



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

IGOR MOREIRA DE ALMEIDA

**BIOMARCADORES RENAIIS NÃO CONVENCIONAIS EM PACIENTES COM
DOENÇA DE FABRY**

FORTALEZA
2025

IGOR MOREIRA DE ALMEIDA

BIOMARCADORES RENAIIS NÃO CONVENCIONAIS EM PACIENTES COM
DOENÇA DE FABRY

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Farmacologia.

Orientador(a): Profa. Dra. Alice Maria Costa Martins

FORTALEZA

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- A447b Almeida, Igor Moreira de.
Biomarcadores renais não convencionais em pacientes com Doença de Fabry / Igor Moreira de Almeida. – 2025.
66 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2025.
Orientação: Profa. Dra. Alice Maria Costa Martins.
1. doenças genéticas ligadas ao cromossomo X. 2. ensaio imunoenzimático. 3. biomarcadores. I. Título.
CDD 615.1
-

IGOR MOREIRA DE ALMEIDA

BIOMARCADORES RENAIIS NÃO CONVENCIONAIS EM PACIENTES COM
DOENÇA DE FABRY

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Farmacologia.

Aprovada em: 07/03/2025.

BANCA EXAMINADORA

Profª. Dra. Alice Maria Costa Martins (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Geraldo Bezerra da Silva Junior
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

Profª. Dra. Ana Cristina de Oliveira Monteiro Moreira
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

Àqueles que sempre estiveram comigo.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por iluminar o caminho e abençoar cada passo dessa jornada.

À minha família, em especial minha mãe, Alessandra Moreira de Almeida, pelo amor incondicional, apoio e incentivo que me deram ao longo dessa caminhada.

À minha noiva, Stephanie Alves Veloso, pela paciência, compreensão e parceria nos melhores e nos piores momentos.

Aos meus professores e minha orientadora, por compartilharem o conhecimento e me inspirarem a buscar sempre mais.

Aos meus amigos e colegas de bancada, por todo apoio e auxílio, e pelos momentos de descontração.

À banca avaliadora, por terem aceitado o convite e pelas valiosas considerações.

À Universidade Federal do Ceará e ao Programa de pós-graduação em Farmacologia, por proporcionar o espaço e as condições necessárias para o desenvolvimento deste trabalho.

“De tudo, ficaram três coisas:
A certeza de que estamos sempre começando.
A certeza de que precisamos continuar.
A certeza de que seremos
interrompidos antes de terminar.
Portanto, devemos:
Fazer da interrupção um caminho novo.
Da queda, um passo de dança.
Do medo, uma escada.
Do sonho, uma ponte.
Da procura, um encontro.”

(Fernando Sabino)

RESUMO

A Doença de Fabry (DF) é uma desordem de sobrecarga lisossomal causada por variantes genéticas do gene *GLA*, do cromossomo X, o que resulta em atividade ausente ou reduzida da enzima alfa-galactosidase A. É uma doença hereditária, progressiva e incapacitante, com sintomas iniciais inespecíficos, mas que a longo prazo acarreta complicações diversas, inclusive cardiorrenais, que podem levar o indivíduo ao óbito, se não tratadas. Estudos com biomarcadores não convencionais são importantes para detectar disfunções orgânicas precocemente, até nos casos assintomáticos, e identificar grupos de risco para complicações, retardando o agravamento da doença. O presente estudo teve como objetivo avaliar biomarcadores renais não convencionais (Nefrina, MCP-1 e NGAL urinários) na DF. Foram avaliados 14 indivíduos de uma família com diagnóstico confirmado para DF, sem doença renal clínica, oriundos da Região Metropolitana de Fortaleza, no Estado do Ceará. Após exames físico e clínico, os pacientes foram submetidos a coleta de amostras de sangue e urina para análise dos parâmetros laboratoriais. Compuseram o grupo controle 31 voluntários sadios. O hemograma e os parâmetros renais convencionais foram obtidos em analisador bioquímico automatizado. Os biomarcadores não convencionais foram avaliados por ensaio imunoenzimático. A análise estatística foi realizada em software R Studio (R Core Team, 2023, pacotes *pacman*, *tidyr*, *dplyr*, *gtsummary*, *ggplot2*, *flextable*), considerando $p\text{-valor} < 0,05$ como critério de significância. Os pacientes estudados tinham uma média de 35 ± 12 anos de idade, sendo 78,6% ($n=11$) do sexo feminino, heterozigotos. Os sinais clínicos mais recorrentes foram cefaleia (71,4%), dores neuropáticas (57,1%), palpitações (50%) e angioqueratomas (42,9%). Níveis de MCP-1 e NGAL urinários foram maiores no grupo DF do que no grupo controle ($p < 0,001$), sem alterações nos marcadores convencionais. Níveis elevados de MCP-1 ($p < 0,001$) e Nefrina ($p = 0,048$) apresentaram relação com as alterações dermatológicas nos pacientes. Logo, biomarcadores renais não convencionais aparentam possuir sensibilidade diagnóstica superior aos parâmetros convencionais para detectar injúria renal subclínica e podem estar relacionados às manifestações dermatológicas na DF. Dessa forma, são marcadores laboratoriais com grande potencial para o diagnóstico precoce das complicações renais e da disfunção orgânica, auxiliando, portanto, na tomada de decisão terapêutica.

Palavras-chave: doenças genéticas ligadas ao cromossomo X; ensaio imunoenzimático; biomarcadores.

ABSTRACT

NONCONVENTIONAL RENAL BIOMARKERS IN PATIENTS WITH FABRY DISEASE

Fabry Disease (FD) is a lysosomal storage disorder caused by genetic variants of the GLA gene on the X chromosome, resulting in absent or reduced activity of the enzyme alpha-galactosidase A. It is a hereditary, progressive, and disabling disease, with nonspecific early symptoms that, over time, lead to cardiorenal complications that can cause death if left untreated. Studies with unconventional biomarkers are important for detecting early organ dysfunction, even in asymptomatic cases, and identifying risk groups for complications, thus delaying disease progression. The present study aimed to evaluate unconventional renal biomarkers in FD. Fourteen individuals from a family with confirmed FD diagnosis, without clinical renal disease, from the Metropolitan Region of Fortaleza, Ceará State, were evaluated. After physical and clinical examinations, the patients underwent blood and urine sample collection for laboratory parameter analysis. The control group consisted of 31 healthy volunteers. Complete blood count and conventional renal parameters were obtained using an automated biochemical analyzer. The unconventional biomarkers (urinary Nephritin, MCP-1, and NGAL) were evaluated by enzyme immunoassay. Statistical analysis was performed using R Studio software (R Core Team, 2023, *pacman*, *tidyr*, *dplyr*, *gtsummary*, *ggplot2*, *flextable* packages), considering a p-value <0.05 as the significance criterion. The studied patients had a mean age of 35±12 years, with 78.6% (n=11) being female heterozygotes. The most recurrent clinical signs were headaches (71.4%), neuropathic pain (57.1%), palpitations (50%), and angiokeratomas (42.9%). Urinary MCP-1 and NGAL levels were higher in the FD group than in the control group (p<0.001), with no changes in conventional markers. Elevated MCP-1 (p<0.001) and Nephritin (p=0.048) levels were associated with dermatological alterations in the patients. Therefore, unconventional renal biomarkers appear to have superior diagnostic sensitivity compared to conventional parameters for detecting subclinical renal injury and may be related to dermatological manifestations in FD. Thus, they are laboratory markers with great potential for the early diagnosis of renal complications and organ dysfunction, helping in therapeutic decision-making.

Keywords: genetic diseases, X-linked; immunoenzyme techniques; biomarkers.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Hereditariedade da variação genética na Doença de Fabry	19
Figura 2	Principais sintomas da Doença de Fabry	23
Figura 3	Classificação e risco de progressão na Doença Renal Crônica	36

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Prevalência dos sintomas clínicos entre os pacientes com Doença de Fabry em estudo	41
Gráfico 2	Comparação das medianas de MCP-1 e NGAL urinários entre os pacientes com DF e indivíduos sadios	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Caracterização dos pacientes em estudo	39
Tabela 2	Parâmetros bioquímicos e biomarcadores de função renal entre pacientes com Doença de Fabry e pacientes saudáveis	42
Tabela 3	Associação de biomarcadores renais não convencionais com terapia de reposição enzimática, sinais clínicos e alterações da função cardiovascular em pacientes com Doença de Fabry	44
Tabela 4	Correlação de Spearman entre parâmetros clínico-laboratoriais com biomarcadores renais não convencionais	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGK	Angioqueratoma
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BFG	Barreira de Filtração Glomerular
BSA	Albumina bovina sérica
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
DF	Doença de Fabry
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DRC	Doença Renal Crônica
EDTA	Ácido Etilenodiaminotetracético
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Enzimática
GL-3	Globotriaosilceramida
GLA	Gene GLA (alfa-galactosidase A)
HRP	Peroxidase de Raiz-Forte
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
LACT	Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas Professor Doutor Eurico Litton Pinheiro de Freitas
Liso-GL-3	Lisoglobotriaosilceramida
M6P	Manose-6-fosfato
MCP-1	Proteína-1 Químioatraente de Monócitos
mTOR	Alvo da Rapamicina em Mamíferos
NGAL	Lipocalina Associada à Gelatinase de Neutrófilo
NAMI	Núcleo de Atenção Médica Integrada
PBS	Tampão fosfato

RAC	Relação Albumina-Creatinina
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TMB	3,3',5,5'-tetra-metilbenzidina
TRE	Terapia de Reposição Enzimática
UFC	Universidade Federal do Ceará
UNIFOR	Universidade de Fortaleza

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1	Doença de Fabry	18
2.1.1	<i>Aspectos genéticos e bioquímicos</i>	<i>18</i>
2.1.2	<i>Epidemiologia</i>	<i>21</i>
2.1.3	<i>Apresentações e manifestações clínicas</i>	<i>22</i>
2.1.4	<i>Complicações renais na Doença de Fabry</i>	<i>25</i>
2.1.5	<i>Diagnóstico e tratamento</i>	<i>27</i>
2.2	Biomarcadores para avaliação da função renal	29
2.2.1	<i>Lipocalina Associada à Gelatinase de Neutrófilos (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin - NGAL)</i>	<i>30</i>
2.2.2	<i>Proteína Quimioatraente de Monócitos - 1 (Monocyte chemoattractant protein 1 - MCP-1)</i>	<i>30</i>
2.2.3	<i>Nefrina</i>	<i>31</i>
3	JUSTIFICATIVA	32
4	OBJETIVOS	33
4.1	Objetivo geral	33
4.2	Objetivos específicos	33
5	METODOLOGIA	34
5.1	Tipo de estudo	34
5.2	Locais e período do estudo	34
5.3	Critérios de inclusão e exclusão	34
5.4	População do estudo	34
5.5	Coleta de dados clínicos	35
5.6	Coleta e processamento de amostras biológicas	35
5.7	Análises laboratoriais	35
5.8	Análise da função renal	35
5.9	Quantificação dos biomarcadores renais não convencionais	36
5.10	Análise estatística	38
5.11	Aspectos éticos	38
6	RESULTADOS	39

6.1	Características demográficas e clínico-laboratoriais dos pacientes em estudo	39
6.2	Comparativo dos parâmetros bioquímicos e biomarcadores renais entre os grupos de pacientes	40
6.3	Associação entre os biomarcadores renais não convencionais com manifestações clínicas na Doença de Fabry	43
6.4	Correlação entre biomarcadores renais convencionais e não convencionais na Doença de Fabry	43
7	DISCUSSÃO	49
8	CONCLUSÃO	55
	REFERÊNCIAS	56
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	63
	APÊNDICE B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	66

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Fabry (DF) é uma doença rara de herança recessiva ligada ao X caracterizada por um defeito total ou parcial da enzima lisossômica α -galactosidase A (α -gal A), comprometendo a clivagem de glicoesfingolípídeos, principalmente a globotriaosilceramida (Gb3 ou GL-3). Os lipídios não metabolizados tendem a se acumular no interior de todas as células do corpo, mas principalmente no endotélio vascular, na pele, nos neurônios, nos cardiomiócitos e nas células renais. As manifestações clínicas são diversas e variam de acordo com o órgão ou sistema acometido. Os primeiros sinais durante a infância e juventude são inespecíficos (BERNARDES; FORESTO; KIRSZTAJN, 2020; MICHAUD et al., 2020).

Na idade adulta, principalmente entre a terceira e a quinta década de vida, o caráter evolutivo da doença causa danos isquêmicos que resultam em lesões em órgãos alvos, podendo gerar complicações cardiovasculares e renais. A insuficiência cardíaca e renal são as principais causas de óbito. O diagnóstico, quando não há histórico familiar, pode ser difícil e tardio. A confirmação ocorre por biologia molecular (BERNARDES; FORESTO; KIRSZTAJN, 2020; GERMAIN, 2010). O tratamento específico consiste em terapia de reposição enzimática (TRE), recentemente incorporada ao Sistema Único de Saúde (BRASIL, 2023; 2025).

A identificação de complicações renais e cardiovasculares nos estágios iniciais da DF é importante para o início precoce do tratamento, o que reduz a morbimortalidade e melhora a qualidade de vida dos pacientes, porém ainda é bastante complexo devido à heterogeneidade dos sintomas entre os pacientes (BURLINA et al., 2023). Portanto, pelo fato de a DF ser uma doença rara, pouco conhecida e ainda não completamente elucidada, estudos de caracterização clínico-laboratorial dos pacientes são de suma importância para orientar a tomada de decisão na terapêutica e identificar possíveis novos marcadores com melhor sensibilidade diagnóstica para as complicações da doença.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Doença de Fabry

Os distúrbios de depósito lisossômico são um grupo de doenças raras causadas por mutações genéticas que acometem a expressão de enzimas lisossomais, o que resulta no acúmulo de seus substratos em diferentes tecidos e acarreta manifestações clínicas diversas. A Doença de Fabry (DF), também chamada de Doença de Anderson-Fabry, é uma dessas patologias de depósito lisossômico. Descrita pela primeira vez no final do século XIX de maneira independente pelos dermatologistas William Anderson (Inglaterra) e Johannes Fabry (Alemanha), foi inicialmente denominada de *angiokeratoma corporis diffusum universale*, em razão do aparecimento, nos pacientes, de lesões cutâneas de coloração violácea, conhecidas como angioqueratomas (ANDERSON, 1898; BERNARDES; FORESTO; KIRSZTAJN, 2020; FABRY, 1898; STEPHAN; HABER, 2017).

