

## **EFICÁCIA E SEGURANÇA DA ALFA-AGALSIDASE E A BETA-AGALSIDASE PARA INTERVENÇÃO NA DOENÇA DE FABRY: REVISÃO RÁPIDA**

*EFFECTIVENESS AND SAFETY OF AGALSIDASE ALFA AND AGALSIDASE BETA FOR INTERVENTION IN FABRY DISEASE: RAPID REVIEW*

**MIGUEL**, Camila Botelho<sup>1</sup>

**MIGUEL-NETO**, Jamil<sup>2</sup>

**RODRIGUES**, Wellington Francisco<sup>3</sup>

1. Biomédica, Doutora em Ciências da Saúde, docente no Centro Universitário de Mineiros, Unifimes, [camilabotelho@unifimes.edu.br](mailto:camilabotelho@unifimes.edu.br)

2. Médico, Mestre em Ciências Médicas, docente no Centro Universitário de Mineiros, Unifimes, [jamil@unifimes.edu.br](mailto:jamil@unifimes.edu.br)

3. Biomédico, Doutor em Ciências da Saúde, docente no Centro Universitário de Mineiros, Unifimes, [wellington.frodrigues@unifimes.edu.br](mailto:wellington.frodrigues@unifimes.edu.br)

### **RESUMO**

**Tecnologia:** Alfa-agalsidase e/ou beta-agalsidase, comparada aos cuidados paliativos e ao tratamento sintomático associado aos órgãos alvos da doença de Fabry. **Indicação:** Manejo e intervenção aos desfechos clínicos em pacientes com a doença de Fabry. **Pergunta:** A intervenção por alfa-agalsidase e/ou beta-agalsidase é mais eficaz e segura que o manejo para o tratamento de sintomas ou paliativo aos desfechos clínicos esperados para a doença de Fabry? **Métodos:** Estudo de revisão sistemática rápida. A base consultada foi a Medline/Pubmed por meio de estratégias de buscas predefinidas. Foi feita avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas com a ferramenta AMSTAR-2 (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews version 2*). **Resultados:** Foram selecionadas 3 revisões sistemáticas, que atendiam aos critérios de inclusão. **Conclusão:** A intervenção com alfa-agalsidase e/ou beta-agalsidase promove redução para acúmulo de globotriaosilceramida; no entanto a redução é dependente do período de intervenção e concentração do fármaco, assim como o tecido avaliado e o tempo de sinais clínicos da doença. Há evidências de melhora na função renal, dor, desconfortos gastrointestinais e qualidade de vida. É importante considerar a heterogeneidade para as diferentes características dos grupos afetados, como idade, sexo e estágio da doença. No entanto, a compreensão consistente da relação tratamento e os desfechos são afetados pela baixa frequência de pessoas atingidas, e isso diminui o poder para inferências entre os diferentes estudos, reportando para as limitações da geração de protocolos de intervenção mais robustos

e assertivos. Portanto, há necessidade de se seguir com novas avaliações, sobretudo para os estudos clínicos aleatorizados.

**Palavras-chave:** Doença de Fabry; Alfa Agalsidase; Beta Agalsidase; Tratamento Farmacológico; Revisão Sistemática.

## **ABSTRACT**

**Technology:** Alpagalsity and/or beta-agalsidase compared to palliative care and symptomatic treatment associated with target organs in Fabry disease. **Indication:** Management and intervention to clinical outcomes in patients with Fabry disease. **Question:** Is alpagalsidase and/or beta-agalsidase intervention more effective and safer than management to treat symptoms or palliate expected clinical outcomes for Fabry disease? **Methods:** Rapid systematic review. Medline/Pubmed was consulted using predefined search strategies. The methodological quality of systematic reviews was assessed using the AMSTAR-2 (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews version 2) tool. **Results:** Three systematic reviews were selected that met the inclusion criteria. **Conclusion:** Intervention with alpagalsidase and/or beta-agalsidase promotes a reduction in the accumulation of globotriaosylceramide; however, the reduction is dependent on the period of intervention and concentration of the drug, as well as the evaluated tissue and the time of clinical signs of the disease. There is evidence for improvements in kidney function, pain, gastrointestinal discomfort and quality of life. It is important to consider heterogeneity for different characteristics of affected groups, such as age, sex and disease stage; however, the consistent understanding of the relationship between treatment and outcomes is affected by the low frequency of people affected, and this reduces the power for inferences between different studies, referring to the limitations of generating more robust and assertive intervention protocols. There is therefore a need to continue with new assessments, especially for randomized clinical studies.

**Keywords:** Fabry disease; Alpha Agalsidase; Beta Agalsidase; Pharmacological Treatment; Systematic Review.

## GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

**AMSTAR-2:** escala “*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*” versão 2.

**ANVISA:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

**CMED:** Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos.

**CONITEC:** Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

**ECR:** Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s).

**FDA:** *Food and Drug Administration*.

**GB-3:** Globotriaosilceramida

**GRADE:** *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*, sistema que gradua a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde, para desfechos em meta-análises.

**IC95%:** intervalo de confiança de 95%.

**PCDT:** Protocolo(s) Clínico(s) e Diretriz(es) Terapêutica(s).

**PICOS:** estratégia para elaboração de questões clínicas, P = população, I = intervenção, C = comparador, O (*outcome*) = desfecho, S (*study*) = Tipo de estudo.

**PUBMED:** versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América.

**RENAME:** Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

**RoB:** Ferramenta *Risk of Bias* da Colaboração Cochrane, para análise do risco de viés de um ensaio clínico randomizado.

