

TERAPÊUTICA ESPECÍFICA DA DOENÇA DE FABRY

Critérios adoptados pela Comissão Coordenadora de Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga

Princípios Fundamentais

- As decisões terapêuticas na doença de Fabry devem basear-se em evidência científica robusta e actualizada assim como nas melhores práticas médicas e recomendações internacionais de peritos ou sociedades científicas consensual e globalmente reconhecidas pelo seu mérito nesta matéria.
- Os critérios adoptados pela Comissão Coordenadora de Tratamento de Doenças Lisossomais de Sobrecarga baseiam-se numa extensa revisão bibliográfica efectuada nas bases de dados médicas PubMed e Ovid, segundo a metodologia PRISMA, em Junho de 2018. Nas situações em que as recomendações internacionais são controversas ou omissas, os critérios adoptados por esta Comissão reflectem a opinião dos peritos que a compõem.
- Não obstante aos critérios abaixo enunciados, as decisões terapêuticas devem ser sempre individualizadas e ponderadas caso a caso, com base no julgamento clínico de uma equipa multidisciplinar de profissionais de saúde com competência e experiência acumulada no diagnóstico, tratamento e seguimento de doentes de Fabry.
- As decisões de não início da terapêutica devem ser sempre cuidadosamente ponderadas e assumidas em casos seleccionados, após discussão aprofundada do caso em reunião multidisciplinar.
- As decisões de suspensão da terapêutica devem ser particularmente ponderadas e tomadas em casos muito seleccionados, uma vez que não estão esclarecidas as consequências clínicas da cessação terapêutica em comparação com a continuação da mesma.
- Não obstante aos objectivos terapêuticos abaixo enunciados, os objetivos terapêuticos devem ser sempre definidos de forma individual para cada caso, tendo em conta também que para alguns dos objectivos terapêuticos abaixo referidos e preconizados por consensos internacionais não existe evidência científica suficiente ou robusta que suporte que a terapêutica específica da doença de Fabry consiga atingir esses objectivos.
- Os critérios adoptados pela Comissão Coordenadora de Tratamento de Doenças Lisossomais de Sobrecarga aplicam-se à terapêutica de substituição enzimática com agalsidase alfa ou beta. O migalastat, mais recentemente aprovado e introduzido no mercado, poderá ser usado em doentes com critérios de início de terapia enzimática, que tenham mutação genética causal do gene *GLA* susceptível de resposta terapêutica, idade ≥ 16 anos e taxa de filtração glomerular $\geq 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$. No entanto, a Comissão Coordenadora de Tratamento de Doenças Lisossomais de Sobrecarga reconhece que a evidência científica actual em relação ao migalastat é mais limitada, nomeadamente no que concerne aos critérios de início/não início/suspensão terapêutica e objectivos terapêuticos.

CRITÉRIOS PARA INÍCIO DA TERAPÊUTICA NA DOENÇA DE FABRY

Doentes Pediátricos

População	Tipo de Manifestação	Recomendação para iniciar a TSE	Ref.
Sexo masculino com fenótipo clássico	Sem sinais/sintomas	<ul style="list-style-type: none"> Decisão a tomar individualmente caso a caso a partir dos 8-10 anos* 	Hopkin et al, 2015
Sexo masculino com fenótipo tardio Sexo feminino com fenótipo clássico/tardio	Sem sinais/sintomas	<ul style="list-style-type: none"> Decisão de deferir o início de TSE deve ser baseada em monitorização compreensiva e longitudinal dos doentes e dirigida à pesquisa de sintomas/sinais da doença (<i>vide infra</i>)* 	Hopkin et al, 2015
Sexo masculino/feminino com fenótipo clássico/tardio	Dor	<ul style="list-style-type: none"> Dor neuropática, crises de dor ou neuropatia da doença de Fabry 	Hopkin et al, 2015 UK Guidelines, 2013
	Renais	<ul style="list-style-type: none"> Microalbuminúria ou proteinúria 	Hopkin et al, 2015 UK Guidelines, 2013
		<ul style="list-style-type: none"> Insuficiência renal com TFG < 90 ml/min/1,73 m² 	Hopkin et al, 2015 UK Guidelines, 2013
	Cardíacas	<ul style="list-style-type: none"> Cardiomiopatia 	Hopkin et al, 2015 UK Guidelines, 2013
		<ul style="list-style-type: none"> Arritmia 	Hopkin et al, 2015 UK Guidelines, 2013
	Outros	<ul style="list-style-type: none"> Dor abdominal ou Diarreia recorrente 	Hopkin et al, 2015 UK Guidelines, 2013
<ul style="list-style-type: none"> Anidrose/hipohidrose e Intolerância ao exercício 		Hopkin et al, 2015	

