenvolver complicações na DF^{3,15,19,27}.

Originalmente, a DF foi designada como sendo recessiva ligada ao cromossoma X. Contudo, a denominação recessiva encontra-se desatualizada, visto que as mulheres podem manifestar os mesmos sinais e sintomas que os homens, não sendo apenas portadoras da doença^{3,8,17,19}. Com efeito, uma minoria significativa de mulheres heterozigóticas torna-se sintomática (forma moderada ou grave) numa fase mais tardia e insidiosa^{3,5,8,19}. Este facto é, provavelmente, por causa da inativação aleatória de um dos cromossomas X ou “lionização” (hipótese de Lyon) e, deste modo, a gravidade clínica e o envolvimento orgânico depende de quais os órgãos ou tecidos que apresentam o gene mutado ativado numa porção significativa das células^{3,5,8,19,28}.

1.1.4.2. Hereditariedade

A DF transmite-se pelo cromossoma X e varia consoante o progenitor afetado por esta afeição^{17,22,29,30}. Neste contexto, as mulheres portadoras da DF possuem um

cromossoma X defeituoso e outro funcional, apresentando 50% de probabilidades de transmitir o gene mutado em cada concepção, uma vez que os descendentes herdam um cromossoma X da mãe^{17,22,29,30}. Os rapazes que herdam o gene mutante da mãe são portadores e têm a doença (trata-se de uma herança dominante), ao invés das raparigas que são portadoras da DF, podendo ou não desenvolver manifestações da patologia^{17,22,29,30}. Em contraste, os homens doentes, portadores do alelo mutado no seu único cromossoma X (genótipo XY), nunca passam a mutação aos filhos do sexo masculino, mas sempre às filhas que serão por isso sempre portadoras^{17,22,29,30}. As figuras I-2 e I-3 esquematizam o modo de transmissão da DF nas duas situações descritas.

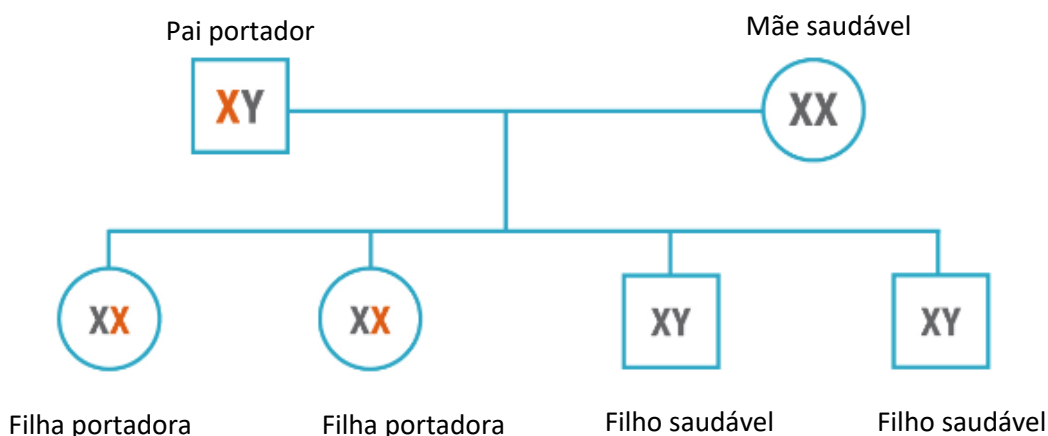


Figura I-2: Pai portador da doença de Fabry - modo de transmissão (Adaptado de²⁹). Um pai portador da DF transmitirá o gene mutante somente às suas filhas^{17,22,29,30}.

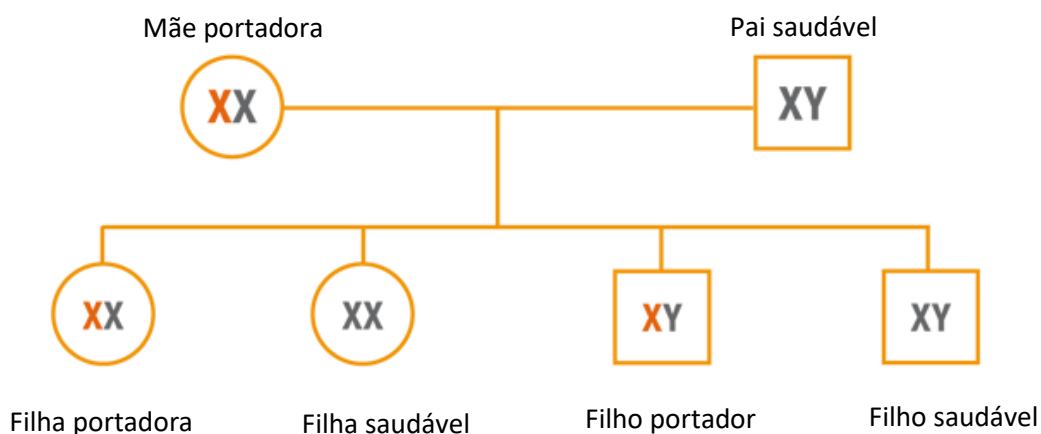


Figura I-3: Mãe portadora da doença de Fabry - modo de transmissão (Adaptado de²⁹). Há uma possibilidade de 50% de uma mãe afetada com a DF passar o gene defeituoso a qualquer um dos seus filhos^{17,22,29,30}.

1.1.5. Fisiopatologia

As DLS podem resultar de erros genéticos numa das três seguintes proteínas-alvo: proteínas ativadoras, proteínas membranares do próprio lisossoma ou nas hidrólases deste organelo celular¹¹. Em relação à DF, a proteína-alvo afetada é a hidrólase lisossomal, α -Gal A³¹.

A α -Gal A (E.C. 3.2.1.22) é uma glicoproteína homodimérica, isto é, constituída por dois monómeros idênticos, sendo cada um composto por oito domínios alfa/beta com o sítio ativo e um domínio beta antiparalelo^{5,16,17,24,32}. De acordo com o Banco de dados de proteínas na Europa, a enzima é formada por 398 aminoácidos, possuindo um peso molecular total de 45,39 KDa³³. A estrutura molecular da enzima α -Gal A encontra-se referida na figura I-4³³.

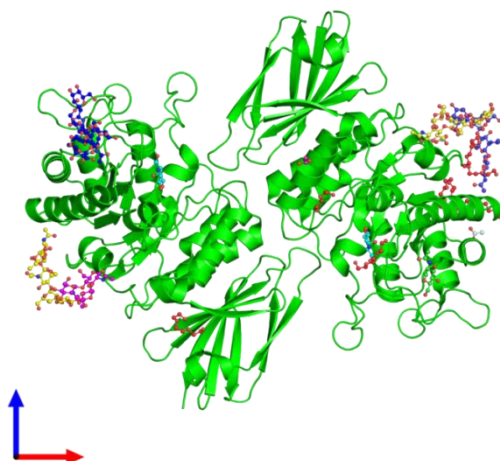


Figura I-4: Estrutura molecular da enzima alfa-galactosidase A (Adaptado de ³³).

O lisossoma é um organelo intracelular ubiqüitário, presente numa vasta variedade de células eucariotas¹⁷. No lisossoma ocorre, por via do catabolismo enzimático, a degradação de macromoléculas, incluindo glicoproteínas e glicolípídios, em componentes menores que são aproveitados pelas células para vários fins, sendo a α -Gal A uma das enzimas envolvidas^{5,32}. A função desta enzima é catalisar a remoção de resíduos de α -D-galactose terminais e não redutores de polissacáridos, glicolípídios e glicoproteínas^{32,33}.

A enzima α -Gal A apresenta uma forma tridimensional, sendo o seu sítio ativo composto pelos resíduos provenientes das cadeiras laterais de quinze aminoácidos: W47, D92, D93, Y134, C142, K168, D170, C172, E203, L206, Y207, R227, D231, D266, e

M267^{17,24,32}. A α -Gal A utiliza um mecanismo de reação de duplo deslocamento, onde dois ataques nucleofílicos consecutivos ocorrem no mesmo carbono quiral do substrato^{17,24,32}. A reação catalisada pela α -Gal A encontra-se esquematizada na figura I-5^{24,32}.

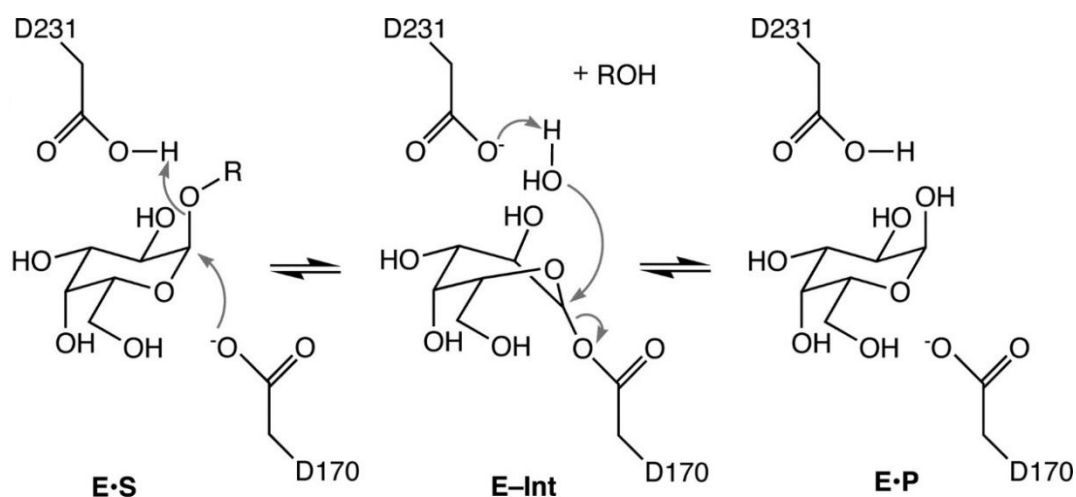


Figura I-5: Mecanismo catalítico da enzima alfa-galactosidase A (α -Gal A) (Adaptado de ³²). Primeiramente, na fase Enzima-Substrato (E-S), o aminoácido ácido aspártico (D) 170 atua como nucleófilo (pela carga negativa do oxigênio) no carbono quiral, quebrando a ligação glicosídica e formando um composto intermediário covalente. Posteriormente, na fase Enzima-Intermediário (E-Int) uma molécula de água atua como nucleófilo nesse carbono, quebrando-se a ligação covalente entre a enzima e o intermediário. Por último, na fase Enzima-Produto (E-P) origina-se α -galactose, que corresponde ao produto da reação. Quando o produto interage com o sítio ativo, a enzima está pronta para outro ciclo catalítico. Na enzima α -Gal A humana, D170 é o nucleófilo, enquanto D231 atua tanto como ácido como base^{17,24,32}.

De referir que a principal extração do resíduo de galactose é a partir de glicosfingolípidos, que são uma subclasse de glicolípidos encontrados nas membranas celulares de organismos, desde de bactérias até aos seres humanos, representando os principais glicolípidos dos animais³⁴. Os glicosfingolípidos encontram-se largamente distribuídos no corpo, sendo também constituintes de algumas membranas intracelulares tais como as do lisossoma e do complexo de Golgi⁵.

A degradação de Gb3 no lisossoma é realizada pela enzima α -Gal A e, posteriormente, pela β -Gal A como exemplificado na figura I-6³.

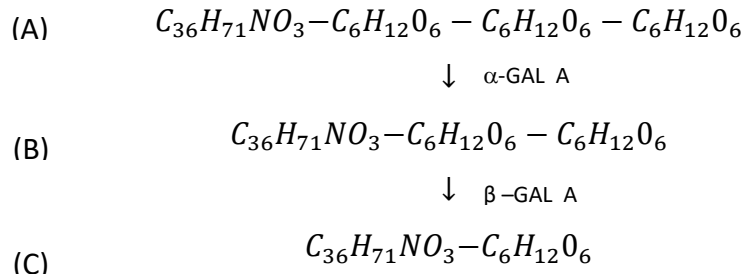


Figura I-6: Metabolismo normal de globotriaosilceramida no lisossoma (Adaptado de ^{3,35}). (A), (B) e (C) correspondem, respetivamente, à globotriaosilceramida (Gb3), lactosilceramida (Gb2) e glucosilceramida (Gb1)^{3,35}.

A deficiência da hidrolase lisossomal, α -Gal A, resulta na acumulação progressiva intralisossômica e plasmática de glicosfingolípidos neutros não degradados pela enzima, desde o período fetal^{5,36,37}. O depósito lipídico ocorre, predominantemente, sob a forma de Gb3 e de outros glicosfingolípidos (galabiosilceramida), numa variedade de células como as endoteliais capilares, renais (podócitos, células tubulares, endotélio glomerular, células mesangiais e intersticiais), cardíacas (cardiomiócitos e fibroblastos) e nas células nervosas, exceto nos glóbulos vermelhos e hepatócitos^{3,5,17,19,22}. Deste modo, a DF é considerada uma doença de depósito lisossômico, devido a um erro inato do metabolismo^{3,17,22}.

Embora, a etiologia e a apresentação clínica da DF sejam conhecidas desde há vários anos, o mecanismo patogénico responsável pela acumulação intracelular de Gb3 e a potencial disfunção celular e tecidual resultante apenas, recentemente, foi estudado e ainda não se encontra suficientemente esclarecido, sendo multifatorial^{31,36,37}.

A acumulação de Gb3 conduz a modificações celulares e ao dano histológico, podendo promover a proliferação das células vasculares do músculo liso³⁶. Enquanto o Gb3 se deposita, uma parte deste sofre desacetilação originando um metabolito solúvel denominado globotriaosilfosfingosina (Liso-Gb3), por um mecanismo ainda desconhecido^{5,38}. O liso-Gb3 possui vários análogos sendo todos possíveis biomarcadores da DF^{5,38}. No entanto, o liso-Gb3 é um inibidor da enzima α -Gal A, promovendo assim o depósito de Gb3, pelo que é um fator adicional na patogénese da DF³⁷. Outros fatores que se considera estarem envolvidos na fisiopatologia da DF são a

ruptura dos lisossomas, que libertam o seu conteúdo na matriz extracelular, e o dano desencadeando por um estado inflamatório e a subsequente fibrose^{36,38}. Foi demonstrado que a acumulação de Gb3 contribuiu para a produção excessiva de espécies reativas de oxigénio nas células endoteliais vasculares cultivadas, levando a um aumento do *stress* oxidativo^{5,36,37}. Outros dados indicam que o Gb3 pode causar a libertação de citocinas pró-inflamatórias, a partir de células dendríticas e monócitos³⁷. O Gb3, também, regula, positivamente, a expressão de moléculas de adesão no endotélio vascular o que pode culminar numa vasculopatia por hipertrofia das células da musculatura lisa^{5,36,37}. Os dois últimos fatores descritos podem advir da regulação positiva do sistema renina-angiotensina-aldosterona local, uma vez que o aumento de angiotensina culmina no aumento das moléculas de adesão e na produção de citocinas e quimiocinas, resultando na inflamação e na hipertrofia do músculo liso^{5,36}.

De um modo global, supõe-se que a acumulação de Gb3 desencadeia uma cascata de eventos fisiopatológicos que levam a uma alteração celular estrutural, danos histológicos, comprometimento metabólico, isquemia tecidual, e, ao longo do tempo, à falência prematura de órgãos^{17,37,39}. Desta forma, a maioria das manifestações clínicas da DF são não-específicas e, clinicamente, indistinguíveis de outras afeções mais comuns na população geral³¹. A pele, os rins e os sistemas cardiovascular e nervoso são maioritariamente afetados por este conjunto de eventos na DF, devido à elevada sensibilidade do endotélio vascular dos mesmos a este tipo de danos³⁸.

1.1.6. Apresentação clínica

1.1.6.1. Formas clínicas

A DF apresenta uma grande variabilidade a nível fenotípico, não existindo, uma correlação óbvia entre o tipo de mutação e a apresentação clínica da doença^{3,12}. A idade média do aparecimento da sintomatologia da DF situa-se entre 3 a 10 anos para os rapazes e entre 6 a 15 anos para as raparigas³. Encontram-se descritas três formas clínicas da DF³.

▪ **Fenótipo clássico**

Este fenótipo ocorre em homens com uma atividade enzimática da α -Gal A ausente ou muito residual (< 1%), contribuindo para que as primeiras manifestações surjam na infância ou adolescência, apresentando-se um quadro clínico completo (acroparestesias, angioqueratomas, hipoidrose e/ou depósitos na córnea)^{3,8,12,13}. Além disso, a atividade nula ou escassa desta enzima resulta em manifestações sistêmicas graves, nas quais se incluem as do sistema nervoso central, renal, cardíaco e vascular¹². Os sintomas agravam-se ao longo do tempo surgindo comprometimento vascular renal e cerebral a partir da terceira década de vida, sendo as manifestações cardíacas mais tardias³. A frequência das mutações que resultam no fenótipo clássico é estimada entre 1:37 000 a 1:60 000³.

▪ **Fenótipo atípico**

Este fenótipo, igualmente denominado de “fenótipo de apresentação tardia”, surge também em homens, mas ao contrário da forma clássica, os níveis enzimáticos da α -Gal A (cerca de 1 a 30%) são suficientes para limitar a formação de depósitos glicosfingolipídicos, responsáveis pelas manifestações habituais^{3,12,13,40}. É mais frequente que o fenótipo clássico e está relacionado, habitualmente, com um início tardio (a partir dos 20-30 anos) e uma progressão lenta da doença^{3,12,24}. Alguns doentes permanecem assintomáticos até aos 50 anos de idade e, contrariamente aos doentes clássicos, são mais idosos no momento da falência orgânica, apresentando globalmente uma maior sobrevivência^{12,24}. Além disso, este fenótipo caracteriza-se por manifestações clínicas restritas a um único órgão, com variantes neurológicas, cardíacas e renais, e ausência de outras manifestações clássicas da DF, correspondendo a uma forma moderada da doença^{3,5,12,24}.

▪ **Fenótipo na mulher heterozigota**

Este fenótipo apresenta-se de forma muito variável, desde um estado assintomático até a um estado muito severo à semelhança dos homens^{8,12,17}. Atualmente, as mulheres são reconhecidas como tendo uma penetrância variável, manifestando graus muito diversos da patologia³. Uma elevada percentagem das mulheres apresenta envolvimento de órgãos vitais tais como os rins, coração e/ou

cérebro uma década mais tarde do que os homens¹⁷. Além disso, o quadro clínico manifesta-se mais tarde e de forma menos grave no sexo feminino do que no masculino⁵. Formas severas da DF com evolução para cardiomiopatia e insuficiência renal terminal ocorrem em menos de 1% das mulheres³.

1.1.6.2. Manifestações clínicas

Na DF as manifestações diferem em função da idade do doente³. De uma forma geral, as neuropatias periféricas e as manifestações dermatológicas e oftalmológicas surgem na infância, enquanto as dismorfias, o envolvimento neurológico, renal e cardíaco ocorrem numa idade avançada³.

A. Manifestações dermatológicas

O aspeto clínico mais visível da DF designa-se por angioqueratoma, assumindo um papel relevante no diagnóstico, historicamente a DF foi denominada por *angiokeratoma corporis diffusum universale*^{3,5,17,30}. É a manifestação cutânea mais frequente, encontrada em 66% e 36% dos doentes masculinos e femininos, respetivamente, que surge desde a infância com uma mediana de idades de 17 anos^{3,5,17}.

Histologicamente, as lesões cutâneas são pequenos angiomas superficiais correspondendo à dilatação dos vasos na derme causadas pela acumulação do Gb3 nas células do endotélio vascular da derme^{5,17}. Os angioqueratomas aumentam em número e tamanho com o avançar da idade, e podem ocorrer isoladamente ou em grupo^{3,13,17}.

Macroscopicamente, os angioqueratomas são manchas avermelhadas ou roxas, podem ser planas ou apresentarem um ligeiro relevo (superfície hiperqueratósica), não desaparecendo à vitropressão (Figura I-7)^{3,5,17}. Em casos mais graves, estas lesões podem sangrar⁵.



Figura I-7: Angioqueratoma na zona abdominal (Adaptado de ³). Os angioqueratomas são manchas pequenas, elevadas, de cor vermelho-escuras que se encontram tipicamente na área abaixo do umbigo até as coxas^{5,17}.

Do ponto de vista da localização, os angioqueratomas são, tipicamente, encontrados de forma simétrica entre o umbigo e as coxas (“zona do calção”), podendo também serem visualizadas nas mãos, cotovelos e joelhos^{3,5,13,17,41}.

B. Envolvimento neurológico

O envolvimento neurológico na DF pode ser central, periférico ou autónomo³.

A dor é um dos primeiros sintomas da DF, podendo aparecer nos rapazes na primeira década de vida e cerca de 10 anos mais tarde nas raparigas, estando presente em 80% dos casos^{3,15,17}. Existem dois tipos de dor: as crises episódicas álgicas (denominadas por “crises de Fabry”) caracterizadas por uma dor ardente e uma dor neuropática crónica caracterizada por uma sensação de queimadura e/ou parestesias^{5,15,17}. Ambas as dores têm origem nas extremidades e irradiam para os membros e outras partes do corpo^{5,17}. Na DF, as dores representam o atingimento mais debilitante e são responsáveis por uma menor qualidade de vida^{3,17}. A diferença brusca de temperatura, febre, exercício e situações de *stress* (físico ou psicológico) são fatores desencadeantes da dor neuropática, que tende a diminuir de gravidade anos mais tarde, podendo desaparecer na idade adulta em cerca de 10% dos casos^{3,5,15,17,19}.

A disfunção do sistema nervoso autónomo resulta em hipo/anidrose ou hiperidrose, dismotilidade gastrointestinal, hipotensão ortostática e intolerância ao

frio, calor e ao exercício físico^{3,15,19}. A diminuição da produção de suor é devida à acumulação de Gb3 nas glândulas sudoríparas, o que reduz a permeabilidade da pele e, conseqüentemente, interfere com a regulação da temperatura corporal, conduzindo a uma intolerância ao calor e ao exercício^{5,17}.

A dor abdominal é devido à deposição de Gb3 nos gânglios autónomos abdominais e diminuição do fluxo sanguíneo na artéria mesentérica, que conduz ao estreitamento dos vasos sanguíneos^{3,5,17}. Esta dor reflete-se nas seguintes manifestações clínicas: diarreia intermitente, náusea crónica, inchaço, vômitos, perda de peso, dor abdominal pós-prandial e saciedade precoce^{3,15,17,19}. Estes sintomas são responsáveis por uma grande alteração da qualidade de vida dos doentes com DF³.

O envolvimento cerebrovascular pode conduzir a uma grande diversidade de eventos com um grau de intensidade de leve a grave¹⁷. Os eventos cerebrovasculares da DF são, por exemplo, acidentes isquémicos transitórios (AIT), acidente vascular cerebral (AVC), isquémico ou hemorrágico, lesões da substância branca e comprometimento cognitivo^{15,19}. O padrão típico de lesão vascular é a lesão dos pequenos vasos com atingimento preferencial do território vertebro-basilar (75% dos AVC), devido à infiltração dos glicosfingolípidos nas paredes das pequenas artérias^{3,15,19}. De acordo com os dados do registo de Fabry (*Fabry Registry data*), a prevalência do AVC é de 6,9% nos homens adultos (com idade média de 39 anos) e 4,3%, nas mulheres (com idade média de 46 anos)^{15,17,19}. Estas frequências são muito superiores às da população geral, podendo o AVC ser o primeiro sinal da DF^{15,17,19}. Cerca de 25% dos doentes tiveram o seu primeiro AVC antes dos 30 anos, pelo que uma suspeita de DF deve ser imediatamente colocada num jovem com AVC sem fatores de risco conhecidos^{5,2}.