**RR:** Risco relativo (razão de riscos).

**RS:** Revisão(ões) sistemática(s).

**SMD:** *Standardised mean difference* ou diferença média padronizada

**SUS:** Sistema Único de Saúde.

**TRE:** Terapia de reposição enzimática

## INTRODUÇÃO

### Contexto

A doença de Fabry é uma doença multissistêmica de armazenamento lisossômico ligada ao cromossomo X, causada pela diminuição da atividade da alfa-galactosidase A e resulta em acúmulos lisossômicos de glicosfingolípídios neutros e globotriaosilceramida GL-3<sup>1</sup>. Acometidos em diversas partes do corpo podem ser encontrados como na pele, olho, rim, coração, cérebro e sistema nervoso periférico<sup>2,3</sup>.

Diversas são as mutações que causam a doença de Fabry relacionadas ao gene da alfa-Gal A, onde a deficiência de alfa-Gal A é a principal causa do acúmulo lisossômico de glicosíngolipídios, principalmente os triexosídeos cerebrosídeos<sup>1</sup>. O acúmulo progressivo de glicolipídios com inchaço resultante e proliferação de células endoteliais leva à insuficiência renal na terceira à quarta década, doença cardíaca, acidentes vasculares cerebrais e morte precoce. Por outro lado, há formas mais leves que são restritas a anormalidades cardíacas<sup>4</sup>.

A prevalência em populações masculinas tem sido associada à doença de Fabry em uma ampla faixa, aproximadamente 1:17.000 a 1:117.000, para as mutações clássicas da doença de Fabry são observadas em aproximadamente 1:22.000 a 1:40.000 para indivíduos do sexo masculino e para as apresentações atípicas estão associadas a cerca de 1:1000 a 1:3000 indivíduos do sexo masculino e 1:6000 a 1:40.000 para o sexo feminino<sup>5</sup>.

A intervenção terapêutica para a doença é dependente de alguns fatores, como comprometimento da expressão e produção enzimática, sexo, idade e lesões bem como os estágios de comprometimentos sistêmicos mediados pelas lesões em órgãos alvos<sup>6,7</sup>.

De forma geral, o tratamento para a doença de Fabry consiste na terapia de reposição enzimática com a  $\alpha$ -galactosidase recombinante, visando a remoção de depósitos intracelulares de GB-3, em concomitância a avaliação para os diferentes órgãos deve ser conduzido de forma que poderá ser associado tratamentos específicos para o envolvimento de diferentes órgãos, como drogas antiproteinúricas, angiotensina inibidores de enzimas de conversão ou bloqueadores dos receptores da angiotensina II, no caso de insuficiência renal<sup>6,7</sup>. Seguindo as diretrizes europeia, em homens com forma clássica da doença, a terapia de reposição enzimática é recomendada assim que houver sinais clínicos de insuficiência renal, envolvimento cardíaco ou cerebral, mas pode ser considerado em pacientes com idade  $\geq 16$  anos, na ausência de sinais clínicos ou sintomas de envolvimento de órgãos, já em mulheres e homens com a doença não clássica devem ser tratados assim que houver sintomas clínicos precoces, sinais de insuficiência renal, cardíaca, cerebral e envolvimento gastrointestinal<sup>6,8</sup>.

Há alguns pacientes que possuem atividade catalítica da enzima normal, mas com uma redução

da atividade enzimática, geralmente essa redução está associada à estabilidade reduzida da proteína mutada, causada por um dobramento incorreto da proteína e degradação prematura<sup>9-11</sup>, neste esse perfil de paciente a implementação de uma molécula que auxilia no dobramento adequado da proteína mutante permiti que ela entre nas vias de processamento fisiológico sem problemas<sup>12</sup>, essa proteína que auxilia nesse processo foi chamada quimicamente de chaperona. Essa terapia foi aprovada pelo FDA em 2018<sup>13</sup> e parece ser promissora como alternativa a pacientes com o perfil supracitado<sup>11</sup>. No Brasil essa chaperona, chamada como o nome comercial de migalastat já está aprovado pela ANVISA e há também aprovações em outros órgãos de regulamentação farmacêutica de outros países<sup>11</sup>.

Por outro lado, em torno de 40% de todos os homens tratados com a terapia de reposição enzimática é associado às reações mediadas pela formação de anticorpos antidrogas neutralizantes, o que reduz a eficácia da terapia<sup>14</sup>. Assim a avaliação cautelosa de novos estudos que ponderam a intervenção para diferentes sexos e idade pode auxiliar e melhorar a compreensão dos desfechos vinculados às intervenções terapêuticas, alvo assim da presente abordagem.

### **Registro da tecnologia na ANVISA**

Alfagalsidase possui registro na ANVISA: 1697900020012 – Replagal 1 mg/mL sol inj ct af vd trans x 3,5 mL. Betagalsidase possui registro na ANVISA: 1254300160027 – Fabrazyme 5 mg pó liof sol inj ct fa vd trans x 5 mL.

### **Estágio de incorporação ao SUS**

Os dois medicamentos foram avaliados pela CONITEC<sup>1</sup> para essa indicação, mas não foram incorporados ao SUS, portanto não constam na RENAME.

### **Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais**

O Protocolo Clínico e Diretriz e Terapêutica (PCDT)<sup>15</sup>, do Ministério da Saúde, não inclui a terapia de reposição enzimática como uma alternativa viável para a intervenção medicamentosa na doença de Fabry. O tratamento recomendado está associado a cuidados paliativos e ao

tratamento sintomático. Para as intervenções sintomáticas é recomendado a intervenção para cada sinal clínico de acordo com o órgão envolvido, como por exemplo a utilização de drogas antiproteinúricas, inibidores de enzimas de conversão ou bloqueadores dos receptores da angiotensina II, no caso de insuficiência renal<sup>6,7,15</sup>.

### **Pergunta clínica ou problema de pesquisa**

A intervenção por alfa-galactosidase e/ou beta-galactosidase é mais eficaz e segura que o manejo para o tratamento de sintomas ou paliativo aos desfechos clínicos esperados para a doença de Fabry?

