



ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇA DE FABRY EM PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÔNICA EM UMA UNIDADE DE NEFROLOGIA EM MARINGÁ

Matheus Moura Faria¹ e Ana Maria Silveira Machado de Moraes²

¹ Acadêmico do Curso de Medicina, Campus Maringá-PR, Universidade Cesumar - UNICESUMAR. Bolsista PIBIC Fundação Araucária. matheusfariamoura1808@gmail.com

² Orientadora, Médica, Coordenadora do Curso de Medicina, UNICESUMAR. Pesquisador do Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação – ICETI. ana.maria@docentes.unicesumar.edu.br

RESUMO

A Doença de Fabry (DF) é frequentemente subdiagnosticada devido à limitação técnica e à escassez de profissionais capacitados. Este estudo visa identificar a etiologia de casos suspeitos de DF em pacientes com ou sem hemodiálise, atendidos em uma clínica nefrológica em Maringá. Trata-se de uma pesquisa transversal, descritiva e exploratória, dividida em fases pré-clínica e clínica. Após consentimento, os prontuários serão analisados para triagem de sinais sugestivos de DF. Pacientes elegíveis serão submetidos a testes genéticos e/ou dosagem da atividade da alfa-galactosidase. Dialíticos seguirão diretamente para a triagem genética, enquanto os não dialíticos serão avaliados clinicamente antes da triagem. Casos confirmados receberão acompanhamento multiprofissional, plano terapêutico individualizado e aconselhamento genético. O estudo busca melhorar o diagnóstico da DF em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC), reduzir a morbimortalidade e contribuir para a formação de profissionais no manejo de doenças raras.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento Genético; Doença de Fabry; Terapia de Reposição Enzimática.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Fabry (DF) é uma enfermidade genética rara, ligada ao cromossomo X, causada pela deficiência ou ausência da enzima α -galactosidase A (α -GAL), codificada pelo gene *GLA*. Essa deficiência leva ao acúmulo de substâncias como a globotriaosilceramida (GB3) e a globotriaosilinosina (Lyso-GL3) nos lisossomos de diferentes tecidos, afetando progressivamente diversos sistemas do organismo (GANESH, 2019).

Os sintomas variam conforme a idade, sexo e genótipo do paciente, podendo surgir na infância com acroparestesias, distúrbios gastrointestinais e alterações cutâneas, progredindo na vida adulta para complicações renais, cardiovasculares e neurológicas (ENG et al., 2007; GANESH, 2019). A DF apresenta fenótipo altamente variável, inclusive entre membros da mesma família, influenciado por fatores como inativação do cromossomo X e atividade enzimática residual (GANESH, 2019).

O diagnóstico baseia-se na dosagem da atividade enzimática e no sequenciamento do gene *GLA*, sendo fundamental o rastreamento familiar após a identificação de um caso índice (CONITEC, 2021). O tratamento inclui medidas sintomáticas, acompanhamento multidisciplinar e, principalmente, a Terapia de Reposição Enzimática (TRE), ofertada pelo SUS, com o objetivo de retardar a progressão da doença (HUGHES, 2021; MACDERMOT & MACDERMOT, 2001)

Apesar dos avanços terapêuticos, a DF ainda é amplamente subdiagnosticada, sobretudo em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC), devido à sua apresentação clínica inespecífica e à falta de conhecimento entre profissionais de saúde (SILVA et al., 2022). Esta pesquisa propõe investigar a relação entre o subdiagnóstico da DF e o manejo inadequado em pacientes com DRC, contribuindo para a ampliação do reconhecimento clínico desta condição genética rara.



2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo transversal, descritivo e exploratório, com etapa clínica subsequente, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/CONEP) e será conduzido em uma clínica especializada em nefrologia em Maringá-PR. A coleta de dados só terá início após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos participantes, conforme a Resolução CNS 466/2012 e a Lei Geral de Proteção de Dados (Lei nº 13.709/2018).

A pesquisa será dividida em dois grupos: pacientes dialíticos e não dialíticos. Todos os pacientes em hemodiálise serão diretamente convidados a realizar os testes genéticos, sem seleção prévia. Já os não dialíticos serão triados por análise de prontuários e formulário eletrônico, com base em critérios clínicos, familiares e laboratoriais sugestivos de Doença de Fabry. Aqueles que preencherem os critérios serão convocados para exames e consulta com médico geneticista.

As amostras biológicas (swab oral ou sangue em papel filtro) serão coletadas pela equipe treinada, com TCLE específico adicional para o laboratório parceiro, que realizará o sequenciamento genético (painel multigênico incluindo o gene *GLA*) e/ou dosagem enzimática da α -galactosidase A, por LC-MS/MS. O sequenciamento será realizado com tecnologia Illumina (NovaSeq 6000), e as análises bioinformáticas seguirão protocolos internacionais, com uso de softwares como BWA-MEM, GATK, ExomeDepth e base de dados GnomAD.