A nível psiquiátrico, a DF manifesta-se por depressão, alteração cognitiva, demência, alcoolismo, toxicod dependência, ideação suicida e diminuição da libido devido aos angioqueratomas na zona genital, que aumentam o *stress* psicológico do doente, e por falta de autoestima^{3,5}. A depressão é frequente e subdiagnosticada, podendo afetar gravemente a qualidade de vida dos doentes com DF¹⁷. Por isso, uma avaliação psiquiátrica e neuro-psicológica são recomendadas nestes doentes¹⁷.

C. Manifestações oftalmológicas

As lesões oculares que ocorrem na DF incluem mudanças na córnea (córnea *verticillata*) e uma maior tortuosidade dos vasos retinianos, sem afetar a acuidade visual^{5,15,17,19}. A córnea *verticillata* é detetável pelo exame de lâmpada de fenda (Figura I-8) e encontra-se presente na quase totalidade dos doentes (mais de 90%)^{5,19}. Ao invés, um número reduzido de doentes desenvolve cataratas, sendo cerca de 23,1% do sexo masculino e 18% do sexo feminino⁵.



Figura I-8: Manifestações oculares (Adaptado de ⁸). Dilatações e tortuosidades vasculares na conjuntiva inferior do olho de um doente portador da DF⁸.

D. Anormalidades auditivas e vestibulares

O comprometimento otológico e vestibular são défices frequentes na DF e caracterizam-se por uma perda da audição progressiva (normalmente acima dos 4000 Hz), surdez súbita (frequentemente assimétrica), zumbido e sintomas vestibulares (vertigem)^{15,17}. O zumbido e a perda auditiva afetam, predominantemente, os doentes da DF, sendo sintomas precoces já relatados em crianças e adolescentes^{5,17}.

E. Envolvimento cardíaco

As manifestações cardíacas são um dos sintomas mais frequentes na DF e são a principal causa de morbidade e mortalidade^{5,15}. A sintomatologia cardíaca encontra-se em 40-60% dos doentes com DF^{15,17,19}. Cerca de 49% dos homens e 35% das

mulheres tiveram um evento cardíaco com uma idade média de 36,2 e 44,4 anos, respetivamente¹⁵.

A DF pode causar uma hipertrofia cardíaca progressiva, arritmias, insuficiência valvular mitral e aórtica, doença coronária de predomínio microvascular, alterações de condução, dilatação da raiz da artéria aorta e hipertrofia do ventrículo esquerdo e direito^{3,5,15,17,19}. Estas alterações cardíacas podem ser clinicamente silenciosas ou causar angina, dispneia, palpitações ou até síncope na terceira ou quarta década de vida do homem e uma década depois na mulher^{3,15,19}.

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) ocorre em 50% dos homens e em 33% das mulheres, devido às alterações típicas que começam na zona lateral posterior do ventrículo esquerdo^{5,15,19}. Apesar da HVE ser progressiva, uma disfunção cardíaca significativa raramente ocorre e apenas como uma manifestação muito tardia da DF⁵.

O envolvimento cardíaco diminui a capacidade de exercício nos doentes com DF comparativamente com a restante população¹⁷.

F. Envolvimento respiratório

O envolvimento pulmonar, causado pelo depósito de Gb3 nas vias aéreas, pode manifestar-se por dispneia ao exercício, tosse crónica, apneia do sono, sibilância e pieira devido à doença pulmonar obstrutiva^{3,5,17}.

A progressão pulmonar é dependente da idade e do género nos doentes com DF¹⁷. Um estudo publicado evidenciou que a prevalência da obstrução das vias aéreas era de 26% em mulheres e 61% em homens, portadores da DF^{3,17}.

G. Envolvimento renal

As lesões renais são uma manifestação clínica muito comum num doente portador da DF e tendem a agravar com a idade^{5,17}. Desde as 17 semanas de vida intrauterina, o Gb3 tende a acumular-se em várias células renais: mesangiais, intersticiais, glomerulares, epiteliais tubulares, endoteliais e podócitos^{5,15,17,42,43}.

As alterações renais surgem inicialmente nos podócitos (Figura I-9), tendo sido observado em estudos de biopsia renal que a acumulação de Gb3 nestas células é progressiva e dependente da idade, e, ainda que existe uma correlação entre o dano renal precoce e a albuminúria^{17,42}. O depósito progressivo de Gb3 manifesta-se

primeiramente por isostenúria, poliúria e ocasionalmente como a síndrome de Fanconi com aminoacidúria, glicosúria e acidose tubular^{19,41}. Adicionalmente, a acumulação de Gb3 nas células do túbulo distal e da ansa de Henle pode também contribuir para alguns sintomas renais iniciais na DF³⁶.

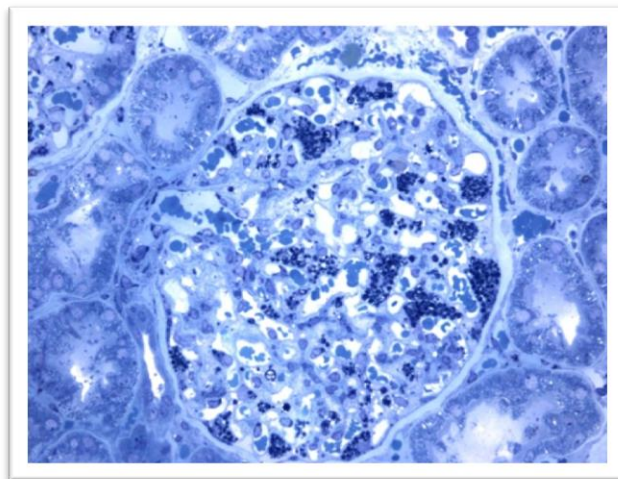


Figura I-9: Biópsia renal através de microscopia ótica (Adaptado de ¹⁷). Aglomerado de depósitos de globotriaosilceramida nos rins, com predominância nos podócitos (mancha azul escuro)¹⁷.

De ressaltar que as complicações nefrológicas da DF são importantes contributos para a morbidade e mortalidade associadas a esta patologia, observando-se um envolvimento renal em crianças e adolescentes através da presença de microalbuminúria e proteinúria, respetivamente^{3,5,17,41}.

1.1.7. Diagnóstico e acompanhamento médico

O diagnóstico da DF não é um processo fácil e inclui, normalmente, seis passos sequenciais: (1) suspeita da doença, (2) demonstração da deficiência enzimática, (3) comprovação do defeito genético, (4) avaliação do impacto da doença, (5) confirmação que os sinais e sintomas são consequência da DF e (6) estudo familiar⁴⁴.

O carácter progressivo e heterogéneo desta doença aliados à coexistência de manifestações clínicas sistémicas e sinais inespecíficos comuns a outras patologias mais frequentes (designadas por fenocópias) condicionam o atraso do diagnóstico

precoce^{3,44}. Por isso, estima-se que os portadores da DF passem por um período médio de 20 anos desde do início da sintomatologia até ao diagnóstico final^{3,44}.

1.1.7.1. Exames complementares de diagnóstico

Os doentes com suspeita da DF estão sujeitos a vários meios complementares de diagnóstico nomeadamente: diagnósticos bioquímico, genético, histológico, diferencial e pré-natal, heredograma, biomarcadores, marcadores auxiliares e achados imagiológicos¹⁷. Todos estes exames de diagnóstico são importantes e complementares, no entanto serão abordados somente alguns itens.

A. Diagnóstico bioquímico

A quantificação de uma atividade da α -Gal A deficiente, no plasma ou leucócitos, é o método laboratorial de referência que deve ser, sistematicamente, usado para confirmar o diagnóstico clínico da DF^{17,19}. Este método utiliza o substrato sintético 4-metilumbeliferil-alfa-D-galactosidase⁵. Também existe um método fluorimétrico denominado de “gotas de sangue seco” (do inglês *dried blood spot* - DBS)^{5,17,19,44,45}. Os ensaios no plasma podem ocasionalmente conduzir a falsos positivos, devendo ser confirmados por ensaios nos leucócitos¹⁷.

No geral, uma atividade inferior a 1% do normal é diagnóstica da DF, apesar de uma atividade inferior a 10% ser observada em indivíduos com começo tardio da DF⁴⁴. Nos homens com fenótipo clássico, caso se verifique uma atividade enzimática inferior a 5% do valor de referência, este resultado é conclusivo de DF^{17,19}. Todavia, se for um homem com fenótipo atípico é essencial a sequenciação do gene *GLA* para o diagnóstico definitivo^{17,19}. Por outro lado, nas mulheres (heterozigóticas), uma atividade enzimática normal não exclui a DF, visto que cerca de 60% das mulheres apresentam valores significativos da enzima, devido à inativação aleatória do cromossoma X, pelo que se torna obrigatória a sequenciação do gene *GLA* para o rastreio de mutações^{5,17,19,41,44}.

De referir que a falta de disponibilidade do teste enzimático DBS nos laboratórios clínicos dos grandes hospitais é um grande inconveniente, impedindo que se faça um diagnóstico precoce da DF⁴⁴.

B. Diagnóstico genético

A genotipagem deve ser realizada em todos os casos clínicos suspeitos da DF, uma vez que a atividade enzimática da α -Gal A pode estar em valores normais, nomeadamente, no caso das mulheres heterozigotas¹⁷. Além disso, certos polimorfismos, tal como o D313Y (resultante da substituição de GAT por TAT no nucleotídeo 937 do gene *GLA*), presente em 0,19% da população, podem reduzir ligeiramente os níveis da enzima α -Gal A, porém não ocorre DF dado que a enzima produzida é totalmente funcional^{5,44,46}.

Esta análise genética baseia-se na sequenciação dos produtos obtidos por amplificação do ADN pelo método de *polymerase chain reaction* (PCR), extraídos de leucócitos ou de uma gota de sangue seco (DBS)¹⁷. Esta determinação molecular direta é fácil, devido ao tamanho reduzido do gene que possibilita a caracterização precisa da mutação do gene *GLA*¹⁷.

C. Biomarcadores

Os biomarcadores são cruciais para avaliar a progressão da doença e a resposta ao tratamento¹⁷.

Os substratos Gb3 e liso-Gb3 são considerados como possíveis biomarcadores da DF⁴⁷. O Gb3 é o substrato da enzima α -Gal A e a sua concentração na urina ou no plasma foi, há muito tempo, considerada um biomarcador de diagnóstico da DF⁴⁷. A medição de Gb3 na urina apresenta uma melhor sensibilidade do que no plasma para identificar esta patologia, sendo considerada o biomarcador padrão, em ambos os sexos, devido à sua maior fiabilidade^{17,47}. No entanto, em doentes com fenótipos tardios e/ou mutações privadas, o Gb3 urinário não se encontra elevado¹⁷. Por outro lado, o liso-Gb3, que corresponde ao metabolito resultante da desacetilação de Gb3, está aumentado na DF^{5,17,47}. Na urina, o liso-Gb3 também pode ser um possível biomarcador, pois parece ser útil na análise de uma suspeita de DF, mas não se correlaciona com o grau do envolvimento renal^{17,47}.

A proteinúria e a proteína cistatina-C são alguns dos biomarcadores renais, encontrados, principalmente, na urina e a sua excreção reflete uma função anormal do nefrónio⁴⁷. As troponinas cardíacas são, por sua vez, biomarcadores laboratoriais disponíveis e validados da lesão do músculo cardíaco, através de testes de alta

sensibilidade⁴⁷. Quanto à lesão cerebral, verifica-se uma fraca correlação entre a concentração sérica da cistatina-C com a patologia do sistema nervoso central (SNC) nos homens⁴⁷. Nas mulheres, os níveis plasmáticos de liso-Gb3 estão correlacionados com a gravidade da lesão da substância branca^{17,47}.

D. Diagnóstico diferencial e diagnóstico pré-natal

Certas doenças como a artrite reumatóide, “dores de crescimento” e esclerose múltipla são alguns dos diagnósticos diferenciais possíveis na DF¹⁷. Quando não se identifica nenhuma mutação no gene *GLA*, a possibilidade de uma fenocópia mimetizando a DF deve ser considerada¹⁷. O diagnóstico da DF envolve múltiplos exames, encontrando-se esquematizados no fluxograma em anexo (Anexo 8.2)¹⁹.

O diagnóstico pré-natal bioquímico ou molecular é uma técnica viável pela determinação da atividade da α -Gal A¹⁷. Este realiza-se através de testes de ADN a partir de uma colheita nas vilosidades coriônicas, entre a nona e a décima semana da gestação, ou de uma cultura de células do líquido amniótico, por amniocentese, entre a 13^a e 15^a semana de gestação, sendo, posteriormente, confirmado no pós-parto^{3,17}.

1.1.7.2. Especialidades médicas implicadas

A heterogeneidade clínica verificada nos doentes com DF requer, segundo a literatura, o envolvimento de médicos, enfermeiros, paramédicos e assistentes sociais^{48,49}. Alguns médicos especialistas a que os doentes poderão recorrer são, nomeadamente: pediatra (caso os sinais e sintomas surjam na infância/adolescência), nefrologista, neurologista, cardiologista, geneticista, dermatologista, otorrinolaringologista, gastroenterologista, oftalmologista, pneumologista e psiquiatra^{3,49,50}.

Os profissionais de saúde implicados devem realizar uma abordagem individualizada ao tratamento do doente, que contemple o genótipo, sexo, história familiar, fenótipo e gravidade clínica específica de cada doente²⁵. Além disso, sublinha-se a importância de uma abordagem multidisciplinar para o acompanhamento da doença e gestão das complicações específicas de cada órgão^{25,49}.

Para além das dificuldades físicas, a DF causa um profundo impacto emocional nos indivíduos afetados e na sua família²⁵. A fim de proporcionar aos doentes uma melhor compreensão da patologia, o aconselhamento genético dos próprios e seus familiares por um geneticista é crucial e constitui uma parte fundamental da abordagem multidisciplinar da DF²⁵.

Após o diagnóstico, os doentes com DF devem realizar uma avaliação clínica inicial e completa, devido à variedade do fenótipo e à heterogeneidade da patologia, para determinar o envolvimento orgânico^{5,15}. A frequência do acompanhamento é dependente da gravidade clínica e do envolvimento dos diferentes órgãos¹⁵. No geral, no sexo feminino, em caso de ausência de sintomas, a avaliação deve ser feita a cada dois anos, aumentando-se a frequência para anual na fase adulta¹⁵. Porém, se se tratar de uma mulher sintomática, a monitorização deverá ser a cada seis meses, tal como recomendado para o sexo masculino¹⁵.

O acompanhamento dos doentes com patologias raras foi otimizado graças à implementação do cartão de proteção especial às pessoas com doenças raras, nomeadamente para que os profissionais de saúde saibam como atuar em situações de urgência e emergência⁵¹. Neste âmbito, todos os indivíduos portadores de uma condição rara, incluindo os doentes com DF, podem solicitar a emissão do “Cartão da Pessoa com Doença Rara” (CPDR) (exemplar no Anexo 8.3)⁵¹.

Em 2016, o Ministério da Saúde elegeu o Hospital da Senhora da Oliveira, em Guimarães, como o Centro de Referência Nacional das DLS, tendo sido distinguido, primeiramente, como o Centro de Excelência em DLS no Norte de Portugal²¹. Contudo, existem mais cinco Centros de Referência na área de Doenças Hereditárias do Metabolismo que seguem doentes com DLS (Centro Hospitalar Universitário de São João, E.P.E., Centro Hospitalar Universitário do Porto, E.P.E., Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E., Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, E.P.E. e Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, E.P.E.)^{52,53}.

II- OBJETIVOS

Esta dissertação teve como objetivo desenvolver e aprofundar a pesquisa sobre a DF, particularmente no que diz respeito à terapêutica: pretendeu-se efetuar uma revisão bibliográfica da patologia e do seu tratamento, e realizar um trabalho de campo com doentes portadores desta afeição submetidos a terapêuticas distintas.

Após uma revisão da literatura da DF, tanto ao nível da patologia como da sua terapêutica, elaborou-se um estudo de investigação no Centro Hospitalar Universitário do Algarve, E.P.E. - Unidade de Faro (CHUA, E.P.E. – Faro), com o objetivo de apresentar duas terapêuticas específicas da DF. Dois doentes portadores desta patologia foram abordados, sem pretender com isso comparar estes dois casos clínicos.

III- METODOLOGIA

O presente trabalho utilizou como metodologia a pesquisa bibliográfica, tendo sido efetuada a partir de palavras-chave pré-definidas em português (doença de Fabry, alfa-galactosidase A, mutação genética, terapêutica) e em inglês (fabry's disease, alfa-galactosidase A, genetic mutation, therapy), e baseada na melhor evidência científica disponível, nomeadamente na PubMed, livros de referência, e Autoridades competentes.

Para a concretização do estudo de investigação “Terapêutica da doença de Fabry”, foi realizado um pedido de autorização à Unidade Apoio à investigação – Centro de Formação, Investigação e Conhecimento do CHUA, E.P.E. – Faro, tendo sido solicitados vários documentos: termos de responsabilidade de todas as partes intervenientes, incluindo a aluna/investigadora, a orientadora da instituição de ensino, a orientadora do CHUA, E.P.E. - Faro e os Diretores do Serviço de Nefrologia e Cardiologia, um ofício designado de “Folha de Rosto” elaborado pelo próprio hospital e, ainda, o Consentimento Informado.

Nos anexos 8.4 a 8.10, encontram-se os documentos acima mencionados, devidamente assinados e preenchidos, por ordem respetiva. No que se refere ao Consentimento Informado, este foi solicitado aos doentes, contudo devido à

confidencialidade e proteção dos dados apenas se encontra exposto o modelo entregue.

Este estudo de investigação recebeu um parecer favorável da Comissão de Ética do CHUA, E.P.E. - Faro, tendo sido autorizado pelo Conselho de Administração do mesmo hospital, cujo *e-mail* comprovativo deste facto se encontra em anexo (Anexo 8.11).

Para a participação neste estudo, os investigadores estabeleceram os seguintes critérios de inclusão:

1. Diagnóstico de DF confirmado;
2. Seguido no CHUA, E.P.E. – Faro, de 1 de maio a 31 de agosto de 2018;
3. Sexo masculino;
4. Adulto (idade compreendida entre os 18 e 65 anos);
5. Patologia predominantemente cardíaca e/ou renal;
6. Medicado com agalsidase alfa ou agalsidase beta;
7. Consentimento Informado assinado.

O não-cumprimento de todos os critérios de inclusão levou à exclusão imediata do doente no estudo, tendo-se apurado a partir de uma população-alvo de sete doentes, uma amostra composta por dois dos quatro doentes que realizam um tratamento quinzenal com a administração da terapêutica de substituição enzimática (TSE).

Os doentes selecionados foram entrevistados, pela autora e a médica assistente do Serviço de Nefrologia do CHUA, E.P.E.- Faro, e só foram incluídos após expressarem a sua vontade em participar no estudo através do Consentimento Informado, deixando claro os objetivos, métodos e razões do estudo.

Quanto à natureza das informações, a pesquisa foi qualitativa e obtida através do Sistema de Apoio ao Médico (SCLínico) e dos processos clínicos de cada doente, tratando-se de dados sociodemográficos e de exames complementares de diagnóstico realizados e/ou solicitados pelo CHUA, E.P.E.- Faro, fornecidos pelos respetivos médicos assistentes.

IV- RESULTADOS

4.1. Terapêutica da doença de Fabry

O tratamento da DF baseia-se no conhecimento atual da patogénese da mesma⁴⁴. Acredita-se que as manifestações clínicas da DF, anteriormente descritas, ocorrem devido a fenómenos sequenciais, sendo que cada um requer um tratamento específico (Quadro IV-1)⁴⁴. Os três mecanismos implicados são: a deficiência da enzima α -Gal A que se trata com a TSE, o dano tecidular que requer tratamentos adjuvantes específicos além da TSE com o intuito de minimizar os sintomas e prevenir a evolução da patologia e, por último, a falha orgânica que poderá resultar em terapêutica de substituição renal, diálise, transplante renal ou cardíaco, mesmo com a instituição da TSE⁴⁴.

Quadro IV-1: Tratamento da doença de Fabry (Adaptado de ⁴⁴).

TSE (Tratamento para aumentar a atividade enzimática)
Início do tratamento
<ul style="list-style-type: none">▪ Começar em todos os homens classicamente afetados, se possível na infância▪ Individualizar a decisão clínica para homens de fenótipo não clássico e mulheres: a decisão é baseada no desenvolvimento dos sintomas ou sinais do dano tecidular
Seguimento
<ul style="list-style-type: none">▪ Depósito de glicosfingolípidos: liso-Gb3 sérico, considerar biopsia em caso de resposta subterapêutica▪ Avaliação da carga da doença▪ Anticorpos antiagalactosidase
Modificação da dose da TSE
<ul style="list-style-type: none">▪ Considerar alteração da dose para 1,0mg/kg/2semanas ou alteração da enzima em caso de resposta subterapêutica ou reação adversa”
Tratamento do dano tecidular e dos sintomas associados
Manifestações da doença potencialmente letais
<ul style="list-style-type: none">▪ Dano renal: tratamento antiproteinúrico com antagonistas do SRA▪ Arritmia ou insuficiência cardíaca: seguir indicação clínica▪ Acidentes vasculares: seguir indicação clínica
Manifestações não letais
<ul style="list-style-type: none">▪ Dor e sintomas gastrointestinais
Tratamento das falhas orgânicas
<ul style="list-style-type: none">▪ Transplante renal ou diálise▪ Transplante cardíaco

Abreviaturas: TSE: Terapêutica de Substituição Enzimática; SRA: Sistema Renina-Angiotensina.

Com base numa análise sistemática da literatura sobre a utilidade da TSE na DF até fevereiro de 2017, um grupo composto por 26 especialistas europeus nesta doença estabeleceu as seguintes conclusões⁵⁴:

1. A contribuição multidisciplinar é vital em todas as etapas do tratamento da DF;
2. A TSE é eficaz em todas as populações de doentes, contribuindo para a funcionalidade do órgão ou progressão retardada da doença, e o aumento potencial da qualidade de vida;
3. A TSE é mais eficaz se o tratamento for iniciado antes do desenvolvimento de lesões orgânicas e quando o regime posológico é ajustado ao doente;
4. As terapias adjuvantes específicas de órgãos, além da TSE, são necessárias para prevenir ou tratar os efeitos do dano nos órgãos, na qualidade de vida e no prognóstico a longo prazo;
5. Os cuidados médicos da DF devem incluir objetivos terapêuticos individualizados ao doente, com base numa avaliação dos órgãos afetados e monitorização regular.

As diretrizes para iniciar a TSE nos doentes variam de um país para o outro e continuam a ser uma questão em debate, especialmente nas mulheres heterozigotas e nas crianças¹⁷. Por exemplo, os doentes com ausência da enzima α -Gal A devem iniciar de imediato a terapêutica, pois são os casos clássicos graves da DF, já os outros doentes começam o tratamento quando surgem as manifestações clínicas⁵. No quadro IV-2, encontram-se referidas as recomendações em vigor para o início da TSE em cada subpopulação¹⁷.