**P:** Pacientes com a doença de Fabry.

**I:** Alfa-galactosidase e/ou beta-galactosidase.

**C:** Manejo paliativo ou minimização dos sintomas.

**O:** Lesões de órgãos e mortalidade.

**S:** Revisões sistemáticas.

### **MATERIAIS E MÉTODOS**

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas, no contexto de avaliação de tecnologias em saúde, elaborada para facilitar a tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde. É uma forma de *overview* de revisões sistemáticas, que seguiu o protocolo proposto por Silva et al.<sup>16</sup>

### **Critérios de inclusão e de seleção**

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram: revisões sistemáticas (RS) que avaliaram a eficácia e segurança da utilização de alfa-galactosidase e/ou beta-galactosidase para a intervenção na doença de Fabry, comparada aos manejos paliativos ou minimização dos sintomas por outros tipos de drogas, com objetivo de descrever desfechos esperados. A revisão sistemática, para ser selecionada, deveria: ter sido publicada o mais recente possível; revisar ensaios clínicos que testaram o problema de pesquisa supramencionado; ter sumarização dos dados dos desfechos. Na escolha das revisões sistemáticas, foi feita a tentativa de selecionar

aquelas que incluíssem todos os ensaios clínicos disponíveis na literatura. Revisões que tiveram estratificações em sexo ou faixa etária tiveram preferências.

### Definição da estratégia e realização da busca

Foram realizadas buscas nas bases de dados PUBMED em dezembro de 2022, conforme o quadro 1.

Quadro 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Estratégia na base PUBMED	Resultados
(((((((alfagalsidade[Title/Abstract]) OR (Replagal[Title/Abstract])) OR (Fabrazyme[Title/Abstract])) OR (betaagalsidade[Title/Abstract])) OR (INN-agalsidase alfa[Title/Abstract])) OR (INN-agalsidase beta[Title/Abstract])) OR (agalsidade beta[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((((((Fabry Disease[Title/Abstract]) OR (Fabry's Disease[Title/Abstract])) OR (Anderson-Fabry Disease[Title/Abstract])) OR (Anderson Fabry Disease[Title/Abstract])) OR (alpha-Galactosidase A Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (alpha Galactosidase A Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (GLA Deficiency[Title/Abstract])) OR (Deficiency, GLA[Title/Abstract])) OR (Angiokeratoma, Diffuse[Title/Abstract])) OR (Diffuse Angiokeratoma[Title/Abstract])) OR (Ceramide Trihexosidase Deficiency[Title/Abstract])) OR (Deficiency, Ceramide Trihexosidase[Title/Abstract])) OR (Hereditary Dystopic Lipidosis[Title/Abstract])) OR (Lipidosis, Hereditary Dystopic[Title/Abstract])) OR (Angiokeratoma Diffuse[Title/Abstract])) OR (Angiokeratoma Corporis Diffusum[Title/Abstract])) OR (alpha-Galactosidase A Deficiency[Title/Abstract])) OR (Deficiency, alpha-Galactosidase A[Title/Abstract])) OR (alpha Galactosidase A Deficiency[Title/Abstract]))	14

Fonte: os próprios autores

### Seleção das evidências

A pesquisa na MEDLINE/PUBMED recuperou 14 registros após aplicação do filtro para revisões sistemáticas. Após exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, foram selecionadas 11 publicações (2 revisões narrativas e 1 fora do contexto). Essas foram inteiramente lidas e analisadas, sendo finalmente selecionadas 3 revisões sistemáticas para compor a revisão rápida, pois atendiam aos critérios de inclusão (avaliaram pacientes pediátricos, adultos do sexo feminino e masculino, respectivamente).

### Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando-se a ferramenta AMSTAR-2<sup>17</sup>, para revisões sistemáticas.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Análise das evidências disponíveis

O quadro 2 apresenta os resumos analíticos das RS incluídas. A avaliação da qualidade do estudo é apresentada no quadro 3.

Quadro 2. Características das revisões sistemáticas incluídas.

Estudo	Germain et al. <sup>18</sup>
Objetivo	Avaliar o efeito da terapia de reposição enzimática nos desfechos clínicos em pacientes do sexo masculino com doença de Fabry.
Métodos	Foi realizada uma revisão sistemática abrangente da literatura de todos os artigos originais sobre terapia de reposição enzimática voltada ao tratamento da doença de Fabry publicados até janeiro de 2017. A busca foi para os achados em pacientes adultos do sexo masculino. O sistema GRADE foi utilizado para classificar a qualidade da evidência para os desfechos avaliados.
Conclusões	A terapia de reposição enzimática foi um tratamento específico da doença para pacientes com doença de Fabry e pode fornecer benefícios clínicos em vários desfechos e sistemas de órgãos. Os melhores resultados foram observados quando o tratamento foi iniciado em uma idade precoce antes do desenvolvimento de danos aos órgãos, como doença renal crônica ou fibrose cardíaca. Evidências consolidadas sugerem um efeito da dose. Os dados descritos informam a prática clínica e os objetivos terapêuticos para o tratamento individualizado.
Limitações	A avaliação é limitada. O estudo optou por uma revisão abrangente e discorreu sobre todos tipos de estudos, incluindo estudos observacionais e não aleatorizados o que torna frágeis as evidências e com possíveis vies de seleção e publicação.
Evidência	Qualidade baixa (conforme AMSTAR-2 <sup>17</sup> )

Continua na próxima página...

Quadro 2. Continuação...