Após os resultados, os participantes passarão por nova avaliação médica e aconselhamento genético. Pacientes com diagnóstico confirmado de DF serão acompanhados por equipe especializada. Casos com suspeita de outras doenças monogênicas serão referenciados, e os sem critérios genéticos serão contra-referenciados aos seus serviços de origem.

Todos os dados serão anonimizados de forma reversível e armazenados com segurança, podendo ser utilizados em estudos futuros apenas mediante novo consentimento. O risco à saúde é mínimo, com prioridade para coleta não invasiva.

O financiamento dos exames será garantido por instituições como Fundação Araucária, CNPq e parceiros. O custo estimado é de R\$ 330.000,00 para até 200 pacientes, considerando R\$ 2.500,00 por sequenciamento e R\$ 800,00 por dosagem enzimática, incluindo insumos, transporte e análises. Despesas adicionais serão cobertas por recursos próprios da equipe de pesquisa.

3 RESULTADOS ESPERADOS

Este estudo busca contribuir para uma compreensão mais precisa da epidemiologia da Doença de Fabry na região estudada, promovendo diagnósticos mais adequados, especialmente em casos antes subdiagnosticados ou tratados de forma inadequada. Espera-se que o diagnóstico precoce possibilite intervenções eficazes, reduzindo a morbimortalidade e melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Além disso, o aconselhamento genético oferecerá suporte fundamental aos pacientes e familiares, permitindo identificação de indivíduos em risco, mesmo assintomáticos, e facilitando o acesso a diagnóstico e tratamento precoces.

Por fim, a pesquisa pretende identificar falhas no sistema de saúde que impactam no diagnóstico tardio, incentivando melhorias como capacitação de profissionais e educação médica continuada, com foco na redução do tempo diagnóstico em doenças raras.



4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo encontra-se atualmente na fase preparatória da terceira etapa, conforme descrito na seção de Metodologia. No momento, os dados coletados estão em processo de análise, com o objetivo de embasar a continuidade da pesquisa e subsidiar, de forma consistente, as futuras palestras direcionadas aos moradores do centro de reabilitação.

REFERÊNCIAS

CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Relatório de Recomendação da Consulta Pública nº 53 - Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Doença de Fabry**. Brasília/ DF, maio de 2021. Disponível em:

<http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2021/20211230_Relatorio_674_Doenca-de-Fabry_FINAL.pdf>. Acesso em: 20 de abril de 2024.

ENG C.M., FLETCHER J., WILCOX W.R., WALDEK S., SCOTT C.R., SILLENCE D.O., BREUNIG F., CHARROW J., GERMAIN D.P., NICHOLLS K., BANIKAZEMI M. **Fabry Disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry**. J. Inherit Metab Dis. 2007. National Library of Medicine. DOI:

10.1007/s10545-007-0521-2. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17347915/>>. Acesso em: 21 de julho de 2024.

GANESH J. **Fabry Disease**. National Organization for Rare Disorders (NORD). 2019. Disponível em: <<https://rarediseases.org/rare-diseases/fabry-disease/>>. Acesso em: 5 de julho de 2024.

HUGHES D., LINHART A., GUREVICH A, KALAMPOKI V., JAZUKEVICIENE D., FERIOZZI S., *et al.* **Prompt Agalsidase Alfa Therapy Initiation is Associated with Improved Renal and Cardiovascular Outcomes in a Fabry Outcome Survey Analysis**. Droga Des Devel Ther. 2021. DOI: 10.2147/DDDT.S313789. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34429585/>>. Acesso em: 7 de julho de 2024.

MACDERMOT J., MACDERMOT K.D. **Neuropathic pain in Anderson-Fabry disease: pathology and therapeutic options**. National library of medicine. 2001. DOI:

10.1016/s0014-2999(01)01312-7. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11698033/>>. Acesso em: 21 de julho de 2024.

SILVA C. A. B., ANDRADE L.G.M., VAISBICH M.H., BARRETO F.C. **Consenso brasileiro de doença de fabry: recomendações de diagnóstico, triagem e tratamento. Comitê de doenças raras (Comdora) - SBN/2021**. Sociedade Brasileira de Nefrologia. 2022. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2021-0208. Disponível em

<<https://www.bjnephrology.org/article/consenso-brasileiro-de-doenca-de-fabry-recomendacoes-de-diagnostico-triagem-e-tratamento-comite-de-doencas-raras-comdora-sbn-2021/>>. Acesso em: 13 de abril de 2024.