Quadro IV-2: Diretrizes atuais propostas para iniciar a terapêutica de substituição enzimática em doentes com a doença de Fabry (Adaptado de ¹⁷).

Subpopulação	Diretrizes para o início da TSE
Homens Adultos (>16 anos)	No momento do diagnóstico da DF
Rapazes	No momento do desenvolvimento de sintomas significativos, se for assintomático iniciar dos 7-10 anos
Mulheres (Todas as idades)	Sintomas ou evidência da progressão do envolvimento de órgãos

Abreviaturas: DF: Doença de Fabry; TSE: Terapêutica de Substituição Enzimática.

Os critérios para suspender ou não iniciar a TSE estão resumidos no quadro IV-3⁵⁵. Estes critérios aplicam-se a doentes, de ambos os sexos, de todos os fenótipos da DF, exceto a alínea "Ausência de resposta por 1 ano, quando a única indicação para TSE é dor neuropática enquanto recebe o máximo cuidado de suporte", que diz respeito apenas aos doentes com o fenótipo clássico da DF⁵⁵. Esta exceção é devida ao facto dos homens com fenótipo clássico e dor neuropática serem considerados de alto risco para o desenvolvimento de sinais de envolvimento orgânico num curto período de tempo⁵⁵.

Quadro IV-3: Critérios para suspender ou não iniciar a terapêutica de substituição enzimática (Adaptado de ⁵⁵).

Critérios para suspender a TSE	Recomendação
Não-conformidade > 50% das infusões	Classe I
Não comparecer regularmente nas visitas de acompanhamento (de acordo com as diretrizes locais)	Classe I
Reações de perfusão persistentes ou com risco de vida graves que não respondem à profilaxia	Classe I
Pedido do doente	Classe I
Doença renal em estágio final, sem opção de transplante renal, em combinação com insuficiência cardíaca avançada	Classe IIA
Fase da DF ou outras comorbidades com expectativa de vida <1 ano	Classe IIB
Declínio cognitivo grave (qualquer causa)	Classe IIB
Ausência de resposta por 1ano, quando a única indicação para TSE é dor neuropática enquanto recebe o máximo cuidado de suporte	Classe IIB
Critérios para não iniciar a TSE	Recomendação
Doença cardíaca avançada com fibrose extensa, se a doença cardíaca for a única indicação de tratamento	Classe IIA
Doença renal em estágio final, sem opção de transplante renal, em combinação com insuficiência cardíaca avançada	Classe IIB
Fase da DF ou outras comorbidades com expectativa de vida <1 ano	Classe IIB
Declínio cognitivo grave (qualquer causa)	Classe IIB

Classe I: é recomendado; Classe IIA: deve ser considerado; Classe IIB: pode ser considerado⁵⁵
Abreviaturas: DF: Doença de Fabry; TSE: Terapêutica de Substituição Enzimática

As diretrizes mencionadas acima servem de orientação para iniciar ou interromper a TSE num doente com a DF, pois as decisões finais devem ser tomadas individualmente, tendo em conta aspetos particulares da DF, doenças concomitantes e preferências pessoais⁵⁵.

4.1.1. Tratamento não-específico

A terapia adjuvante da TSE deverá ser instituída para tratamento sintomático ou prevenção da progressão não-específica do dano tecidual, e nunca para atrasar ou evitar o início da TSE, visto que não atua no mecanismo patogénico da DF⁴⁴.

O manuseamento dos sintomas clínicos ativos da DF com terapias apenas sintomáticas, como o alívio da dor, é inadequado, já que estas não têm como alvo os mecanismos patogénicos subjacentes da DF²⁵. Medidas preventivas, como por exemplo, a profilaxia do AVC com um agente antitrombótico e modificações no estilo de vida, ou a evicção de temperaturas extremas, são consideradas importantes no acompanhamento do doente, e devem também ser tidas em conta²⁵.

O quadro IV-4 apresenta os agentes farmacológicos potencialmente elegíveis para algumas das manifestações clínicas presentes nos doentes portadores da DF^{5,25}.

Quadro IV-4: Terapêutica adjuvante para complicações na doença de Fabry (Adaptado de ^{5,25}).

Sistema/Órgão	Terapêutica adjuvante / sintomática e medidas preventivas
Renal	IECA ou ARA (captopril ou losartan) para atingir um nível de albuminúria <30 mg/g de creatinina se os valores basais forem entre 30-300 mg/g ou <300 mg/g se os valores iniciais > 300 mg/g; Precaução em caso do doente ter hipotensão (restrição de sal na dieta)
	Gestão da DRC em relação à indicação de estatinas
	Considerar a avaliação dos níveis séricos de 25(OH)D e terapia de reposição, se deficiente
	Diálise ou transplante renal para doentes com insuficiência renal (dador com resultado negativo para DF)
Cardíaco	Se houver bradicardia sintomática ou comprometimento significativo da condução aurículoventricular, considerar a estimulação cardíaca permanente
	Se houver falência cardíaca considerar beta-bloqueadores (bisoprolol), IECA, ARA e diuréticos (furosemida)
	Se houver angina de peito considerar nitratos, beta-bloqueadores ou antagonistas dos canais de cálcio (amlodipina)

Quadro IV-4: Terapêutica adjuvante para complicações na doença de Fabry (continuação) (Adaptado de ^{5,25}).

Sistema/Órgão	Terapêutica adjuvante / sintomática e medidas preventivas
Cardíaco	Se houver evidência ou forte suspeita de arritmias malignas, considerar o desfibrilador cardioversor implantável
Cerebrovascular	Profilaxia de AVC com agentes antitrombóticos (aspirina ou clopidogrel) está indicada como prevenção secundária; não há dados disponíveis no momento em relação à prevenção primária
	Profilaxia de AVC com anticoagulantes (varfarina ou outros na ausência de insuficiência renal), quando necessário, por exemplo, doentes com fibrilhação auricular
Sistema Nervoso Periférico	Os agentes de primeira linha incluem anticonvulsivantes (carbamazepina, gabapentina, pregabalina); outros fármacos podem ser considerados de acordo com as recomendações internacionais para a dor neuropática
	Crises de dor: considerar agonistas de opióides (cuidado para evitar o agravamento dos distúrbios gastrointestinais)
	Evitar fatores predisponentes de dor como extremos de temperatura e manter uma hidratação adequada
Gastrointestinal	O esvaziamento gástrico retardado e os sintomas de dispepsia podem ser tratados com metoclopramida e bloqueadores H-2 (cimetidina), respetivamente; a dismotilidade e diarreia podem ser tratadas com mudanças na dieta (aumento da ingestão de fibras, refeições mais frequentes e menores) e farmacoterapia (plantago)
Pulmonar	Broncodilatadores (salbutamol ou formoterol) para aliviar a obstrução das vias aéreas
Oftalmológico	Óculos com lentes polarizadas podem ajudar a controlar a dificuldade de conduzir à noite e utilização de lágrimas artificiais
Audição	Aparelhos auditivos, implantes cocleares
Dermatológico	Tratamento a laser/cosmético para angioqueratomas sem eficácia comprovada
	Meias de compressão podem melhorar o linfedema

Abreviaturas: ARA: Antagonista do Recetor da Angiotensina II; AVC: Acidente Vascular Cerebral; DF: Doença de Fabry; DRC: Doença Renal Crónica; IECA: Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina I; 25(OH)D: 25 Hidroxivitamina D

A maioria dos doentes, sobretudo os que se encontram na fase inicial da doença, apresentam tensão arterial (TA) baixa, no entanto a hipertensão também ocorre e, como tal, deve ser controlada como noutros casos de DRC, visto que a TA elevada acelera o processo de declínio da função renal nos doentes com DF⁵.

Todavia, é preciso ter em atenção a escolha do fármaco anti-hipertensor, uma vez que há risco de atingimento cardíaco, como por exemplo o uso de beta-bloqueadores que causa bradicardia⁵. Assim, a melhor escolha deverá recair sobre os inibidores da

enzima de conversão da angiotensina I (IECA) e os antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARA)⁵.

Relativamente à proteinúria, a única abordagem terapêutica aprovada em ensaios clínicos foi o bloqueio do sistema renina-angiotensina (SRA)⁴⁴. Tal como noutras patologias renais, a proteinúria é um fator-chave nos doentes com DF, quer nos indivíduos tratados ou nos não-tratados com TSE⁴⁴. A diminuição da proteinúria para valores inferiores a 0,5g/dia, utilizando bloqueadores do SRA, conduz a uma perda não tão acentuada da função renal, sobretudo em doentes mais jovens⁴⁴. O bloqueio do SRA deverá iniciar-se com a menor dose possível, à noite, visto que interfere com a TA do doente⁴⁴. Recomenda-se para uma diminuição da proteinúria o uso de IECA e ARA⁵.

4.1.2. Tratamento específico

A TSE consiste na administração, intravenosa e quinzenal, da enzima α -Gal A humana recombinante, denominada por agalsidase⁴⁴. Este modo terapêutico tem o objetivo de restabelecer o nível de atividade enzimática, de forma a ser suficiente para eliminar os depósitos de glicosfingolípidos nos tecidos e órgãos e, assim, diminuir o declínio progressivo da função dos mesmos antes que ocorram lesões irreversíveis⁵⁶.

Desde de 2001, a TSE está disponível como tratamento da DF⁵⁷. Na maior parte do mundo, incluindo na UE, existem duas formas de agalsidase: a agalsidase alfa e a agalsidase beta^{5,44,57}. A agalsidase beta é a única forma em vigor nos Estados Unidos, porque a Agência Americana da Saúde e Serviços Humanos (do inglês *Food and Drugs Administration* - FDA) não aprovou a agalsidase alfa^{5,44,57}.

Em Portugal, de acordo com o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I.P.) aprovou a terapêutica farmacológica para a DF, exclusivamente em meio hospitalar, sendo constituída por dois fármacos: agalsidase alfa e agalsidase beta⁵⁸. A título de exemplo, em 2012, encontravam-se 28 doentes portadores da DF em acompanhamento a nível nacional, dos quais 26 estavam submetidos à terapêutica com agalsidase alfa e os restantes 2 faziam agalsidase beta⁵⁸.

Recentemente, além da TSE, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) autorizou a comercialização na UE de outro fármaco para a DF (migalastate)⁴⁴. Trata-se de um

chaperone molecular, com a vantagem de ser administrado por via oral, no entanto este fármaco só está indicado para os doentes com determinadas formas mutantes da α -Gal A, cujos genótipos são referidos como mutações denominadas suscetíveis⁴⁴. Por exemplo, a alteração do nucleótido citosina por guanina no sétimo carbono da enzima resulta numa mutação suscetível⁴⁴.

4.1.2.1. Agalsidase alfa

Esta molécula encontra-se aprovada em 45 países, incluindo UE e Canadá, para uma TSE a longo prazo, em doentes com o diagnóstico de DF^{17,59}. Em Portugal, o primeiro tratamento com agalsidase alfa realizou-se em maio de 2007⁹, no entanto, a sua autorização de introdução no mercado (AIM) tinha sido aprovada em 2001, com a denominação comercial de Replagal™, tendo ainda sido designado medicamento órfão (MO), em 2000^{5,9,17}. O fabricante responsável por este fármaco é a empresa farmacêutica *Shire Human Genetic Therapies*⁶⁰. A *Shire* patrocina uma base de dados, designada por *Fabry Outcome Survey* (FOS), com um enorme registo observacional, internacional e multicêntrico, sendo dirigida por médicos e destinada a doentes diagnosticados com a DF que são candidatos ou recebem a TSE com agalsidase alfa^{61,62}. O registo FOS foi iniciado a partir de 2001 com o intuito de recolher dados do mundo real sobre a segurança a longo prazo e a eficácia da TSE com agalsidase alfa, e a história natural da doença⁶¹.

As informações clínicas da agalsidase alfa estão apresentadas de seguida por categorias.

▪ Mecanismo de ação

A agalsidase alfa é idêntica à enzima α -Gal A produzida a partir de uma linhagem celular humana contínua geneticamente modificada^{17,63,64}. No sobrenadante da cultura celular a enzima é detetada e, posteriormente, purificada por uma série de etapas cromatográficas convencionais de acordo com as boas práticas de fabricação⁶³. A enzima de substituição é uma hidrolase lisossomal que ajuda a degradar o Gb3, ao clivar especificamente os resíduos α -galactose do Gb3, impedindo-o de se depositar nas células^{64,65}. Além disso, esta enzima pode fornecer um perfil de glicosilação

humano e, deste modo, influenciar a captação por recetores de manose-6-fosfato na superfície de células alvo⁶⁰.

▪ **Regime posológico e via de administração**

É recomendado o regime posológico de 0,2mg por kg de peso corporal quinzenalmente, por via endovenosa durante 40 minutos^{17,57,59,60}. Dado que não foram realizados estudos em crianças até aos 6 anos e em doentes com mais de 65 anos, a segurança e eficácia do fármaco nestes casos não foi estabelecida, não sendo por isso recomendado para estes grupos etários⁶⁰.

▪ **Perfil farmacocinético**

Na tabela IV-1, encontram-se algumas propriedades farmacocinéticas da agalsidase alfa após a administração de uma única dose em doentes com DF⁵⁹.

Tabela IV-1: Propriedades farmacocinéticas da agalsidase alfa em doentes portadores da doença de Fabry (Adaptado de ⁵⁹).

População	AUC média (U/min/mL)	CL média (U/min/Kg)	t _{1/2} médio (min)
Homem	256 958	2,5	112
Mulher	336 736	2,1	89
Rapaz	156 148	3,9	71
Rapariga	226 860	2,9	50

Abreviaturas: AUC: Área Sob a Curva; CL: Depuração Sérica; t_{1/2}: Tempo de Semivida

Quanto à área sob a curva (do inglês *Area Under Curve* - AUC), que relaciona a concentração do fármaco no soro com o tempo, esta revelou ser significativamente mais larga nas mulheres (336 736 U/min/mL) do que nos homens (256 958 U/min/mL), ao inverso do tempo médio de eliminação ou semivida (t_{1/2})⁵⁹. A mesma constatação verifica-se na pediatria, sendo a AUC maior nas raparigas do que nos rapazes e o t_{1/2} mais curto⁵⁹.

Julga-se que a depuração de agalsidase alfa do soro é mediada principalmente pela sua ligação aos recetores de manose-6-fosfato da superfície celular com, subsequente, internalização celular e transporte para o lisossoma⁵⁹. Posteriormente, a agalsidase

alfa é degradada no próprio lisossoma⁵⁹. A eficiência com a qual os recetores de manose-6-fosfato captam a agalsidase alfa para os lisossomas, implica que a absorção do tecido não é revertida e, por isso, não retorna à circulação sanguínea⁵⁹. A eliminação de agalsidase alfa no soro é completa ao fim de 24 horas, na maioria dos doentes⁵⁹.

A depuração plasmática (do inglês *Clearance* - CL) da agalsidase alfa é mais rápida em doentes pediátricos do que em adultos⁵⁹. Isto sugere que os recetores manose-6-fosfato são mais competentes nas crianças portadoras da DF do que nos adultos, pois as crianças retiram mais eficientemente a agalsidase alfa do plasma para dentro dos lisossomas⁵⁹.

A fim de se entender a distribuição no organismo de agalsidase alfa, foi usado um modelo murino de DF, administrou-se uma dose intravenosa única de agalsidase alfa, a qual foi associada a uma imunocoloração específica, e avaliou-se a atividade da mesma ao nível do fígado, rim, coração, testículos, glândula supra-renal, espinha e osso⁵⁹. No rim, a coloração citoplasmática foi observada em células tubulares corticais, mas não em glomérulos ou podócitos⁵⁹. No coração, a coloração foi visualizada nas células endoteliais vasculares, mas não nos miócitos⁵⁹. E no cérebro, não se evidenciou nenhuma coloração nos tecidos, uma vez que a agalsidase alfa não atravessa a barreira hematoencefálica⁵⁹.

▪ Possíveis interações medicamentosas

A agalsidase alfa não deve ser administrada concomitantemente com cloroquina, amiodarona, benoquina ou gentamicina, uma vez que estes fármacos inibem a atividade intracelular da agalsidase alfa^{59,60}. Por outro lado, não se verifica qualquer interação entre os medicamentos metabolizados pelo citocromo P450 e a agalsidase alfa, pelo que estes podem ser administrados em simultâneo^{59,60}.

Nos ensaios clínicos, não se observou qualquer interação entre agalsidase alfa e outros fármacos usados para o alívio da dor neuropática, como por exemplo carbamazepina, fenitoína e gabapentina⁵⁹.

- **Contraindicações**

A agalsidase alfa está contraindicada nos indivíduos com hipersensibilidade à agalsidase alfa ou a qualquer um dos excipientes da formulação⁶⁰.

- **Advertências e precauções especiais de utilização**

Ao nível das advertências, cerca de 13,7% dos doentes adultos medicados com agalsidase alfa tiveram reações idiossincrásicas durante ou após a perfusão, tais como calafrios, cefaleias, náuseas, pirexia, rubor e fadiga⁶⁰. Constatou-se que a percentagem das reações adversas relacionadas com a perfusão foi significativamente mais elevada nos doentes do sexo masculino do que nos doentes do sexo feminino⁶⁰. Além disso, as reações ocorreram habitualmente nos primeiros dois e quatro meses de tratamento com agalsidase alfa, apesar de ser sido já notificada uma ocorrência tardia (após 12 meses de tratamento)⁶⁰. É de salientar, que as reações adversas são rapidamente controladas com anti-histamínicos e uma dose baixa de corticosteróides⁶³. Todos os doentes, que sofreram estas reações, foram capazes de continuar o tratamento com agalsidase alfa e, posteriormente com o tempo, os efeitos adversos tornaram-se mais suaves e menores^{60,63}.

Além das reações idiossincrásicas, ocorrem com frequência reações imunológicas correlacionadas com a formação de anticorpos contra a enzima infundida^{57,60}. Por se tratar de uma proteína, os doentes podem desenvolver anticorpos (também denominados imunoglobulinas –Ig) do tipo IgG contra a mesma, tendo-se observado em 24% dos doentes do sexo masculino tratados com este fármaco uma resposta com anticorpos IgG de titulação baixa^{59,60}. Entretanto, nenhum doente desenvolveu anticorpos IgE, IgA e IgM⁶³.

- **Efeitos indesejáveis**

Em termos de gravidade, a maioria dos efeitos indesejáveis são ligeiros a moderados⁶⁰. Os efeitos adversos reportados de acordo com a sua frequência englobam: muito frequentes (>1/10): cefaleia, afrontamento, náuseas, calafrios, pirexia, fadiga, dor e mal-estar; frequentes (\geq 1/100): tonturas, taquicardia, tosse, rinorreia, acne e fadiga; pouco frequentes (\geq 1/1000, <1/100): edema e urticária^{59,60}. De referir que o mesmo doente pode ser afetado por várias reações adversas⁶⁰.

As reações relacionadas com a perfusão do fármaco foram ligeiras e podem incluir arritmias, afrontamentos, náuseas, tremores, dispneia e prurido⁶⁰.

▪ Eficácia clínica

A eficácia clínica da agalsidase alfa descrita em diversos estudos, incluindo estudos randomizados e de dupla ocultação, foi avaliada em termos dos seguintes parâmetros: dor, qualidade de vida, acumulação de Gb3, TA, eventos cerebrovasculares, lesão renal e cardíaca.

A medição da dor foi realizada através do questionário de dor validado (do inglês *Brief Pain Inventory*)⁶⁰. Ao fim de 6 meses de terapêutica, registou-se uma diminuição significativa da dor (cerca de duas unidades no questionário) nos doentes tratados com a agalsidase alfa comparativamente aos doentes tratados com placebo^{60,63}.

A qualidade de vida dos doentes de DF antes do início do tratamento era pior do que na população em geral⁶⁶. O desvio médio dos valores normais da escala de EuroQOL (questionário de qualidade de vida validado) melhorou significativamente, comparando os resultados após 5 anos de tratamento com o valor basal (de -0,24 para 0,07)⁶⁶.

Por outro lado, ao fim de 6 meses de terapêutica, o depósito do substrato Gb3 também diminuiu em média 50% no plasma, sedimento urinário e biopsias do fígado, rins e coração^{60,63}; após 12 a 18 meses, verificou-se uma redução de 50 a 80% no plasma e no sedimento urinário⁶⁰. Além disso, a diminuição de Gb3 compreendeu diversos tipos celulares, incluindo células epiteliais glomerulares e tubulares renais, células endoteliais capilares renais e miócitos cardíacos⁶⁰.

A hipertensão arterial, definida pela pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg, foi reportada em 44% de 1428 doentes, de 19 países, a realizar TSE com agalsidase alfa⁶⁶. Porém, houve reduções significativas na pressão arterial sistólica, em comparação com os valores no início do tratamento, após 1,2,3 e 5 anos (4,4; 4,6; 4,0 e 5,8 mmHg, respetivamente) e, do mesmo modo, na pressão arterial diastólica houve diminuições de 2,8 mmHg e 2,4 mmHg depois de 1 e 2 anos de tratamento com agalsidase alfa, respetivamente⁶⁶.

Quanto ao efeito da agalsidase alfa no SNC, constatou-se uma progressão das lesões na substância branca em 2 de 7 doentes¹⁷. Este resultado foi de um estudo que

envolveu um pequeno número de doentes com apenas 1 ano de seguimento e, até à data, não se sabe se a terapêutica com agalsidase alfa pode reduzir ou prevenir complicações cerebrovasculares¹⁷. No mesmo estudo, os doentes que tiveram um acompanhamento de 4 e 5 anos, cerca de 4 dos 25 doentes (16%) sofreram um AVC isquémico¹⁷.

Verificou-se que a agalsidase alfa estabilizou a função renal, enquanto nos doentes tratados com placebo houve uma diminuição da mesma⁶⁰. A TFG estabilizou com valores normais nos doentes do sexo masculino, após uma terapêutica de maior duração (48-54 meses)⁶⁰. A histologia glomerular melhorou nos homens em tratamento com agalsidase alfa⁵⁹. O FOS sugere que a deterioração da função renal pode ser abrandada pela agalsidase alfa em doentes que receberam 2 ou 3 anos de terapêutica⁵⁹. Contudo, uma redução significativa na TFG só é verificada, em ambos os sexos, após 5 anos de agalsidase alfa⁵⁹.

A nível cardíaco, o tratamento levou a uma redução da massa ventricular esquerda (MVE), pois os doentes tratados com agalsidase alfa apresentaram uma MVE de 11,5g enquanto os doentes tratados com placebo exibiram uma MVE de 21,8g^{59,60}. Noutro estudo randomizado, através do electrocardiograma (ECG), visualizou-se uma diminuição significativa da duração do complexo QRS no grupo tratado (de 94,1 milisegundos para 91,7 milisegundos), ao inverso do grupo de doentes tratados com placebo cujo período aumentou^{59,63}. Segundo o FOS, os doentes com registo do índice MVE apresentaram uma melhoria considerável durante o tratamento, sendo observado uma redução superior a 10 g/m² nos primeiros três anos de terapêutica com agalsidase alfa (Tabela IV-2)⁶⁶. Noutro estudo, observou-se um decréscimo de 20% na acumulação de Gb3 no miocárdio comparativamente ao aumento de 10% no grupo controlo (placebo)⁵. Houve ainda uma diminuição ligeira da MVE⁵.