Estudo	Spada et al. <sup>19</sup>
<b>Objetivo</b>	Apresentar os desfechos clínicos com a terapia de reposição enzimática em pacientes pediátricos com doença de Fabry.
<b>Métodos</b>	Foi realizada uma revisão sistemática abrangente da literatura A análise da literatura incluiu todos os artigos originais que relatam os resultados da TRE em pacientes pediátricos
<b>Conclusões</b>	A terapia de reposição enzimática em pacientes pediátricos pode eliminar significativamente o acúmulo de GL-3, melhorar os primeiros sintomas da doença de Fabry e melhorar a qualidade de vida.
<b>Limitações</b>	Trata-se de um estudo abrangente. Pouco específico para a heterogeneidade para observadas para os pacientes pediátricos. Evidências clínicas limitadas disponíveis para vários resultados. Ausência de instrumento para avaliação do nível da evidência para cada desfecho avaliado.
<b>Evidência</b>	Qualidade baixa (conforme AMSTAR-2 <sup>17</sup> )
Estudo	Germain et al. <sup>20</sup>
<b>Objetivo</b>	Abordar os resultados para o tratamento com a terapia de reposição enzimática para pacientes adultas do sexo feminino.
<b>Métodos</b>	Foi realizada uma revisão sistemática abrangente da literatura sobre artigos publicados com dados originais sobre TRE no tratamento da doença de Fabry.
<b>Conclusões</b>	A terapia com reposição enzimática em pacientes adultas do sexo feminino com doença de Fabry tem um efeito benéfico sobre os níveis de GL-3 e os desfechos cardíacos. As evidências sugeriram que a terapia com reposição enzimática pode melhorar a qualidade de vida para essa população de pacientes.
<b>Limitações</b>	Os autores consideram a necessidade de mais estudos. A avaliação é limitada. O estudo optou por uma revisão abrangente e percorreu sobre todos tipos de estudos, incluindo estudos observacionais e não aleatorizados o que torna frágeis as evidências e com possíveis vies de seleção e publicação.
<b>Evidência</b>	Qualidade baixa (conforme AMSTAR-2 <sup>17</sup> )

Fonte: os próprios autores.

Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas.

Revisão sistemática	Item do AMSTAR-2 <sup>17</sup>																Confiabilidade
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Germain et al. <sup>18</sup>	S	SP	S	SP	S	S	N	S	S	N	S	S	N	S	S	S	Baixa
Spada et al. <sup>19</sup>	S	SP	S	SP	S	S	N	S	S	N	S	S	N	S	S	S	Baixa
Germain et al. <sup>20</sup>	S	SP	S	SP	S	S	N	S	S	N	S	S	N	S	S	S	Baixa

Legenda: N: não; S: sim; SP: sim parcial.

Fonte: os próprios autores.

### Síntese dos resultados

Os estudos selecionados são revisões sistemáticas das quais focam em diferentes grupos, indivíduos do sexo masculino<sup>18</sup>, feminino<sup>20</sup>, e ainda pacientes pediátricos<sup>19</sup>. Inicialmente o estudo de Germain et al.<sup>18</sup> objetivou avaliar o efeito da terapia de reposição enzimática nos desfechos clínicos em pacientes do sexo masculino com doença de Fabry. De maneira geral o estudo foi amplo, os autores incluíram para avaliações ensaios clínicos (n = 16), estudos observacionais (n = 15), estudos mistos onde incluíram pelo menos 50% de indivíduos do sexo masculino e relato de caso (n = 13). As avaliações incluíram tanto a intervenção com alfa-agalsidase como beta-agalsidase. Os autores sumarizam os estudos de maneira qualitativa narrativa. A heterogeneidade dos tipos de estudos bem as dificuldades da determinação dos tamanhos de efeitos e poder das inferências pela ausência de meta-análise impactaram na consistência das evidências, o que determinou uma qualidade baixa conforme a ferramenta AMSTAR-2<sup>17</sup>. A intervenção com alfa-agalsidase com 0,2 mg/kg a cada 2 semanas demonstrou reduzir o acúmulo de globotriaosilceramida em oito estudos clínicos sendo que quatro deles aleatorizados, os pacientes foram acompanhados entre 2,5 a 54 meses dependendo do estudo. A redução também foi observada em três estudos observacionais, nestes os pacientes foram acompanhados entre 12 a 48 meses. Avaliações ao acúmulo de globotriaosilceramida entre diferentes doses também foram relatadas por Germain et al.<sup>18</sup> nos estudos avaliados. Os autores relataram que em duas publicações não observaram modificações se a intervenção com 0,2 mg/kg foi realizada a cada duas ou uma semana, seguindo em outro estudo com 12 pacientes acompanhados por 24 a 48 meses foi descrito reduções adicionais para um menor tempo de

intervenção (1 vez por semana) ou aumento da concentração por dose (0,4 mg/kg semanalmente), mas não foi estatisticamente significativo. Por outro lado, em três avaliações citadas no estudo de Germain et al.<sup>18</sup>, caracterizadas como ensaios clínicos aleatorizados com populações mistas (sexo masculino e feminino) das quais duas delas relataram reduções significativas com a intervenção de alfa-agalsidase de 0,2 mg/kg a cada duas semanas, já na terceira semana, foi observado uma redução significativa somente após 12 meses de intervenção. Em relação às intervenções com 1 mg/kg a cada duas semanas com beta-agalsidase Germain et al.<sup>18</sup>, relataram os desfechos para os diferentes estudos, cinco deles, observacionais abordaram a normalização para os níveis plasmáticos de globotriaosilceramida, em outros, agora quatro ensaios clínicos e um observacional os autores relatam reduções estatisticamente significativas para a dose de 1 mg/kg a cada duas semanas e os níveis permaneceram estáveis quando a dose foi reduzida para 0,3 mg/kg a cada duas semanas. A troca de intervenção alfa-agalsidase 0,2 mg/kg a cada duas semanas por beta-agalsidase 1 mg/kg a cada duas semanas após 6 meses foi possível visualizar um efeito potencializado para a redução plasmática de globotriaosilceramida.