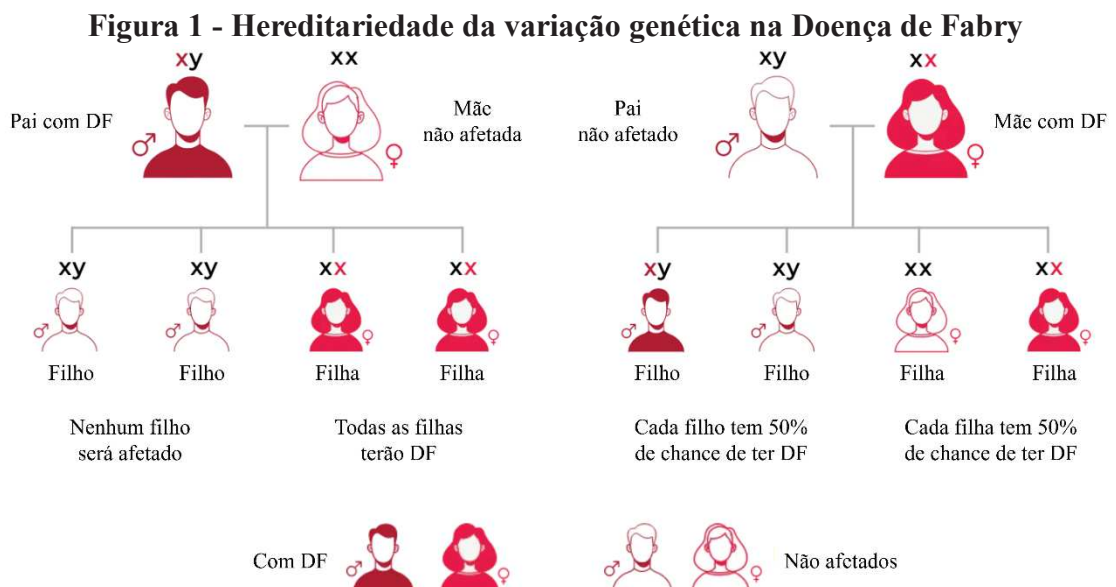
Atualmente, sabe-se que se trata de um erro inato do metabolismo ocasionado pela mutação de um gene no cromossomo X conhecido como *GLA*, que resulta em falha total ou parcial da expressão da enzima *alfa-galactosidase A* (α -Gal A), responsável pela degradação de esfingolipídios com resíduos terminais α -galactosil, como a globotriaosilceramida (GL-3 ou Gb3). O defeito enzimático leva ao acúmulo progressivo dos lipídios em todas as células do corpo, sobretudo em células endoteliais, cardiomiócitos, células epiteliais glomerulares e túbulos renais, gerando um quadro sintomático e complicações diversas que podem levar o paciente ao óbito (AMODIO et al., 2022; GERMAIN, 2010).

2.1.1 Aspectos genéticos e bioquímicos

Até duas décadas atrás, acreditava-se que a DF fosse uma doença genética ligada ao sexo e que as mulheres fossem apenas portadoras da mutação genética, sendo assintomáticas. Na verdade, a expressão do gene de Fabry é maior nos indivíduos masculinos, homozigotos, de modo que a maioria apresenta o fenótipo clássico da doença. Na Figura 1, o heredograma ilustra como a variação genética é transmitida para os filhos a partir do homem ou da mulher com DF. Por outro lado, pacientes do sexo feminino, heterozigotas, apresentam uma expressividade variável da doença devido ao fenômeno de lyonização genética, em que uma cópia do cromossomo X é aleatoriamente inativada em cada uma das células, resultando em uma mistura diversa de células saudáveis e mutantes (IZHAR et al., 2024; SCHIFFMANN et al., 2015;

WALDEK, 2015).

O gene *GLA*, localizado na região Xq22 do cromossomo X, possui cerca de 12 Kb de comprimento e 7 éxons com 92 a 291 pares de bases. Mais de 1000 variações deste gene já foram identificadas, a maioria pontual, sendo cerca de um terço delas associadas à DF, o que torna o genótipo da doença bastante heterogêneo (KOK et al., 2021; SIMONETTA et al., 2018). Acredita-se que a maior parte das famílias possuam mutações particulares, ou seja, mutações específicas para essa determinada família. O tipo de mutação pode impactar de diferentes formas na atividade enzimática residual e até mesmo indivíduos com o mesmo genótipo podem apresentar fenótipos distintos da doença devido ao seu caráter multissistêmico (ARENDS et al., 2017; BOGGIO et al., 2009).



Fonte: adaptado de Takeda Pharmaceutical Company Limited. Disponível em: <https://www.doencadefabry.com/>. Acesso em: 03/02/2025.

Em geral, pacientes com pouca ou nenhuma atividade da enzima α -Gal A possuem mutações dos tipos *frameshift* e *nonsense*, que alteram a leitura do código genético e introduzem um códon de parada prematuro, respectivamente, levando à produção de uma proteína truncada e não funcional. Já aqueles com apenas uma redução na atividade enzimática costumam possuir mutações *missense* ou em regiões de *splicing*, o que gera proteínas com atividade enzimática reduzida ou alterada. Outras mutações menos comuns incluem rearranjos, deleções e duplicações *short lenght*. Ademais, casos de mutações *de novo*, ou espontâneas, têm sido descritos em indivíduos de famílias sem histórico de DF (EIKREM et al., 2017; KOK et al., 2021; SIMONETTA et al., 2018).

As anomalias decorrentes das mutações genéticas incluem alteração no transporte

celular, dobramento inadequado de proteínas, diminuição da atividade no sítio ativo da enzima e comprometimento da afinidade pelo substrato (SIMONETTA et al., 2018). O defeito enzimático na DF resulta no acúmulo progressivo de GL-3 e outros glicosfingolipídios nos lisossomos e no citoplasma de diversos tipos celulares, como células endoteliais capilares, células renais (tubulares, endoteliais glomerulares, mesangiais e intersticiais), cardíacas (cardiomiócitos e fibroblastos) e nas células nervosas, exceto nos glóbulos vermelhos e nos hepatócitos (BERNARDES; FORESTO; KIRSZTAJN, 2020; WALDEK, 2015). Acredita-se que os cardiomiócitos e as células renais - em especial, os podócitos - sejam as mais afetadas devido ao fato de serem células terminalmente diferenciadas, com uma taxa de reprodução celular muito baixa ou nula, o que promove maior depósito lipídico a longo prazo em relação às demais (ABENSUR; REIS, 2016; CHIMENTI et al., 2015).

A enzima α -Gal A é uma glicoproteína homodimérica, isto é, composta por dois monômeros idênticos unidos por pontes de dissulfeto, cada um constituído por dois domínios: um que abriga o sítio ativo, responsável pela atividade catalítica, e outro antiparalelo formado por um arranjo de folhas beta (GARMAN; GARBOCZI, 2004). É inicialmente sintetizada como um precursor de 50 KDa, o qual é convertido para a forma funcional de 45 KDa via manose-6-fosfato (M6P) ao ser transportada para o interior do lisossomo. A enzima ativa é uma hidrolase ácida lisossômica com atividade ótima em pH 3,8-4,6 cuja função é catalisar a remoção de resíduos terminais α -D-galactose de glicolipídios, a principal fonte endógena desse monossacarídeo em humanos (TUTTOLOMONDO et al., 2021).

Os glicosfingolipídios como o GL-3 são um tipo de glicolipídio encontrado na composição de membranas plasmáticas e até intracelulares, em organelas como complexo de Golgi e os próprios lisossomos. Também são constituintes das lipoproteínas (LI et al., 2022; TUTTOLOMONDO et al., 2021). Depósitos de GL-3 são o principal achado microscópico em pacientes com DF (SAN MILLÁN-TEJADO et al., 2023; SCHATZKI; KIPREOS; PAYNE, 1979). Parte do GL-3 depositado sofre uma desacetilação por um mecanismo ainda desconhecido, originando um metabólito solúvel denominado globotriaosilfosfingosina (Liso-GL-3), que é descrito como um biomarcador específico em potencial para DF. O Lyso-GL-3 tem uma ação inibitória sobre a α -Gal A, de modo que forma uma alça de retroalimentação positiva que contribui com a patogenia de Fabry (BURLINA, 2023; MARUYAMA et al., 2019; SAKURABA et al., 2017; SIMONETTA, 2018).

2.1.2 Epidemiologia

A DF é uma patologia pan-ética, pois acomete mundialmente todos os grupos étnicos, embora haja mais casos descritos na Europa, entre a população branca (BEIRÃO et al., 2016b; BOKHARI; ZULFIQAR; HARIZ, 2023; STEPHAN; HABER, 2017). Estabelecer a prevalência da DF com exatidão não é uma tarefa simples, por se tratar de uma condição rara sem um padrão de manifestações clínicas muito bem definido e, portanto, de difícil diagnóstico (BOGGIO et al., 2009). Estima-se que a prevalência mundial de DF entre nascidos vivos esteja entre 1:17.000 e 1:117.000 e que a forma clássica da doença acometa um a cada 40.000 homens brancos, sendo a segunda doença de depósito lisossômico mais comum, atrás somente da Doença de Gaucher (BOKHARI; ZULFIQAR; HARIZ, 2023; STEPHAN; HABER, 2017).

Apresentações atípicas estão entre 1:1000 e 1:3.000 em indivíduos do sexo masculino, e entre 1:6.000 e 1:40.000 em indivíduos do sexo feminino. No Brasil, não há uma estimativa exata. No entanto, acredita-se que os números totais de casos de DF sejam subdiagnosticados devido às formas moderadas, tardias e assintomáticas da doença, uma vez que estudos de triagem relataram prevalências maiores em recém-nascidos (BRASIL, 2023; SERPA et al., 2021).

Apesar de predominante entre homens, a DF tem uma penetrância de cerca de 70% na população feminina, de modo que as mulheres podem apresentar desde quadros assintomáticos ou com sintomas mais brandos a quadros mais severos com complicações sistemáticas como nos homens (KOK et al., 2021). Nas populações de risco, foi identificada prevalência de 0,21% para o sexo masculino e de 0,15% para o feminino entre pacientes em hemodiálise, e de 0,94% para homens e de 0,90% para mulheres em portadores de cardiopatia (COLLA et al., 1998). Hsu & Niu (2018) também demonstraram que há uma prevalência de aproximadamente 6,9% para homens e de 4,3% para mulheres entre portadores de DF que apresentam sinais de acidente vascular encefálico.

Na ausência de tratamento, a expectativa de vida geralmente é reduzida em 20 anos em pessoas do sexo masculino e em 15 anos nos indivíduos do sexo feminino, independentemente da sintomatologia (SERPA et al., 2021). As principais causas que conduzem à mortalidade na DF são os eventos cardio e cerebrovasculares e a doença renal avançada (BEIRÃO et al., 2016a; WALDEK, 2015). A mortalidade está correlacionada com a dificuldade do diagnóstico que conduz à progressão da doença e, conseqüentemente, à diminuição da esperança média de vida (WALDEK, 2015).

2.1.3 Apresentações e manifestações clínicas

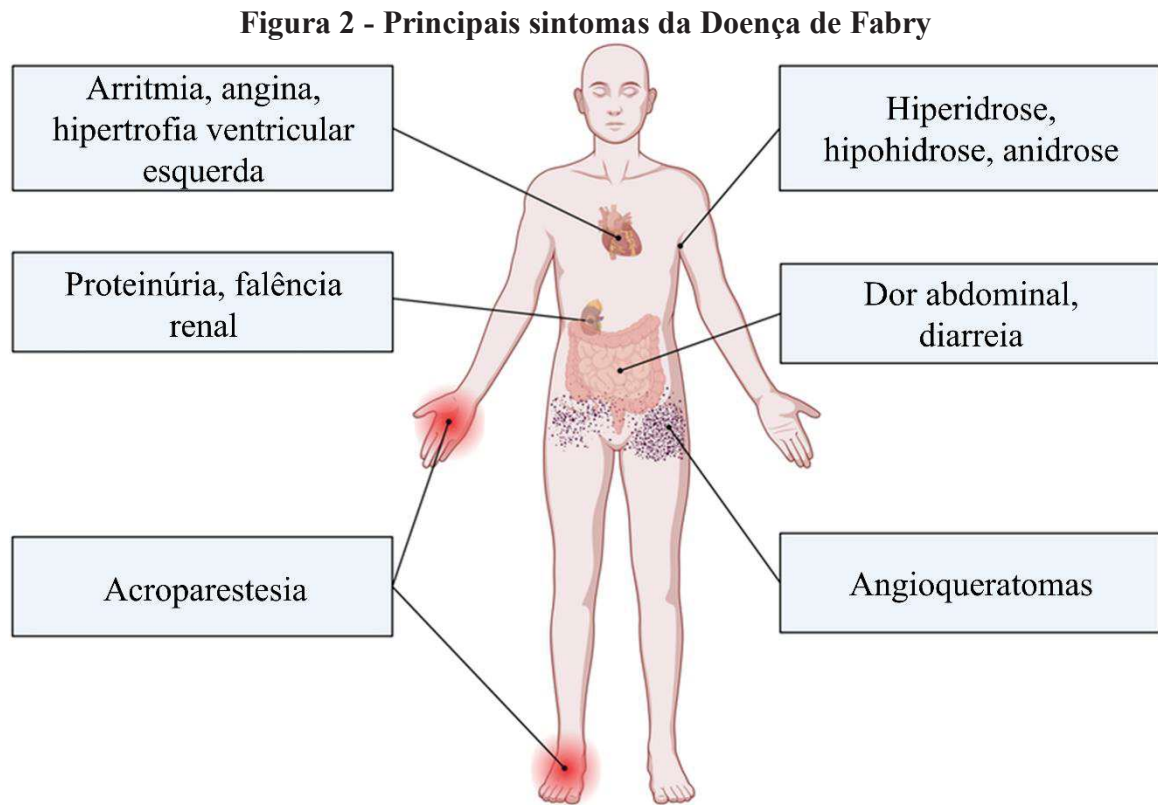
A DF possui uma grande variabilidade de fenótipos, sem uma clara correlação genotípica (BOGGIO et al., 2009). No entanto, existe uma classificação fenotípica de acordo com o tempo de surgimento das manifestações clínicas: o fenótipo tipo I, também conhecido como a “forma clássica” da doença, acomete principalmente homozigotos nos quais a atividade enzimática da α -Gal A é nula ou desprezível e o quadro clínico completo (acroparestesias, angioqueratomas, hipoidrose e/ou depósitos na córnea) surge ainda na infância ou no início da adolescência, com agravamento e complicações sistemáticas a longo prazo; o fenótipo tipo II, também conhecido como a “forma atípica” da doença, acomete tanto homozigotos quanto heterozigotas com diferentes níveis de atividade enzimática residual, e corresponde a uma forma mais moderada e tardia da DF, na qual os sintomas costumam aparecer somente entre a segunda e terceira década de vida, com uma progressão mais lenta e geralmente limitada a um único sistema fisiológico, de acordo com a variante neurológica, cardíaca ou renal (ARENDS et al., 2017; MICHAUD et al., 2020).

As mulheres na DF são um caso muito peculiar, pois podem ser tanto assintomáticas durante toda sua vida, quanto apresentar quadros semelhantes a ambos os fenótipos. Embora a maioria das mulheres portadoras da mutação no *GLA* eventualmente apresentem algum sintoma, estes surgem, em geral, mais tardiamente do que nos homens e de forma mais branda. Os primeiros sintomas costumam aparecer até os 6 anos de idade nos homens e até os 13 anos nas mulheres (ARENDS et al., 2017; IZHAR et al., 2024).

Na DF, geralmente as alterações dermatológicas, oftalmológicas, e as neuropatias periféricas são as primeiras manifestações clínicas a aparecerem, ainda na infância ou na adolescência. Dismorfias e complicações cardíacas, renais e cerebrovasculares costumam ocorrer somente em uma idade mais avançada, evoluindo para quadros irreversíveis a partir da quinta década de vida se não tratadas (MICHAUD et al., 2020).

Os angioqueratomas (AGK) são a manifestação dermatológica mais característica da DF, surgindo na maioria dos homens com o fenótipo clássico e em cerca de um terço das mulheres portadoras (LUNA; BOGGIO; LARRALDE, 2016). Os AGK são lesões vasculares resultantes do acúmulo de GL-3 nas células endoteliais da derme, que leva ao espessamento das paredes dos capilares com hiperplasia celular, causando dilatação e possível rompimento dos vasos. Em geral, são persistentes, mas, em alguns casos, também ocorre formação de trombos, com desaparecimento em poucos dias. A injúria celular estabelece uma reação inflamatória que também promove o espessamento local da derme e a hiperqueratose. Os AGK costumam se

desenvolver em regiões traumáticas, como mãos, cotovelos e joelhos, mas também podem acometer os lábios, a virilha e os genitais (GERMAIN, 2010; LUNA; BOGGIO; LARRALDE, 2016).



Fonte: adaptado de Borisch e colaboradores (2024).