Tabela IV-2: Alterações médias no índice de massa ventricular esquerda em doentes com a doença de Fabry, durante 5 anos de tratamento com agalsidase alfa (Adaptado de ⁶⁶).

	Número de doentes	Índice de MVE basal (g/m ²)	Índice de MVE no fim do ano (g/m ²)	Diferença do índice de MVE a partir do basal (g/m ²)
Ano 1	23	68,5	58,4	-10,1
Ano 2	24	70,1	56,9	-13,3
Ano 3	29	70,1	59,8	-10,3
Ano 5	32	71,4	64,1	-7,3

Abreviaturas: MVE: Massa Ventricular Esquerda

▪ Segurança clínica

Segundo o Resumo das Características do Medicamento, a agalsidase alfa não revelou riscos especiais para o ser humano, de acordo com estudos de toxicidade de dose repetida⁶⁰. Além disso, não se prevê qualquer risco potencial de genotoxicidade e carcinogenicidade⁶⁰.

4.1.2.2. Agalsidase beta

A agalsidase beta está aprovada em 55 países, incluindo os Estados Unidos da América¹⁷. À semelhança da agalsidase alfa, a beta recebeu a designação de MO em agosto de 2000⁹. Um ano mais tarde, a AIM da agalsidase beta foi concedida pela Comissão Europeia, tendo o fármaco sido considerado válido em toda a UE, e sido denominado comercialmente por FabrazymeTM^{5,9,67}. O primeiro tratamento realizado em Portugal com agalsidase beta foi em janeiro de 2002^{9,67}. O titular da AIM deste fármaco é a empresa farmacêutica *Genzyme Europe B.V*⁵⁶. A *Genzyme* patrocina a infra-estrutura do *Fabry Registry*⁶⁸. Trata-se de um programa voluntário, global e observacional para recolha de dados clínicos relacionados com o curso da DF, incluindo o início, progressão e tratamento⁶⁸.

As informações clínicas da agalsidase são apresentadas seguidamente por categorias.

▪ **Mecanismo de ação**

A agalsidase beta é semelhante à enzima humana α -Gal A, produzida pelo método de “Tecnologia de ADN Recombinante”^{56,67}. Esta molécula é obtida a partir de uma cultura de células de mamífero de ovário de Hamster Chinês que recebem o gene que as torna capazes de produzir a enzima^{56,67}. Tanto a sequência nucleotídica como a de aminoácidos são idênticas à forma natural da enzima⁵⁶. A agalsidase beta, à semelhança da agalsidase alfa, ajuda a degradar o Gb3, impedindo-o de se acumular nas células⁶⁷.

▪ **Regime posológico e via de administração**

De acordo com o INFARMED, I.P., a dose que deve ser prescrita de agalsidase beta é de 1 mg/kg de peso corporal a cada duas semanas, pelo que a utilização de doses inferiores à autorizada só deverá ser mantida em doentes de DF que se encontram estáveis e que assim o desejarem^{5,56,57,69}. De referir, ainda, que se verificou um aumento da progressão da DF em doentes que se encontravam em regime terapêutico com agalsidase beta em doses inferiores à dose aprovada⁶⁹.

O modo de administração da agalsidase beta é sob a forma de perfusão endovenosa, sendo o ritmo inicial da perfusão inferior a 0,25 mg/minuto (15 mg/hora) com o intuito de minimizar a possibilidade de ocorrência de reações associadas com a perfusão⁵⁶. Após se estabelecer a tolerância individual, o ritmo de perfusão poderá ser aumentado gradualmente nas perfusões seguintes⁵⁶.

Este fármaco está indicado em crianças com idade superior a 8 anos, adolescentes e adultos⁵⁶. Não se recomenda qualquer regime posológico de agalsidase beta para crianças dos 0 aos 7 anos, pois não foram realizados, até ao momento, estudos quanto à sua segurança e eficácia⁵⁶. Além disso, não está indicada a utilização da agalsidase beta durante a gravidez, salvo seja mesmo necessária, nem na amamentação visto que a agalsidase beta pode ser excretada no leite materno⁵⁶.

▪ **Perfil farmacocinético**

Após a administração de doses de 0,3 mg, 1 mg e 3 mg/kg de peso corporal de agalsidase beta a doentes adultos, verificou-se que os valores de AUC aumentaram proporcionalmente à dose, devido a uma redução da depuração, refletindo uma

depuração saturada⁵⁶. O $t_{1/2}$ foi dependente da dose, variando entre os 45 e 100 minutos⁵⁶.

A agalsidase beta é metabolizada por hidrólise hepática⁵⁶. Pensa-se que uma alteração da função hepática não afete a farmacocinética da enzima de um modo clinicamente significativo⁵⁶. A eliminação renal de agalsidase beta é uma via menor para a sua depuração⁵⁶.

▪ **Possíveis interações medicamentosas**

A agalsidase beta não deve ser administrada em simultâneo com os seguintes medicamentos: cloroquina, amiodarona, benoquin ou gentamicina devido à possibilidade de inibição da sua atividade enzimática intracelular⁵⁶. No entanto, com base no seu metabolismo há pouca probabilidade de interações com outros medicamentos que são metabolizados pelo citocromo P450⁵⁶.

▪ **Contraindicações**

A agalsidase beta está contraindicada nos indivíduos com hipersensibilidade com risco de vida (reação anafilática) à agalsidase alfa ou a qualquer um dos excipientes da formulação⁵⁶.

▪ **Advertências e precauções especiais de utilização**

As advertências remetem para a imunogenicidade, reações associadas à perfusão e hipersensibilidade⁵⁶.

Como a agalsidase beta é uma proteína recombinante, é previsível que os doentes com fenótipo clássico desenvolvam anticorpos, especificamente do tipo IgG^{5,56}. A maioria dos doentes desenvolve-os ao fim de 3 meses após receber a primeira infusão com agalsidase beta⁵⁶. Um estudo reportou que 88% dos indivíduos medicados com agalsidase beta formou anticorpos antiagalsidase⁵⁷. Neste caso, há necessidade de uma monitorização frequente dos anticorpos⁵⁶. Além disso, os doentes que desenvolvem anticorpos antiagalsidase apresentam um risco superior de reações associadas à perfusão, definidas como qualquer reação que ocorra no dia da perfusão⁵⁶. Nos ensaios clínicos, cerca de 67% dos doentes experienciaram pelo menos uma reação associada à perfusão, no entanto estas tendem a diminuir com o tempo⁵⁶.

De salientar que as reações em termos de gravidade são ligeiras a moderadas e que podem ser controladas de duas formas: (1) redução da taxa de perfusão e (2) realizar um pré-tratamento com anti-histamínicos, paracetamol, ibuprofeno e/ou corticosteróides⁵⁶.

Um estudo clínico publicado pela Sociedade Americana de Nefrologia reportou que todos os doentes sofreram pelo menos uma reação adversa desde o início da terapêutica com agalsidase beta, sendo consideradas na sua maioria ligeiras e não-relacionadas com o tratamento, assim como cerca de 90% dos doentes desenvolveram anticorpos IgG durante os primeiros 3 meses de agalsidase beta (Figura IV-1)⁷⁰.

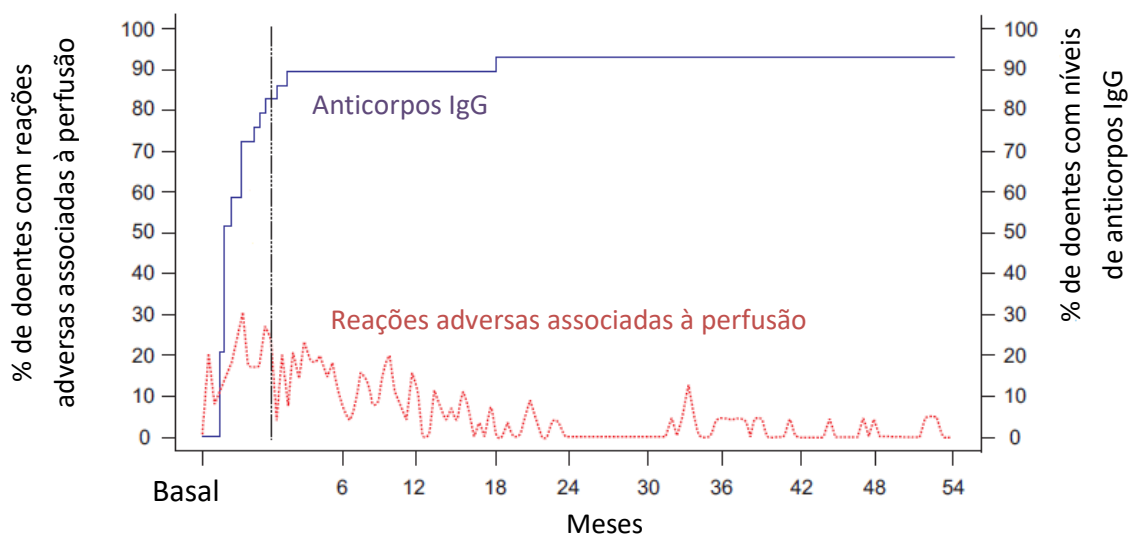


Figura IV-1: Evolução das reações adversas associadas à perfusão e dos níveis de anticorpos IgG ao longo do tempo de tratamento com agalsidase beta (Adaptado de⁷⁰). Em geral, 90% dos doentes desenvolveram níveis de anticorpos IgG no primeiro trimestre da infusão com agalsidase beta, que se mantiveram constantes ao longo do tempo. A percentagem de doentes com reações adversas associadas à perfusão atingiu o pico no início do período do tratamento e coincidiu com a seroconversão de IgG, diminuindo posteriormente. No entanto, concluiu-se que a seroconversão não demonstrou influenciar as reações associadas à perfusão ao longo do tempo⁷⁰.

Tratando-se de um medicamento proteico administrado por via endovenosa, são possíveis reações de hipersensibilidade do tipo alérgico⁵⁶. Apenas num número reduzido de doentes foram notificadas reações de hipersensibilidade imediata⁵⁶. Caso ocorram reações alérgicas ou anafiláticas graves, deve considerar-se suspender de imediato a administração da agalsidase beta e começar um tratamento apropriado ao doente⁵⁶.

▪ **Efeitos indesejáveis**

Os efeitos secundários associados à agalsidase beta incluem: muito frequentes (>1/10): febre, arrepios, cefaleias, parestesias, pirexia, náuseas, vômitos e sensação de frio; frequentes ($\geq 1/100$): nasofaringite, zumbidos, congestão nasal, palpitações, dor abdominal, dor musculoesquelética e erupção cutânea; pouco frequentes ($\geq 1/1000$, <1/100): prurido ocular, edema auricular, broncospasmo, dispneia e descoloração da pele^{56,67,70}.

As reações associadas à perfusão consistiram mais frequentemente em arrepios e estado febril, tais resolvem-se com diminuição da velocidade de perfusão, juntamente com a administração de anti-inflamatórios não esteróides, anti-histamínicos e/ou corticosteróides (por exemplo, naproxeno, cetirizina e prednisolona, respetivamente)⁵⁶.

Num estudo envolvendo 1044 doentes, verificou-se no geral que 177 tiveram um evento clínico grave nos primeiros 5 anos de tratamento com agalsidase beta (homens: 120 eventos e mulheres: 57 eventos)⁷¹. Entende-se por evento clínico grave: diálise crónica, transplante renal, enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva e procedimentos cardíacos maiores⁷². Os eventos mais comuns, para ambos os sexos, foram os eventos cardíacos e renais, seguidos do AVC e morte⁷¹. A taxa de incidência foi de 111 eventos por 1000 doentes, por ano, durante os primeiros 6 meses⁷¹. Após o primeiro semestre de terapêutica com agalsidase beta, a taxa de incidência de eventos clínicos graves diminuiu e permaneceu estável dentro do intervalo de 40-58 eventos por 1000 doentes, por ano⁷¹.

Adicionalmente, outro estudo de menor escala populacional (apenas 52 doentes) relatou que a maioria dos doentes (81%) não experienciaram nenhum evento clínico grave durante a terapêutica e, ainda, que 94% estavam vivos após um acompanhamento de 10 anos⁷². Os autores concluíram então que os doentes que iniciaram o tratamento numa idade jovem e com pouco envolvimento renal foram os que mais beneficiaram da terapêutica, ao invés dos doentes que iniciaram o tratamento em idades mais avançadas e/ou com doença renal avançada que apresentaram uma progressão da DF⁷².

▪ Eficácia clínica

Num estudo de 21 doentes do sexo masculino portadores da DF, pretendeu-se avaliar a resposta ao tratamento com uma diminuição da dose de agalsidase beta de 0,3mg/kg/2semanas durante 18 meses após a terapêutica inicial padrão (1mg/kg/2semanas) durante 6 meses⁷³. Observou-se que, em oito tipos celulares renais avaliados, a depuração de Gb3 aumentou significativamente, especialmente nas células endoteliais capilares intersticiais, tendo neste caso a CL aumentado de 14% (pré-tratamento) para 100% (ao fim de 6 meses com 1mg/kg/2semanas), e para 90% (após 18 meses com 0,3mg/kg/2semanas)⁷³. Contudo, foram reportadas mais reações adversas pelos doentes durante o período de 18 meses com a dose mais baixa⁷³. Antes do início do tratamento com agalsidase beta, observou-se histologicamente depósitos de Gb3 nas células endoteliais microvasculares dos rins, miocárdio e pele⁷⁰. Stephen Waldek e colaboradores estudaram a depuração de Gb3 ao nível do endotélio capilar renal, cardíaco e da pele em três períodos distintos de tratamento com agalsidase beta: pré-tratamento, aos 6 e 54 meses de tratamento (Figura IV-2)⁷⁰.

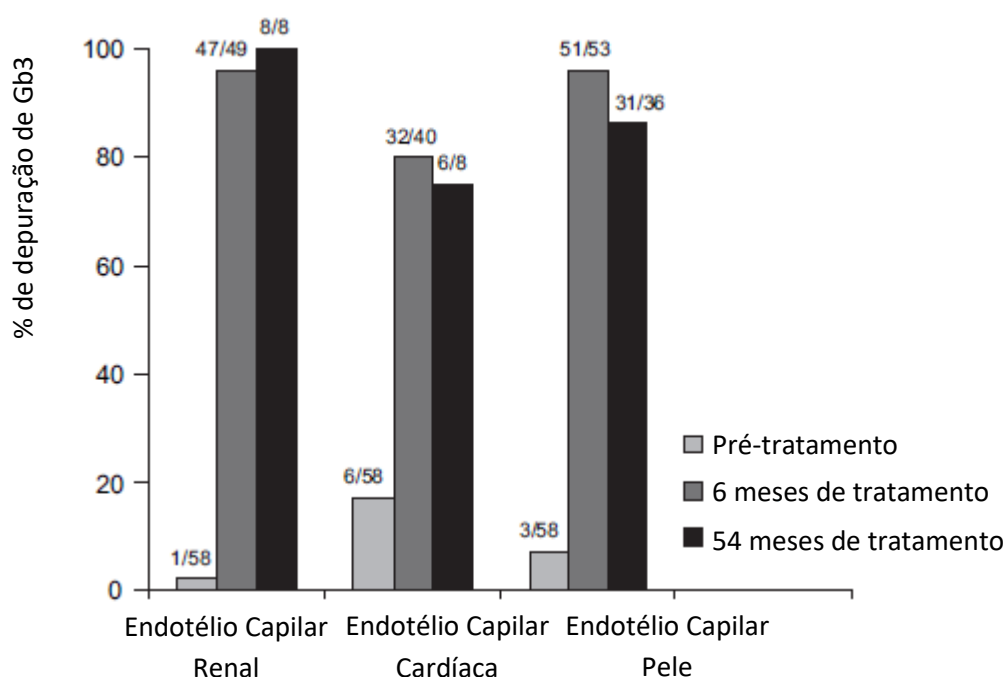


Figura IV-2: Depuração de globotriaosilceramida (Gb3) a partir do endotélio capilar, renal, cardíaco e da pele (Adaptado de ⁷⁰). Analisou-se que a depuração inicial de Gb3, a partir do endotélio capilar renal, cardíaco e da pele, observada aos 6 meses de tratamento com agalsidase beta manteve-se igual durante o período de 54 meses de terapêutica. Os algarismos em cima das barras gráficas representam o número de doentes com depuração total de Gb3 em relação ao número total de doentes avaliados⁷⁰.

No âmbito de outro estudo, o exame histológico do miocárdio, após 6 meses de agalsidase beta, revelou uma depuração quase completa dos depósitos de Gb3 de todos os tipos celulares, com exceção dos cardiomiócitos, a qual se manteve inalterada depois de 54 meses⁵. E a partir de um estudo coorte de 42 doentes, medicados com agalsidase beta, demonstrou-se, ainda, uma melhoria no ventrículo esquerdo, tanto a nível funcional como morfológico⁵.

Um estudo de fase IV multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo mostrou que a agalsidase beta pode retardar a progressão das complicações graves e potencialmente fatais da DF, mesmo em doentes que já apresentam disfunção renal evidente¹⁷. Neste estudo, 82 doentes (72 homens, 10 mulheres, com idades entre 20 e 72 anos) foram acompanhados por 18,5 meses (mediana)¹⁷. O grupo dos 51 doentes randomizados a receber tratamento com agalsidase beta tinha, em geral, doença renal pronunciada com uma TFG média de 53 mL/min/1,73 m² no início do estudo¹⁷. Foi encontrada uma redução significativa (61%) do risco de progressão para eventos renais, cardíacos ou cerebrovasculares maiores, ou morte, em doentes tratados, em comparação com os doentes tratados com placebo¹⁷.

▪ **Segurança clínica**

A partir de estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade com dose única ou com doses repetidas e de toxicidade embrionária/fetal, os dados de segurança pré-clínica não revelaram riscos especiais para o ser humano⁵⁶. Assim, não se prevê um risco potencial genotóxico e carcinogénico⁵⁶.

4.1.2.3. Migalastate

O migalastate está indicado para o tratamento de longa duração em adultos e adolescentes a partir dos 16 anos, com diagnóstico confirmado de DF e que possuam uma mutação suscetível^{74,75}. Esta molécula não se destina à utilização simultânea com a TSE⁷⁴. Dados clínicos publicados sobre a associação entre fenótipo e genótipo em 50 doentes com mutações suscetíveis, indicaram que cerca de 60% tinham mutações associadas ao fenótipo clássico da DF, 2% tinham mutações associadas ao fenótipo não clássico, 6% tinham mutações associadas com ambos os fenótipos, e os restantes 32% tinham mutações que ainda não foram classificadas^{75,76}.

O titular da AIM é a empresa farmacêutica *Amicus Therapeutics*, cujo nome comercial do migalastate é Galafold™^{74,75}.

As informações clínicas do migalastate estão apresentadas a seguir por categorias.

▪ **Mecanismo de ação**

Certas mutações que ocorrem no gene *GLA* podem resultar na produção de formas mutantes com enrolamentos anormais e instáveis da enzima α -Gal A⁷⁴.

O migalastate é um *chaperone* farmacológico desenhado para se ligar de forma seletiva e reversível, com elevada afinidade, nos sítios ativos de determinadas formas mutantes da α -Gal A, cujos genótipos são referidos como mutações do *GLA* suscetíveis^{74,77}. A ligação do migalastate estabiliza estas formas mutantes da α -Gal A no retículo endoplasmático e facilita o transporte adequado das mesmas para os lisossomas^{74,77}. Nos lisossomas, a dissociação do migalastate repõe a atividade da α -Gal A, conduzindo ao catabolismo de Gb3 e de outros substratos relacionados^{74,77}.

As mutações no gene *GLA* consideradas suscetíveis e, por isso, aptas ao tratamento com migalastate estão listadas em anexo (Anexo 8.12)⁷⁴.

▪ **Regime Posológico e via de administração**

O regime posológico recomendado em adultos e adolescentes a partir dos 16 anos é de 123 mg de migalastate (1 cápsula) em dias alternados, por via oral, à mesma hora do dia, para assegurar o máximo benefício ao doente⁷⁴. Como a segurança e a eficácia do migalastate não foram estabelecidas em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 0 e os 15 anos de idade, não existe nenhuma posologia para este grupo populacional⁷⁴. Da mesma forma, para doentes com compromisso renal grave, definido com um valor de TFG inferior a 30 mL/min/1,73 m², não se recomenda o migalastate⁷⁴.

Em caso de esquecimento de uma dose, o doente deverá tomar a cápsula de migalastate esquecida, assim que se lembrar, se não tiver passado mais do que 12 horas em relação à hora habitual da toma⁷⁴. Se este período já tiver ultrapassado, o doente deverá retomar a ingestão de migalastate no dia seguinte, à hora marcada e de acordo com o esquema posológico prescrito⁷⁴.

As cápsulas devem ser tomadas inteiras, não podendo ser cortadas, esmagadas ou mastigadas⁷⁴. Além do mais, a toma de migalastate deve ser num período de 4 horas de jejum, isto é, o doente não deve ingerir alimentos 2 horas antes nem 2 horas após a toma, pois observou-se uma diminuição em 40% da exposição ao migalastate quando ingerido juntamente com alimentos⁷⁴. É possível consumir líquidos, incluindo as bebidas gaseificadas, durante esse período de 4 horas⁷⁴.

▪ Perfil farmacocinético

A nível da absorção do fármaco, observou-se que a partir de uma dose única de 150 mg de cloridrato de migalastate a biodisponibilidade absoluta (AUC) foi de 75%⁷⁴. E ao fim de 3 horas, o migalastate atingiu a concentração máxima plasmática⁷⁴.

O migalastate distribuiu-se bem pelos tecidos do organismo⁷⁴. Cerca de 70% da dose de migalastate foi eliminada na urina, sendo 55% excretada na forma não modificada e 4% como metabolitos combinados⁷⁴. Aproximadamente 20% da restante dose foi excretada por via intestinal de forma não modificada⁷⁴.

▪ Possíveis interações medicamentosas

De acordo com dados *in vitro*, o migalastate não é indutor do CYP1A2, 2B6, ou 3A4⁷⁴. Este fármaco também não é inibidor nem substrato desses três CYP, nem dos CYP2A6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A5⁷⁴. Ao nível de transportadores, o migalastate não é um substrato de MDR1 ou BCRP, nem inibidor de BCRP, MDR1 ou BSEP, que são transportadores de efluxo humanos⁷⁴. Adicionalmente, o migalastate não é um substrato de MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 ou OCT2, nem um inibidor dos transportadores de influxo humanos OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 ou MATE2-K⁷⁴.

Considera-se, por isso, improvável que haja interações medicamentosas entre o migalastate com os citocromos P450, visto não ser um substrato da P-glicoproteína *in vitro*⁷⁴.

▪ Contraindicações

Os indivíduos com hipersensibilidade ao migalastate ou a qualquer um dos excipientes da formulação estão contraindicados de tomar este fármaco⁷⁴. De igual

modo, o migalastate não está indicado para uso em doentes com mutações que não sejam suscetíveis⁷⁴.