Na avaliação para globotriaosilfosfingosine (liso-GL-3) a intervenção com alfa-agalsidase 0,2 mg/kg a cada duas semanas os de liso-GL-3 plasmático diminuí significativamente com em um dos ensaios clínicos, por outro lado não apresentou reduções significativas de liso-GL-3 em duas avaliações observacionais. Ainda em outra avaliação com 14 pacientes do sexo masculino tratados com alfa-agalsidase por aproximadamente onze meses, Germain et al.<sup>18</sup>, relataram que os autores observaram um aumento estatisticamente significativo nos níveis plasmáticos de liso-GL-3 quando substituíram a terapia de beta-agalsidase 1,0 mg/kg a cada duas semanas por alfa-agalsidase 0,2 mg/kg por cada duas semanas. Ainda, níveis plasmáticos de liso-GL-3 foram demonstrados a ser reduzido em dois pacientes clássicos em um estudo observacional, um que recebeu alfa-agalsidase e outro que trocou de beta-agalsidase para alfa-agalsidase.

Em descrição para as células renais Germain et al.<sup>18</sup> relatam que em um estudo clínico aleatorizado houve redução da linha de base em grupos com intervenção com a alfa-agalsidase assim como no placebo. Já intervenção com a beta-agalsidase relatam um declínio de 73% no

conteúdo de GL-3 do podócito e uma redução de 63% no volume de podócitos após 11-12 meses de intervenção, observaram também um aumento estatisticamente significativo para o número de podócitos sem inclusões de GL-3 com tratamento com agalsidase beta. Além disso, uma redução no acúmulo de GL-3 em células renais foi observada em um ensaio clínico.

Germain et al.<sup>18</sup> também relataram as abordagens presentes em relação às células cardíacas. A intervenção com alfa-agalsidase em ensaio clínico aleatorizado foi demonstrada uma redução não significativa para o acúmulo de GL-3 em células miocárdicas, enquanto os oito pacientes no grupo placebo experimentaram um aumento para as concentrações de GL-3. Em outra avaliação os autores relataram para um estudo misto observacional o acúmulo de GL-3 em cardiomiócitos sob a intervenção com alfa-agalsidase, mas no mesmo estudo não é declarado os dados para pré e pós terapia com reposição enzimática. Para a intervenção com beta-agalsidase em um ensaio clínico, pacientes do sexo masculino apresentaram diminuição de GL-3 no endotélio capilar. Em três estudos mistos os autores relataram redução para o acúmulo de GL-3 em endoteliais cardíacas.

Em Germain et al.<sup>18</sup> também foi percorrido alguns dos aspectos funcionais encontrados nos diferentes estudos. Para a taxa de filtração glomerular a intervenção com alfa-agalsidase em um ensaio clínico controlado por placebo houve diminuição significativa no grupo placebo em relação ao grupo intervenção. Ainda foi relatado para outro estudo o não aumento significativo da taxa de filtração glomerular após seis meses de intervenção. Além disso, o declínio para a taxa de filtração glomerular esperado na doença pareceu ser mais lento para o grupo intervenção frente ao placebo em 14 pacientes acompanhados entre 48 a 54 meses.

O efeito da mudança de beta-agalsidase para alfa-agalsidase em dois estudos não foi descrito em nenhuma alteração clínica observado para a taxa de filtração glomerular.

Ainda para taxa de filtração glomerular, mas agora para beta-agalsidase Germain et al.<sup>18</sup> relatam que em um ensaio clínico os autores discorrem sobre uma redução não significativa para a diminuição na taxa de filtração glomerular, enquanto em outro estudo foi demonstrado não haver alteração na taxa de filtração glomerular durante a intervenção com a beta-agalsidase ou

após redução da dose para 0,3 em 21 pacientes que receberam dosagem normal por 6 meses e dosagem reduzida por 18 meses. Uma publicação com número alto de 151 pacientes acompanhados por 24 meses possibilitou relatar que o início precoce da intervenção com a beta-agalsidase foi vinculado a uma diminuição ao declínio da taxa de filtração glomerular. Em população mista a intervenção com a beta-agalsidase teve um efeito estabilizador para os desarranjos observados para a taxa de filtração glomerular.

Em relação aos desfechos cardíacos Germain et al.<sup>18</sup> também relataram as evidências para os estudos encontrados sobre a relação de intervenção com a terapia de reposição enzimática e a doença de Fabry. Foi possível relatar para um ensaio clínico aleatorizado controlado com placebo para seis pacientes após ressonância magnética acompanhados por 30 meses que a intervenção com alfa-agalsidase reduziu significativamente a massa ventricular esquerda em comparação com o placebo. Já em um estudo maior, com 26 pacientes acompanhados por 12 meses foi observado um aumento da massa ventricular esquerda, mas não foi um aumento significativo em relação ao placebo, os autores para este estudo ainda relataram que não observaram nenhuma alteração cardíaca com a intervenção de 0,2 mg/kg de alfa-agalsidase semanalmente e quando a dose aumentava para 0,4 mg/kg semanalmente observaram uma diminuição não significativa da massa ventricular esquerda. Seguindo em outro estudo, agora com 172 pacientes acompanhados por 48 meses ou mais, 45 dos pacientes que tinham dados para a massa ventricular esquerda, a mesma diminuiu significativamente em 22 dos pacientes.

Para uma avaliação observacional em que utilizaram 360 pacientes acompanhados por 60 meses, 71 dos quais tinham informações sobre a massa ventricular esquerda perceberam que a hipertrofia ventricular esquerda foi retardada em comparação com pacientes não tratados, mas ainda aumentou significativamente. Para a intervenção com beta-agalsidase a massa ventricular esquerda diminuiu significativamente em dois estudos relativamente grandes, em um deles a massa ventricular esquerda diminuiu em 115 pacientes acompanhados por 59 meses, curiosamente essa diminuição significativa ocorreu para pacientes com idade inferior a 30 anos, por outro lado aumentou em pacientes que iniciaram a terapia de reposição enzimática com idade superior ou igual a 50 anos. Em outros dois estudos menores a massa ventricular esquerda

não mudou em avaliação entre cinco a onze pacientes acompanhados por 10 a 126 meses.