Outro achado frequente na DF é a hipoidrose ou anidrose, ou seja, a redução ou ausência de sudorese, que costuma se manifestar na infância ou adolescência. Pacientes com essa condição apresentam pele seca, intolerância ao calor e dificuldade em realizar atividades físicas. Acredita-se que a hipoidrose seja causada pelo dano seletivo aos nervos autônomos, pelo acúmulo de GL-3 nas glândulas sudoríparas ou pela isquemia decorrente do comprometimento dos vasos sanguíneos que nutrem tanto os nervos quanto as glândulas. Embora a diminuição do suor seja a característica mais comum, alguns pacientes podem apresentar hiperidrose, especialmente nas palmas das mãos e nas plantas dos pés, uma condição observada com mais frequência nas mulheres (BOGGIO et al., 2009; IZHAR et al., 2024; LUNA; BOGGIO; LARRALDE, 2016).

O linfedema é outra manifestação cutânea comum na DF, especialmente nas extremidades inferiores. Ele ocorre devido ao acúmulo de GL-3 nos vasos linfáticos, causando inchaço nas pernas, tornozelos e, ocasionalmente, nas pálpebras. A presença de linfedema

também pode ser um dos primeiros sinais dermatológicos da doença e, junto com os angioqueratomas e a hipoidrose, compõe um conjunto de achados cutâneos que apontam para o diagnóstico de Fabry (ALKHATIB et al., 2023; LUNA; BOGGIO; LARRALDE, 2016).

Os achados neurológicos na DF são complexos e incluem envolvimento central, periférico e autonômico. A dor neuropática nos pés e nas mãos ou acroparestesia são sintomas comuns na infância, especialmente entre homozigotos. Os pacientes são acometidos por uma sensação de queimação ou formigamento que irradia das extremidades para o centro do corpo. As dores possuem caráter crônico, mas há também episódios agudos e incapacitantes conhecidos como “Crises de Fabry”. Calor, exercícios físicos e estresse podem atuar como gatilhos para esses episódios. Curiosamente, a dor tende a diminuir de intensidade ao longo do tempo, possivelmente devido à deterioração dos nervos sensoriais (BURAND; STUCKY, 2021; POLITEI et al., 2016; ÜÇEYLER et al., 2014).

O excesso de glicoesfingolipídios compromete o funcionamento dos canais iônicos e leva à neuropatia das pequenas fibras nervosas, responsáveis pelos estímulos térmicos, o que, por sua vez, resulta em uma maior intolerância ao frio e ao calor. Todavia, as fibras maiores, responsáveis pela condução dos sinais do tato, são mais bem preservadas. Em alguns casos, pode ocorrer neuropatia compressiva, como a síndrome do túnel do carpo. A perda auditiva neurossensorial progressiva é outro sintoma comum e está associada tanto ao envolvimento periférico quanto cerebrovascular da doença (FINSTERER; SCORZA, 2022; GERMAIN, 2010).

O envolvimento cerebrovascular é outro aspecto importante, com uma maior prevalência de acidente vascular cerebral (AVC), muitas vezes precoce, em pacientes com DF. A oclusão de pequenos vasos, especialmente no território vertebro-basilar, pode levar a AVCs isquêmicos e hemorrágicos, além de lesões da substância branca e comprometimento cognitivo (FINSTERER; SCORZA, 2022; GERMAIN, 2010). A gravidade dessas manifestações, aliada ao impacto sobre a qualidade de vida, torna o monitoramento do paciente essencial para o manejo adequado da DF.

2.1.4 Complicações renais na Doença de Fabry

Os rins desempenham papel fundamental na manutenção da homeostase do organismo, atuando na filtração do sangue, na eliminação de resíduos metabólicos e de xenobióticos, e na regulação do equilíbrio acidobásico e hidroeletrolítico. O processo de filtração renal ocorre nos glomérulos, estruturas esféricas delimitadas pela cápsula de Bowman

e formadas por um enovelado de capilares sanguíneos altamente permeáveis, onde, a partir de uma diferença de resistência entre os fluxos aferente e eferente, forma-se uma elevada pressão hidrostática que “empurra” o sangue pela barreira de filtração glomerular (BFG) (ABENSUR; REIS, 2016; PEREIRA et al., 2016).

A BFG pode ser dividida em três camadas: as células endoteliais fenestradas que recobrem os capilares sanguíneos; a membrana basal glomerular, composta por uma matriz proteica extracelular mantida pelas camadas sub e suprajacentes; e os podócitos, células renais especializadas com prolongamentos interdigitantes, chamados de pedicelos, que recobrem toda a membrana basal e formam uma fenda de filtração, permitindo a passagem seletiva de substâncias e evitando a perda de proteínas e outras macromoléculas biologicamente importantes. Na DF, as alterações moleculares e morfológicas promovidas pelo acúmulo de glicosfingolipídios nas células renais, sobretudo nos podócitos, comprometem progressivamente a integridade da BFG, culminando em doença renal (MONTE NETO; KIRSZTAJN, 2024).

O GL-3 começa a se acumular no interior das células renais do paciente com DF desde a vida intrauterina e as lesões tendem a se agravar a longo prazo, evoluindo para Doença Renal Crônica (DRC) comumente entre a terceira e a quinta década de vida (ABENSUR; REIS, 2016; SILVA et al., 2021). Os podócitos são as células renais mais afetadas na DF, com o surgimento de inclusões lisossomais lameladas e alterações ultraestruturais, mas a deposição dos glicosfingolipídios também pode ocorrer no epitélio da alça de Henle e dos túbulos distais, e nas células endoteliais e musculares das arteríolas renais (GERMAIN, 2010; SILVA et al., 2021).

Na DF, as manifestações glomerulares seguem um padrão semelhante ao da nefropatia diabética, com uma fase inicial de hiperfiltração glomerular que progride para albuminúria e proteinúria significativa, levando eventualmente à doença renal crônica e requerendo terapia renal substitutiva - diálise ou transplante. Embora menos frequentes, também podem ocorrer disfunções tubulares, como a síndrome de Fanconi, acidose tubular distal e isostenúria, decorrentes do comprometimento da capacidade de concentração urinária pelos túbulos coletores (MONTE NETO; KIRSZTAJN, 2024).

Achados histopatológicos revelam que os podócitos são acometidos antes que os primeiros sinais clínicos do comprometimento renal apareçam (VUJKOVAC et al., 2021). Sob microscopia eletrônica, observa-se, no interior dos lisossomos, as típicas inclusões lamelares osmiofílicas provenientes do depósito de GL-3 (BRANTON et al., 2002; SILVA et al., 2021). Outro achado característico na DF é o encontro na urina de alguns pacientes de corpúsculos gordurosos ovalados, exibindo na microscopia de luz polarizada o padrão da cruz de Malta,

típico de síndrome nefrótica e um padrão lamelar, correspondendo aos depósitos de GL-3 (ABENSUR; REIS, 2016).

Na nefropatia associada à Doença de Fabry, a fusão e apagamento dos pedicelos são alterações morfológicas precoces e importantes. O apagamento dos pedicelos envolve a perda das interdigitações características dos prolongamentos dos podócitos, resultando na fusão do diafragma da fenda de filtração e no achatamento da camada podocitária. Esse processo é impulsionado pela desestruturação do citoesqueleto de actina, causada pelo acúmulo progressivo de glicosfingolipídios nos podócitos. A fusão dos pedicelos é um marcador precoce de nefropatia e pode ser observada mesmo em crianças com o fenótipo clássico da doença que ainda não apresentam sinais clínicos de comprometimento renal (ABENSUR; REIS, 2016; MONTE NETO; KIRSZTAJN, 2024).

A podocitúria, a presença de podócitos na urina, reflete o destacamento dessas células da membrana basal glomerular (MBG) em resposta à injúria crônica. Esse processo é exacerbado pelo aumento da tensão mecânica causada pela hiperfiltração glomerular, que gera estresse biomecânico sobre os pedicelos e prejudica sua adesão à MBG (MONTE NETO; KIRSZTAJN, 2024; PEREIRA et al., 2016). Em doenças como a DF, onde há alterações nas proteínas estruturais do diafragma da fenda, a adesão deficiente contribui para o aumento da podocitúria, que tem sido correlacionada com a gravidade da nefropatia. A perda contínua de podócitos compromete a integridade da barreira de filtração e acelera a progressão da doença renal (ABENSUR; REIS, 2016; MONTE NETO; KIRSZTAJN, 2024).

A hipertrofia dos podócitos é uma resposta adaptativa à sua perda progressiva e ao acúmulo de GL-3. À medida que os podócitos se destacam da MBG, os restantes aumentam de volume para tentar cobrir as lacunas deixadas. Esse aumento de volume, no entanto, enfraquece a adesão dos podócitos à MBG e os torna mais suscetíveis a lesões adicionais. Com o avanço da idade, a hipertrofia compensatória pode se tornar insuficiente para cobrir a perda celular, resultando em colapso das alças capilares glomerulares e esclerose glomerular, eventos irreversíveis que culminam na progressão da doença renal crônica (MONTE NETO; KIRSZTAJN, 2024).

O funcionamento adequado da MBG quanto a filtração e sinalização celular está intrinsecamente relacionado a estrutura dos podócitos, que por sua vez depende do arranjo molecular dos pedicelos. Os glicosfingolipídios metabolizados pela α -Gal A são constituintes das membranas celulares e se ligam a receptores e moléculas de sinalização celular no diafragma de fenda. O distúrbio lisossômico gerado com o acúmulo desses lipídeos compromete as vias de sinalização e a viabilidade funcional dos podócitos, o que resulta na

proteinúria e na podocitúria (MONTE NETO; KIRSZTAJN, 2024; WALDEK, 2015).

A autofagia é um processo essencial para a manutenção da homeostase celular e da função lisossômica com a união das vesículas e formação dos fagolisossomos. Células altamente diferenciadas, como os podócitos, são ainda mais dependentes desse processo para degradação e reciclagem de proteínas por conta de seu longo período de vida. Em razão disso, os níveis basais de autofagia são naturalmente mais elevados nessas células, o que é amplificado em caso de injúria. A desregulação da via autofágica foi verificada em pacientes com DF e foi demonstrado *in vitro* que células com deficiência de α -Gal A apresentam maior número de fagossomos (CHÉVRIER et al., 2010; LI et al., 2024; LIEBAU et al., 2013; MONTE NETO; KIRSZTAJN, 2024). Entretanto, a inicial hiper-regulação da autofagia tende a ser suprimida pela fosforilação de mTOR (*mammalian target of rapamycin*), uma serina-tronina quinase responsável por inibir esse processo e promover a geração de lisossomos por uma alça de feedback negativo. O fluxo autofágico comprometido induz a hipertrofia celular e o acúmulo secundário de lisossomos e proteínas não degradadas levam a uma cascata de reações patogênicas que culminam em danos celulares (LI et al., 2024, 2022).

2.1.5 Diagnóstico e tratamento

A heterogeneidade de fenótipos, a baixa ocorrência de complicações cardiorrenais na população pediátrica e a inespecificidade das manifestações clínicas iniciais dificultam o diagnóstico precoce da DF, que geralmente ocorre a partir de uma triagem após descoberta de um caso índice na família (MICHAUD, 2020). Estima-se que a confirmação do diagnóstico normalmente ocorra entre 15 e 20 anos após os primeiros sintomas, muitas vezes quando o paciente já se encontra em um quadro avançado (BOGGIO et al., 2009; ORTIZ; SANCHEZ-NIÑO, 2017). Quando não há histórico familiar da doença, os pacientes costumam visitar diversos especialistas antes de obter o diagnóstico correto. Em geral, o processo compreende a suspeita da doença, a demonstração bioquímica da deficiência enzimática, o estudo genético da mutação, a avaliação dos sintomas e sua correlação com a doença e, finalmente, a triagem familiar (GERMAIN, 2010; ORTIZ; SANCHEZ-NIÑO, 2017).

O diagnóstico da DF exige a cooperação da equipe multidisciplinar por envolver o reconhecimento de sinais da especialidade do bioquímico, do pediatra, do neurologista, do cardiologista, do nefrologista, do oftalmologista, do dermatologista e do geneticista. Em casos de suspeita clínica de DF, o diagnóstico deve ser confirmado por exames bioquímicos e genéticos (MICHAUD et al., 2020; ORTIZ; SANCHEZ-NIÑO, 2017). No caso de homozigotos,

a confirmação ocorre com a determinação da atividade plasmática ou leucocitária da α -Gal A. Já em relação às heterozigotas, devido à inativação aleatória do cromossomo X entre as células, a atividade enzimática no plasma e nos tecidos pode ser suficiente para mascarar os exames bioquímicos, exigindo a identificação da mutação a partir de estudos de biologia molecular (BOGGIO et al., 2009).

Ademais, sabe-se que existem mutações no gene GLA que reduzem ligeiramente a expressão de α -Gal A, mas não comprometem a função enzimática, não estando, portanto, relacionadas com a DF. O estudo genético é, portanto, sempre necessário para identificar a causa da mutação. A confirmação do diagnóstico consiste em técnicas de sequenciamento genético. A descoberta do caso índice possibilita a triagem dos parentes mais próximos, de modo que o estudo genético possibilita não somente o diagnóstico previamente ao aparecimento dos sintomas, mas a identificação da mutação carregada na família e potencial caracterização, embora não haja uma relação genótipo-fenótipo bem definida (BOGGIO et al., 2009; PASTORES; LIEN, 2002; SIMONETTA et al., 2018).

Apesar da confirmação genética, o diagnóstico da DF ocorre a partir da suspeita clínica, especialmente quando há associação com alterações neurodermatológicas, como os AGK e a neuropatia periférica (BEIRÃO et al., 2016a; ORTIZ; SANCHEZ-NIÑO, 2017). Embora a biópsia renal auxilie no diagnóstico a partir da identificação de depósitos de GL-3 a partir de microscopia eletrônica, estes não são achados patognomônicos, pois também são encontrados na nefropatia por silicose e pseudolipidoses induzidas por fármacos como amiodarona, cloroquina e hidroxicloroquina, além de se tratar de um procedimento invasivo (ABENSUR; REIS, 2016).

O protocolo clínico brasileiro recomenda o início do tratamento a partir dos 7 anos de idade, quando identificados sintomas da doença ou quando houver indicação de acometimento renal (BRASIL, 2025). Há até duas décadas, as medidas terapêuticas eram limitadas ao tratamento dos sintomas e aos cuidados paliativos (MEHTA et al., 2009; SCHIFFMANN et al., 2015). Atualmente, com o avanço da engenharia genética, o tratamento específico da DF – com foco no combate a causa primária da doença – consiste na TRE. Para a TRE na DF atualmente existem duas enzimas recombinantes disponíveis comercialmente e uma chaperona que atua estabilizando formas mutantes da α -gal A: a alfa-galsidase (Replagal®) e a beta-galsidase (Fabrazyme®), e a misgalastate (Galafold®), respectivamente (SILVA et al., 2022).

No Brasil, as duas primeiras obtiveram aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para circulação comercial, mas somente a primeira foi

incorporada ao Sistema Único de Saúde (SUS) recentemente, em 2024, após anteriormente não ter sido recomendada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), devido à declarada escassez de evidências técnico-científicas sobre a eficácia e segurança da medicação, frente ao impacto orçamentário que traria para a saúde pública (BRASIL, 2023).

2.2 Biomarcadores para avaliação da função renal

Biomarcadores são características ou analitos que podem ser mensurados e avaliados como indicadores de processos biológicos e patológicos envolvidos com as manifestações clínicas de uma doença ou com a resposta farmacológica de uma intervenção terapêutica. O biomarcador ideal deve apresentar especificidade para a patologia de interesse e sensibilidade suficiente para detectar as mínimas alterações no organismo (BURLINA et al., 2023; SIMONETTA et al., 2018).