* O início da TSE pode ser considerado na presença de depósitos celulares de GL-3 ou lesão tecidual como apagamento dos podócitos na biópsia renal em doentes sem outro sinal/sintoma da doença (Hopkins et al, 2015), nomeadamente em crianças com fenótipo clássico. Nos fenótipos tardios, o início de TSE apenas com base neste critério deve ser cuidadosamente ponderado caso a caso, tendo em conta a quantidade de depósitos de GL-3 e tipo/extensão da lesão tecidual evidenciada na biópsia renal.

CRITÉRIOS PARA INÍCIO DA TERAPÊUTICA NA DOENÇA DE FABRY

Doentes Adultos

População	Tipo de Manifestação	Recomendação para iniciar a TSE	Ref.
Homens com fenótipo clássico	Sem sinais/sintomas	• Doentes sem sinais/sintomas com qualquer idade	Biegstraaten et al, 2015 Ortiz et al, 2018 UK Guidelines, 2013
Homens com fenótipo tardio Mulheres com fenótipo clássico/tardio	Sem sinais/sintomas	• Decisão de deferir o início de TSE deve ser baseada em monitorização compreensiva e longitudinal dos doentes e dirigida à pesquisa de sintomas/sinais da doença (<i>vide infra</i>)*	Biegstraaten et al, 2015 Ortiz et al, 2018
Homens com fenótipo tardio Mulheres com fenótipo clássico/tardio	Dor	• Dor neuropática, crises de dor ou neuropatia da doença de Fabry	Biegstraaten et al, 2015 Ortiz et al, 2018 UK Guidelines, 2013
	Renais	• Microalbuminúria ou Proteinúria atribuível à doença de Fabry (poderá requerer biópsia renal)	Biegstraaten et al, 2015 Ortiz et al, 2018
		• Insuficiência renal crónica (TFG < 90 ml/min/1,73 m ²)	Biegstraaten et al, 2015 Ortiz et al, 2018
	SNC	• AVC ou AIT	Biegstraaten et al, 2015 Ortiz et al, 2018 UK Guidelines, 2013
		• Enfartes cerebrais silenciosos**	Ortiz et al, 2018
		• Lesões da substância branca cerebral**	Biegstraaten et al, 2015 Ortiz et al, 2018 UK Guidelines, 2013
		• Perda de audição corrigida para a idade**	Biegstraaten et al, 2015
	Cardíacas	• Doença cardíaca sintomática (dispneia, palpitações, síncope, dor torácica)	Ortiz et al, 2018
		• Hipertrofia ventricular esquerda	Biegstraaten et al, 2015 Ortiz et al, 2018 UK Guidelines, 2013
		• Perturbação do ritmo ou condução cardíaca	Biegstraaten et al, 2015 Ortiz et al, 2018 UK Guidelines, 2013
• Fibrose miocárdica atribuível à doença de Fabry**		Ortiz et al, 2018	
Outros	• Diarreia recorrente atribuível à doença de Fabry	Biegstraaten et al, 2015 Ortiz et al, 2018 UK Guidelines, 2013	
	• Anidrose/hipohidrose e Intolerância ao exercício	Ortiz et al, 2018	

* O início da TSE pode ser considerado na presença de depósitos celulares de GL-3 ou lesão tecidual como apagamento dos podócitos ou glomerulosclerose na biópsia renal em doentes sem outro sinal/sintoma da doença (Ortiz et al, 2018), nomeadamente em mulheres com fenótipo clássico. Nos fenótipos tardios, o início de TSE apenas com base neste critério deve ser cuidadosamente ponderado caso a caso e assumido em casos selecionados, particularmente nas mulheres, tendo em conta a quantidade de depósitos de GL-3 e tipo/extensão da lesão tecidual evidenciada na biópsia renal.