Para o sistema nervoso Germain et al.<sup>18</sup> discorreram sobre os achados vinculados à intervenção com alfa-agalsidase ou beta-agalsidase para doença de Fabry, onde a intervenção com a alfa-agalsidase em um estudo clínico aleatorizado controlado com placebo com 26 pacientes acompanhados por 30 a 36 meses foi possível notar efeitos imediatos da intervenção no sistema nervoso autônomo, a curto prazo entre 24 a 72 horas após uma única dose os autores descreveram uma redução temporária e estatisticamente significativa para a melhora da função sudorípara. Em outros três estudos, um ensaio clínico e dois estudos observacionais no ensaio clínico os autores relataram melhorias na função do suor e para os outros dois estudos nenhuma mudança para a função do suor foi observada. Para a beta-agalsidase um ensaio clínico e um estudo observacional relataram melhorias na função do suor. Outros três estudos clínicos em pacientes do sexo masculino relataram melhorias.

Outro desfecho clínico importante que Germain et al.<sup>18</sup> relataram nos estudos avaliados foi a dor. A intervenção com alfa-agalsidase demonstrou melhorias nas acroparestesias em um ensaio clínico. Associado a este dado em um outro estudo, agora clínico aleatorizado controlado por placebo com um número de 14 pacientes, os tratados com alfa-agalsidase apresentaram diminuição na dor. Em uma outra avaliação, agora com 345 pacientes, dos quais 51 tinham dados sobre o grau da dor, mostraram melhorias na média da dor com a intervenção. Melhorias na dor neuropática/acroparestesia e foram vistos também em um estudo observacional em quatro pacientes acompanhados por 12 meses. Por outro lado, em outros três estudos os autores não relataram mudanças estatisticamente significativas nos escores de dor em 11 pacientes acompanhados por 25 a 73 meses. Entretanto, na maioria das avaliações clínicas a intervenção com alfa-agalsidase apresentou melhorias na dor neuropática/acroparestesia ou escores de dor.

Para as intervenções com beta-agalsidase em um ensaio clínico foi relatado uma melhoria para o escores de dor em 15 pacientes seguidos por 2,5 meses, em outro estudo os autores relataram uma redução quase significativa na intensidade da dor agora em 13 pacientes acompanhados por 5 meses. Em uma avaliação com a intervenção por beta-agalsidase por 18 a 23 meses os autores relataram uma redução para o escore médio total de sintomas para dor neuropática em

um grupo de 22 pacientes com doença de Fabry. A dor também melhorou identificada em outros três estudos observacionais.

Para os desfechos gastrointestinais Germain et al.<sup>18</sup> relataram que a intervenção com alfa-agalsidase há uma melhoria na dor abdominal, constipação, náusea e vômitos. A maioria dos estudos clínicos observaram resultados gastrointestinais reduzidos, por outro lado um ensaio clínico descreveu piora da dor abdominal, inchaço, vômito pós-prandial, e diarreia esporádica após 4 anos de tratamento. As melhoras gastrointestinais foram semelhantes para a intervenção com beta-agalsidase. Por outro lado, em um estudo relativamente grande, não houve alteração na dor gastrointestinal e na diarreia com a dose regular de beta-agalsidase, mas a redução da dose levou ao aumento da dor gastrointestinal.

No que tange à avaliação para qualidade de vida Germain et al.<sup>18</sup> os autores relataram alguns estudos que avaliaram a relação da qualidade de vida na doença de Fabry sob a intervenção com terapia de reposição enzimática. Em uma avaliação que incluiu 172 pacientes, dos quais 30 a 37 tiveram dados de qualidade de vida, acompanhados por uma média de 48 meses relataram melhorias não significativas nos escores de saúde com alfa-agalsidase. Outra publicação também com número razoável de participantes os autores relataram ausência de mudança nos níveis de disposição. Por outro lado, um ensaio clínico descreveu um aumento da motivação após 12 meses com a intervenção. Para intervenção com beta-agalsidase não foram observadas alterações para a pontuação da escala de depressão após a mudança da beta-agalsidase para a alfa-agalsidase. A intervenção com beta-agalsidase em dois ensaios clínicos foi relatada melhorias na saúde geral e mental com melhoras na dor corporal e saúde geral. Em outro estudo com 71 pacientes acompanhados por uma média de 81 meses os autores relataram uma melhora estatisticamente significativa na saúde mental e física após 12 meses de beta-agalsidase. Em um ensaio clínico, os autores demonstraram melhorias na dependência funcional em seis pacientes com beta-agalsidase. Em outro ensaio clínico, agora aleatorizado e controlado por placebo em 58 pacientes, onde os mesmos pacientes foram acompanhados por mais 30 a 36 meses e até 54 meses e ainda em um estudo observacional os autores relataram melhoria na qualidade de vida.

Por fim, a avaliação de Germain et al.<sup>18</sup> descreve os achados para potenciais eventos clínicos associados à terapia de reposição enzimática. Os autores destacaram a ausência de estudos que avaliam os tamanhos de efeito de forma estatística para as intervenções, mas que algumas evidências foram possíveis de serem extraídas, como observado em um ensaio clínico com 52 pacientes, incluindo duas mulheres severamente afetadas, mostraram que durante 10 anos de tratamento 81% dos pacientes não apresentaram nenhum evento clínico e 94% dos pacientes ainda estavam vivos no final do estudo. Uma avaliação observacional descreveu uma diminuição na taxa de incidência de eventos clínicos graves após 6 meses de tratamento, que se manteve durante os restantes 4,5 anos do estudo. Em outras duas avaliações foram demonstradas que o risco de um evento clínico foi significativamente menor quando o tratamento foi iniciado em uma idade mais jovem com idade menor de 40 anos. Em outro ensaio clínico controlado por placebo foi demonstrado uma redução significativa de risco para eventos associados ao risco de óbito.