Na DF, estudos têm demonstrado o potencial do Liso-GL-3 como marcador para a progressão da doença, estando elevado nos pacientes sintomáticos com fenótipo clássico. Por outro lado, em certos casos de fenótipos atípicos, permanece inalterado mesmo com o desenvolvimento sistemático da doença, sendo necessários mais pesquisas para validar seu valor diagnóstico (CARNICER-CÁCERES et al., 2021; SIMONETTA et al., 2018). No Brasil, a albuminúria, junto à taxa de filtração glomerular estimada, é considerada padrão-ouro para o acompanhamento dos pacientes e avaliação da resposta terapêutica (BRASIL, 2025). Todavia, biomarcadores não convencionais relacionados à resposta inflamatória no sistema renal e à integridade da MBG apresentam sensibilidade superior na detecção das disfunções renais.

2.2.1 Lipocalina Associada à Gelatinase de Neutrófilos (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin - NGAL)

A Lipocalina Associada à Gelatinase de Neutrófilos (NGAL) é um polipeptídeo de 25 KDa ativamente secretado pelos neutrófilos e é expresso em menores quantidades nos tecidos epitelial e tubular. As lipocalinas estão envolvidas na regulação do transporte de substâncias através da membrana plasmática e na manutenção da homeostase celular. O NGAL também faz parte da constituição dos grânulos citotóxicos nos neutrófilos, estando associado à matriz gelatinosa de metaloproteinases-9 e desempenhando papel antibacteriano nas infecções. O NGAL também apresenta efeitos antiapoptóticos e induz a proliferação e regeneração celular

(BUONAFINE; MARTINEZ-MARTINEZ; JAISSE, 2018; SONI et al., 2010; ZHANG et al., 2017).

Durante a injúria renal, devido às suas propriedades protetoras, a sua expressão aumenta nas células tubulares, especialmente nos estágios iniciais. Por possuir tamanho reduzido, é filtrado e eliminado na urina. Fisiologicamente, praticamente todo NGAL oriundo do plasma é reabsorvido nos túbulos renais, porém, quando detectado em grandes quantidades na urina, atua como marcador agudo da injúria renal (BUONAFINE; MARTINEZ-MARTINEZ; JAISSE, 2018; ZHANG et al., 2017).

Estudos sobre a relação entre níveis plasmáticos de NGAL e o desenvolvimento de doença renal nos pacientes com DF, além de escassos na literatura, são divergentes. LEVSTEK e colaboradores (2025) recentemente demonstraram níveis significativamente elevados de NGAL em pacientes com nefropatia progressiva em comparação a pacientes com a função renal preservada, diferindo também entre os grupos com o sem terapia específica. Por outro lado, outros estudos descreveram NGAL como um mau preditor para o acometimento renal na DF (ALONSO-NÚÑEZ, 2024; BRAGA et al., 2019)

2.2.2 Proteína Quimioatraente de Monócitos - 1 (Monocyte chemoattractant protein 1 - MCP-1)

A Proteína-1 Quimioatraente de Monócitos (MCP-1) é uma quimiocina inflamatória da família CC, composta por 76 aminoácidos, que atrai monócitos e outras células imunológicas para locais de inflamação. Descoberta como a primeira quimiocina CC humana, é regulada por citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , TNF- α e IFN- γ , sendo produzida por várias células renais, incluindo células epiteliais tubulares e podócitos (LIU et al., 2024; TAM, 2004).

Desde a década de 90, a presença de MCP-1 tem sido detectada em tecidos e amostras de urina em diversas doenças renais, como nefropatia diabética, nefrite lúpica e glomerulonefrite. Os níveis elevados de MCP-1 urinário estão associados a lesões glomerulares ativas e inflamação renal, correlacionando-se com a infiltração de macrófagos, danos celulares e fibrose tubulointersticial (LIU et al., 2024; TAM, 2004).

Na DF, o MCP-1 tem sido estudado como importante marcador inflamatório. A elevação da concentração dessa quimiocina e de citocinas pró-inflamatórias tem sido correlacionada com hipertrofia ventricular esquerda e fibrose (BEIRÃO et al., 2017). O MCP-1 também difere entre grupos de pacientes em TRE a longo prazo e não tratados, sendo um

potencial marcador para desfechos terapêuticos na DF, especialmente em pacientes com envolvimento cardíaco (ALONSO-NÚÑEZ, 2024; ÖZCAN et al., 2023).

2.2.3 Nefrina

A nefrina é uma proteína transmembrana constituinte do diafragma de fenda da BFG, responsável pela manutenção da função dos podócitos a partir da comunicação cruzada com o esqueleto de actina. A formação de complexos entre a nefrina e demais proteínas transmembrana é essencial para a permeabilidade seletiva e a filtração do plasma nos glomérulos. A fosforilação da nefrina também é uma via de sinalização importante nos podócitos, ligando-se a outras proteínas como podocina, CD2AP e β -arrestina. Níveis elevados de nefrina na urina estão relacionados com a injúria podocitária e, consequentemente, redução da TFG (KANDASAMY et al., 2014; MONTE NETO; KIRSZTAJN, 2024).

A albuminúria é, atualmente, considerada o indicador padrão-ouro para avaliação da injúria glomerular. Entretanto, estudos demonstraram que a nefrinúria ocorre previamente a alteração da albuminúria em casos de injúria glomerular, e que apresenta uma correlação positiva com o grau de severidade da doença renal (KANDASAMY et al., 2014; MESFINE et al., 2024; WADA et al., 2016).

Há relativamente poucos registros na literatura sobre a nefrina na DF. Doycov e colaboradores (2019) demonstraram que a nefrina estava significativamente aumentada em pacientes sintomáticos em relação aos assintomáticos e que o biomarcador apresentava correlação positiva com a progressão da doença renal nesses pacientes. Ito e colaboradores (2016) demonstraram melhora significativa na podocitopatia de um paciente pediátrico em TER, com reversão da nefrinúria após 3 anos de tratamento.

3 JUSTIFICATIVA

A doença renal crônica é uma das principais causas de morbidade e mortalidade na DF e está direta ou indiretamente relacionada com a vasculopatia e a fibrose tecidual. A identificação do acometimento renal nos estágios iniciais da DF é importante para o início precoce do tratamento, o que reduz a morbimortalidade, porém ainda é bastante complexo devido ao caráter progressivo e silencioso da doença (BURLINA et al., 2023).

Ademais, com a incorporação da terapia específica para DF ao SUS, marcadores clínico-laboratoriais sensíveis que auxiliem a equipe médica no acompanhamento e na avaliação da resposta do paciente ao tratamento são essenciais para adequar o manejo terapêutico e tornar a TRE uma ferramenta custo-efetiva. Todavia, a sensibilidade dos marcadores laboratoriais em uso para avaliação da função renal dos pacientes com DF atualmente é limitada.

Outros marcadores relacionados à nefropatia estão envolvidos com o processo inflamatório crônico e a fibrose tecidual, sendo pouco específicos. Entretanto, aqueles que podem ter uma implicação mais direta com o início da lesão renal induzida pelo acúmulo de glicoesfingolipídios, combinados com os diferentes sinais clínicos de progressão da doença, podem ser úteis na detecção da injúria renal em estágios iniciais (LEVSTEK; VUJKOVAC; TREBUSAK PODKRAJSEK, 2020).

Considerando que o desenvolvimento da disfunção renal na DF é inicialmente silencioso, que os métodos de diagnóstico atuais são limitados e que o tratamento precoce é fundamental para conter a progressão da doença, são necessários biomarcadores renais alternativos com maior sensibilidade diagnóstica para as complicações da DF. Nesse sentido, é necessária a identificação de correlações entre esses biomarcadores e os primeiros achados clínico-patológicos da DF, de modo que possam se tornar potenciais métodos não invasivos de diagnóstico da injúria renal subclínica.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar biomarcadores renais não convencionais na Doença de Fabry como marcadores precoces de injúria renal.

4.2 Objetivos específicos

- Identificar as características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com Doença de Fabry.
- Avaliar a relação de biomarcadores renais convencionais (como taxa de filtração glomerular e relação albumina/creatinina) e não convencionais (Nefrina, NGAL e MCP-1) com a Doença de Fabry.
- Investigar associação dos biomarcadores renais não convencionais com sinais clínicos da Doença de Fabry.
- Correlacionar os níveis de biomarcadores renais não convencionais com o tempo de doença e com o tempo de manifestações clínicas dos pacientes com Doença de Fabry.

5 METODOLOGIA

5.1 Tipo de estudo

O presente estudo é do tipo observacional transversal com uma amostragem por conveniência com pacientes ambulatoriais diagnosticados com Doença de Fabry (DF) em TRE ou não.

5.2 Locais e período do estudo

O estudo foi realizado em Fortaleza-CE, com pacientes acompanhados no ambulatório de nefrologia do Núcleo de Atenção Médica Integrada (NAMI), da Universidade de Fortaleza (UNIFOR). A anamnese, os exames clínicos e a coleta das amostras biológicas foram realizadas oportunamente durante o primeiro semestre de 2024. As análises laboratoriais foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas Professor Doutor Eurico Litton Pinheiro de Freitas (LACT), do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Universidade Federal do Ceará (UFC).

5.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram admitidos no estudo pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, com diagnóstico confirmado para DF. Pacientes com doença renal crônica ou outras comorbidades e/ou que se recusaram a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram desconsiderados do estudo.

5.4 População do estudo

Foram estudados 14 pacientes com diagnóstico confirmado de DF, oriundos de uma família cujo caso-índice veio a óbito vítima de acidente vascular cerebral. Após o desfecho, foi realizada a triagem familiar com confirmação da DF por estudo genético. Um grupo controle composto por 31 voluntários sadios foi utilizado para comparação com o grupo com DF.

5.5 Coleta de dados clínicos

A anamnese dos pacientes foi realizada em momento oportuno durante o acompanhamento ambulatorial no NAMI, no qual o(s) médico(s) nefrologista(s) preencheram, a partir das respostas/queixas dos pacientes, uma ficha de identificação (apêndice B) com opções objetivas correspondentes ao quadro clínico de DF comumente descrito na literatura. Foi considerado: caracterização do paciente (idade, sexo); diagnóstico confirmado para DF; idade ao primeiro sintoma; tempo de manifestações clínicas (calculado a partir da subtração da idade atual do paciente pela idade ao primeiro sintoma); pressão arterial sistêmica; manifestações clínicas (cefaleia, proteinúria, poliúria, sensação de hipertermia, intolerância ao frio, parestesia, dor nas mãos e nos pés, alterações conjuntivais, alterações dermatológicas, xerostomia, taquicardia, vertigem); acesso a TRE.

5.6 Coleta e processamento de amostras biológicas

Durante o seguimento ambulatorial dos pacientes, amostras de sangue e de urina aleatória foram colhidas para análise dos parâmetros laboratoriais. Foram utilizados tubos de EDTA para coleta de amostras de sangue total destinados a hemograma e tubos com ativador de coágulo e gel separador para obtenção de amostras de soro por centrifugação 15 minutos após coleta. Para armazenamento das amostras de urina, foram utilizados coletores estéreis. Todas as amostras foram aliquotadas e congeladas a -80 °C até o momento das análises bioquímicas e sorologia.

5.7 Análises laboratoriais

A concentração de hemoglobina e a contagem de leucócitos e de plaquetas foram determinadas em contador automático. As dosagens séricas de ureia, creatinina, troponina e peptídeo natriurético, bem como as dosagens de creatinina urinária e de albuminúria, foram realizadas em um aparelho bioquímico automatizado.

5.8 Análise da função renal

Para avaliação da função renal, foi calculada a taxa de filtração glomerular estimada (TFG) a partir da fórmula CKD-EPI “Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration”,

- b) Bloqueio:** Após sensibilização, a placa foi lavada 3 vezes consecutivas (300 μ L/poço) com solução de lavagem (PBS-Tween 20 0,1%) a fim de remover os anticorpos excedentes que não se ligaram ao fundo da placa e os sítios não ocupados foram bloqueados com adição (300 μ L/poço) de solução diluente com albumina bovina sérica (PBS-BSA 1%) à placa, que foi novamente incubada em temperatura ambiente por 1 hora.
- c) Adição de amostras e padrões:** alíquotas das amostras dos pacientes foram descongeladas e homogeneizadas em vórtex. A proteína recombinante fornecida junto ao kit como amostra padrão foi reconstituída em solução diluente e a partir dela foram preparadas 7 concentrações de trabalho obtidas por diluição em série para elaboração da curva padrão. A solução diluente foi utilizada como branco. Após mais uma etapa de lavagem de 3 ciclos, amostras, padrão e diluente foram adicionados (100 μ L/poço) à placa, que foi novamente incubada em temperatura ambiente por 2 horas.
- d) Detecção:** Após nova etapa de lavagem (3 ciclos), o anticorpo secundário biotilado previamente diluído até a concentração de trabalho especificada no kit foi adicionado (100 μ L/poço) à placa, que foi incubada em temperatura ambiente por 1 hora e novamente lavada (3 ciclos). A enzima peroxidase conjugada a estreptavidina previamente diluída foi adicionada (100 μ L/poço) à placa para ligação à biotina do anticorpo secundário já fixado. Em seguida a placa foi incubada em temperatura ambiente sob abrigo da luz por 20 minutos até a adição (100 μ L/poço) do substrato cromógeno TMB (3,3',5,5'-tetra-metilbenzidina), após lavagem (3 ciclos). Então, a placa foi incubada em temperatura ambiente por até 30 minutos, ou até formação de coloração característica.
- e) Leitura:** Após obtenção de coloração próxima ao ponto de saturação, a reação da peroxidase foi interrompida por desnaturação com adição (100 μ L/poço) de solução de ácido sulfúrico 2N. A intensidade da cor gerada foi medida por espectrofotômetro a 450 nm, com filtro de 570 nm. As concentrações das amostras foram calculadas a partir da equação da curva padrão.

5.10 Análise estatística

Os dados categóricos foram expressos como frequência de contagem absoluta e porcentagens e comparados usando o teste Qui-quadrado. Todas as variáveis foram testadas para distribuição normal usando o teste de Shapiro Wilk. As variáveis distribuídas normalmente ou quase normais foram relatadas como a média $\pm$ desvio padrão, e para dados não-normais como mediana e amplitude interquartil. O teste t de Student e o teste de Mann Whitney foram aplicados para comparar as médias ou medianas de variáveis contínuas, respectivamente, de acordo a distribuição dos dados entre grupos controle saudáveis e pacientes com DF. As correlações entre os biomarcadores renais e os exames cardiovasculares e sinais clínicos apresentados pelos pacientes com DF foram avaliadas através do coeficiente Rho de Spearman. Todas as análises foram realizadas por meio de software R-Studio (R Core Team, 2023, pacotes pacman, tidyverse, gtsummary, ggplot), adotando como critério de significância $p\text{-valor} < 0,05$.

5.11 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Clínica da Universidade Federal do Ceará (CEP/UFC/PROPESQ – CAAE 78997924.8.0000.5054) e foi conduzido de acordo com o que é preconizado pela Resolução nº 466/2012. Os participantes assinaram o TCLE (apêndice A) após esclarecimentos das informações referentes à pesquisa para que as coletas e as análises pudessem ser realizadas. Todas as informações obtidas foram tratadas com sigilo, assegurando a confidencialidade e anonimato dos pacientes, e utilizadas apenas no âmbito deste estudo.