▪ **Advertências e precauções especiais de utilização**

Aconselha-se uma monitorização periódica, semestralmente, da função renal, parâmetros ecocardiográficos e marcadores bioquímicos a todos os doentes que tenham iniciado ou tenham alterado a sua terapia para o migalastate⁷⁴.

Em caso de um agravamento clínico significativo, dever-se-á considerar uma avaliação clínica mais aprofundada ou a interrupção do tratamento com o migalastate⁷⁴.

▪ **Efeitos indesejáveis**

A reação adversa mais frequente, descrita em estudos, foi a cefaleia, experimentada por cerca de 10% dos doentes que receberam o migalastate⁷⁴. Noutro estudo, cerca de 21% dos doentes (7 no total de 33) com placebo tiveram cefaleias, enquanto no grupo de doentes a tomar migalastate, a frequência desse sintoma foi de 35% (12 no total de 34)⁷⁶.

Outras reações consideradas frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) aquando da utilização do migalastate englobam: depressão, tonturas, náuseas, dor abdominal, obstipação, mialgia, e aumento de peso, entre outras⁷⁴.

▪ **Eficácia clínica**

Com o intuito de avaliar a eficácia clínica do migalastate, averiguou-se o efeito da substância ativa do migalastate em relação à acumulação de Gb3 nos rins (capilares intersticiais renais e células glomerulares), função renal, níveis plasmáticos do liso-Gb3 e nas variáveis ecocardiográficas⁷⁶.

Após 6 meses de terapêutica, 41% dos doentes sujeitos ao migalastate e 28% sujeitos ao placebo tiveram uma resposta, definida por uma redução superior ou igual a 50% dos depósitos de Gb3 nos capilares intersticiais renais⁷⁶. Em 23 amostras de biopsias, observou-se uma diminuição de 22% dos depósitos de Gb3 nos podócitos (células glomerulares), 26% nas células endoteliais e 48% nas células mesangiais⁷⁶. Não houve aumento de Gb3 em nenhuma das amostras⁷⁶.

As mudanças médias verificadas no declínio da TFG estimada e da TFG medida, nos doentes a fazer migalastate seguidos durante 24 meses, foram de $-0,30 \pm 0,66$ e $-1,51 \pm 1,33$ mL/min/1,73 m² de superfície corporal, respetivamente⁷⁶.

O índice de MVE no grupo de doentes a tomar migalastate foi idêntico ao grupo com placebo⁷⁶. Ao fim de 24 meses de terapêutica, o grupo a receber migalastate teve uma diminuição significativa do índice de MVE ($-7,7 \pm 3,7$), havendo uma maior tendência da redução para os doentes com HVE no valor basal ($-18,6 \pm 8,3$)⁷⁶.

▪ **Segurança clínica**

Estudos de dose única e de doses repetidas, não clínicos, sugerem que não existem perigos específicos para o ser humano, exceto infertilidade transitória e totalmente reversível, visualizada em ratos machos associada ao tratamento com migalastate⁷⁴. A reversão completa da infertilidade foi observada após quatro semanas sem a administração do migalastate⁷⁴.

Assim, o migalastate não é recomendado em mulheres em período fértil que não utilizam métodos contraceptivos⁷⁴. Durante a gravidez também não se recomenda o fármaco⁷⁴.

4.1.2.4. Comparação das terapêuticas

Primeiramente, comparando a TSE (agalsidase alfa e agalsidase beta), não existe nenhuma diferença entre as duas agalsidasas quanto à estrutura e composição⁵. No entanto, não houve nenhuma consideração relativamente ao facto dos recetores manose-6-fosfato não serem o único modo de entrada das enzimas nas células e que as agalsidasas alfa e beta possam entrar em diferentes tipos celulares de diferentes maneiras, e em diferentes graus⁵.

Diversos parâmetros foram avaliados para poder comparar as duas agalsidasas e encontram-se resumidos no quadro IV-5^{17,58,78}.

Quadro IV-5: Comparação dos resultados de segurança e eficácia das terapêuticas de substituição enzimática (Adaptado de ^{17,58,78}).

	Agalsidase alfa 0,2mg/kg, 14 dias	Agalsidase beta 1mg/kg,14 dias
Eficácia da depuração de Gb3 nos rins	Aos 6 meses (n = 26), os glomérulos com alargamento mesangial diminuíram em média 12,5% para os doentes com agalsidase alfa e 16,5% aumento para o placebo.	Aos 6 meses (n = 58): - Depuração total de Gb3 nas células endoteliais capilares intersticiais renais, células glomerulares, mesangiais e intersticiais; - Depuração parcial de Gb3 nas células musculares lisas arteriais Aos 54 meses: - Depuração significativa mantida em vários tipos de células renais (n = 8).
Eficácia da função renal	Aos 6 meses (n = 26): - Aumento significativo da <i>clearance</i> de creatinina no grupo tratado; Aos 54 meses (n = 25): - Doentes com DRC no estágio 1: perda média da TFG de - 1,6mL/min/1,73 m ² /ano - Doentes com DRC no estágio 2: perda média da TFG de - 2,6mL/min/1,73m ² /ano - Doentes com DRC no estágio 3: perda média da TFG de - 4,9mL/min/1,73m ² /ano.	-Redução significativa do risco (-61%) de complicações renais, cardíacas, cerebrovasculares e morte -Aos 54 meses (n = 44): Estabilização da TFG para 90% dos doentes (-0,4 mL/min/1,73 m ² /ano).
Eficácia da depuração de Gb3 no miocárdio	Redução média de 20% nos depósitos de Gb3 no miocárdio observada ao longo dos 6 meses em comparação com um aumento médio de 10% nos doentes que receberam o placebo.	-Depuração significativa de Gb3 nas células endoteliais cardíacas aos 6 meses e mantida aos 54 meses; -Nos cardiomiócitos não se verificou depuração de Gb3.
Eficácia da função cardíaca	A MVE, medida pela RM, foi significativamente reduzida após 6 meses de tratamento em comparação com o placebo.	-Redução significativa do risco (61%) de complicações renais, cardíacas, cerebrovasculares e morte. -Menor incidência de eventos cerebrovasculares em relação à agalsidase alfa (n=74).

Quadro IV-5: Comparação dos resultados de segurança e eficácia das terapêuticas de substituição enzimática (continuação) (Adaptado de ^{17,58,78}).

	Agalsidase alfa 0,2mg/kg, 14 dias	Agalsidase beta 1mg/kg,14 dias
Eficácia no SNC	Diminuição significativa na escala da dor aos 6 meses (n = 26).	Melhorias significativas nas escalas da dor e da qualidade de vida aos 54 meses (n=52).
Imunogenicidade	IgG relatada em 56% dos doentes, e nenhum relato de IgE.	IgG relatada em 90% dos doentes e IgE relatada em alguns doentes.
Tempo de infusão	40-60 minutos.	90 (uma vez estabelecida a segurança) - 180 minutos.
Custos de tratamento	Ampola de 3.5mL: 1697,33 euros (2012).	Frasco de 35mg: 3495,86 euros (2012).

Abreviaturas: Gb3: Globotriaosilceramida; MVE: Massa Ventricular Esquerda; RM: Ressonância Magnética; SNC: Sistema Nervoso Central.

Relativamente à comparação entre a TSE e o migalastate, para os doentes com mutações suscetíveis, o migalastate oral é um potencial tratamento alternativo à TSE⁷⁷. A carga da infusão endovenosa quinzenal vitalícia pode dissuadir os doentes de serem tratados com a TSE ou retardar o seu início e, conseqüentemente, potenciar o risco de lesão orgânica⁷⁷. Teoricamente, o migalastate pode imitar melhor o transporte natural da enzima α -Gal A e resultar numa atividade mais constante do que as infusões quinzenais da TSE^{76,77}. Adicionalmente, o maior volume de distribuição do migalastate em relação ao TSE sugere uma maior penetração do fármaco nos órgãos e tecidos, incluindo o SNC^{76,77}.

Assim, com base em dois estudos ATTRACT, randomizados de fase III e controlados por ativos, comparou-se a segurança e a eficácia da TSE em doentes de ambos os sexos com DF e mutações suscetíveis, previamente tratados com TSE, durante 18 meses, cujos resultados estão a seguir discriminados^{74,77}.

▪ **Eficácia**

○ **Função renal**

O migalastate e a TSE tiveram efeitos equiparáveis na função renal durante os 18 meses de tratamento com migalastate, observando-se um declínio da TFG de $-1,51 \pm 0,95$ mL/min/1,73m² e $-1,53 \pm 1,32$ mL/min/1,73m², respetivamente^{74,77}. No

entanto, na urina de 24 horas houve uma considerável diferença da proteinúria no grupo do migalastate (49,2 mg) comparativamente ao grupo da TSE (1945,5 mg)⁷⁷.

- **Resultados clínicos**

A percentagem de doentes que sofreram eventos renais, cardíacos ou cerebrovasculares durante o período de tratamento de 18 meses foi de 29% para o migalastate e 44% para a TSE^{74,77}. Nenhuma morte durante o período do estudo foi relatada⁷⁷. A frequência destes eventos nos doentes a tomar o migalastate não se modificou num período de tratamento maior (30 meses)⁷⁴.

- **Ecocardiografia:**

Nos doentes que realizaram a troca da TSE para o migalastate, notou-se uma diminuição significativa da MVE indexada durante os 18 meses (-6,0 g/m² a -2,2 g/m²)⁷⁷. Em contrapartida, nos doentes que permaneceram com a TSE, foi observada uma mudança menor e não significativa^{74,77}. Constatou-se, também, que a diminuição do índice da MVE foi maior nos doentes a tomar migalastate que possuíam HVE^{74,77}.

- **Liso-Gb3 plasmático:**

Os níveis plasmáticos de liso-Gb3 permaneceram baixos e estáveis, após a troca da TSE por migalastate, nos doentes de ambos os sexos com mutações suscetíveis⁷⁷. Este facto verificou-se tanto na mudança de agalsidase alfa para o migalastate como da agalsidase beta para o migalastate, em ambos os sexos⁷⁷. Somente em dois doentes (um casal) com mutações suscetíveis, a liso-Gb3 plasmática aumentou após essa troca⁷⁷.

- **Segurança**

O tratamento com migalastate foi, geralmente, seguro e bem tolerado, sendo que a gravidade dos efeitos secundários foi considerada leve ou moderada⁷⁷. A frequência desses efeitos nos grupos com o migalastate e a TSE foi semelhante (94% e 95%, respetivamente)^{75,77}. Os efeitos secundários mais frequentes no grupo do migalastate foram rinofaringite (33%) e cefaleia (25%)^{75,77}. Verificou-se, igualmente, os mesmos efeitos secundários no grupo com a TSE (33% e 24%, respetivamente)^{75,77}. Foi, ainda,

observado que nos doentes tratados com a TSE, 40% dos homens tiveram inibição da atividade da enzima devido à formação de anticorpos séricos⁷⁷. O migalastate, por sua vez, dado se tratar de uma molécula de baixo peso molecular administrada por via oral, evita o risco das reações de imunogenicidade e das complicações associadas à perfusão que ocorrem na TSE^{76,77}.

▪ **Avaliação Económica**

Tendo em conta as alternativas terapêuticas (agalsidase alfa e agalsidase beta), realizou-se um estudo de minimização de custos para a demonstração da vantagem económica do migalastate⁷⁵. Da análise comparativa efetuada, selecionou-se a agalsidase beta por ter um custo médio de tratamento anual inferior à alfa⁷⁵. Contudo, por doente, o custo médio de tratamento anual com o migalastate demonstrou ser inferior ao custo médio do tratamento anual com a agalsidase beta, de acordo com a legislação em vigor⁷⁵. Portanto, o migalastate apresenta vantagem económica comparativamente à TSE⁷⁵.

4.2. Papel do Farmacêutico na doença de Fabry

Face à literatura que foi possível consultar, não foram encontrados dados acerca do papel mais específico que o Farmacêutico possa ter no acompanhamento de doentes com DF.

4.3. Casos Clínicos

4.3.1. Caso clínico 1

Doente do sexo masculino hemizigota, 64 anos de idade, caucasiano, com índice de massa corporal normal e ex-fumador que tinha dislipidemia e hipotiroidismo.

Em 2015, o doente foi diagnosticado com DF na África do Sul no (Hospital de Johannesburg) por história de acroparastésias, hipoidrose, intolerância ao calor e dores genitais desde à infância, e de sintomas gastrointestinais especialmente dispepsia, AIT com parestésias do membro superior esquerdo, e AVC isquémico com parésia direita, na idade adulta. Devido à dificuldade da realização da terapêutica para

a DF em África, o doente foi referenciado, em abril de 2015, para o CHUA, E.P.E. - Faro, tendo sido orientado para a especialidade de Cardiologia.

O doente passou a ser seguido por uma equipa multidisciplinar e realizou vários exames complementares de diagnóstico cujos resultados estão resumidos no quadro IV-6.

Quadro IV-6: Exames complementares de diagnóstico solicitados e os respetivos resultados.

Exames	Resultado(s)/Conclusão
ECG	HVE com sobrecarga
ECO	Ventrículo esquerdo com hipertrofia severa, com parede fina apical
<i>Holter</i>	Sem alterações
MAPA	Sem hipertensão arterial
Neurológico (com RM cerebral)	Síndrome do canal cárpico bilateral Lesões da substância branca
Ecografia renal	Sem insuficiência renal e proteinúria
Otorrinolaringologia	Hipoacusia neurosensorial
Oftalmológico	Córnea <i>verticillata</i> bilateral Cataratas em fase inicial

Abreviaturas: ECO: Ecocardiograma; ECG: Electrocardiograma; HVE: Hipertrofia Ventricular Esquerda; MAPA: Monitorização Ambulatório da Pressão Arterial; RM: Ressonância Magnética

A análise de genotipagem do doente revelou uma mutação no gene *GLA* em hemizigotia e a mesma mutação em familiares próximos após construção da árvore genealógica, tendo sido identificada DF na filha e na irmã. A filha reside atualmente em França, onde é seguida e não faz tratamento por não haver indicação ainda, e a irmã vive em Portugal, tendo recusado iniciar o tratamento específico desta patologia.

O doente estava medicado, diariamente, com o rivaroxabano 20 mg, ácido acetilsalicílico 100 mg, atorvastatina 40 mg, levotiroxina 0,1 mg e furoato de fluticasona, e em julho de 2015, iniciou a TSE com agalsidase alfa, na dose de 0,2mg/kg, por via intravenosa, quinzenalmente.

Na tabela IV-3, estão apresentados os diversos exames e análises efetuados pelo doente, com os respetivos resultados antes da terapêutica com agalsidase alfa e 1 ano após esta terapêutica.

Tabela IV-3: Análises e exames realizados pelo doente, com os respetivos resultados pré e pós-tratamento com agalsidase alfa.

Análise e/ou Exame		Valores de referência	Pré-tratamento	Pós-tratamento
alfa-Galactosidase A	DBS (pmol/h/punção)	8,75 – 15,6	0	NA
	Plasma (nmol/h/mL plasma)	6,0 – 19	0	NA
	Leucócitos (nmol/h/mg proteína)	73,0 – 585	0	NA
Gb3	Plasma (µg/mL)	<7.0	23,0	4,3
	Urina (µg/mmol creatinina)	<81	ND	ND
Liso-Gb3	Plasma (ng/mL)	<5.0	106	10
Anticorpos	IgG	Negativo	Negativo	Negativo
Urina	Microalbuminúria (mg/dL)	<2 000	0	0
	Razão microalbumina/creatinina (ug/mg crea)	<30 000	ND	ND
Urina 24 horas	Proteínas totais (urina) (mg/dL)	<20,0	2,4	2,6
	Proteínas totais (urina/tempo) (mg/dL)	<300,0	ND	ND
	Volume Creatinina (mL)	800-1800	ND	ND
Ecocardiograma	Septo intraventricular	7-11	20	18,3
	Parede posterior	7-11	15,5	15,4
	MVE indexada (g/m ²)	49-116	271	29
	Injeção do VE (%)	50	46	46
Espirometria	FEV1/FVC (%)	>70	75	ND
Monitorização Ambulatório da Pressão Arterial	Pressão arterial diurna (mmHg)	130/85	123/72	ND
	Pressão arterial noturna (mmHg)	120/80	133/76	ND

Abreviaturas: FEV1/FVC: Índice de Tiffenueu; MVE: Massa Ventricular Esquerda; VE: Ventrículo Esquerdo; NA: Não Aplicável; ND: Não Determinado

De referir que a falta de alguns dados na tabela anterior é devida à não comparência do doente para a realização das análises e exames.

Atualmente, o doente apresenta melhoria das queixas de acroparestesias, dispepsia e hipoidrose e, portanto, a tolerância ao calor aumentou. Por outro lado, o doente mantém a sintomatologia a nível neurológico (lesões na substância branca),

dermatológico (angioqueratomas), oftalmológico (córnea *verticillata* e cataratas) e otorrinolaringológico (hipoacusia neurosensorial), e permanece sem alterações a nível nefrológico (insuficiência renal e proteinúria), e sem dores genitais dolorosas. Relativamente à síndrome do canal cárpico, o doente aguarda a cirurgia.

Além da agalsidase alfa, o doente continua a tomar os restantes fármacos concomitantes, com execução do rivaroxabano que alterou para o apixabano.

4.3.2. Caso clínico 2

Doente do sexo masculino hemizigota, 29 anos de idade, caucasiano, com índice de massa corporal normal, uma mutação no gene *GLA* (mutação não suscetível ao migalastate), com história de acroparestesias limitadas aos membros inferiores na infância. Tinha também nessa época, a presença de angioqueratomas na região umbilical e hipoidrose. Contudo, estes sinais e sintomas não foram inicialmente associados à DF.

Em outubro de 2015, o doente recorreu à Consulta de Dermatologia para avaliação dos angioqueratomas e foi nesta altura realizado o DBS para doseamento da α -Gal A, obtendo-se uma atividade residual de 0,68 pmol/h/punção, sugestiva de DF. Atendendo a este resultado, o doente foi encaminhado para o CHUA, E.P.E. - Faro.

O doente apresentava também queixas gastrointestinais (dor abdominal, náuseas e, por vezes, vómitos) e uma perda de peso súbita de 13kg. O doente não exibia queixas álgicas genitais.

Ao exame físico o doente tinha: angioqueratomas lombares e umbilicais, pressão arterial de 132/73 mmHg e uma pulsação de 62 batimentos por minuto.

Nos exames laboratoriais de admissão, foram encontrados os seguintes resultados: Hemoglobina (Hb): 13,2 g/dL, leucócitos: $4,83 \times 10^9/L$, plaquetas: $162 \times 10^9/L$, velocidade de sedimentação: 2 mm/h, ureia: 28 mg/dL, creatinina: 1,02 mg/dL, ácido úrico: 4,3 mg/dL, proteínas totais: 7,3, electroforese das proteínas: normal, potássio (K^+): 3,9 mEq/L, cálcio (Ca^{2+}): 9,4 mg/dL, fósforo (P^+): 3,7 mg/dL, aspartato aminotransferase (AST): 11 UI/L, Alanina aminotransferase (ALT): 14 UI/L, bilirrubinas: normal, Proteína C reativa (PCR) $<0,16$ mg/dL, *Veneral Disease Research Laboratory* (VDRL): negativo, urina tipo 2: proteínas 30 mg/L sem sangue.

Foram realizadas duas ecografias (Quadro IV-7).

Quadro IV-7: Ecografias realizadas pelo doente e respetivos resultados.

Ecografias	Resultado(s)/Conclusão
Abdominal (01-2015)	Normal
Renal e supra-renal (12-2015)	Rins com dimensões aumentadas e contornos regulares Ligeira diminuição da diferenciação parenquimo-sinusal, com aumento da ecogenicidade cortical e proeminência das pirâmides medulares

Abaixo do exame encontra-se a data (mês-ano) em que o mesmo foi realizado.

A genotipagem realizada ao doente revelou uma mutação no gene *GLA* em hemizigotia não descrita naquele momento na literatura, mas concluiu-se ser de natureza etiológica da DF, o que implicou a avaliação dos familiares mais próximos do doente possivelmente afetados, tendo sido feita a árvore genealógica. Foi identificada a presença da DF na mãe. No final de 2015, o diagnóstico de DF foi estabelecido e o doente foi referenciado para uma equipa multidisciplinar.

Como clinicamente o doente apresentava um quadro compatível com o fenótipo clássico da DF, foram realizados outros exames complementares de diagnóstico em 2016 (Quadro IV-8).

Quadro IV-8: Exames complementares de diagnóstico e os respetivos resultados.

Exame	Resultado(s)/Conclusão
Holter de 24 horas (01-2016)	Sem perturbações
ECG (02-2016)	PR curto
RM cardíaca (02-2016)	Sem presença de hipertrofia ventricular esquerda Função sistólica ventricular permanece conservada Sem realce tardio (ausência de fibrose miocárdica)
RM cerebral (02-2016)	Sem alterações na substância branca
Prova de esforço (02-20016)	Sem alterações electrocardiográficas sugestivas de isquemia do miocárdio

Quadro IV-8: Exames complementares de diagnóstico e os respectivos resultados (continuação).

Exame	Resultado(s)/Conclusão
Biópsia angioqueratoma (04-2016)	Fragmento cutâneo circular com 0,4x0,4x0,6 cm, centrado por lesão exofítica e friável com 0,3 cm de maior eixo, de bordos regulares e limites bem definidos
Biópsia renal (04-2016)	Todos os glomérulos apresentaram vacuolização do citoplasma podocitário de forma global, sem alterações da parede capilar ou do mesângio Nos tubos havia áreas com vacuolização das células tubulares e espessamento das basais Por imunofluorescência, observou-se numerosos lípidos dispersos pelas células tubulares, endoteliais e numerosos podócitos

Abaixo do exame encontra-se a data (mês-ano) em que o mesmo foi realizado.

O doente iniciou ramipril 1,25 mg/dia, devido à presença de proteinúria (1096 mg/24 horas).

Posteriormente, o doente foi encaminhado para a Consulta de Gastroenterologia, na qual efetuou uma endoscopia digestiva alta que não detetou nenhuma alteração, por isso concluiu-se que as queixas recorrentes de dispepsia estavam relacionadas com a DF. Nas Consultas de Otorrinolaringologia e Oftalmologia, o doente não apresentou manifestações de doença otológica nem oftalmológica.

Em setembro de 2016, o doente começou com uma dose de 80 mg (1mg/kg) de agalsidase beta, por via intravenosa, quinzenalmente, sendo avaliado clinicamente em cada sessão.

Na tabela IV-4, estão apresentados os diversos exames e análises realizados pelo doente, com os respetivos resultados antes da terapêutica com agalsidase beta e após 1 ano desta terapêutica.

Tabela IV-4: Análises e exames realizados pelo doente, com os respetivos resultados pré e pós-tratamento com agalsidase beta.