Na abordagem de Spada et al.<sup>19</sup> os autores objetivaram apresentar os desfechos clínicos com a terapia de reposição enzimática em pacientes pediátricos com doença de Fabry. No estudo os autores avaliaram 34 publicações entre ensaios clínicos, estudos observacionais e relatos de casos. Em relação a acumulação de GL-3 a nível plasmático a intervenção com alfa-agalsidase de 0,2 mg/kg a cada duas semanas foi associada com reduções plasmáticas de GL-3 em cinco ensaios clínicos. Em uma outra avaliação com ensaio clínico onde se incluiu 14 pacientes pediátricos tratados por 12,6 meses, os níveis plasmáticos de GL-3 foram elevados no início do estudo em pacientes do sexo masculino e feminino, posteriormente uma diminuição significativa foi observada apenas em pacientes do sexo masculino. Já para beta-agalsidase a 1,0 mg/kg a cada duas semanas em um ensaio clínico os autores observaram níveis plasmáticos de GL-3 em homens pediátricos e mulheres, onde nos homens, os níveis estavam elevados no início do estudo, normalizou na semana 4 e permaneceu normal depois disso; já para indivíduos do sexo feminino os níveis de GL-3 eram normais no início do estudo e permaneceram inalteradas durante.

Para análises histológicas Spada et al.<sup>19</sup> relataram nos estudos avaliados que a intervenção com

alfa-agalsidase para dois pacientes frente a outros sete pacientes que não receberam a terapia de reposição enzimática os dois pacientes foram os únicos que não apresentaram inclusões de GL-3 em células endoteliais renais. A intervenção com beta-agalsidase para dois estudos clínicos foi possível demonstrar normalização do aspecto podocitário a quase completa depuração de GL-3 em podócitos após 3 a 5 anos de intervenção. Para a taxa de filtração glomerular a intervenção com alfa ou beta-agalsidase parece manter os níveis de depuração.

Spada et al.<sup>19</sup> relataram entre os estudos avaliados que a massa ventricular esquerda seguiu normal ou estável em três ensaios clínicos por 6, 48 e 78 meses sob a terapia com alfa-agalsidase, resultado semelhante foi observado para a intervenção com beta-agalsidase.

Na descrição para relações com o sistema nervoso Spada et al.<sup>19</sup> relatam que encontraram para a intervenção com alfa-agalsidase aumento no volume de suor após 6 a 12 meses em três ensaios clínicos. Em outro ensaio os autores relataram que a intervenção melhora a sudorese em pacientes pediátricos com a terapia de reposição enzimática. Para a beta-agalsidase um efeito para o aumento da sudorese foi observado em um estudo observacional com dez pacientes pediátricos. Já em um ensaio clínico os autores relataram normalização da sudorese após 1 ano de intervenção.

A intervenção com alfa-agalsidase de acordo com a abordagem de Spada et al.<sup>19</sup> nos estudos explorados para dor foi possível discorrer para um ensaio clínico em que os autores observaram não haver reduções nas pontuações de dor, mas no mesmo estudo 6 de 11 pacientes conseguiram reduzir ou interromper o uso de analgésicos neuropáticos. Reforçando a descrição para diminuição da dor, em outro estudo os autores relataram em 13 indivíduos uma redução no número de pacientes com dor neuropática após 5,4 meses de tratamento. Para a intervenção com beta-agalsidase em que os pacientes de um estudo que inicialmente relataram acroparestesia após 12 a 96 meses de intervenção com terapia de reposição enzimática a dor neuropática melhorou. Em ensaios clínicos a atividade da beta-agalsidase para dor foi variável, mas a maioria descreveu uma diminuição da dor e um relatou uma redução da medicação para dor neuropática.

Para os desfechos gastrointestinais, Spada et al.<sup>19</sup> relataram que em duas publicações foram indicadas melhorias na dor abdominal e diarreia em crianças tratadas por até 24 meses. Em um estudo foi demonstrado uma redução da dor gastrointestinal em 80% para 50% dos pacientes após 24 meses de tratamento. Para a intervenção com a beta-agalsidase um efeito semelhante ao alívio da dor foi encontrado para a intervenção pediátrica em ambos os sexos.

Para avaliação da qualidade de vida em pacientes pediátricos Spada et al.<sup>19</sup> puderam relatar nos estudos elegíveis para a revisão sistemática apresenta que a intervenção com alfa-agalsidase demonstrou escores para a qualidade de vida quase normal no início e durante 6 meses de tratamento em um estudo dos estudos. Em outra avaliação para ensaio clínico houve pouca mudança nos escores de qualidade de vida após 12,6 meses de tratamento. Em uma avaliação com 98 pacientes pediátricos os autores descreveram fadiga em 14 pacientes no início e em sete pacientes após 24 meses de tratamento. A intervenção com beta-agalsidase após 48 meses de tratamento em 16 pacientes pediátricos foi associada com melhora em uma variedade de parâmetros de qualidade de vida, incluindo proporção significativamente reduzida de dias ausentes da escola devido a doença, aumento da proporção de dias onde os pacientes poderiam relatar boa saúde geral e uma diminuição no número de dias em que os pacientes tiveram dificuldade em realizar atividades de baixa, média e alto esforço.

Em outra abordagem de Germain et al.<sup>20</sup> os autores objetivaram por meio de uma revisão sistemática levantar e avaliar os resultados para a intervenção com a terapia de reposição enzimática em pacientes adultas do sexo feminino. De forma geral os autores concluíram que a terapia de reposição enzimática para indivíduos do sexo feminino adulta com doença de Fabry possui um efeito benéfico aos níveis de GL-3 e nos desfechos cardíacos, além disso os autores mencionam um potencial para melhorias na qualidade de vida para as pacientes, mas indicam a necessidade de mais estudos que possam melhor avaliar esse desfecho, qualidade de vida<sup>20</sup>.