6 RESULTADOS

6.1 Características demográficas e clínico-laboratoriais dos pacientes em estudo

As características clínico-laboratoriais dos pacientes estudados estão descritas na Tabela 1. Ao todo, foram captados para este estudo 14 pacientes com diagnóstico confirmado para DF (variante p.(Arg363His)). Destes, apenas 6 possuem acesso TRE por via judicial. Os pacientes com DF foram predominantemente do sexo feminino (78,6%) e, portanto, heterozigotas, com uma idade média de, aproximadamente, 35 ± 12 anos. A maioria da população amostral possui parentesco de segundo grau com o caso índice, que veio ao óbito, sendo apenas 5 parentes de primeiro grau. Não foram observadas alterações significativas no hemograma. Pacientes sem histórico de hipertensão arterial sistêmica ou outras comorbidades.

Tabela 1 - Caracterização dos pacientes em estudo

	Fabry (n=14)	Controle (n=31)
Parentesco com caso índice (%)		
Primeiro grau	5 (35,7)	-
Segundo grau	9 (64,3)	-
Gênero (%)		
Feminino	11 (78,6)	16 (51,61)
Masculino	3 (21,4)	15 (48,39)
Idade (anos)	$35,36 \pm 12,83$	$33,45 \pm 12,65$
Idade ao início dos sintomas (anos)	$25,31 \pm 11,57$	-
Tempo de manifestações clínicas (anos)	$10,69 \pm 10,14$	-
Terapia de reposição enzimática (%)		
Sim	6 (42,9)	-
Não	8 (57,1)	-
Pressão arterial (mmHg)		
Sistólica	$122,14 \pm 11,88$	$128,45 \pm 12,21$
Diastólica	$80,71 \pm 8,29$	$94,23 \pm 5,43$
Variante genética (%)		
p.(Arg363His)	14 (100,0)	-

Dados apresentados como número absoluto e porcentagem entre parêntesis ou como média $\pm$ desvio padrão da média.

Fonte: elaborada pelo autor.

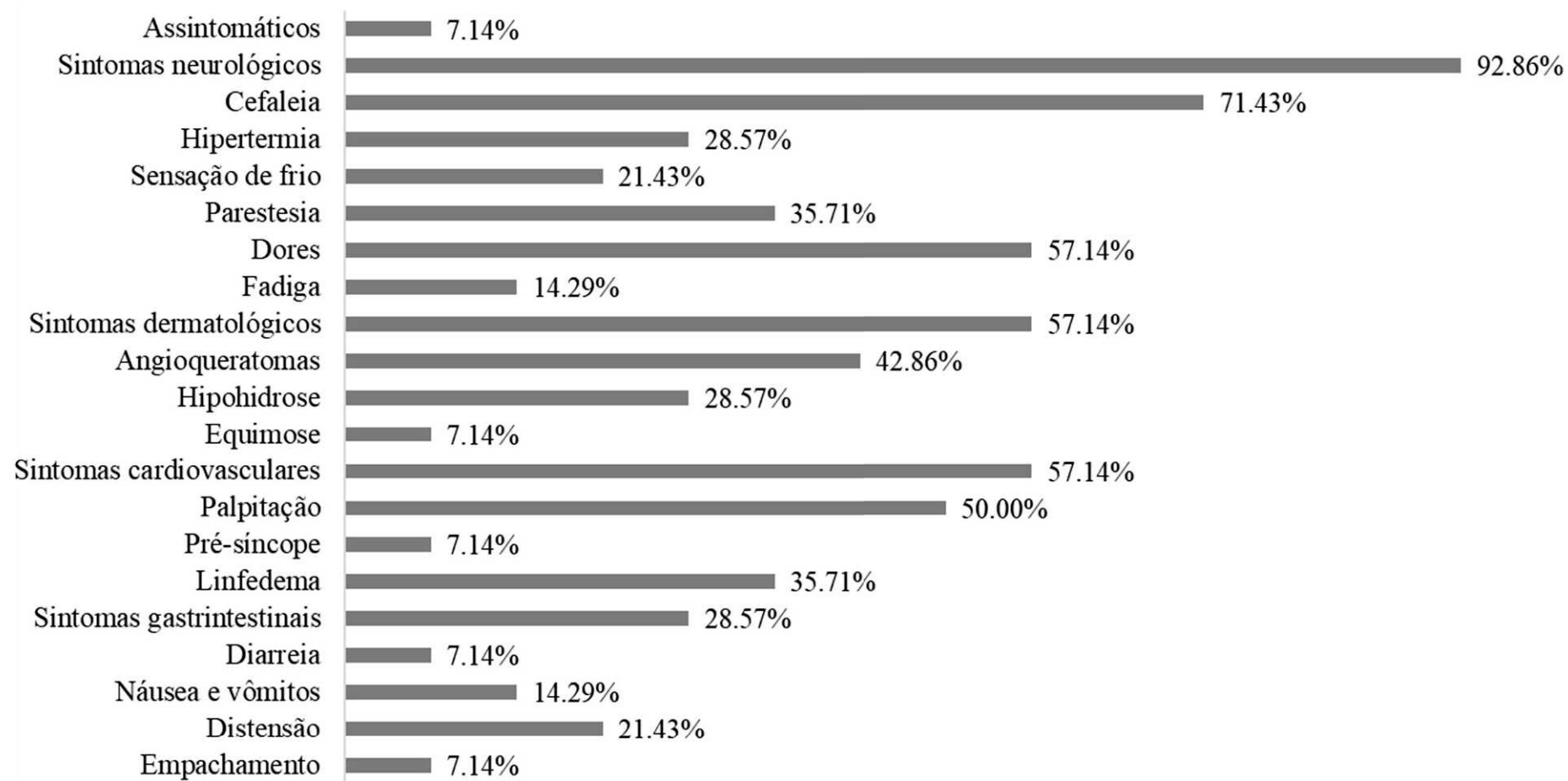
A maioria dos pacientes estudados é sintomática e apresentou as primeiras manifestações clínicas da doença antes da terceira década de vida. Nenhum paciente apresentou sinal clínico de doença renal. Na anamnese desses pacientes, foi constatado que todos os sintomáticos apresentavam pelo menos uma alteração de ordem neurológica, sendo cefaleia (71,4%) e dor neuropática em pés e mãos (57,1%) as mais relatadas. Outras manifestações comuns foram os angioqueratomas (42,9%) e as palpitações (50%). Linfedema dos membros inferiores também foi observado em cerca de um terço (35,7%) dos pacientes, dentre outros sintomas inespecíficos, conforme Gráfico 1.

6.2 Comparativo dos parâmetros bioquímicos e biomarcadores renais entre os grupos de pacientes

Na comparação dos pacientes com DF com o grupo controle, não foi observada alterações de importância clínica quanto à creatinina sérica e urinária, ou à albuminúria e a relação albumina/creatinina urinária, de acordo com os valores de referência (Tabela 2). Porém, em relação aos biomarcadores não convencionais, tanto o NGAL quanto o MCP-1 urinários estiveram aumentados no grupo DF em relação ao controle (Gráfico 2).

Ao analisar o grupo de pacientes com DF de acordo com o sexo, foi observado valores significativamente mais elevados de creatinina sérica e urinária entre os homens, devido às diferenças biológicas entre os sexos, estando ambos os valores dentro do intervalo de referência. Entretanto, novamente foi observada diferença entre os valores dos biomarcadores renais, neste caso, Nefrina e NGAL, maiores entre as mulheres. Com relação ao acesso ou não à TRE, não houve diferença entre os grupos.

Gráfico 1 - Prevalência dos sintomas clínicos entre os pacientes com Doença de Fabry em estudo



Fonte: elaborado pelo próprio autor.

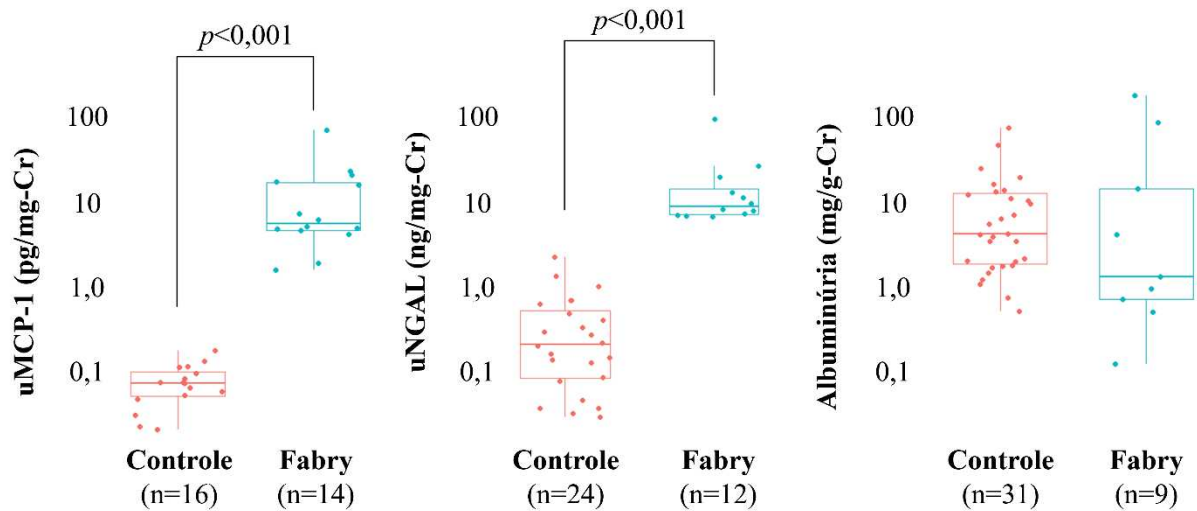
Tabela 2 - Parâmetros bioquímicos e biomarcadores de função renal entre pacientes com Doença de Fabry e pacientes sadios

Parâmetros laboratoriais avaliados	Controle sadio (n = 31)	Fabry (n = 14)	p-Valor
Hemoglobina (g/dL)	13,86 ± 1,31	13,36 ± 1,24	0,3
Leucócitos (por mm ³)	6865,81 ± 2330,80	6943,57 ± 2094,62	>0,9
Plaquetas (10 ³ /mm ³)	274,44 ± 522,69	249,28 ± 847,18	>0,9
Albuminúria (mg/L)	6,62 (3,00 - 8,01)	6,45 (2,08 - 12,55)	0,7
Creatinina sérica (mg/dL)	0,70 (0,60 - 0,80)	0,69 (0,59 - 0,77)	0,7
RAC (mg/g-Cr)	7,04 (3,48 - 17,95)	2,72 (1,65 - 19,31)	0,3
TFG (mL/min/1,73 m ²)	123,78 (120,67 - 128,14)	122,5 (107,00 - 127,00)	0,4
sMCP-1 (pg/mL)	0,15 (0,07 - 0,24)	0,11 (0,08 - 0,14)	0,4
uMCP-1 (pg/mg-Cr)	0,07 (0,03 - 0,11)	5,51 (4,54 - 16,26)	<0,001*
uNGAL (ng/mg-Cr)	0,14 (0,03 - 0,41)	8,59 (6,86 - 15,91)	<0,001*

Dados apresentados como média ± desvio padrão ou mediana com amplitude interquartil (quartil 1 – quartil 3). RAC, relação albumina/creatinina urinária. TFG, Taxa de filtração glomerular estimada. sMCP-1 e uMCP-1, *monocyte chemotactic protein-1* sérico e urinário, respectivamente. uNGAL, *neutrophil gelatinase associated lipocalin* urinário. “g-Cr” ou “mg-Cr”, concentração do biomarcador corrigida pela concentração urinária de creatinina. *p<0,05 em relação ao grupo controle.

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Gráfico 2 - Comparação das medianas de MCP-1 e NGAL urinários entre os pacientes com DF e indivíduos sadios



uMCP-1, proteína quimioatraente de monócitos-1 urinária. uNGAL, lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos. mg-Cr, concentração do biomarcador na urina normalizada por miligrama de creatinina.

Fonte: elaborado pelo próprio autor.

6.3 Associação entre os biomarcadores renais não convencionais com manifestações clínicas na Doença de Fabry

Com relação aos sinais clínicos apresentados, conforme Tabela 3, foi observada associação entre níveis aumentados de nefrina nos pacientes com parestesia ($p=0,008$) e nos pacientes com alguma alteração dermatológica ($p=0,048$) em relação aos demais. Os níveis de NGAL também foram maiores nos pacientes que relataram fadiga durante anamnese ($p=0,03$). Pacientes que apresentaram a cefaleia ($p=0,017$) ou dores nos pés ($p=0,005$) como primeiros sintomas apresentaram níveis de MCP-1 significativamente aumentados em relação aos demais. Também foi observada associação do aumento de MCP-1 com alterações dermatológicas ($p<0,001$), especificamente o aparecimento de angioqueratomas ($p=0,02$), e com linfedema ($p=0,042$).

6.4 Correlação entre biomarcadores renais convencionais e não convencionais na Doença de Fabry

Os biomarcadores renais não convencionais não apresentaram correlação positiva com os biomarcadores convencionais considerados, conforme Tabela 4. Também não foi observada correlação com o tempo de doença ou com o tempo de manifestações clínicas.

Tabela 3 - Associação de biomarcadores renais não convencionais com terapia de reposição enzimática, sinais clínicos e alterações da função cardiovascular em pacientes com Doença de Fabry

(continua)

Parâmetros avaliados	Biomarcadores renais					
	uNefrina (pg/mg-Cr)		uNGAL (ng/mg-Cr)		uMCP-1 (pg/mg-Cr)	
	Mediana (Q1 – Q3)	p-Valor	Mediana (Q1 – Q3)	p-Valor	Mediana (Q1 – Q3)	p-Valor
Sintomas neurológicos		-		-		-
Não (n=1)	-		-		-	
Sim (n=13)	158,74 (65,98 - 428,06)		8,59 (6,86 - 15,91)		5,51 (4,54 - 16,26)	
Cefaleia		0,064		0,2		0,6
Não (n=4)	296,07 (148,71 - 522,88)		10,94 (7,93 - 19,25)		6,52 (4,54 - 16,26)	
Sim (n=10)	65,91 (34,29 - 66,06)		7,02 (6,7 - 7,61)		4,8 (3,34 - 13,02)	
Hipertermia		0,15		0,2		0,11
Não (n=10)	296,07 (75,17 - 522,88)		10,9 (7,31 - 22,51)		10,4 (4,75 - 19,28)	
Sim (n=4)	65,91 (23,95 - 168,78)		7,31 (6,73 - 9,28)		3,39 (1,79 - 5,96)	
Sensação de Frio		>0,9		0,4		0,2
Não (n=11)	158,74 (65,91 - 333,25)		8,43 (6,7 - 12,56)		4,84 (4,17 - 14,85)	
Sim (n=3)	294,47 (66,06 - 522,88)		50,47 (7,93 - 93,02)		19,28 (5,06 - 21,19)	

(continua)

Parâmetros avaliados	Biomarcadores renais					
	uNefrina (pg/mg-Cr)		uNGAL (ng/mg-Cr)		uMCP-1 (pg/mg-Cr)	
	Mediana (Q1 – Q3)	p-Valor	Mediana (Q1 – Q3)	p-Valor	Mediana (Q1 – Q3)	p-Valor
Parestesia		0,008*		0,4		0,06
Não (n=9)	70,62 (50,1 - 158,74)		7,61 (6,7 - 12,56)		4,75 (4,17 - 7,08)	
Sim (n=5)	544,02 (409,48 - 626,28)		9,24 (7,93 - 25,77)		16,26 (5,96 - 19,28)	
Dor Neuropática (pés e mãos)		>0,9		>0,9		0,5
Não (n=6)	111,94 (54,73 - 418,04)		8,59 (7,61 - 12,56)		4,95 (4,75 - 5,96)	
Sim (n=8)	232,43 (65,98 - 428,06)		8,98 (6,57 - 25,77)		11,67 (3,24 - 20,24)	
Fadiga		0,4		0,03*		0,2
Não (n=12)	111,94 (65,91 - 333,25)		7,77 (6,7 - 10,94)		4,95 (4,36 - 10,96)	
Sim (n=2)	409,48 (296,07 - 522,88)		59,39 (25,77 - 93,02)		17,77 (16,26 - 19,28)	
Sintomas dermatológicos		0,048*		0,11		<0,001*
Não (n=4)	65,91 (34,29 - 75,17)		7,02 (6,7 - 7,61)		4,36 (1,94 - 4,75)	
Sim (n=10)	296,07 (148,71 - 565,17)		10,94 (7,93 - 25,77)		15,55 (6,52 - 20,24)	
Angioqueratoma		0,2		0,6		0,02*
Não (n=8)	75,17 (34,29 - 333,25)		7,61 (6,7 - 12,56)		4,64 (3,05 - 5,96)	
Sim (n=6)	296,07 (148,71 - 565,17)		9,24 (7,93 - 19,25)		15,55 (5,96 - 21,19)	