Análise e/ou Exame		Valores de referência	Pré-tratamento	Pós-tratamento
alfa-Galactosidase A	DBS (pmol/h/punção)	8,75 – 15,6	0,68	NA
	Plasma (nmol/h/mL plasma)	6,0 – 19	0	NA
	Leucócitos (nmol/h/mg proteína)	73,0 – 585	234	NA
Gb3	Plasma (µg/mL)	<7.0	11,4	3,2
	Urina (µg/mmol creatinina)	<81	1088	136
Liso-Gb3	Plasma (ng/mL)	<5.0	81,5	14,2
Anticorpos	IgG	Negativo	Negativo	Negativo
Urina	Microalbuminúria (mg/dL)	<2 000	29 400	NA
	Razão microalbumina/creatinina (ug/mg crea)	<30 000	266 836	NA
Urina 24 horas	Volume Proteínas (mL)	800 – 1800	2080	1900
	Proteínas totais (urina) (mg/dL)	<20,0	53	32
	Proteínas totais (urina/tempo) (mg/dL)	<300,0	1096	614
	Volume Creatinina (mL)	800-1800	2080	NA
Ecocardiograma transtorácico	Contratilidade segmentar do VE	Normal (índice 1)	Normal (índice 1)	Normal (índice 1)
	MVE indexada (g/m ²)	49-116	123,97	112,05
Espirometria	FEV1/FVC (%)	>70	74,93	71,93
Monitorização Ambulatório da Pressão Arterial	Pressão arterial diurna (mmHg)	130/85	137/77	128/67
	Pressão arterial noturna (mmHg)	120/80	118/61	113/57

Abreviaturas: FEV1/FVC: Índice de Tiffenueu; MVE: Massa Ventricular Esquerda; NA: Não Aplicável; VE: Ventrículo Esquerdo.

Além dos exames mencionados na tabela anterior, o *Holter* de 24 horas, ao fim de um ano de terapêutica, como acompanhamento do doente e comparativamente ao *Holter* realizado anteriormente, revelou ausência de alterações.

Após um ano de terapêutica com agalsidase beta, verificou-se que o doente apresentava melhoria da dor abdominal, do humor, sudorese e da proteinúria, o rim

estava funcional, e sem intercorrências na administração do fármaco. Além disso, o doente continuou a ser medicado com ramipril, mas com uma dose superior de 2,5 mg e, concomitantemente, com esomeprazol 40 mg e brometo de otilónio 40 mg (em caso de necessidade).

V- DISCUSSÃO

5.1. Terapêutica da doença de Fabry

A TSE, que engloba a agalsidase alfa e a agalsidase beta, é o alicerce do tratamento específico da DF³. Graças à investigação de novas moléculas, foi desenvolvido um *chaperone* farmacológico que corresponde a outro tipo terapêutico específico desta doença rara, sendo designado por migalastate^{3,75}. A comparação destes três MO, atualmente disponíveis em Portugal, evidenciou as suas principais diferenças nomeadamente ao nível da classe química, mecanismo de ação, regime posológico, via de administração e preço^{56,60,74}. Enquanto a agalsidase alfa e agalsidase beta são enzimas, obtidas por tecnologia de engenharia genética de uma linhagem celular humana e de uma cultura de células de mamífero de ovário de Hamster Chinês respetivamente, o migalastate, por sua vez, é um *chaperone* molecular obtido *in vitro*^{56,60,74}. No que se refere ao mecanismo de ação, a agalsidase alfa e a agalsidase beta restabelecem o nível da atividade enzimática deficiente nesta patologia, e o migalastate liga-se de forma seletiva e reversível aos sítios ativos de determinadas formas mutantes da α -Gal A cujos genótipos são referidos como mutações do *GLA* suscetíveis^{56,60,74}. A TSE é administrada por via endovenosa e quinzenal, ao invés do migalastate que é tomado por via oral em dias alternados^{56,60,74}. Do ponto vista monetário, o migalastate apresenta custos inferiores aos fármacos da TSE cujo custo de ambos os fármacos por doente num ano é idêntico⁷⁵.

Supondo que no futuro alguns doentes poderão trocar a TSE pelo migalastate, essa medida contribuirá para uma redução nos valores gastos na área da saúde, particularmente nos MO, pelo Estado Português.

5.2. Casos Clínicos

A abordagem dos casos clínicos, realizados no CHUA, E.P.E.- Faro, foi simplesmente descritiva, uma vez que não é possível comparar doentes em estádios diferentes da DF, nomeadamente na fase de apresentação da doença (um doente tinha patologia de predomínio cardíaco e o outro de predomínio renal). O objetivo da instituição da TSE foi igualmente diferente. Com efeito, no caso clínico 1, pretendia-se com a terapêutica estabilizar o curso das manifestações cardiovasculares e cerebrovasculares, melhorar os sintomas, nomeadamente gastrointestinais, dor e hipoidrose, e prevenir o aparecimento das manifestações renais. No doente do caso clínico 2, pretendia-se uma melhoria da sintomatologia e das manifestações renais assim como evitar o aparecimento de outras lesões da DF.

O estudo destes casos clínicos veio reforçar a importância da TSE ao comprovar que doentes, em ciclos de vida e fases diferentes da sua patologia, apresentaram uma melhoria significativa da sua sintomatologia e a ausência do aparecimento de manifestações clínicas *de novo*. Com a TSE, o abrandamento da progressão da patologia conduziu a uma melhoria da qualidade de vida de ambos. De salientar, no entanto, que a nível cerebral não houve melhoria das lesões já instaladas, uma vez que as enzimas não atravessam a barreira hematoencefálica.

A principal limitação encontrada nesta dissertação foi a impossibilidade de expor um caso clínico com o tratamento de migalastate, dada a inexistência de doentes nesta condição no CHUA, E.P.E.- Faro.

5.3. Papel do Farmacêutico na doença de Fabry

O Farmacêutico é um profissional de saúde que apresenta um vasto conhecimento sobre fármacos e que pode atuar em três grandes áreas: Farmácia Hospitalar, Farmácia Comunitária e Indústria Farmacêutica.

Do ponto de vista pessoal, a autora considera que, o Farmacêutico Hospitalar poderia integrar a equipa multidisciplinar, que é necessária na DF, com o intuito de partilhar o seu conhecimento e opinião relativamente a possíveis interações medicamentosas e, assim, em conjunto com os restantes profissionais de saúde ser exequível a determinação da terapêutica mais apropriada a cada doente. Além disso,

este Farmacêutico não deveria ser somente responsável pela segurança e qualidade dos medicamentos, após a sua receção, mas também pela preparação dos MO, que é, atualmente, realizada pela equipa de enfermagem. Tal como acontece com os medicamentos citotóxicos, em que existe uma comunicação entre a equipa de enfermagem e de farmácia, na DF os enfermeiros deveriam informar do dia e da hora de administração para que o Farmacêutico preparasse o MO atempadamente.

No mesmo âmbito, o Farmacêutico Comunitário poderia dar o seu contributo através de um acompanhamento farmacoterapêutico, com o propósito de detetar possíveis erros relacionados com o processo de uso da medicação e resultados clínicos negativos da farmacoterapia (entenda-se inefetividade e insegurança). Sublinha-se que a fraca adesão à terapêutica e a toma incorreta de outros fármacos (que não os para a DF) são os principais fatores para a falta de efetividade dos fármacos, sendo estes os pontos importantes onde o Farmacêutico Comunitário poderia colaborar. Assim, a realização de consultas de acompanhamento farmacoterapêutico aos doentes portadores da DF possibilitará ao Farmacêutico promover a adesão à terapêutica, o que levará à não progressão desta patologia rara e de outras comorbilidades e, conseqüentemente, a uma melhor qualidade de vida do doente livre de sintomas.

A Indústria Farmacêutica apresenta pouca investigação ao nível do tratamento das patologias raras, incluindo a DF, devido ao facto de poucas pessoas serem afetadas por cada uma dessas doenças, levando a um retorno financeiro menor. Assim, o Farmacêutico na área da investigação poderia realizar a pesquisa de mais moléculas terapêuticas para a DF com maior eficácia e segurança que as terapêuticas existentes atualmente. Adicionalmente, o Farmacêutico poderia desenvolver novos fármacos mais cómodos e práticos para o doente, tal como o migalastate que se diferencia da TSE por ser administrado por via oral, mas sem restrições na população-alvo da DF.

VI- CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS

A DF é uma patologia de sobrecarga lisossomal progressiva, hereditária multissistémica caracterizada por manifestações cutâneas, cócleo-vestibulares, neurológicas, renais, cardiovasculares, e cerebrovasculares¹⁸. Esta heterogeneidade clínica requer uma abordagem multidisciplinar e envolve um tratamento sintomático e

um tratamento específico, que são responsáveis pela melhoria tanto da qualidade de vida como da sobrevivência dos indivíduos afetados^{3,48,49}.

Além do tratamento específico, há necessidade de completar o tratamento do doente com outros fármacos (terapêutica adjuvante) para manuseamento dos sintomas clínicos e prevenção da progressão não-específica do dano tecidual a fim de conferir uma melhor qualidade de vida ao mesmo. Por outro lado, o tratamento específico engloba a TSE e o *chaperone* molecular. As principais diferenças encontradas nestas alternativas terapêuticas foram no mecanismo de ação e no preço. Ou seja, a TSE restabelece o nível de atividade enzimática, de forma a ser suficiente para eliminar os depósitos de Gb3 no organismo, enquanto o migalastate liga-se de forma seletiva e reversível, com elevada afinidade, nos sítios ativos de determinadas formas mutantes da α -Gal A. A nível da avaliação económica, o migalastate apresenta vantagem económica comparativamente à TSE, por possuir um custo financeiro por doente, num ano, inferior. É importante referir que se concluiu que a eficácia clínica das três alternativas terapêuticas é idêntica, sendo o doente tratado com o fármaco que o médico especialista achar mais apropriado à sua situação clínica.

O estudo dos casos clínicos corroborou a importância da TSE pelo facto de doentes em fases diferentes da DF, exibirem uma melhoria significativa da sua sintomatologia, bem como ausência do aparecimento de outras manifestações clínicas. A TSE permite diminuir a progressão desta doença e, ao mesmo tempo, conferir um aumento da qualidade de vida aos doentes.

Dos objetivos propostos, ficou apenas por cumprir a análise de um caso clínico relativo ao migalastate, pelo facto de não haver nenhum doente sujeito a este tratamento no Hospital de Faro, no período da realização do estudo de investigação.

Acredita-se que esta dissertação pode contribuir para uma sistematização e melhor entendimento da complexidade da DF e da sua terapêutica, podendo ser uma ferramenta útil, sobretudo, para os farmacêuticos. O aprofundar deste tema leva a uma maior sensibilização para a problemática das doenças raras e da falta de disponibilidade de medidas terapêuticas alternativas. A execução do consentimento informado permite aperfeiçoar competências éticas e deontológicas, que são requisitos cada vez mais exigidos no atendimento dos doentes para a garantia da proteção e confidencialidade dos dados numa sociedade moderna.

Na DF, o Farmacêutico pode contribuir em qualquer uma das áreas que intervenha, nomeadamente no acompanhamento farmacoterapêutico (farmácia hospitalar e comunitária), na descoberta de novos fármacos mais cómodos, eficazes e seguros (indústria farmacêutica), na preparação dos MO e na integração da equipa multidisciplinar requerida na DF (farmácia hospitalar).

No futuro, os biomarcadores são uma importante área de desenvolvimento, uma vez que apesar dos progressos realizados ainda nenhum biomarcador foi identificado como verdadeiramente válido para a DF⁵. A pesquisa de novos biomarcadores cada vez mais especializados possibilitará modificar o curso desta patologia, prevenindo as consequências deletérias de um diagnóstico tardio, estando em desenvolvimento o estudo de saposinas A e da proteína activadora GM₂^{5,47}. Outro biomarcador promissor para o dano glomerular e avaliação da resposta à TSE é a podocitúria⁴⁷. Além disso, espera-se que estudos vindouros possam relacionar os achados imagiológicos cardíacos e cerebrovasculares com a resposta à TSE⁴⁷. Outras áreas de pesquisa como a proteómica e metabolómica poderão auxiliar no diagnóstico e no seguimento dos doentes com DF⁴⁷.

A terapia génica da DF representa uma abordagem terapêutica em grande desenvolvimento que deverá alterar o prognóstico de doentes portadores da DF à semelhança do aparecimento de novas moléculas farmacológicas^{3,17}. A evolução científica na terapêutica das doenças raras caminhará para uma administração mais cómoda e prática dos fármacos para o doente, contribuindo para a sua autonomia e independência.

Para um maior conhecimento da DF, por parte dos profissionais de saúde, é desejável que os doentes sejam encorajados a participar em Biobancos com amostras de plasma, soro e urina antes do início da TSE, tendo em vista a investigação futura^{3,17}. Além disso, espera-se que surjam estudos sobre a eficácia do migalastate a nível neurológico, uma vez que este fármaco pode conduzir à melhoria ou mesmo redução de eventos cerebrovasculares, mas como foi recentemente comercializado ainda não existem estudos disponíveis.

Com um maior controlo das doenças transmissíveis, que já se conseguem prevenir ou tratar, as patologias genéticas têm ganho uma maior relevância⁷⁹. Neste âmbito, a Assembleia da República Portuguesa, com o intuito de garantir uma melhor articulação

das várias especialidades médicas e do acesso do doente aos tratamentos e exames clínicos que necessita, elaborou a Estratégia Integrada para as Doenças Raras 2015-2020 que visa otimizar a abordagem global das doenças raras^{80,81}.

VII- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Citador. Disponível em: <http://www.citador.pt/frases/nenhum-trabalho-de-qualidade-pode-ser-feito-sem-c-max-beerbohm-6189>. (Acedido em: 1 março 2018)
2. Camargo, Juan Pablo; Cantillo, J. de J. Educación Y Práctica de la Medicina- Enfermedad de Fabry. *Acta Médica Colomb.* 34, 140–151 (2009).
3. Stephan, F. & Haber, R. Maladie de Fabry. *Annales de dermatologie et de vénéréologie.* 144, 137–146 (2017).
4. OMIM - Human Genetic Knowledge for the World. (2018). Disponível em: <http://www.omim.org/>. (Acedido em: 21 julho 2018)
5. Waldek, S. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology.* (Oxford University Press, 2016). doi:10.1093/med/9780199592548.001.0001
6. Porto Editora. Dicionário infopédia da Língua Portuguesa: tesaurismose. Disponível em: <https://www.infopedia.pt/dicionarios/lingua-portuguesa/tesaurismose>. (Acedido em: 18 julho 2018)
7. Pozzobon, A. ETIMOLOGIA E ABREVIATURAS DE TERMOS MÉDICOS Um guia para estudantes, professores, autores e editores em medicina e ciências relacionadas.
8. Boggio, P., Abad, M. E., Luna, P. C. & Larralde, M. Doença de Fabry. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 84, 367–376 (2009).
9. Grupo de Trabalho Coordenador do Diagnóstico e Tratamento de Doenças Lisossomais; Ana Maria Fortuna. Diagnóstico e tratamento de doenças lisossomais: relatório 2011. *Ministério da Saúde. Instituto Nacional Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP Diagnóstico* 1–7 (2013).
10. Ballabio, A. & Gieselmann, V. Lysosomal disorders: From storage to cellular damage. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research* 1793, 684–696 (2009).
11. Coutinho, M. F. *et al.* Doenças lisossomais de sobrecarga em Portugal : 10 anos de experiência em estudos moleculares no INSA (2006-2016). *Instituto Nacional Saúde Doutor Ricardo Jorge* 16–20 (2016).
12. Vega-Vega, O. *et al.* La enfermedad de Fabry-Anderson: estado actual del conocimiento. *Revista Investigación Clínica* 63, 314–321 (2011).
13. Mahmud, H. M. Fabry's disease-a comprehensive review on pathogenesis, diagnosis and treatment. *Department of Medicine* (2014).
14. Kelash, F., Kujtan, L. & Mallidi, P. V. Acroparesthesia in a female: diagnostic dilemma. *Case Reports in Medicine* 2014, 172197 (2014).

15. Beirao, I. *et al.* Anderson-Fabry Disease: A Rare Disease That Mimics Common Cardiac, Neurological, Renal, and Other Disorders: Approach for the Differential Diagnosis and Follow-Up. *Journal Inborn Errors Metabolism and Screening* (2016). doi:10.1177/2326409816669372
16. Pastores, G. M. & Lien, Y.-H. H. Biochemical and molecular genetic basis of Fabry disease. *Journal of the American Society of Nephrology* , S130–S133 (2002).
17. Germain, D. P. Fabry disease. *Orphanet Journal of Rare Disease* 5, 30 (2010).
18. Prof Dominique Germain. Orphanet: Doença de Fabry. (2012). Disponível em: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PT&data_id=94&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=doenca-de-fabry-&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Grupo de doen%E7as relacionadas=Doenca-de-Fabry&title=Doenca-de-Fabry&search=Diseas. (Acedido em: 7 abril 2018)
19. Beirao, I. *et al.* [Is it Fabry Disease? Diagnostic and Follow-Up Approach]. *Acta Médica Portuguesa* 29, 85–87 (2016).
20. Direção Geral da Saúde. *Programa Nacional para Doenças Raras (PNDR)*. (2008).
21. HSOG - Hospital da Senhora da Oliveira, G. E. Centro de referência em doenças lisossomais de sobrecarga. Disponível em: <http://www.hospitaldeguimaraes.min-saude.pt/Lservico.asp?c=44>. (Acesso: 8 Março 2018)
22. C. Serratrice, G. S. Lipidose (II). *Maladie de Fabry. Elsevier Masson SAS* 1–7 (2006).
23. Bishop, D. F., Kornreich, R. & Desnick, R. J. Structural organization of the human alpha-galactosidase A gene: further evidence for the absence of a 3' untranslated region. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (1988). doi:10.1073/pnas.85.11.3903
24. Deborah Elstein, Gheona Altarescu, M. B. *Fabry Disease*. (2010). doi:10.1007/978-90-481-9033-1
25. Ortiz, A. *et al.* Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Molecular Genetics Metabolism* 123, 416–427 (2018).
26. Schaefer, E., Mehta, A. & Gal, A. Genotype and phenotype in Fabry disease: Analysis of the Fabry Outcome Survey. in *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics, Supplement* (2005). doi:10.1080/08035320510031045
27. Schiffmann, R., Fuller, M., Clarke, L. A. & Aerts, J. M. F. G. Is it Fabry disease? *Genetics in Medicine* (2016). doi:10.1038/gim.2016.55
28. Echevarria, L. *et al.* X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clinical Genetics* (2016). doi:10.1111/cge.12613

29. Dominique P. Germain. Généo: Centre de référence pour la maladie de Fabry. Disponível em: <http://www.centre-geneo.com>. (Acedido em: 18 julho 2018)
30. Euler Pace Lasmar, Marcus Faria Lasmar, Adalberto Fernandes Nogueira, Leonardo Faria Lasmar, Fernando Oréfice, Patrícia Vasconcelos Lima, Luiz Flávio Couto Giordano, H. R. V. Transplante renal na doença de Fabry. 55, 642–645 (2009).
31. Schiffmann, R. Fabry disease. *Handbook of Clinical Neurology* 132, 231–248 (2015).
32. Guce, A. I. *et al.* Catalytic mechanism of human α -galactosidase. *Journal Biological Chemical*. 285, 3625–3632 (2010).
33. Guce, A. I., Clark, N. E., Rogich, J. J. & Garman, S. C. The molecular basis of pharmacological chaperoning in human α -galactosidase. *Chemical Biological* 18, 1521–6 (2011).
34. Schnaar, R. L. & Kinoshita, T. *Glycosphingolipids. Essentials of Glycobiology* (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2015). doi:10.1101/GLYCOBIOLOGY.3E.011
35. The PubChem Project. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. (Acedido em: 1 junho 2018)
36. Waldek, S. & Feriozzi, S. Fabry nephropathy: A review - How can we optimize the management of Fabry nephropathy? *BMC Nephrology* 15, 1–13 (2014).
37. Seydelmann, N., Wanner, C., Störk, S., Ertl, G. & Weidemann, F. Fabry disease and the heart. *Best Practice Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 29, 195–204 (2015).
38. Franzen, D. *et al.* Pulmonary involvement in Fabry disease : effect of plasma globotriaosylsphingosine and time to initiation of enzyme replacement therapy. 1–9 (2018). doi:10.1136/bmjresp-2018-000277
39. Mehta, A. *et al.* Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur. J. Clin. Invest.* 34, 236–242 (2004).
40. Desnick, R. J. *et al.* Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: Expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Annals of Internal Medicine* (2003). doi:10.7326/0003-4819-138-4-200302180-00014
41. Abensur, H. & Reis, M. A. dos. Renal involvement in Fabry disease. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 38, 245–254 (2016).
42. Schiffmann, R. *et al.* Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a ‘Kidney Disease: Improving Global Outcomes’ (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International* (2016). doi:10.1016/j.kint.2016.10.004
43. Joseph Alroy, Sharda Sabnis, J. K. Renal Pathology in Fabry Disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 13, 134–138 (2002).