## **CONCLUSÃO**

Conforme as evidências de estudos aqui elegíveis sobre o uso da terapia de reposição enzimática para intervenção na doença de Fabry foi possível concluir que: a intervenção com alfa-

agalsidase e/ou beta-agalsidase promove redução para acúmulo de globotriaosilceramida; no entanto a redução é dependente do período e concentração do fármaco, assim como o tecido avaliado e o tempo de sinais clínicos da doença; a redução de GB-3 no tecido renal diminui a deflagração para as lesões podocitárias, favorecendo a manutenção homeostática para a função renal; entretanto os benefícios para a função renal são variáveis e dependentes do grau da lesão e faixa etária, indivíduos idosos são menos responsivos; a terapia com reposição enzimática parece ser menos eficaz para a remoção de depósitos de GB-3 em cardiomiócitos em comparação aos podócitos, mas contribui para a estabilização estrutural e funcional do tecido cardíaco; a dor neuropática e as associações para os desconfortos gastrointestinais são afetados com a terapia de reposição enzimática, de maneira geral há uma melhora aos sinais e sintomas, por outro lado, outros fatores parecem estar envolvidos, como faixa-etária, evolução da doença e comorbidades associadas que podem contribuir para a neutralidade dos efeitos positivos da terapia ou mesmo potencialização da dor e dos desconfortos gastrointestinais; a qualidade de vida é outro ponto levantado para os efeitos benéficos da reposição enzimática, entretanto os dados ainda são superficiais e inconsistentes para associações causais com a terapia.

Contudo a terapia com reposição enzimática demonstra ser uma estratégia de intervenção eficiente para algumas linhas da doença de Fabry, levando em consideração a sua heterogeneidade para as diferentes características dos grupos afetados, como idade, sexo e estágio da doença; apesar disso, a compreensão consistente da relação tratamento e os desfechos são afetados pela baixa frequência de pessoas atingidas, do qual diminui a poder das inferências entre os diferentes estudos, reportando para as limitações da geração de protocolos de intervenção mais robustos e assertivos. Portanto, há necessidade de se seguir com novas avaliações, sobretudo para os estudos clínicos aleatorizados.

## **DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES**

Camila não tem vínculo com indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Participa de projetos de pesquisa de ensaios pré-clínicos de medicamentos, mas até o momento não há estudos pré ou clínicos com a doença de Fabry.

Jamil tem vínculo com a indústria farmacêutica, mas até o momento não participa de nenhum projeto relacionado à intervenção para doença de Fabry. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

Wellington não tem vínculo com indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Participa de projetos de pesquisa de ensaios pré-clínicos de medicamentos, mas até o momento não há estudos pré ou clínicos com a doença de Fabry.

## REFERÊNCIAS

1. Bokhari SRA, Zulfiqar H, Hariz A. Fabry Disease. StatPearls Publishing LLC.; 2022.
2. Wanner C, Arad M, Baron R, et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Molecular genetics and metabolism*. 2018;124(3):189-203.
3. Wasserstein MP, Caggana M, Bailey SM, et al. The New York pilot newborn screening program for lysosomal storage diseases: Report of the First 65,000 Infants. *Genetics in Medicine*. 2019;21(3):631-640.
4. Linhart A, Germain DP, Olivotto I, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *European journal of heart failure*. 2020;22(7):1076-1096.
5. Ortíz JF, Solís MB, Ali SS, et al. Pulvinar Sign, Stroke and Their Relationship with Fabry Disease: A Systematic Review and Metanalysis. *Neurology International*. 2022;14(2):497-505.
6. Abensur H. Fabry disease: patients at risk in Brazil! *Brazilian Journal of Nephrology*. 2021;43:5-6.
7. Bernardes TP, Foresto RD, Kirsztajn GM. Fabry disease: genetics, pathology, and treatment. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2020;66:s10-s16.
8. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet journal of rare diseases*. 2015;10(1):1-10.
9. Ishii S, Kase R, Sakuraba H, Suzuki Y. Characterization of a mutant  $\alpha$ -galactosidase gene product for the late-onset cardiac form of Fabry disease. *Biochemical and biophysical research communications*. 1993;197(3):1585-1589.

10. Romeo G, D'Urso M, Pisacane A, Blum E, De Falco A, Ruffilli A. Residual activity of  $\alpha$ -galactosidase A in Fabry's disease. *Biochemical genetics*. 1975;13(9):615-628.
11. Weidemann F, Jovanovic A, Herrmann K, Vardarli I. Chaperone Therapy in Fabry Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(3):1887.
12. Fan J-Q, Ishii S, Asano N, Suzuki Y. Accelerated transport and maturation of lysosomal  $\alpha$ -galactosidase A in Fabry lymphoblasts by an enzyme inhibitor. *Nature medicine*. 1999;5(1):112-115.
13. Moran N. FDA approves Galafold, a triumph for Amicus. *Nat Biotechnol*. 2018;36:913.
14. Lenders M, Brand E. Fabry disease: the current treatment landscape. *Drugs*. 2021;81(6):635-645.
15. 674 Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Doença de Fabry 55 (2021).
16. Silva MT, Silva ENd, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Medical Research Methodology*. 2018;18(1):1-7.
17. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *bmj*. 2017;358
18. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: a systematic literature review by a European panel of experts. *Molecular genetics and metabolism reports*. 2019;19:100454.
19. Spada M, Baron R, Elliott PM, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in paediatric patients with Fabry disease—a systematic literature review by a European panel of experts. *Molecular genetics and metabolism*. 2019;126(3):212-223.
20. Germain DP, Arad M, Burlina A, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease—A systematic literature review by a European panel of experts. *Molecular genetics and metabolism*. 2019;126(3):224-235.