** O início de TSE deve ser considerado nos homens com fenótipo tardio com enfartes cerebrais silenciosos, lesões da substância branca cerebral, perda de audição corrigida para a idade e fibrose miocárdica atribuível à doença de Fabry (Biegstraaten et al, 2015, Ortiz et al, 2018), mesmo na ausência de outras manifestações clínicas. O início de TSE pode ser considerado, após ponderação cuidadosa e individualizada do caso, nas mulheres com fenótipo clássico ou tardio na presença destas manifestações clínicas (Biegstraaten et al, 2015, Ortiz et al, 2018).

CRITÉRIOS PARA NÃO INÍCIO DA TERAPÊUTICA NA DOENÇA DE FABRY

Critérios para não iniciar TSE	Ref.
Doença cardíaca avançada com fibrose extensa, sem outro motivo para iniciar TSE	Biegstraaten et al, 2015 UK Guidelines, 2013
Insuficiência renal crónica terminal, sem opção de transplante renal, sem outro motivo para iniciar TSE ou associada a insuficiência cardíaca avançada (classe NYHA IV)	Biegstraaten et al, 2015 UK Guidelines, 2013
Esperança de vida < 1 ano	Biegstraaten et al, 2015 Canadian Guidelines, 2016 UK Guidelines, 2013
Declínio cognitivo severo de qualquer causa	Biegstraaten et al, 2015

CRITÉRIOS PARA SUSPENSÃO DA TERAPÊUTICA NA DOENÇA DE FABRY

Critérios para suspender TSE	Ref.
Falta de compliance (> 50% das infusões)	Biegstraaten et al, 2015 Canadian Guidelines, 2016 UK Guidelines, 2013
Falta de compliance com as visitas regulares de seguimento	Biegstraaten et al, 2015
Reações infusionais severas/ameaçadoras de vida persistentes que não respondem à profilaxia	Biegstraaten et al, 2015 Canadian Guidelines, 2016 UK Guidelines, 2013
Solicitação de suspensão pelo doente	Biegstraaten et al, 2015 Canadian Guidelines, 2016 UK Guidelines, 2013
Insuficiência renal crónica terminal, sem opção de transplante renal, associada a insuficiência cardíaca avançada (Classe NYHA IV)	Biegstraaten et al, 2015
Esperança de vida < 1 ano	Biegstraaten et al, 2015 Canadian Guidelines, 2016
Diminuição severa da capacidade cognitiva de qualquer causa	Biegstraaten et al, 2015 Canadian Guidelines, 2016
Ausência de resposta após 1 ano de TSE se a única indicação era a presença de dor neuropática, sob terapêutica máxima de suporte (este critério não se aplica a homens do fenótipo clássico)	Biegstraaten et al, 2015 Canadian Guidelines, 2016
Ausência de resposta após 1 ano de TSE se a única indicação era a presença de sintomas GI	Canadian Guidelines, 2016