(continua)

Parâmetros clínicos avaliados	Biomarcadores renais					
	uNefrina (pg/mg-Cr)		uNGAL (ng/mg-Cr)		uMCP-1 (pg/mg-Cr)	
	Mediana (Q1 – Q3)	p-Valor	Mediana (Q1 – Q3)	p-Valor	Mediana (Q1 – Q3)	p-Valor
Hipohidrose		0,073		0,6		0,076
Não (n=10)	70,62 (50,1 - 251,01)		7,77 (6,86 - 11,75)		4,8 (4,17 - 7,08)	
Sim (n=4)	430,62 (222,39 - 626,28)		14,25 (7,9 - 22,51)		15,55 (10,4 - 38,72)	
Sintomas cardiovasculares		>0,9		0,13		0,9
Não (n=6)	168,78 (75,17 - 296,07)		11,75 (7,61 - 25,77)		5,96 (4,17 - 16,26)	
Sim (n=8)	148,71 (34,29 - 565,17)		7,31 (6,57 - 9,24)		5,51 (4,64 - 18,02)	
Palpitação		0,6		0,3		0,6
Não (n=7)	121,97 (65,91 - 296,07)		10,94 (7,02 - 25,77)		4,84 (4,17 - 16,26)	
Sim (n=7)	240,98 (66,06 - 565,17)		7,93 (6,57 - 9,24)		5,96 (4,54 - 21,19)	
Linfedema		0,11		0,3		0,042*
Não (n=9)	70,62 (50,1 - 240,98)		7,61 (6,7 - 12,56)		4,75 (4,17 - 5,96)	
Sim (n=5)	409,48 (232,43 - 544,02)		10,94 (7,93 - 25,77)		16,26 (7,08 - 19,28)	
Sintomas Gastrointestinais		0,15		0,8		0,11
Não (n=10)	75,17 (65,91 - 296,07)		8,43 (6,86 - 15,91)		4,8 (4,17 - 14,85)	
Sim (n=4)	522,88 (168,78 - 565,17)		9,43 (7,25 - 51,98)		13,18 (6,07 - 40,23)	

(Conclusão)

Parâmetros clínicos avaliados	Biomarcadores renais					
	uNefrina (pg/mg-Cr)		uNGAL (ng/mg-Cr)		uMCP-1 (pg/mg-Cr)	
	Mediana (Q1 – Q3)	p-Valor	Mediana (Q1 – Q3)	p-Valor	Mediana (Q1 – Q3)	p-Valor
Náusea e Vômito		0,5		0,2		0,4
Não (n=12)	111,94 (65,91 - 333,25)		7,77 (6,7 - 12,56)		4,95 (4,36 - 15,55)	
Sim (n=2)	345,83 (168,78 - 522,88)		51,98 (10,94 - 93,02)		13,18 (7,08 - 19,28)	
Distensão Abdominal		0,12		>0,9		0,13
Não (n=11)	111,94 (65,91 - 296,07)		9,24 (7,02 - 12,56)		4,84 (4,17 - 14,85)	
Sim (n=3)	544,02 (522,88 - 565,17)		7,93 (6,57 - 93,02)		19,28 (5,06 - 61,17)	
Terapia de reposição enzimática		>0,9		0,13		0,9
Não (n=6)	168,78 (75,17 - 296,07)		11,75 (7,61 - 25,77)		5,96 (4,17 - 16,26)	
Sim (n=8)	148,71 (34,29 - 565,17)		7,31 (6,57 - 9,24)		5,51 (4,64 - 18,02)	

Dados contínuos apresentados como mediana com amplitude interquartil (quartil 1 – quartil 3). Dados categóricos apresentados como contagem absoluta entre parêntesis. sMCP-1 e uMCP-1, proteína 1 quimioatraente de monócitos sérica e urinária, respectivamente. uNGAL, lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos urinária. “mg-Cr”, concentração do biomarcador corrigida pela concentração urinária de creatinina. * p-Valor < 0,05 na comparação categórica.

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Tabela 4 - Correlação de Spearman entre biomarcadores renais convencionais e não convencionais na Doença de Fabry
Biomarcadores renais não convencionais

	uNefrina (pg/mg-Cr)		uNGAL (ng/mg-Cr)		MCP-1 (pg/mg-Cr)	
	rho	p-Valor	rho	p-Valor	rho	p-Valor
Marcadores renais convencionais						
Creatinina sérica	-0,4727	0,1207	-0,4316	0,1612	0,0862	0,7695
Ureia sérica	-0,2919	0,3573	-0,3675	0,2399	0,0891	0,7620
Albuminúria	0,1190	0,7789	0,3571	0,4316	-0,5500	0,1250
RAC	0,6190	0,1017	0,1786	0,7017	-0,2333	0,5457
TFG	-0,2877	0,3645	0,042	0,8968	-0,3546	0,2135
Tempo de doença	0,1716	0,5938	-0,2312	0,4697	0,0814	0,7820
Tempo de manifestações clínicas	-0,1905	0,5532	-0,5505	0,0793	0,0968	0,7530

R, Rho de Spearman. uNGAL, lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos urinária. uMCP-1, proteína-1 quimioatraente de monócitos urinária. *p-Valor < 0,05.

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

7 DISCUSSÃO

No presente estudo, foi investigada a performance diagnóstica de biomarcadores não convencionais da função renal para complicações sistêmicas em pacientes com DF, sem doença renal clínica, a partir de associações e correlações com sintomas da doença. Como a falência do sistema cardiorrenal é a principal causa de óbito entre os pacientes com DF, sobretudo na terceira idade, identificar marcadores laboratoriais sensíveis para o monitoramento e estagiamento da doença durante o seguimento ambulatorial é de fundamental importância para o direcionamento da terapêutica, a fim de retardar a progressão da DF antes de alterações irreversíveis, prolongando a sobrevida e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Porém, estudos como este são relativamente escassos na literatura, principalmente no Brasil, e pouco se tem descrito sobre biomarcadores não convencionais como NGAL, MCP-1 e Nefrina na DF.

A maioria da população estudada era sintomática, predominantemente feminina, com início das manifestações clínicas a partir da segunda década de vida. Esses achados são condizentes com o caráter progressivo de início silencioso da doença. Há relatos de que a DF começa a se desenvolver ainda durante a vida intrauterina, mas em geral crianças e adolescentes ou são assintomáticos, ou apresentam sintomas inespecíficos autolimitados que não geram maiores transtornos (GERMAIN, 2010). Em mulheres, o início dos sintomas tende a ser ainda mais tardio do que em relação aos homens e a inativação aleatória do cromossomo X acarreta apresentações clínicas diversas da doença, de modo que o fenótipo da DF na população feminina é mais heterogêneo (CHIMENTI et al., 2004; GERMAIN, 2010; LANEY et al., 2015).

A variante detectada foi uma variação do tipo *missense* no exon 7 do gene *GLA*, que resulta na substituição do aminoácido histidina pelo aminoácido arginina no códon 363 (p.(Arg363His)). De acordo com o *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG), variações genéticas são divididas em variantes de classe 1 a 5, classificadas entre variantes definitivamente benignas e variantes definitivamente patogênicas (RICHARDS et al., 2015). A variante p.(Arg363His), em questão, é uma variação patogênica de classe 5 da DF, associada a um fenótipo tardio da doença. Pacientes com essa variante são considerados de alto risco, visto que o diagnóstico pode ser difícil e demorado devido ao fenótipo tardio da doença, embora a probabilidade de desenvolvimento de disfunções orgânicas seja uma das mais elevadas entre as variantes reconhecidas (GERMAIN et al., 2020; RICHARDS et al., 2015; SEREBRINSKY et al., 2015).

O sistema nervoso foi o primeiro a ser acometido na maioria dos pacientes, sendo

cefaleia e dores nas mãos e nos pés os principais sintomas apresentados. As dores na DF são descritas de duas maneiras: sensações de queimação episódicas que irradiam das extremidades para o centro do corpo, conhecidas como “crises de Fabry”, e dores crônicas, também referidas como acroparestesias, sensação de formigamento constante nas mãos e nos pés. Em ambos os casos, a neuropatia decorre da disfunção das pequenas fibras mielinizadas do tipo A σ , da via da dor rápida, que tendem a ser mais afetadas do que as fibras do tipo C, da via da dor lenta. Além da dor, a disfunção das fibras também promove intolerância ao frio e ao calor, e hipohidrose (BURAND; STUCKY, 2021; POLITEI et al., 2016; ÜÇEYLER et al., 2014).

A hipohidrose e os angioqueratomas estão entre as principais alterações dermatológicas que acometem os pacientes com DF. A hipohidrose afeta a maior parte dos homozigotos, sendo menos frequente nas mulheres, mas neste estudo todos os pacientes acometidos eram do sexo feminino. Provavelmente em razão do fenótipo tardio apresentado pelos homens. Já os angioqueratomas, sintoma mais característico da DF, foi expresso por praticamente metade dos pacientes sintomáticos do estudo. Ambos os sintomas costumam aparecer após os primeiros sinais de neuropatia periférica e estão relacionados com a progressão da doença, à medida que o acúmulo de GL-3 afeta múltiplos sistemas do organismo (GERMAIN, 2010; TUTTOLOMONDO et al., 2013).

Apesar dos sintomas neurodermatológicos, nenhum dos pacientes apresentava doença renal clínica no momento do estudo, com valores médios de TFG e RAC superior a 90 mL/min/1.73 m² e inferior a 30 mg/g, respectivamente. Laboratorialmente, em comparação com o grupo controle, não houve diferença significativa para o grupo Fabry em relação aos marcadores convencionais de função renal. Entretanto, mesmo com a filtração glomerular preservada, foi observado drástico aumento do NGAL e do MCP-1 urinários nos pacientes com DF, indicando maior sensibilidade desses marcadores para possíveis alterações, ainda que discretas para os parâmetros convencionais.

Já foi demonstrado que tanto o NGAL urinário quanto o sérico estão diretamente relacionados com a progressão da doença renal e sua cronicidade, sendo um marcador com melhor valor preditivo para a queda da TFG (BOLIGNANO et al., 2009). Ao ser secretado por neutrófilos, o NGAL é ativamente transportado para sítios de foco inflamatório, alterando-se rapidamente em casos de infecção, carcinogênese e indução a apoptose. No tecido renal, é amplamente expresso por células tubulares e está envolvido com a promoção da proliferação e morte celular, endossando a injúria renal e sua progressão (BOLIGNANO et al., 2009; VIAU et al., 2010). Na DF, a glomeruloesclerose tende a acarretar um processo inflamatório sistêmico que promove a infiltração intersticial de células imunes, com liberação de fatores fibróticos

como TGF- β e recrutamento de miofibroblastos, levando a atrofia tubular, em especial no trato distal.

A injúria tubular, apesar de secundária ao acometimento glomerular e mesangial, seria, nesse sentido, responsável por retroalimentar o processo inflamatório nos rins e garantir a manutenção e cronificação da doença renal em nefropatias como no Diabetes Mellitus tipo 2 e na DF. No presente estudo, NGAL esteve significativamente associado à fadiga nos pacientes com DF, sintoma típico da perda da função tubular em expelir toxinas e regular a concentração de eletrólitos no corpo (ROZENFELD; FERIOZZI; BRAUN, 2024). Todavia, diversos fatores têm sido apontados como capazes de alterar significativamente a concentração sérica do NGAL e sua filtração para a urina, comprometendo sua especificidade. O MCP-1 foi outro marcador intimamente relacionado à resposta inflamatória, aumentado na DF. O aumento de uMCP-1 diante da manutenção do sMCP-1 em ambos os grupos indica associação do marcador à injúria renal devido à inflamação e produção local (ALONSO-NÚÑEZ, 2024).

Quanto a sintomatologia, as manifestações cardiovasculares e dermatológicas são características da DF (GERMAIN, 2010; LARRALDE, 2016). Dentre os distúrbios vasculares, o linfedema dos membros inferiores é comum entre os pacientes. O linfedema resulta do acúmulo líquido com elevado teor de proteínas nos tecidos, o que leva a uma resposta inflamatória persistente. Células do sistema imune em contato com a linfa são ativadas e recrutadas para o local. A resposta inflamatória crônica no linfedema é mediada por uma cascata de citocinas pró-inflamatórias e proteínas quimioatraentes, como o MCP-1 (ALKHATIB et al., 2023). Já em relação às alterações dermatológicas, a Nefrina e o uMCP-1 obtiveram associação com os sinais clínicos frente aos parâmetros convencionais.

Manifestações cutâneas são relativamente comuns em pacientes com doença renal avançada, em terapia substitutiva (COSTA; QUIRINO; DOS SANTOS, 2017; GERHARDT et al., 2011; PERES et al., 2014). Nesses pacientes, as dermatoses estão associadas à doença renal crônica, que acarreta acúmulo de toxinas urêmicas, deposição de cristais de cálcio, hipoalbuminemia, excesso de vitamina A ou retinol por diminuição da conversão em ácido retinóico e redução da ativação de vitamina D. A xeroderme e o prurido são exemplos de manifestações clínicas nesses casos. Níveis de nefrina elevados nos pacientes com DF podem estar relacionados ao início do deterioramento dos podócitos e da barreira de filtração glomerular, que por sua vez pode desencadear essas alterações dermatológicas.

Os angioqueratomas são, no entanto, o sinal clínico dermatológico mais aparente entre os pacientes com DF (LUNA; BOGGIO; LARRALDE, 2016). O aumento significativo de uMCP-1 indica superexpressão em células glomerulares e tubulares acometidas pela

inflamação do trato renal e, de acordo com os achados do presente estudo, pacientes com angioqueratomas na DF apresentam valores expressivamente superiores de uMCP-1, indicando alguma relação entre o acometimento renal e as lesões cutâneas. Sabe-se que o MCP-1 é uma citocina inflamatória e quimioatraente, responsável pela infiltração leucocitária em sítios inflamatórios. Em pacientes com vasculite renal, o uMCP-1 também apresenta valores elevados, sendo sintetizado tanto pelas células renais quanto pelos macrófagos atraídos ao local, afetando o endotélio (ALONSO-NÚÑEZ, 2024).

Rickert e colaboradores (2019) demonstraram que o acúmulo de GL-3 em fibroblastos de pacientes com DF acarreta disfunção de canais de potássio dependentes de voltagem responsivos a cálcio e aumenta a ativação da via de sinalização Notch, uma proteína transmembrana que atua na comunicação celular. A via de sinalização Notch regula diversos fatores de transcrição para genes envolvidos na proliferação e diferenciação celular, além de citocinas pró-inflamatórias, como VEGF (Fator de Crescimento Endotelial Vascular), TNF- α (Fator de Necrose Tumoral Alfa), TGF- β (Fator de Crescimento Transformador Beta) e o MCP-1 (BRAY, 2006; ZHOU et al., 2022). Nos podócitos, a ativação da sinalização Notch1 está associada com o aumento de NF-kB (Fator Nuclear Kappa B), promoção da inflamação e fibrose tecidual (SANCHEZ-NIÑO et al., 2015).