44. Ortiz, A. & Sanchez-Niño, M. D. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Fabry. *Medicina Clinica (Barc)*. 148, 132–138 (2017).
45. Sanofi Genzyme. Exames laboratoriais utilizados durante o diagnóstico | Doença de Fabry. Disponível em: <https://www.doencadefabry.pt/pt-pt/metodos-de-diagnostico/exames-laboratoriais-utilizados-durante-o-diagnostico>. (Acedido em: 20 junho 2018)
46. Biagini, G. *et al.* Case report: is low alpha-Gal enzyme activity sufficient to establish the diagnosis of Fabry disease? *J. Bras. Nefrol.* 39, 333–336 (2017).
47. Beirão, I. *et al.* Biomarkers and Imaging Findings of Anderson–Fabry Disease—What We Know Now. *Diseases* (2017). doi:10.3390/diseases5020015
48. Hughes, D. A., Evans, S., Milligan, A., Richfield, L. & Mehta, A. *A multidisciplinary approach to the care of patients with Fabry disease. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS* (Oxford PharmaGenesis, 2006).
49. Santé, H. A. de. Maladie de Fabry: Protocole national de diagnostic et de soins. 1–43 (2010).
50. Peters, F. P. J., Sommer, a, Vermeulen, a, Cheriex, E. C. & Kho, T. L. Eponyms in medicine revisited Fabry ' s disease : a multidisciplinary disorder. 712, 710–712 (1997).
51. Direção-Geral da Saúde. *Norma Organizacional n° 008/2014*. (2014).
52. Serviço Nacional de Saúde. Centros de Referência- Área de Doenças Hereditárias do Metabolismo. (2017). Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/reforma-faq/centros-de-referencia-area-de-doencas-hereditarias-do-metabolismo/>. (Acedido em: 9 setembro 2018)
53. Administração Central de Sistema de Saúde, I.P, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P, e Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, E. P. E. CIRCULAR NORMATIVA CONJUNTA N.º 05/2017/ACSS/INFARMED/SPMS. 1–4 (2017).
54. Wanner, C. *et al.* Therapeutic goals in Fabry disease: Recommendations of a European expert panel, based on current clinical evidence with enzyme replacement therapy. *Molecular Genetics and Metabolism* 2017–2018 (2018). doi:10.1016/j.ymgme.2018.04.004
55. Biegstraaten, M. *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 Rare Disease* (2015). doi:10.1186/s13023-015-0253-6
56. European Medicines Agency. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Fabrazyme. 1–143 (2015).
57. Smid, B. E., Hoogendijk, S. L., Wijburg, F. a, Hollak, C. E. M. & Linthorst, G. E. A

- revised home treatment algorithm for Fabry disease: Influence of antibody formation. *Molecular Genetics and Metabolism* (2012). doi:10.1016/j.ymgme.2012.12.005
58. Grupo de Trabalho Coordenador do Diagnóstico e Tratamento de Doenças Lisossomais; Ana Maria Fortuna. Diagnóstico e tratamento de doenças lisossomais: relatório 2012. *Ministério da Saúde. Instituto Nacional Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP* 1–7 (2014).
 59. Keating, G. M. Agalsidase alfa: A review of its use in the management of fabry disease. *BioDrugs* (2012). doi:10.2165/11209690-000000000-00000
 60. Agency, E. M. Resumo das Características do Medicamento Replagal. 1–143 (2015).
 61. Kemenyash, N., Robertson, G. & Schenk, J. Fabry Outcome Survey Annual Report. (2017).
 62. Giugliani, R. *et al.* A 15-year perspective of the fabry outcome survey. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* (2016). doi:10.1177/2326409816666298
 63. Schiffmann, R. *et al.* Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* (2001). doi:10.1001/jama.285.21.2743
 64. Medicines, A. E. Replagal- agalsidase alfa. 44, 1–3 (2015).
 65. Medicines, A. E. Scientific discussion for the approval of Replagal. 1–18 (2004).
 66. Mehta, A. *et al.* Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet* (2009). doi:10.1016/S0140-6736(09)61493-8
 67. European Medicines Agency. Fabrazyme (agalsidase beta). *Sci. Med. Heal.* 1–3 (2013).
 68. Fabry Registry Annual Report 2013. Fabry Registry Annual Report 2013. 2013, (2013).
 69. INFARMED. INFARMED Circular Informativa nº171/CD. 1–4 (2010).
 70. Germain, D. P. *et al.* Sustained, Long-Term Renal Stabilization After 54 Months of Agalsidase beta Therapy in Patients with Fabry Disease. *Journal American of Society the Nephrology* 18, 1547–1557 (2007).
 71. Ortiz, A. *et al.* Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase β : Data from the Fabry Registry. *Journal of Medical Genetics* (2016). doi:10.1136/jmedgenet-2015-103486
 72. Germain, D. P. *et al.* Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with fabry disease. *Journal of Medical Genetics* (2015). doi:10.1136/jmedgenet-2014-102797

73. Lubanda, J.-C. *et al.* Evaluation of a low dose, after a standard therapeutic dose, of agalsidase beta during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. *Genetics in Medicine* 11, 256–264 (2009).
74. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Galafold. 1–143 (2015).
75. INFARMED. Relatório de avaliação prévia do migalastate para uso humano em meio hospitalar. 1–9 (2018).
76. Germain, D. P. *et al.* Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N. Engl. J. Med.* (2016). doi:10.1056/NEJMoa1510198
77. Hughes, D. A. *et al.* Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *Journal of Medical Genetics* (2017). doi:10.1136/jmedgenet-2016-104178
78. El Dib, R. *et al.* Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies. *PLoS One* (2017). doi:10.1371/journal.pone.0173358
79. Cinnamon VanPutte, Jennifer Regan, Andrew Russo, Rod Seeley, Trent Stephens, P. T. *Seeley's Anatomy & Physiology*. (McGraw-Hill Education, 2017).
80. Diário da República. Resolução da Assembleia da República n.º 211/2018. *Diário da República, 1.ª série — N.º 142 — 25 julho 2018* (2018).
81. Direção-Geral da Saúde. *Plano Anual 2018: Estratégia Integrada para as Doenças Raras 2015-2020*. (2018).

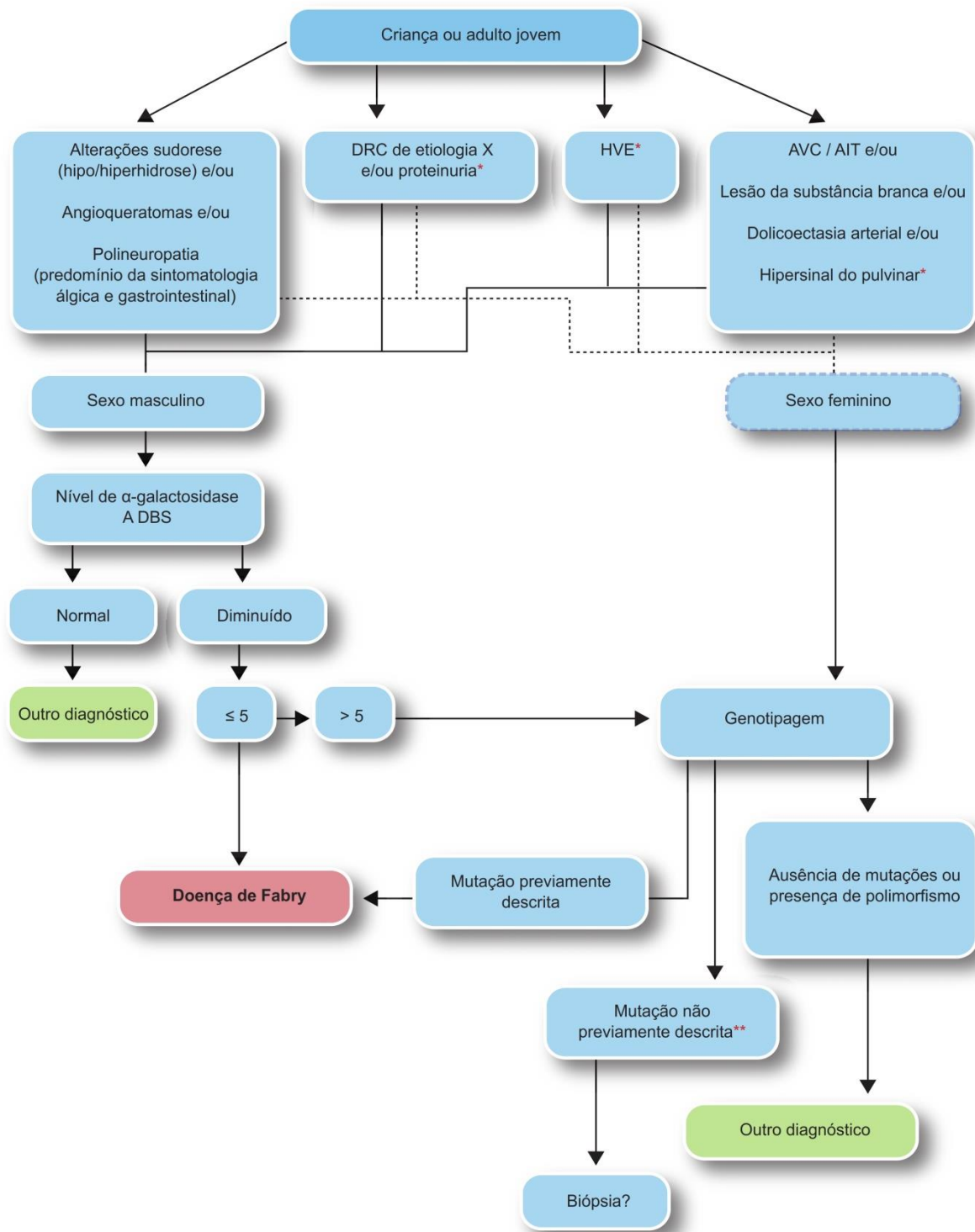
VIII- ANEXOS

8.1. Algumas doenças lisossomais de sobrecarga (DLS), com respetiva proteína e substratos acumulados. (Retirado de Ballabio, A. & Gieselmann, V. Lysosomal disorders: From storage to cellular damage. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research* 1793, 684–696 (2009))

Disease	Defective protein	Storage materials
Table 1 Lysosomal storage disorders		
Mucopolysaccharidoses (MPS)		
MPS I (Hurler, Scheie, Hurler/Scheie)	α -Iduronidase	Dermatan sulphate and heparan sulphate, GM2, GM3, SCMAS
MPS II (Hunter)	Iduronate-2-sulphatase	Dermatan sulphate and heparan sulphate, GM2, GM3, SCMAS
MPS IIIA (Sanfilippo)	Heparan N-sulphatase (sulphamidase)	Heparan sulphate, GM2, GM3, GD2, SCMAS, ubiquitin
MPS IIIB (Sanfilippo)	N-Acetyl- α -glucosaminidase	Heparan sulphate, GM2, GM3, GD2, unesterified cholesterol, SCMAS
MPS IIIC (Sanfilippo)	Acetyl-CoA: α -glucosamide N-acetyltransferase	Heparan sulphate, GM2, GM3, GD2
MPS IIID (Sanfilippo)	N-Acetylglucosamine-6-sulphatase	Heparan sulphate, GM2, GM3, GD2
MPS IV A (Morquio-A)	N-Acetylgalactosamine-6-sulphatase	Keratan sulphate, chondroitin-6-sulphate
MPS IV B (Morquio-B)	β -Galactosidase	Keratan sulphate, oligosaccharides
MPS VI (Maroteaux-Lamy)	N-Acetylgalactosamine-4-sulphatase (arylsulphatase B)	Dermatan sulphate, GM2, GM3, unesterified cholesterol
MPS VII (Sly)	β -Glucuronidase	Heparan sulphate, dermatan sulphate, chondroitin-4- and -6-sulphates, GM2, GM3, ubiquitin
Multiple sulphatase deficiency (Austin)	Formylglycine-generating enzyme	Heparan sulphate, dermatan sulphate, chondroitin-4- and -6-sulphates, sulpholipids
Spingolipidoses		
Fabry	α -Galactosidase A	Globotriaosylceramide, galabiosylceramide, globotriaosylsphingosine, blood-group-B glycolipids
Farber lipogranulomatosis	Ceramidase	Ceramide
Gaucher	β -Glucosidase	Glucosylceramide, GM1, GM2, GM3, GD3, glucosylsphingosine
Globoid cell leukodystrophy (Krabbe)	Galactocerebroside β -galactosidase	Galactosylceramide, psychosine lactosylceramide, globotriaosylceramide, globotetraosylceramide, fucosylhexaolactetraosylceramide
Metachromatic leukodystrophy	Arylsulphatase A	Sulphatide, 3-O-sulpholactosylceramide, lysosulphatide, seminolipid, gangliotetraosylceramide-bis-sulphate, GM2
Niemann-Pick A and B	Sphingomyelinase	Sphingomyelin, cholesterol, bismonoacylglycerophosphate, GM2, GM3, glucosylceramide, lactosylceramide, globotriaosylceramide, globotetraosylceramide
GM1 gangliosidosis	β -Galactosidase	GM1, GM2, GM3, GD1A, lyso-GM1, glucosylceramide, lactosylceramide, oligosaccharides, keratan sulphate
GM2 gangliosidosis (Tay-Sachs)	β -Hexosaminidase A	GM2, GD1aGalNac, GA2, lyso-GM2
GM2 gangliosidosis (Sandhoff)	β -Hexosaminidase A and B	GM2, GD1aGalNac, globoside, oligosaccharides, lyso-GM2
Oligosaccharidoses and glycoproteinoses		
Aspartylglucosaminuria	Aspartylglucosaminidase	Aspartylglucosamine
Fucosidosis	α -Fucosidase	Fucose containing oligosaccharides and H-antigen-glycolipid
α -Mannosidosis	α -Mannosidase	Mannose-containing oligosaccharides, GM2, GM3
β -Mannosidosis	β -Mannosidase	Mani(β 1 \rightarrow 4)GlcNAc disaccharide
Sialidosis	Sialidase	Sialyloligosaccharides and sialylglycopeptides
Schindler disease	α -N-Acetylgalactosaminidase	Glycopeptides with N- or O-linked oligosaccharides, oligosaccharides
Glycogenosis		Glycogen
Pompe (glycogen-storage-disease type II)	α -Glucosidase	

Examples of lysosomal storage diseases. Left column gives the name of the disease, middle column the deficient protein and the right column the stored compounds. GM1, GM2, GM3, GD1A are abbreviations for the respective gangliosides. SCMAS: subunit c of mitochondrial ATP synthase.

8.2. Fluxograma de diagnóstico da doença de Fabry. (Retirado de Beirao, I. *et al.* [Is it Fabry Disease? Diagnostic and Follow-Up Approach]. *Acta Médica Portuguesa* 29, 85–87 (2016))



8.4. Termo de responsabilidade da Aluna.

Termo de responsabilidade - Aluno

Trabalho académico de investigação Terapêutica na doença de Fabry

Eu, Jéssica Cristina Ribeiro da Silva, na qualidade de Aluna, comprometo-me a executar o Trabalho Académico de Investigação acima mencionado, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados, respeitando os princípios éticos e deontológicos e as normas internas da instituição.

Mais me comprometo a informar o Centro Hospitalar Universitário do Algarve de todas as comunicações, apresentações e publicações respeitantes ao Estudo supra identificado, através do endereço de correio eletrónico unidade.investigação@chalagrve.min-saude.pt e cfic.ptm@chalgarve.min-saude.pt.

Data: 17/05/2018

Assinatura: Jéssica Cristina Ribeiro da Silva

8.5. Termo de responsabilidade da orientadora da instituição de ensino.

Termo de responsabilidade - Orientador

Trabalho académico de investigação: Terapêutica na doença de Fabry

Eu, Mónica Sofia Leal Condinho, na qualidade de Professora Orientadora, comprometo-me a prestar a orientação necessária para uma boa execução do mesmo e acompanhar a Aluna nas diferentes fases da sua realização, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados, bem como por zelar pelo respeito dos princípios éticos e deontológicos e pelo cumprimento das normas internas da instituição.

Data: 17/05/2018

Assinatura: Mónica Condinho

8.6. Termo de responsabilidade da orientadora supervisora do Centro Hospitalar Universitário do Algarve, E.P.E. – Faro.

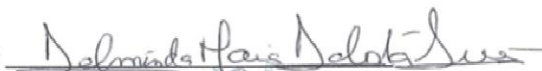
Termo de responsabilidade – Orientador Supervisor

Trabalho académico de investigação: Terapêutica na doença de Fabry

Dra. Delminda Maria da Costa Simões, na qualidade de Orientadora Supervisora no CHUA, comprometo-me a prestar a orientação necessária para uma boa execução do mesmo e acompanhar a Aluna nas diferentes fases da sua realização, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados, bem como por zelar pelo respeito dos princípios éticos e deontológicos e pelo cumprimento das normas internas da instituição.

Data: 17/05/2018

Assinatura:



8.7. Termo de responsabilidade do Diretor do Serviço de Nefrologia do Centro Hospitalar Universitário do Algarve, E.P.E. – Faro.

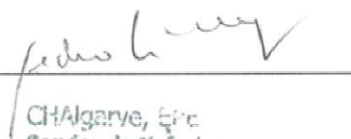
Termo de autorização local

Estudo de investigação: Terapêutica na doença de Fabry

Professor Doutor Pedro Leão Neves, na qualidade de Diretor do Serviço de Nefrologia, declaro que autorizo / dou parecer favorável à execução do Estudo de Investigação acima mencionado e comprometo-me a prestar as condições necessárias para a boa execução do mesmo, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados.

Data: 17/05/2018

Assinatura: _____


CHAlgarve, E.P.E.
Serviço de Nefrologia
Rua Leão Penado
8000-385 FARO

8.8. Termo de responsabilidade do Diretor do Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar Universitário do Algarve, E.P.E. – Faro.

Termo de autorização local

Estudo de investigação: Terapêutica na doença de Fabry

Dr. Ilídio de Jesus, na qualidade de Diretor do Serviço de Cardiologia, declaro que autorizo / dou parecer favorável à execução do Estudo de Investigação acima mencionado e comprometo-me a prestar as condições necessárias para a boa execução do mesmo, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados.

Data: 17/05/2018

Assinatura: _____



Centro Hospitalar do Algarve E.P.E.
Serviço de Cardiologia

8.9. Consentimento informado e autorização para o estudo.



CONSENTIMENTO INFORMADO E AUTORIZAÇÃO PARA O ESTUDO

TERAPÊUTICA DA DOENÇA DE FABRY

Por favor, leia com atenção toda a informação presente neste documento. Se achar que algo está incorreto ou que não está claro, não hesite em solicitar mais informações. Se concordar com a proposta que lhe é dirigida, queira, por favor, assinar este documento.

Título do estudo de investigação: Terapêutica da doença de Fabry.

Explicação e objetivos do estudo: a doença de Fabry é uma doença rara e crónica incluída nas doenças lisossomais de sobrecarga. Trata-se de uma doença hereditária do metabolismo associada ao cromossoma X que afeta o gene *GLA*. Resulta na insuficiência ou ausência total da enzima lisossómica alfa-galactosidase A (α -GAL A), a qual é essencial para o metabolismo dos glicoesfingolípidos. A atividade condicionada desta enzima culmina na acumulação do seu substrato em diversos órgãos e tecidos do organismo, o que determina que a doença de Fabry seja multissistémica e, por isso, conduza a uma elevada morbidade e mortalidade, se não for tratada.

Este estudo tem por objetivo desenvolver e aprofundar a pesquisa sobre a doença de Fabry, particularmente no que diz respeito à terapêutica.

Metodologia: este estudo será realizado através de uma revisão bibliográfica da doença e do seu tratamento, bem como pela execução de um trabalho de campo com doentes portadores da doença.

Duração da participação no estudo: junho a agosto de 2018.

Descrição dos possíveis riscos/desconforto da participação no estudo: a sua participação neste estudo não envolve riscos/desconforto, porque apenas se trata de obter informações a partir do seu processo clínico.

Descrição dos possíveis benefícios da participação no estudo: está a participar num estudo de investigação que poderá ou não trazer-lhe benefícios. Porém, as

informações e os dados obtidos devido à sua participação poderão contribuir para um melhor conhecimento sobre a doença de Fabry.

Confidencialidade e anonimato: para a realização de um estudo de investigação clínica é exigido aos investigadores que mantenham sob sigilo a identificação do participante (anonimato), assim como toda a informação relacionada com a sua condição de saúde física e mental (informação médica confidencial), portanto, será sempre salvaguardado o requisito de que o doente não será identificado nem identificável.

Considera-se a possibilidade de utilização dos dados deste estudo para efeitos de publicação científica, mais uma vez, garantido o anonimato.

Condições da participação no estudo: a sua participação neste estudo de investigação é voluntária, tendo o direito de recusar ou desistir em qualquer momento sem que isso implique qualquer perda de benefícios/cuidados de saúde a que tenha direito. A participação é, ainda, isenta de remuneração.

Caso aceite participar neste estudo, após a leitura deste documento e compreensão da informação transmitida, deverá assinar e datar o Consentimento Informado, sendo-lhe fornecido uma cópia destes documentos. No decorrer do estudo, poderá ser contactado para esclarecimentos adicionais, caso seja necessário.

Contactos do estudo: os responsáveis por este estudo e os respetivos contactos são:

- Professora Doutora Mónica Condinho, da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve (tlf: 289800905; e-mail: mlcondinho@ualg.pt)
- Dra. Delminda Simões do Centro Hospitalar Universitário do Algarve, E.P.E – Unidade de Faro (tlf: 289891100; e-mail: dsimoes@ch Algarve.min-saude.pt)
- Jéssica Silva, aluna do 5ºano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade do Algarve (e-mail: a49912@ualg.pt)

Promotor do Estudo: Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve, Campus de Gambelas.

Financiamento: este estudo não é financiado por nenhuma entidade, sendo um trabalho académico de investigação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas da Investigadora.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

De acordo com a “Declaração de Helsínquia” da Associação Médica Mundial

Consentimento para participar na investigação e autorização para utilizar ou divulgar a informação médica individual relativa à investigação.

Declaro ter lido e compreendido este documento bem como as informações verbais que me foram fornecidas. Fui esclarecido acerca dos objetivos e do procedimento deste estudo de investigação, bem como dos possíveis riscos/desconfortos e potenciais benefícios que poderão originar-se do mesmo. Foi-me garantida a possibilidade de, em qualquer altura, recusar participar no estudo sem ter de dar qualquer tipo de justificação e sem que a prestação de cuidados necessários ao meu estado de saúde seja afetada. Além disso, foi-me dada oportunidade de fazer as perguntas que julguei necessárias e, de todas obtive uma resposta satisfatória. Deste modo, aceito participar neste estudo e permito a utilização dos dados que de forma voluntária forneço, confiando que apenas serão utilizados para esta investigação e de acordo com os princípios de confidencialidade e anonimato fornecidos pela investigadora.

Nome: _____

Assinatura: _____ Data: ___/___/___

<p align="center">SE NÃO FOR O PRÓPRIO A ASSINAR POR IDADE OU INCAPACIDADE (se o menor tiver discernimento deve <u>também</u> assinar em cima, se consentir)</p> <p>Nome: _____</p> <p>Nº BI/CC: _____ Data de validade ___/___/___</p> <p>Grau de parentesco ou tipo de representação: _____</p> <p>Assinatura: _____</p>

Nome do responsável pela obtenção do Consentimento (em letra de imprensa)

Assinatura do responsável pela obtenção
do Consentimento


Data

Hora

_____ / ___/___ : _____

ESTE DOCUMENTO É CONSTITUÍDO POR 3 (TRÊS) PÁGINAS E EM DUPLICADO, SENDO UMA VIA PARA A INVESTIGADORA E OUTRA PARA O PARTICIPANTE.

8.10. Folha de rosto elaborada pelo Centro Hospitalar Universitário do Algarve, E.P.E. – Faro e preenchida pela investigadora (página 1).



Centro Hospitalar
Universitário
do Algarve

FOLHA DE ROSTO¹ - UNIDADE DE INVESTIGAÇÃO

Título

Classificação

Trabalho Académico de Investigação	<input checked="" type="checkbox"/>	Conferidor de Grau	<input checked="" type="checkbox"/>	Licenciatura	<input type="checkbox"/>
				Mestrado	<input checked="" type="checkbox"/>
				Doutoramento	<input type="checkbox"/>

Estudo de Investigação

Ensaio Clínico Medicamentos Dispositivos

Versão Novo Alteração

Calendário

Início	<input type="text" value="Maio - 2018"/>
Fim	<input type="text" value="Agosto - 2018"/>

INVESTIGADORES

Investigador Principal

Investigador Responsável CHUA

Outros Investigadores

ALUNOS e ORIENTADORES

Aluno

Orientador (Universidade)

Orientador (CHUA)

PROMOTOR


INSTITUIÇÕES e SERVIÇOS

Unidades/Serviços do CHUA

Outros Serviços/Instituições

Centro de Formação, Investigação e Conhecimento – Centro Hospitalar Universitário do Algarve
Página 1

8.10. Folha de rosto elaborada pelo Centro Hospitalar Universitário do Algarve, E.P.E. – Faro e preenchida pela investigadora (página 2).