OBJECTIVOS TERAPÊUTICOS PARA A TSE NA DOENÇA DE FABRY

Critério	Biomarcador/ Manifestação	Objetivo Terapêutico	Ref.
Biomarcadores	GB3 plasmático	Reduzir o mais possível, idealmente para valores (quase) normais em 6 meses	Wanner et al, 2018 Mehta et al 2010
	Lyso-GB3 plasmático	Reduzir o mais possível	Wanner et al, 2018
Cardíaco	Cardiomiopatia precoce	Evitar morbidade e mortalidade prematura	Wanner et al, 2018 Mehta et al 2010
	Cardiomiopatia avançada	Diminuir morbidade e evitar mortalidade prematura*	Wanner et al, 2018
	Sem Hipertrofia ventricular esquerda	Prevenir o desenvolvimento de hipertrofia	Wanner et al, 2018 Mehta et al 2010
	Com Hipertrofia ventricular esquerda	Reduzir, estabilizar ou atrasar a progressão da hipertrofia	Wanner et al, 2018 Mehta et al 2010
	Sem fibrose miocárdica	Evitar o desenvolvimento de fibrose*	Wanner et al, 2018 Mehta et al 2010
	Com fibrose miocárdica	Atrasar ou prevenir a progressão da fibrose*	Wanner et al, 2018
	Arritmias	Sem objetivos específicos para a TSE Tratar de acordo com guidelines da ESC**	Wanner et al, 2018 Mehta et al 2010
	Insuficiência cardíaca	Melhorar a tolerância ao exercício e qualidade de vida	Wanner et al, 2018
		Evitar o agravamento da classe funcional NYHA	Wanner et al, 2018 Mehta et al 2010
Evitar o internamento hospitalar ou morte por Insuficiência cardíaca		Wanner et al, 2018	
Renal	TFG normal	Manter TFG normal para a idade	Wanner et al, 2018 Mehta et al 2010
	Hiperfiltração (TFG>135ml/min/1,73m ²)	Manter TFG normal para a idade	Wanner et al, 2018 Mehta et al 2010
	TFG 60-90 ml/min/1.73 m ²	Estabilizar TFG/Prevenir a progressão da perda de TFG	Wanner et al, 2018 Mehta et al 2010
	TFG 30-59 ml/min/1.73 m ²	Prevenir a progressão da perda de TFG Atrasar ou evitar a Doença renal terminal	Wanner et al, 2018 Mehta et al 2010
	TFG 15-29 ml/min/1.73 m ²	Atrasar a progressão da perda de TFG Atrasar a progressão para Doença renal terminal	Wanner et al, 2018 Mehta et al 2010
	Doença renal terminal	Sem objetivos específicos para TSE Iniciar diálise ou propor transplantação renal	Wanner et al, 2018
	Sem microalbuminúria	Manter sem albuminúria	Wanner et al, 2018 Mehta et al 2010
	Com microalbuminúria	Reduzir os níveis de albuminúria o mais possível	Wanner et al, 2018 Mehta et al 2010

	Microalbuminúria 30-300mg/g	Normalizar ou estabilizar a albuminúria	Wanner et al, 2018
	Microalbuminúria >300mg/g	Reduzir ou evitar a progressão da albuminúria*	Wanner et al, 2018
	Microalbuminúria em doente com doença renal moderada-grave	Reduzir progressão da albuminúria*	Wanner et al, 2018
Neurológico	Dor por neuropatia da Doença de Fabry – estadió precoce	Reduzir a intensidade da dor e/ou frequência das crises	Wanner et al, 2018 Mehta et al 2010
	Dor por neuropatia da Doença de Fabry – estadió avançado	Reduzir a dor neuropática para níveis aceitáveis*	Wanner et al, 2018 Mehta et al 2010
	Dor devido a neuropatia de compressão	Reduzir a dor*	Wanner et al, 2018
	Sem AIT/AVC	Prevenir ocorrência de AIT/AVC* Atrasar a idade do 1º AVC/AIT*	Wanner et al, 2018 Mehta et al 2010
	AIT/AVC	Prevenir a recorrência de AIT/AVC*	Wanner et al, 2018 Mehta et al 2010
	Lesões da substância branca	Prevenir o desenvolvimento ou atrasar a progressão*	Wanner et al, 2018
	Disfunção neuropsicológica	Prevenir a progressão do deficit cognitivo*	Wanner et al, 2018
Controlar depressão e ansiedade*		Wanner et al, 2018	
ORL	Sem surdez	Manter audição normal*	Mehta et al 2010
	Perda auditiva progressiva	Estabilizar ou atrasar a progressão da perda auditiva*	Wanner et al, 2018 Mehta et al 2010
Gastrointestinal	Sintomas gastrointestinais – estadió precoce	Evitar ou reduzir os sintomas GI	Wanner et al, 2018 Mehta et al 2010
	Sintomas gastrointestinais – estadió avançado	Prevenir a progressão dos sintomas GI*	Wanner et al, 2018 Mehta et al 2010
Outros	Hipohidrose	Aumentar a capacidade de sudorese Diminuir os episódios de febre inexplicável	Wanner et al, 2018
	Função Pulmonar	Estabilizar ou melhorar a função pulmonar*	Wanner et al, 2018

*Evidência clínica limitada ou inexistente que suporte este efeito terapêutico da TSE

**European Society of Cardiology Guidelines