A ativação de Notch1 também é responsável por promoção da angiogênese via VEGF, o que pode estar relacionado com a desorganização e fragilização dos capilares sanguíneos da derme, tornando-os mais suscetíveis ao rompimento, principalmente em regiões de trauma, e promovendo o surgimento dos angioqueratomas. Dessa forma, o acometimento renal e endotelial podem compartilhar a mesma via de sinalização celular, levando a associação da expressão elevada de uMCP-1 com a formação dos angioqueratomas. Receptores e ligantes da via de sinalização Notch podem desempenhar papel importante na manutenção da cascata inflamatória e na fisiopatologia das alterações sistêmicas na DF (SANCHEZ-NIÑO et al., 2015). Estudos posteriores são necessários para investigar o possível envolvimento desse mecanismo com a progressão da doença e o desenvolvimento da doença renal.

A DRC é uma doença de caráter progressivo, caracterizada pela elevação temporal de marcadores inflamatórios, desorganização da BFG e queda da TFG (RUIZ-ORTEGA et al., 2020; WEBSTER et al., 2017). Branton e colaboradores (2002) avaliaram a história natural da DF a partir de um estudo retrospectivo de 30 anos com 105 pacientes, dos quais nenhum teve uma sobrevida superior aos 60 anos de idade. Destes, 82,5% desenvolveram proteinúria, metade deles a partir dos 35 anos, sendo quase a totalidade de origem glomerular (albuminúria $\geq 50\%$); 32,4% desenvolveram hipertensão arterial e 41,5%, DRC (creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL), dos

quais 22% evoluíram para falência renal. O início da doença renal teve uma mediana de 42 anos, com evolução para doença renal avançada em 4 ± 3 anos, com um declínio anual da TFG em cerca de 12 mL/min., mais rápido do que em outras doenças renais. Apesar disso, em razão de ainda não apresentarem acometimento renal clínico, não foi encontrada correlação entre os biomarcadores estudados com o tempo de doença ou com o tempo de manifestações clínicas nos pacientes em estudo.

Avaliações prospectivas revelaram reversão dos sinais clínicos e contenção das complicações da DF nos pacientes em terapia específica a longo prazo, garantindo melhoria na qualidade de vida, como retardo na queda da TFG e na evolução para doença renal avançada, estabilização do espessamento das paredes cardíacas e redução da hipertrofia ventricular esquerda, alívio das dores neuropáticas e dos distúrbios gastrointestinais, e melhoria na capacidade de suar e regular a temperatura corporal dos pacientes (GERMAIN et al., 2015; KAMPMANN; PERRIN; BECK, 2015; LENDERS; BRAND, 2018; SCHIFFMANN et al., 2015). Porém, devido ao caráter transversal desse estudo e ausência de complicações sistêmicas nos pacientes avaliados, não foi observada nenhuma diferença entre os grupos com e sem acesso a TRE.

A proteinúria e a albuminúria são os critérios avaliados para iniciar a TRE nos pacientes com DF (SILVA et al., 2022). Todavia, no presente estudo, foi observado que, em pacientes sem doença renal clínica ou aparente, NGAL e MCP-1 urinários estavam significativamente elevados enquanto a albuminúria permanecia em níveis normais. Esses achados indicam que tais marcadores não convencionais podem, de fato, serem mais sensíveis e possuem maior valor preditivo para alterações da função renal na DF, auxiliando na detecção mais precoce da injúria e na tomada de decisão sobre a abordagem terapêutica mais assertiva. O uMCP-1, em específico, apresentou uma importante associação com o aparecimento de angioqueratomas, indicando seu potencial relação com a progressão da doença, além da injúria renal em si, possivelmente devido ao seu envolvimento com a resposta inflamatória sistêmica e vasculopatias na DF.

Apesar de neste estudo não ter sido identificada correlação positiva entre nefrina, NGAL e MCP-1 com os biomarcadores convencionais para avaliação da função renal, outros estudos já demonstraram que esses marcadores apresentam sensibilidade para a injúria renal superior ao da albuminúria e do clearance de creatinina em doenças associadas a resposta inflamatória crônica, semelhantes à DF. Todavia, apesar da capacidade diagnóstica superior para a injúria renal subclínica, esses biomarcadores ainda não são amplamente utilizados na clínica devido à falta de padronização e maior disponibilidade de estudos longitudinais, em

especial no que concerne à população com DF.

Ademais, devido a limitação do pequeno tamanho amostral não foi possível realizar estudos de análise multivariada por ser uma doença rara, de difícil diagnóstico, sobretudo no Brasil. A quantidade de pacientes masculinos ($n=3$) também foi insuficiente para uma avaliação comparativa entre os sexos. Porém, sabe-se que isso é um fator confundidor importante por conta da característica hereditária da DF, ligada ao cromossomo X, e do amplo espectro de apresentações clínicas da doença entre pacientes homozigotos e heterozigotos. Associações importantes como a TRE, o tempo de doença e os demais achados clínicos com os biomarcadores renais podem não ter sido significativas em razão do baixo poder estatístico da amostra em estudo.

8 CONCLUSÃO

Neste estudo, a população analisada foi predominantemente do sexo feminino, heterozigota, com fenótipo alternativo para a Doença de Fabry, com uma idade média de 35 anos. Os pacientes começaram a apresentar as primeiras manifestações clínicas no início da segunda década de vida, sendo as dores neuropáticas, o aparecimento de angioqueratomas e as palpitações os achados clínicos mais importantes. Nesses pacientes sem doenças renal clínica, os biomarcadores renais não convencionais (NGAL e MCP-1 urinários) foram significativamente mais elevados do que em relação ao grupo controle sadio, enquanto os marcadores convencionais como a relação albumina/creatinina e a taxa de filtração glomerular permaneceram inalterados. O MCP-1 urinário, além de marcador inflamatório associado ao acometimento renal, também parece estar relacionado com os angioqueratomas e com a progressão da Doença de Fabry, possivelmente através de uma via de sinalização celular em comum, como a via Notch1. Clinicamente, esses biomarcadores são promissores quanto a aplicação prática no diagnóstico precoce das complicações da Doença de Fabry, detectando disfunções orgânicas anteriormente aos sinais clínicos e auxiliando, dessa maneira, na tomada de decisões terapêuticas como indicação do início da TRE, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Novos estudos, de caráter prospectivo, são sugeridos para avaliar o comportamento desses marcadores a longo prazo e sua aplicabilidade diagnóstica e prognóstica na Doença de Fabry, bem como os mecanismos moleculares envolvidos na sua relação com os achados clínicos característicos da doença.

REFERÊNCIAS

- ABENSUR, H.; REIS, M. A. DOS. Renal involvement in Fabry Disease. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 38, n. 2, 2016.
- ALONSO-NÚÑEZ, A. et al. Inflammatory and cardiovascular biomarkers to monitor fabry disease progression. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 11, p. 6024–6024, 30 maio 2024.
- ALKHATIB, D. et al. Prevalence of lymphedema among Anderson-Fabry disease patients: A report from the Fabry registry. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 138, n. 4, p. 107538, 1 abr. 2023.
- ANDERSON, W. A case of “angiokeratoma”. **British Journal of Dermatology**, v. 10, n. 4, p. 113-117, abr. 1898.
- ARENDS, M. et al. Characterization of classical and nonclassical fabry disease: a multicenter study. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 28, n. 5, p. 1631–1641, maio 2017.
- BEIRÃO, I. et al. Será Doença de Fabry? Abordagem diagnóstica e de seguimento. **Acta Médica Portuguesa**, v. 29, n. 2, p. 85, fev. 2016a.
- BEIRÃO, 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 of Inborn Errors of Metabolism and Screening**, v. 4, p. 1-11, jul. 2016b.
- BEIRÃO, I. et al. Biomarkers and imaging findings of Anderson–Fabry Disease - what we know now. **Diseases**, v. 5, n. 2, p. 15, jun. 2017.
- BERNARDES, T. P.; FORESTO, R. D.; KIRSZTAJN, G. M. Fabry disease: genetics, pathology, and treatment. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, n. suppl 1, p. 10-16, 2020.
- BOGGIO, P. et al. Doença de Fabry. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 84, n. 4, p. 367–376, ago. 2009.
- BOKHARI, S.R.A.; ZULFIQAR, H.; HARIZ, A. Fabry Disease. In: **StatPearls** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK435996/>. Acesso em: 01/02/2025.
- BOLIGNANO, D. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 4, n. 2, p. 337–44, fev. 2009.
- BORISCH, C. et al. Human in vitro models for Fabry disease: new paths for unravelling disease mechanisms and therapies. **Journal of Translational Medicine**, v. 22, n. 1, 24 out. 2024.

BRAGA, M. C. et al. Evaluation of Beta 2-Microglobulin, Cystatin C, and Lipocalin-2 as Renal Biomarkers for Patients with Fabry Disease. **Nephron**, v. 143, n. 4, p. 217–227, 1 jan. 2019.

BRANTON, M. H. et al. Natural history of fabry renal disease. **Medicine**, v. 81, n. 2, p. 122–138, mar. 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). **Relatório de Recomendação / Alfagalsidase para o tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes a partir dos sete anos de idade**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta SAES/SECTIS N. 2, de 12 de janeiro de 2025. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da Doença de Fabry. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, v. 16, n. 16, p. 88. 23 jan. 2025. Seção 1, pt. 1.

BRAY, S. J. Notch signalling: a simple pathway becomes complex. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 7, n. 9, p. 678–689, set. 2006.

BUONAFINE, M.; MARTINEZ-MARTINEZ, E.; JAISSER, F. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases. **Clinical Science**, v. 132, n. 9, p. 909–923, 16 maio 2018.

BURAND, A. J.; STUCKY, C. L. Fabry disease pain: patient and preclinical parallels. **Pain**, v. 162, n. 5, p. 1305–1321, maio 2021.

BURLINA, A. et al. An expert consensus on the recommendations for the use of biomarkers in Fabry disease. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 139, n. 2, p. 107585, jun. 2023.

CARNICER-CÁCERES, C. et al. Biomarkers in Fabry Disease. Implications for Clinical Diagnosis and Follow-up. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 8, p. 1664, 13 abr. 2021.

CHÉVRIER, M. et al. Autophagosome maturation is impaired in Fabry disease. **Autophagy**, v. 6, n. 5, p. 589–599, jul. 2010.

CHIMENTI, C. et al. Prevalence of Fabry Disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. **Circulation**, v. 110, n. 9, p. 1047–1053, 31 ago. 2004.

CHIMENTI, C. et al. Increased oxidative stress contributes to cardiomyocyte dysfunction and death in patients with Fabry Disease cardiomyopathy. **Human Pathology**, v. 46, n. 11, p. 1760–1768, nov. 2015.

COLLA, V. A. et al. Síndrome de Chediak-Higashi: relato de caso e revisão de literatura. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v. 21, n. 3, p. 83–90, 1998.

COSTA, A. F. P.; QUIRINO, A. E. DE L.; DOS SANTOS, V. M. Alterações cutâneas de pacientes renais crônicos em hemodiálise. **Perspectivas Médicas**, v. 28, n. 3, p. 23–26, dez. 2017.

- DOYKOV, I. D. et al. Rapid, proteomic urine assay for monitoring progressive organ disease in Fabry disease. **Journal of Medical Genetics**, v. 57, n. 1, p. 38–47, 13 set. 2019.
- EIKREM, Ø. et al. Pathomechanisms of renal Fabry disease. **Cell and Tissue Research**, v. 369, n. 1, p. 53–62, 12 jul. 2017.
- ITO, S. et al. Significant improvement in Fabry disease podocytopathy after 3 years of treatment with agalsidase beta. **Pediatric nephrology (Berlin, Germany)**, v. 31, n. 8, p. 1369–73, ago. 2016.
- IZHAR, R. et al. Fabry Disease in women: genetic basis, available biomarkers, and clinical manifestations. **Genes**, v. 15, n. 1, p. 37, 1 jan. 2024.
- FABRY, J. Ein beitrag zur kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). **Archives of Dermatological Research**. v. 43, p.187–200, dez. 1898.
- FINSTERER, J.; SCORZA, F. A. Small fiber neuropathy. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 145, n. 5, p. 493–503, 7 fev. 2022.
- GARMAN, S. C.; GARBOCZI, D. N. The molecular defect leading to fabry disease: structure of human α -galactosidase. **Journal of Molecular Biology**, v. 337, n. 2, p. 319–335, mar. 2004.
- GERHARDT, C. M. B. et al. Alterações dermatológicas nos pacientes em hemodiálise e em transplantados. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 33, n. 2, p. 268–275, jun. 2011.
- GERMAIN, D. P. Fabry Disease. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 5, n. 1, p. 30, 2010.
- GERMAIN, D. P. et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry Disease. **Journal of Medical Genetics**, v. 52, n. 5, p. 353–358, maio 2015.
- GERMAIN, D. P. et al. Use of a rare disease registry for establishing phenotypic classification of previously unassigned GLA variants: a consensus classification system by a multispecialty Fabry disease genotype–phenotype workgroup. **Journal of Medical Genetics**, v. 57, n. 8, p. 542–551, ago. 2020.
- HSU, T.-R.; NIU, D.-M. Fabry disease: Review and experience during newborn screening. **Trends in Cardiovascular Medicine**, v. 28, n. 4, p. 274–281, maio 2018.
- INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Supplement to Kidney International**, v. 105, n. 4, p. A1, abr. 2024.
- KAMPMANN, C.; PERRIN, A.; BECK, M. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 10, n. 1, p. 125, 29 dez. 2015.
- KANDASAMY, Y. et al. Nephrin – a biomarker of early glomerular injury. **Biomarker Research**, v. 2, n. 1, p. 21, 23 dez. 2014.

KOK, K. et al. Fabry Disease: Molecular basis, pathophysiology, diagnostics and potential therapeutic directions. **Biomolecules**, v. 11, n. 2, p. 271, 12 fev. 2021.

LANEY, D. A. et al. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review. **Genetics in Medicine**, v. 17, n. 5, p. 323–330, maio 2015.

LENDERS, M.; BRAND, E. Effects of enzyme replacement therapy and antidrug antibodies in patients with Fabry Disease. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, v. 29, n. 9, p. 2265–2278, set. 2018.

LEVSTEK, T. et al. Telomere length, oxidative stress, and kidney damage biomarkers in Fabry nephropathy. **Cells**, v. 14, n. 3, p. 218, 4 fev. 2025.

LEVSTEK, T.; VUJKOVAC, B.; TREBUSAK PODKRAJSEK, K. Biomarkers of Fabry nephropathy: Review and Future Perspective. **Genes**, v. 11, n. 9, p. 1091, 18 set. 2020.

LI, P. et al. GLA mutations suppress autophagy and stimulate lysosome generation in Fabry Disease. **Cells**, v. 13, n. 5, p. 437, 1 mar. 2024.

LI, X. et al. Fabry disease: Mechanism and therapeutics strategies. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, 26 out. 2022.

LIEBAU, M. C. et al. Dysregulated autophagy contributes to podocyte damage in Fabry's Disease. **PLoS ONE**, v. 8, n. 5, p. e63506, 17 maio 2013.

LIU, Y. et al. Role of MCP-1 as an inflammatory biomarker in nephropathy. **Frontiers in Immunology**, v. 14, 4 jan. 2024.

LUNA, P. C.; BOGGIO, P.; LARRALDE, M. Dermatologic aspects of Fabry Disease. **Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening**, v. 4, p. 232640981666135, 29 jul. 2016.

MARUYAMA, H. et al. Effectiveness of plasma lyso-Gb3 as a biomarker for selecting high-risk patients with Fabry disease from multispecialty clinics for genetic analysis. **Genetics in Medicine**, v. 21, n. 1, p. 44–52, 1 jan. 2019.