Centro Hospitalar
Universitário
do Algarve

CARACTERÍSTICAS do ESTUDO


Natureza do Estudo	Clínico <input checked="" type="checkbox"/>	Alvo do Estudo	Animais <input type="checkbox"/>
	Epidemiológico <input type="checkbox"/>		Humanos <input checked="" type="checkbox"/>
	Revisão Literatura <input checked="" type="checkbox"/>		
	Revisão Casuística <input type="checkbox"/>		
	Terapêutico <input checked="" type="checkbox"/>		
	Laboratorial <input type="checkbox"/>		
Desenho do Estudo	Observacional <input checked="" type="checkbox"/>	Retrospectivo <input checked="" type="checkbox"/>	
	Experimental <input type="checkbox"/>	Prospectivo <input type="checkbox"/>	
Países/Instituições	Multinacional <input type="checkbox"/>	Nacional <input checked="" type="checkbox"/>	
	Multicêntrico <input type="checkbox"/>	Institucional <input checked="" type="checkbox"/>	
Participantes	Grupo Controlo <input type="checkbox"/>	Seleção Aleatória <input type="checkbox"/>	
		Seleção Não Aleatória <input checked="" type="checkbox"/>	
Est. Experimentais	Aberto <input type="checkbox"/>	Fase 2 <input type="checkbox"/>	
	Cego <input type="checkbox"/>	Fase 3 <input type="checkbox"/>	
	Duplamente Cego <input type="checkbox"/>	Fase 4 <input type="checkbox"/>	

OUTROS ASPECTOS RELEVANTES PARA ANÁLISE DO ESTUDO

Consentimento informado	<input checked="" type="checkbox"/>
Participação de Grupos Vulneráveis	<input type="checkbox"/>
	Crianças <input type="checkbox"/>
	Grávidas <input type="checkbox"/>
	Outros <input type="checkbox"/>
Realização de inquéritos	<input type="checkbox"/>
Realização de entrevistas	<input type="checkbox"/>
Realização de exames/análises	<input type="checkbox"/>
Realização de estudos genéticos	<input type="checkbox"/>
Recolha de dados	<input type="checkbox"/>
	Clínicos <input checked="" type="checkbox"/>
	Laboratoriais <input checked="" type="checkbox"/>
	Outros <input checked="" type="checkbox"/> (sociodemográficos)
Criação de base de dados	<input checked="" type="checkbox"/>
	Anonimizados <input checked="" type="checkbox"/>
Saída para outras instituições	<input type="checkbox"/>
	Dados <input checked="" type="checkbox"/> Produtos biológicos <input type="checkbox"/>
Colheita de produtos biológicos	<input type="checkbox"/>
	No CHUA <input type="checkbox"/> Anonimizados <input type="checkbox"/>
Armazenamento produtos biológicos	<input type="checkbox"/>
	No CHUA <input type="checkbox"/>
Criação de bancos de produtos biológicos	<input type="checkbox"/>
	No CHUA <input type="checkbox"/>
	No ABC <input type="checkbox"/>

Centro de Formação, Investigação e Conhecimento – Centro Hospitalar Universitário do Algarve
Página 2

8.10. Folha de rosto elaborada pelo Centro Hospitalar Universitário do Algarve, E.P.E. – Faro e preenchida pela investigadora (página 3).



Centro
Hospitalar
Universitário
do Algarve

DOCUMENTOS

Cartas do Investigador	A/c Presidente CA	<input checked="" type="checkbox"/>
	A/c Presidente CES	<input checked="" type="checkbox"/>
Anexos	Proposta de Estudo/Ensaio	<input checked="" type="checkbox"/>
	CV do Investigador Principal	<input checked="" type="checkbox"/>
	CV do Investigador CHUA	<input type="checkbox"/>
	Inquéritos/Questionários	<input type="checkbox"/>
	Termo de Consentimento Informado	<input checked="" type="checkbox"/>
	Termo de Aceitação CNPD	<input type="checkbox"/>
	Termo de Aceitação CEIC	<input type="checkbox"/>
	Protocolo Financeiro	<input type="checkbox"/>
	Apólice de Seguro	<input type="checkbox"/>
Outros	<input type="checkbox"/>	

AUTORIZAÇÕES

		Data
Directores de Serviço	<input type="checkbox"/>	_____
CES	<input type="checkbox"/>	_____
CA	<input type="checkbox"/>	_____

DATA da RECEPÇÃO



É da responsabilidade dos proponentes:

1. Verificar que o estudo obedece às normas pré-definidas.
2. Preencher a Folha de Rosto.
3. Obter o consentimento local.
4. Reunir os documentos necessários e entregá-los no Secretariado, com antecedência mínima de 90 dias em relação à data prevista para o início do estudo.
5. Comunicar as datas de início e conclusão do estudo, bem como eventuais períodos de suspensão.
6. Entregar o respetivo relatório de execução até 90 dias após o seu término.

Centro de Formação, Investigação e Conhecimento – Centro Hospitalar Universitário do Algarve
Página 3

8.11 Aprovação do estudo “Terapêutica da doença de Fabry” pelo Centro Hospitalar Universitário do Algarve, E.P.E. – Faro.

RE: Pedido de autorização para o projeto “Terapêutica na doença de Fabry” (Refº 75-2018) - Autorização

 Unidade Apoio Investigação -Unidade Faro <unidade.investigacao@ch.algarve.min-saude.pt>
sex 22-06-2018, 15:22
Jéssica Silva; Ilídio Jose Paulos Jesus; JOSE PEDRO CASTRO LEAO NEVES; Marisa Isabel Peres Caixas 


Boa tarde cara Jéssica Silva


Na sequência do pedido de autorização para o estudo mencionado em epígrafe, informamos que o mesmo mereceu o parecer favorável da nossa Comissão de Ética, tendo sido autorizado pelo Conselho de Administração em 21/06/2018, nos termos propostos obrigatoriamente pela Exma. Vogal Executiva, Dra. Helena Leitão, a salvaguardar por este Centro de Formação, Investigação e Conhecimento (CFIC).


“1 – O CFIC deverá informar os proponentes que o Centro Hospitalar Universitário do Algarve deve ser referido em todas as publicações, comunicações, posters, trabalhos, etc.. decorrentes do estudo;”
“2 – Devem ser informados os proponentes que deverão comunicar ao CFIC todas as publicações, comunicações, posters, trabalhos, etc.. decorrentes do estudo.”

Deverá ainda dar conhecimento ao CFIC da data de encerramento do projecto.

Com os melhores cumprimentos,
Célia Luz
Técnica Superior – Unidade Apoio à Investigação - Centro de Formação, Investigação e Conhecimento

 REPÚBLICA PORTUGUESA
SAÚDE

 SNS SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE

 Centro Hospitalar Universitário do Algarve

CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO ALGARVE
Rua Leão Penedo | 8000-386 Faro | Portugal
Tel. 289 891 165 | Ext 11538

8.12. Mutações suscetíveis ao tratamento com o migalastate. (Retirado de European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Galafold. 1–143 (2015))

Quadro: Suscetibilidade ao migalastate.

Troca de nucleótidos	Troca de nucleótidos	Alteração na sequência proteica
c.7C>G	c.C7G	L3V
c.8T>C	c.T8C	L3P
c.[11G>T; 620A>C]	c.G11T/A620C	R4M/Y207S
c.37G>A	c.G37A	A13T
c.37G>C	c.G37C	A13P
c.43G>A	c.G43A	A15T
c.44C>G	c.C44G	A15G
c.53T>G	c.T53G	F18C
c.58G>C	c.G58C	A20P
c.59C>A	c.C59A	A20D
c.70T>C ou c.70T>A	c.T70C ou c.T70A	W24R
c.70T>G	c.T70G	W24G
c.72G>C ou c.72G>T	c.G72C ou c.G72T	W24C
c.95T>C	c.T95C	L32P
c.97G>T	c.G97T	D33Y
c.98A>G	c.A98G	D33G
c.100A>G	c.A100G	N34D
c.101A>C	c.A101C	N34T
c.101A>G	c.A101G	N34S
c.102T>G ou c.102T>A	c.T102G ou c.T102A	N34K
c.103G>C ou c.103G>A	c.G103C ou c.G103A	G35R
c.104G>A	c.G104A	G35E
c.104G>T	c.G104T	G35V
c.107T>C	c.T107C	L36S
c.107T>G	c.T107G	L36W
c.108G>C ou c.108G>T	c.G108C ou c.G108T	L36F
c.109G>A	c.G109A	A37T
c.110C>T	c.C110T	A37V
c.122C>T	c.C122T	T41I
c.124A>C ou c.124A>T	c.A124C ou c.A124T	M42L
c.124A>G	c.A124G	M42V
c.125T>A	c.T125A	M42K
c.125T>C	c.T125C	M42T
c.125T>G	c.T125G	M42R
c.126G>A ou c.126G>C ou c.126G>T	c.126G>A ou c.126G>C ou c.126G>T	M42I
c.137A>C	c.A137C	H46P
c.142G>C	c.G142C	E48Q
c.152T>A	c.T152A	M51K
c.153G>A ou c.153G>T ou c.153G>C	c.G153A ou c.G153T ou c.G153C	M51I
c.157A>G	c.A157G	N53D

Quadro: Suscetibilidade ao migalstate (continuação).

Troca de nucleótidos	Troca de nucleótidos	Alteração na sequência proteica
c.[157A>C; 158A>T]	c.A157C/A158T	N53L
c.160C>T	c.C160T	L54F
c.161T>C	c.T161C	L54P
c.164A>G	c.A164G	D55G
c.164A>T	c.A164T	D55V
c.161T>C	c.T161C	L54P
c.[164A>T; 170A>T]	c.A164T/A170T	D55V/Q57L
c.167G>T	c.G167T	C56F
c.167G>A	c.G167A	C56Y
c.170A>T	c.A170T	Q57L
c.175G>A	c.G175A	E59K
c.178C>A	c.C178A	P60T
c.178C>T	c.C178T	P60S
c.179C>T	c.C179T	P60L
c.196G>A	c.G196A	E66K
c.197A>G	c.A197G	E66G
c.207C>A ou c.207C>G	c.C207A ou c.C207G	F69L
c.214A>G	c.A214G	M72V
c.216G>A ou c.216G>T ou c.216G>C	c.G216A ou c.G216T ou c.G216C	M72I
c.218C>T	c.C218T	A73V
c.227T>C	c.T227C	M76T
c.239G>A	c.G239A	G80D
c.247G>A	c.G247A	D83N
c.253G>A	c.G253A	G85S
c.254G>A	c.G254A	G85D
c.[253G>A; 254G>A]	c.G253A/G254A	G85N
c.[253G>A; 254G>T; 255T>G]	c.G253A/G254T/T255G	G85M
c.261G>C ou c.261G>T	c.G261C ou c.G261T	E87D
c.265C>T	c.C265T	L89F
c.272T>C	c.T272C	I91T
c.288G>A ou c.288G>T ou c.288G>C	c.G288A ou c.G288T ou c.G288C	M96I
c.289G>C	c.G289C	A97P
c.290C>T	c.C290T	A97V
c.305C>T	c.C305T	S102L
c.311G>T	c.G311T	G104V
c.316C>T	c.C316T	L106F
c.322G>A	c.G322A	A108T
c.326A>G	c.A326G	D109G
c.334C>G	c.C334G	R112G
c.335G>A	c.G335A	R112H
c.337T>A	c.T337A	F113I
c.337T>C ou c.339T>A ou c.339T>G	c.T337C ou c.T339A ou c.T339G	F113L
c.352C>T	c.C352T	R118C

Quadro: Suscetibilidade ao migalstate (continuação).

Troca de nucleótidos	Troca de nucleótidos	Alteração na sequência proteica
c.361G>A	c.G361A	A121T
c.368A>G	c.A368G	Y123C
c.373C>T	c.C373T	H125Y
c.374A>T	c.A374T	H125L
c.376A>G	c.A376G	S126G
c.383G>A	c.G383A	G128E
c.399T>G	c.T399G	I133M
c.404C>T	c.C404T	A135V
c.408T>A ou c.408T>G	c.T408A ou c.T408G	D136E
c.416A>G	c.A416G	N139S
c.419A>C	c.A419C	K140T
c.431G>A	c.G431A	G144D
c.431G>T	c.G431T	G144V
c.434T>C	c.T434C	F145S
c.436C>T	c.C436T	P146S
c.437C>G	c.C437G	P146R
c.454T>C	c.T454C	Y152H
c.455A>G	c.A455G	Y152C
c.466G>A	c.G466A	A156T
c.467C>T	c.C467T	A156V
c.471G>C ou c.471G>T	c.G471C ou c.G471T	Q157H
c.484T>G	c.T484G	W162G
c.493G>C	c.G493C	D165H
c.494A>G	c.A494G	D165G
c.[496C>G; 497T>G]	c.C496G/T497G	L166G
c.496C>G	c.C496G	L166V
c.496_497delinsTC	c.496_497delinsTC	L166S
c.499C>G	c.C499G	L167V
c.506T>C	c.T506C	F169S
c.511G>A	c.G511A	G171S
c.520T>C	c.T520C	C174R
c.520T>G	c.T520G	C174G
c.525C>G ou c.525C>A	c.C525G ou c.C525A	D175E
c.539T>G	c.T539G	L180W
c.540G>C	c.G540C	L180F
c.548G>C	c.G548C	G183A
c.548G>A	c.G548A	G183D
c.550T>A	c.T550A	Y184N
c.551A>G	c.A551G	Y184C
c.553A>G	c.A553G	K185E
c.559A>G	c.A559G	M187V
c.559_564dup	c.559_564dup	p.M187_S188dup
c.560T>C	c.T560C	M187T
c.561G>T ou c.561G>A ou c.561G>C	c.G561T ou c.G561A ou c.G561C	M187I
c.572T>A	c.T572A	L191Q

Quadro: Suscetibilidade ao migalstate (continuação).

Troca de nucleótidos	Troca de nucleótidos	Alteração na sequência proteica
c.581C>T	c.C581T	T194I
c.584G>T	c.G584T	G195V
c.586A>G	c.A586G	R196G
c.593T>C	c.T593C	I198T
c.595G>A	c.G595A	V199M
c.596T>C	c.T596C	V199A
c.596T>G	c.T596G	V199G
c.599A>G	c.A599G	Y200C
c.602C>T	c.C602T	S201F
c.602C>A	c.C602A	S201Y
c.608A>T	c.A608T	E203V
c.609G>C ou c.609G>T	c.G609C ou c.G609T	E203D
c.613C>A	c.C613A	P205T
c.613C>T	c.C613T	P205S
c.614C>T	c.C614T	P205L
c.619T>C	c.T619C	Y207H
c.620A>C	c.A620C	Y207S
c.623T>G	c.T623G	M208R
c.628C>T	c.C628T	P210S
c.629C>T	c.C629T	P210L
c.638A>G	c.A638G	K213R
c.638A>T	c.A638T	K213M
c.640C>T	c.C640T	P214S
c.641C>T	c.C641T	P214L
c.643A>G	c.A643G	N215D
c.644A>G	c.A644G	N215S
c.644A>T	c.A644T	N215I
c.[644A>G; 937G>T]	c.A644G/G937T	N215S/D313Y
c.646T>G	c.T646G	Y216D
c.647A>G	c.A647G	Y216C
c.655A>C	c.A655C	I219L
c.656T>A	c.T656A	I219N
c.656T>C	c.T656C	I219T
c.659G>A	c.G659A	R220Q
c.659G>C	c.G659C	R220P
c.662A>C	c.A662C	Q221P
c.671A>C	c.A671C	N224T
c.671A>G	c.A671G	N224S
c.673C>G	c.C673G	H225D
c.683A>G	c.A683G	N228S
c.687T>A ou c.687T>G	c.T687A ou c.T687G	F229L
c.695T>C	c.T695C	I232T
c.713G>A	c.G713A	S238N
c.716T>C	c.T716C	I239T
c.720G>C ou c.720G>T	c.G720C ou c.G720T	K240N
c.724A>G	c.A724G	I242V

Quadro: Suscetibilidade ao migalstate (continuação).

Troca de nucleótidos	Troca de nucleótidos	Alteração na sequência proteica
c.724A>T	c.A724T	I242F
c.725T>A	c.T725A	I242N
c.725T>C	c.T725C	I242T
c.728T>G	c.T728G	L243W
c.729G>C ou c.729G>T	c.G729C ou c.G729T	L243F
c.730G>A	c.G730A	D244N
c.730G>C	c.G730C	D244H
c.733T>G	c.T733G	W245G
c.740C>G	c.C740G	S247C
c.747C>G ou c.747C>A	c.C747G ou c.C747A	N249K
c.749A>C	c.A749C	Q250P
c.749A>G	c.A749G	Q250R
c.750G>C	c.G750C	Q250H
c.758T>C	c.T758C	I253T
c.758T>G	c.T758G	I253S
c.760-762delGTT	c.760_762delGTT p.	V254del
c.769G>C	c.G769C	A257P
c.770C>G	c.C770G	A257G
c.772G>C ou c.772G>A	c.G772C ou c.G772A	G258R
c.773G>T	c.G773T	G258V
c.776C>G	c.C776G	P259R
c.776C>T	c.C776T	P259L
c.779G>A	c.G779A	G260E
c.779G>C	c.G779C	G260A
c.781G>A	c.G781A	G261S
c.781G>C	c.G781C	G261R
c.781G>T	c.G781T	G261C
c.788A>G	c.A788G	N263S
c.790G>T	c.G790T	D264Y
c.794C>T	c.C794T	P265L
c.800T>C	c.T800C	M267T
c.805G>A	c.G805A	V269M
c.806T>C	c.T806C	V269A
c.809T>C	c.T809C	I270T
c.810T>G	c.T810G	I270M
c.811G>A	c.G811A	G271S
c.[811G>A; 937G>T]	c.G811A/G937T	G271S/D313Y
c.812G>A	c.G812A	G271D
c.823C>G	c.C823G	L275V
c.827G>A	c.G827A	S276N
c.829T>G	c.T829G	W277G
c.831G>T ou c.831G>C	c.G831T ou c.G831C	W277C
c.832A>T	c.A832T	N278Y
c.835C>G	c.C835G	Q279E
c.838C>A	c.C838A	Q280K
c.840A>T ou c.840A>C	c.A840T ou c.A840C	Q280H

Quadro: Suscetibilidade ao migalstate (continuação).

Troca de nucleótidos	Troca de nucleótidos	Alteração na sequência proteica
c.844A>G	c.A844G	T282A
c.845C>T	c.C845T	T282I
c.850A>G	c.A850G	M284V
c.851T>C	c.T851C	M284T
c.860G>T	c.G860T	W287L
c.862G>C	c.G862C	A288P
c.866T>G	c.T866G	I289S
c.868A>C ou c.868A>T	c.A868C ou c.A868T	M290L
c.869T>C	c.T869C	M290T
c.870G>A ou c.870G>C ou c.870G>T	c.G870A ou c.G870C ou c.G870T	M290I
c.871G>A	c.G871A	A291T
c.877C>A	c.C877A	P293T
c.881T>C	c.T881C	L294S
c.884T>G	c.T884G	F295C
c.886A>G	c.A886G	M296V
c.886A>T ou c.886A>C	c.A886T ou c.A886C	M296L
c.887T>C	c.T887C	M296T
c.888G>A ou c.888G>T ou c.888G>C	c.G888A ou c.G888T ou c.G888C	M296I
c.893A>G	c.A893G	N298S
c.897C>G ou c.897C>A	c.C897G ou c.C897A	D299E
c.898C>T	c.C898T	L300F
c.899T>C	c.T899C	L300P
c.901C>G	c.C901G	R301G
c.902G>C	c.G902C	R301P
c.902G>A	c.G902A	R301Q
c.902G>T	c.G902T	R301L
c.907A>T	c.A907T	I303F
c.908T>A	c.T908A	I303N
c.911G>A	c.G911A	S304N
c.911G>C	c.G911C	S304T
c.919G>A	c.G919A	A307T
c.922A>G	c.A922G	K308E
c.924A>T ou c.924A>C	c.A924T ou c.A924C	K308N
c.925G>C	c.G925C	A309P
c.926C>T c.C926T		A309V
c.928C>T	c.C928T	L310F
c.931C>G	c.C931G	L311V
c.935A>G	c.A935G	Q312R
c.936G>T ou c.936G>C	c.G936T ou c.G936C	Q312H
c.937G>T	c.G937T	D313Y
c.[937G>T;1232G>A]	c.G937T/G1232A	D313Y/G411D
c.938A>G	c.A938G	D313G
c.946G>A	c.G946A	V316I
c.947T>G	c.T947G	V316G

Quadro: Suscetibilidade ao migalstate (continuação).

Troca de nucleótidos	Troca de nucleótidos	Alteração na sequência proteica
c.950T>C	c.T950C	I317T
c.955A>T	c.A955T	I319F
c.956T>C	c.T956C	I319T
c.959A>T	c.A959T	N320I
c.962A>G	c.A962G	Q321R
c.962A>T	c.A962T	Q321L
c.963G>C ou c.963G>T	c.G963C ou c.G963T	Q321H
c.964G>A	c.G964A	D322N
c.964G>C	c.G964C	D322H
c.966C>A ou c.966C>G	c.C966A ou c.C966G	D322E
c.968C>G	c.C968G	P323R
c.973G>A	c.G973A	G325S
c.973G>C	c.G973C	G325R
c.978G>C ou c.978G>T	c.G978C ou c.G978T	K326N
c.979C>G	c.C979G	Q327E
c.980A>T	c.A980T	Q327L
c.983G>C	c.G983C	G328A
c.989A>G	c.A989G	Q330R
c.1001G>A	c.G1001A	G334E
c.1010T>C	c.T1010C	F337S
c.1012G>A	c.G1012A	E338K
c.1016T>A	c.T1016A	V339E
c.1027C>A	c.C1027A	P343T
c.1028C>T	c.C1028T	P343L
c.1033T>C	c.T1033C	S345P
c.1046G>C	c.G1046C	W349S
c.1055C>G	c.C1055G	A352G
c.1055C>T	c.C1055T	A352V
c.1061T>A	c.T1061A	I354K
c.1066C>G	c.C1066G	R356G
c.1066C>T	c.C1066T	R356W
c.1067G>A	c.G1067A	R356Q
c.1067G>C	c.G1067C	R356P
c.1072G>C	c.G1072C	E358Q
c.1073A>C	c.A1073C	E358A
c.1073A>G	c.A1073G	E358G
c.1074G>T ou c.1074G>C	c.G1074T ou c.G1074C	E358D
c.1076T>C	c.T1076C	I359T
c.1078G>A	c.G1078A	G360S
c.1078G>T	c.G1078T	G360C
c.1079G>A	c.G1079A	G360D
c.1082G>A	c.G1082A	G361E
c.1082G>C	c.G1082C	G361A
c.1084C>A	c.C1084A	P362T
c.1085C>T	c.C1085T	P362L
c.1087C>T	c.C1087T	R363C

Quadro: Suscetibilidade ao migalstate (continuação).

Troca de nucleótidos	Troca de nucleótidos	Alteração na sequência proteica
c.1088G>A	c.G1088A	R363H
c.1102G>A	c.G1102A	A368T
c.1117G>A	c.G1117A	G373S
c.1124G>A	c.G1124A	G375E
c.1153A>G	c.A1153G	T385A
c.1168G>A	c.G1168A	V390M
c.1172A>C	c.A1172C	K391T
c.1184G>A	c.G1184A	G395E
c.1184G>C	c.G1184C	G395A
c.1192G>A	c.G1192A	E398K
c.1202_1203insGACTTC	c.1202_1203insGACTTC	p.T400_S401dup
c.1208T>C	c.T1208C	L403S
c.1225C>G	c.C1225G	P409A
c.1225C>T	c.C1225T	P409S
c.1225C>A	c.C1225A	P409T
c.1228A>G	c.A1228G	T410A
c.1229C>T	c.C1229T	T410I
c.1232G>A	c.G1232A	G411D
c.1235C>A	c.C1235A	T412N
c.1253A>G	c.A1253G	E418G
c.1261A>G	c.A1261G	M421V