MEHTA, A. et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. **The Lancet**, v. 374, n. 9706, p. 1986–1996, dez. 2009.

MESFINE, B. B. et al. Urinary nephrin-a potential marker of early glomerular injury: a systematic review and meta-analysis. **Journal of nephrology**, v. 37, n. 1, p. 39–51, jan. 2024.

MICHAUD, M. et al. When and how to diagnose fabry disease in clinical practice. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 360, n. 6, p. 641–649, dez. 2020.

MONTE NETO, J. T. DO; KIRSZTAJN, G. M. O papel da injúria podocitária na patogênese da nefropatia da doença de Fabry. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 46, n. 3, set. 2024.

ORTIZ, A.; SANCHEZ-NIÑO, M. D. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Fabry.

Medicina Clínica, v. 148, n. 3, p. 132–138, fev. 2017.

ÖZCAN, Ş. G. et al. Association of multiple plasma biomarker levels with kidney disease activity in Fabry Disease. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 38, n. Supplement 1, jun. 2023.

PASTORES, G. M.; LIEN, Y.-H. H. Biochemical and molecular genetic basis of Fabry Disease. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 13 Suppl 2, p. S130-3, jun. 2002.

PEREIRA, E. M. et al. Podocyturia in Fabry Disease. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 38, n. 1, 2016.

PERES, L. A. B. et al. Skin lesions in chronic renal dialysis. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 36, n. 1, p. 42–47, 2014.

POLITEI, J. M. et al. Pain in Fabry Disease: practical recommendations for diagnosis and treatment. **CNS neuroscience & therapeutics**, v. 22, n. 7, p. 568–76, jul. 2016.

RICHARDS, S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. **Genetics in Medicine**, v. 17, n. 5, p. 405–424, maio 2015.

ROZENFELD, P.; FERIOZZI, S.; BRAUN, F. The role of tubular cells in the pathogenesis of Fabry nephropathy. **Frontiers in cardiovascular medicine**, v. 11, p. 1386042, 2024.

RUIZ-ORTEGA, M. et al. Targeting the progression of chronic kidney disease. **Nature Reviews Nephrology**, v. 16, n. 5, p. 269–288, 14 maio 2020.

SAKURABA, H. et al. Plasma lyso-Gb3: a biomarker for monitoring fabry patients during enzyme replacement therapy. **Clinical and Experimental Nephrology**, v. 22, n. 4, p. 843–849, 29 dez. 2017.

SAN MILLÁN-TEJADO, B. et al. Morphological hallmarks of classical Fabry Disease: an ultrastructural study in a large spanish family. **Journal of clinical medicine**, v. 12, n. 17, 31 ago. 2023.

SANCHEZ-NIÑO, M. D. et al. Lyso-Gb3 activates Notch1 in human podocytes. **Human Molecular Genetics**, v. 24, n. 20, p. 5720–5732, 15 out. 2015.

SCHATZKI, P. F.; KIPREOS, B.; PAYNE, J. Fabry's disease. Primary diagnosis by electron microscopy. **The American journal of surgical pathology**, v. 3, n. 3, p. 211–9, jun. 1979.

SCHIFFMANN, R. et al. A prospective 10-year study of individualized, intensified enzyme replacement therapy in advanced Fabry disease. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 38, n. 6, p. 1129–1136, 22 nov. 2015.

SEREBRINSKY, G. et al. Late onset variants in Fabry disease: Results in high risk population screenings in Argentina. **Molecular Genetics and Metabolism Reports**, v. 4, p. 19–24, set.

2015.

SERPA, F. S. et al. Hereditary angioedema: how to approach it at the emergency department? **Einstein (São Paulo)**, v. 19, 1 abr. 2021.

SILVA, C. A. B. et al. Brazilian consensus recommendations for the diagnosis, screening, and treatment of individuals with fabry disease: Committee for Rare Diseases - Brazilian Society of Nephrology/2021. **Jornal brasileiro de nefrologia**, v. 44, n. 2, p. 249–267, 2022.

SILVA, C. A. B. et al. Renal Manifestations of Fabry Disease: a narrative review. **Canadian Journal of Kidney Health and Disease**, v. 8, p. 205435812098562, jan. 2021.

SIMONETTA, I. et al. Genetics and gene therapy of Anderson-Fabry Disease. **Current Gene Therapy**, v. 18, n. 2, p. 96–106, 7 maio 2018.

SONI, S. S. et al. NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. **International Urology and Nephrology**, v. 42, n. 1, p. 141–150, 7 mar. 2010.

STEPHAN, F.; HABER, R. Maladie de Fabry. **Annales de Dermatologie et de Vénéréologie**, v. 144, n. 2, p. 137–146, fév. 2017.

TAM, F. W. K. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is a marker of active renal vasculitis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 19, n. 11, p. 2761–2768, 22 set. 2004.

TUTTOLOMONDO, A. et al. Anderson-Fabry Disease: a multiorgan disease. **Current Pharmaceutical Design**, v. 19, n. 33, p. 5974–5996, 1 ago. 2013.

TUTTOLOMONDO, A. et al. Pathogenesis and molecular mechanisms of Anderson–Fabry Disease and possible new molecular addressed therapeutic strategies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 18, p. 10088, 18 set. 2021.

ÜÇEYLER, N. et al. Characterization of pain in Fabry Disease. **The Clinical Journal of Pain**, v. 30, n. 10, p. 915–920, out. 2014.

VIAU, A. et al. Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease progression in mice and humans. **Journal of Clinical Investigation**, v. 120, n. 11, p. 4065–4076, 1 nov. 2010.

VUJKOVAC, B. et al. Podocyturia in Fabry disease: a 10-year follow-up. **Clinical Kidney Journal**, v. 15, n. 2, p. 269–277, 13 set. 2021.

WADA, Y. et al. Original Research: Potential of urinary nephrin as a biomarker reflecting podocyte dysfunction in various kidney disease models. **Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)**, v. 241, n. 16, p. 1865–76, out. 2016.

WAIKAR, S. S.; SABBISSETTI, V. S.; BONVENTRE, J. V. Normalization of urinary biomarkers to creatinine during changes in glomerular filtration rate. **Kidney international**, v. 78, n. 5, p. 486–94, set. 2010.

WALDEK, S. Fabry disease: overview and pathophysiology. In: TURNER, N. et al. Oxford

textbook of clinical nephrology: three-volume pack. 4 Ed. Reino Unido: Oxford University Press, 2015. p. 2767–2769.

WEBSTER, A. C. et al. Chronic kidney disease. **The Lancet**, v. 389, n. 10075, p. 1238–1252, mar. 2017.

ZHANG, J. et al. Clinical significance of novel biomarker NGAL in early diagnosis of acute renal injury. **Experimental and Therapeutic Medicine**, 20 set. 2017.

ZHOU, B. et al. Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 7, n. 1, p. 95, 24 mar. 2022.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidado por IGOR MOREIRA DE ALMEIDA (do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará) como participante da pesquisa intitulada “BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS, RENAIS E CARDIOVASCULARES E O PROGNÓSTICO NA DOENÇA DE FABRY”. Você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

1. FINALIDADE E RELEVÂNCIA DA PESQUISA

Essa pesquisa é realizada em colaboração entre a Universidade Federal do Ceará (UFC) e a Universidade de Fortaleza (Unifor) com o objetivo de avaliar informações sobre a situação clínica dos pacientes portadores de doença de Fabry durante o período de acompanhamento médico especializado no NAMI, ao longo do período de junho de 2024 a junho de 2027 (36 meses). Essa pesquisa está sendo realizada, pois, diante de uma doença rara, é muito importante compreender a evolução clínica dos pacientes de modo a otimizar o acompanhamento ambulatorial e o tratamento.

2. RAZÃO PARA O CONVITE DE PARTICIPAÇÃO

O convite para a sua participação se deve ao fato do(a) Sr(a) ser acompanhado no ambulatório de nefrologia do Núcleo de Atenção Médica Integrada (NAMI) pela patologia renal conhecida como doença de Fabry. Serão incluídos nessa pesquisa os pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry. Serão excluídos aqueles que não desejarem assinar o presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e/ou apresentarem outra(s) doença(s) crônica(s) que possa(m) influenciar os resultados dos exames laboratoriais. Serão avaliadas informações clínicas colhidas durante o acompanhamento médico no NAMI e amostras biológicas analisadas no Laboratório de Bioprospecção Farmacêutica e Bioquímica Clínica (LBFBC), na Universidade Federal do Ceará.

3. PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA

Ao participar desta pesquisa você autorizará, aos pesquisadores, a coleta de dados clínicos e sociodemográficos por meio de questionário durante as consultas médicas de rotina e oportuna coleta de sangue (aproximadamente 5 mL) e urina (aproximadamente 50 mL) para exames laboratoriais, a cada 6 meses durante o período da pesquisa. Estes dados clínico-laboratoriais serão avaliados e cruzados com informações de outros pacientes com doença de Fabry. Lembramos que a sua participação é voluntária, isto é, ela não é obrigatória, e você tem plena autonomia e liberdade para decidir se quer ou não participar. Você poderá desistir da sua participação a qualquer momento, mesmo após os pesquisadores terem iniciado a coleta dos dados e/ou das amostras. Não haverá nenhuma penalização caso você decida não consentir a sua participação, ou desistir dela. Contudo, ela é muito importante para a execução da pesquisa. A qualquer momento, durante a pesquisa ou posteriormente, você poderá solicitar do pesquisador informações sobre sua participação e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito através dos meios de contato explicitados neste Termo. Todos os dados dos participantes serão guardados em sigilo, de acordo com os princípios éticos da resolução 466/12 do Conselho

Nacional da Saúde – CSN/Ministério da Saúde – MS.

4. GARANTIA DA CONFIDENCIALIDADE E PRIVACIDADE

Todos os dados e informações que você nos fornecer serão guardados de forma sigilosa. Garantimos a confidencialidade e a privacidade dos seus dados e das suas informações. Todas as informações que o(a) Sr.(a) nos fornecer por ocasião da avaliação dos questionários clínicos e avaliação laboratorial das amostras biológicas serão utilizadas(os) somente para esta pesquisa. O material da pesquisa, com os seus dados e informações, será armazenado em local seguro, onde serão arquivados por pelo menos 5 anos após o término da pesquisa, e as amostras biológicas serão congeladas e armazenadas por 6 meses após a coleta. Qualquer dado que possa identificá-lo será omitido na divulgação dos resultados da pesquisa.

5. RISCOS E BENEFÍCIOS DA PARTICIPAÇÃO

Os procedimentos utilizados na pesquisa serão possíveis por meio da obtenção de dados oriundos da evolução clínica e coleta de amostras de sangue e urina dos pacientes com doença de Fabry assistidos no serviço de nefrologia do NAMI. Os tipos de procedimentos apresentam um risco mínimo (vale ressaltar que toda pesquisa com/em seres humanos envolve riscos, como constrangimento, danos emocionais, sociais, físicos, dentre outros decorrentes a procedimentos laboratoriais), que será reduzido pelo sigilo dos dados pessoais do participante que não serão divulgados. A autorização da coleta destes dados/amostras poderá trazer algum desconforto caso o participante se sinta constrangido ou desconfortável ao saber que seus dados cedidos durante a consulta sob sigilo médico estão sendo averiguados. As informações serão utilizadas(os) somente para esta pesquisa e os procedimentos não interferirão no acompanhamento médico de rotina dos pacientes. A coleta de amostras de sangue por punção venosa para este estudo pode ainda gerar dor local no momento da coleta e/ou manchas roxas que devem desaparecer em alguns dias. Ao participarem desta pesquisa, os pacientes não serão remunerados e concordarão com o caráter voluntário de sua participação. Todavia, terão acesso aos próprios resultados dos exames laboratoriais avaliados na pesquisa sem nenhum custo adicional. Além disso, a pesquisa também possui relevância com vantagens significativas para a população diagnosticada com a patologia em questão. O conhecimento de informações cruzadas da evolução clínica e fatores associados é fundamental para auxiliar na construção do conhecimento médico da doença de Fabry e, assim, otimizar progressivamente as terapêuticas possíveis.

6. FORMAS DE ASSISTÊNCIA E RESSARCIMENTO DAS DESPESAS

Se você necessitar de alguma orientação ou esclarecimentos como resultado encontrado nesta pesquisa, você será encaminhado(a) por GERALDO BEZERRA DA SILVA JUNIOR à Coordenação do Curso de Graduação em Medicina da Universidade de Fortaleza – UNIFOR, localizado no Núcleo de Atenção Médica Integrada – NAMI para que sejam providenciados os devidos encaminhamentos no sentido de ajudá-lo (a). Caso o(a) Sr.(a) aceite participar da pesquisa, não receberá nenhuma compensação financeira. No caso de algum gasto resultante da sua participação na pesquisa e dela decorrentes, você será ressarcido, ou seja, o pesquisador responsável cobrirá todas as suas despesas e de seus acompanhantes, quando for o caso, para a sua vinda até o centro de pesquisa.

Endereço d(os, as) responsável(is) pela pesquisa:

Nome: Geraldo Bezerra Da Silva Júnior
Instituição: Universidade de Fortaleza (UNIFOR)
Endereço: Rua Des. Floriano Benevides Magalhães, 221 – Bairro Edson Queiroz, Fortaleza - CE, CEP 60811-905 – Coordenação do Curso de Medicina.
Telefones para contato: (85) 3477-3600

ATENÇÃO: Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC/PROPESQ – Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, fone: 3366-8344/46. (Horário: 08:00-12:00 horas de segunda a sexta-feira).
 O CEP/UFC/PROPESQ é a instância da Universidade Federal do Ceará responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

O abaixo assinado _____, ____ anos, RG: _____, declara que é de livre e espontânea vontade que está como participante de uma pesquisa. Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após sua leitura, tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o seu conteúdo, como também sobre a pesquisa, e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. E declaro, ainda, estar recebendo uma via assinada deste termo.

Fortaleza, ____/____/____

Nome do participante da pesquisa

Data

Assinatura

Nome do pesquisador

Data

Assinatura

Nome da testemunha (se o voluntário não souber ler)

Data

Assinatura

Nome do profissional que aplicou o TCLE

Data

Assinatura

APÊNDICE B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS CLÍNICOS



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

Formulário de pesquisa Nº _____

Data / /			
Título da Pesquisa:			
BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS, RENAIIS E CARDIOVASCULARES E O PROGNÓSTICO NA DOENÇA DE FABRY			
Identificação do paciente:			
1. Nº do prontuário:		2. Idade: ()	3.
Sexo: Masculino (1); Feminino (2)			
4. Procedência: Capital (1); Interior (2); Outros estados (3); Não informou (4)			
Data do prognóstico:			
Sintomas:			
5. Cefaleia: Sim (1); Não (2)	6. Proteinúria: Sim (1); Não (2)	7. Poliúria: Sim (1); Não (2)	8. Doença Renal Crônica: Sim (1); Não (2)
9. Sensação de hipertermia: Sim (1); Não (2)	10. Intolerância ao frio: Sim (1); Não (2)	11. Parestesia: Sim (1); Não (2)	12. Dor nos pés: Sim (1); Não (2)
13. Alterações conjuntivais: Sim (1); Não (2)	14. Alterações dermatológicas: Sim (1); Não (2)	15. Xerostomia: Sim (1); Não (2)	16. Taquicardia: Sim (1); Não (2)
17. Vertigem: Sim (1); Não (2)	18. Assintomático: Sim (1); Não (2)		
19. Tempo dos sintomas:			
20. Medicações em uso:			
21. Terapia de reposição enzimática:			
Sim (1); Não (2)			
22. Data de início da terapia de reposição enzimática:			