



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
CAMPUS UNIVERSITÁRIO PROF. ANTÔNIO GARCIA FILHO**

**CURSO DE MEDICINA**

**BEATRIZ LUDUVICE SOARES**

**AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE FABRY:  
UMA REVISÃO DE PATENTES DOS ÚLTIMOS 20 ANOS**

**LAGARTO**

**2024**

**BEATRIZ LUDUVICE SOARES**

**AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE FABRY: UMA  
REVISÃO DE PATENTES DOS ÚLTIMOS 20 ANOS**

Trabalho de conclusão do curso de Medicina  
apresentado à Universidade Federal de Sergipe,  
Campus Professor Antônio Garcia Filho – Lagarto,  
Sergipe.

**Orientador: Prof. Me. Emerson de Santana Santos**

**LAGARTO**

**2024**

**BEATRIZ LUDUVICE SOARES**

**AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE FABRY: UMA  
REVISÃO DE PATENTES DOS ÚLTIMOS 20 ANOS**

Trabalho de conclusão do curso de Medicina  
apresentado à Universidade Federal de Sergipe,  
Campus Professor Antônio Garcia Filho – Lagarto,  
Sergipe.

**Orientador: Prof. Me. Emerson de Santana Santos**

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador

---

1º Examinador

---

2º Examinador



## **AGRADECIMENTOS**

Este trabalho é dedicado a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram nesta jornada. A graduação é um voo que eu jamais seria capaz de alçar sozinha.

Gostaria de agradecer aos meus pais, Benito e Evelyn, pelo apoio incondicional que me foi oferecido durante esta trajetória; vocês são a minha motivação diária. Ao meu irmão, Benito Neto, e ao meu sobrinho Pedro Henrique, pelo amor e por sempre estarem do meu lado. Ao meu avô, Benito Leal, que sempre se fez presente e nunca falhou em entregar sabedoria quando eu precisei. À minha avó Eva, pelo amor e por seus ensinamentos. A minha família é, e sempre será, minha maior fonte de inspiração.

Agradeço também a todos os mestres, pacientes e amigos que contribuíram com o bem mais valioso que adquiri durante a minha formação: o conhecimento que comigo foi compartilhado. Sobretudo ao meu orientador, Prof. Me. Emerson Santana, que esteve presente em minha jornada acadêmica desde o primeiro período do curso.

Ao meu namorado Mateus, agradeço por estar sempre presente, fazendo dos meus dias em Lagarto mais leves, e pela parceria inestimável que me ofereceu nestes anos ao meu lado.

Quero agradecer ao meu grupo do internato, João Paulo, Anastácia, Júlia e Lara, que sempre me ofereceram toda a ajuda e compreensão para que pudéssemos, juntos, enfrentar a rotina árdua do internato com mais leveza, e tirar dela o maior aprendizado possível. À minha amiga Bruna, agradeço a alegria que sempre trouxe à casa que compartilhamos nesses últimos anos.

Meu mais sincero agradecimento a todos que cruzaram meu caminho durante esses seis anos de graduação em Medicina.

## RESUMO

**Introdução:** A Doença de Fabry é uma doença genética causada por um funcionamento incorreto da enzima  $\alpha$ -galactosidase A, com consequente acúmulo de globotriaosilceramida em diversos tecidos afetados. É uma enfermidade progressiva, que reduz a expectativa de vida do paciente em até 20 anos, com tratamentos inovadores que prometem melhorar a sobrevida ao prevenir o acúmulo do subproduto se iniciados de maneira precoce. Porém, o diagnóstico da Doença de Fabry é difícil e por muitas vezes demorado, o que atrasa o início da terapia e consequentemente prejudica a resposta terapêutica. **Objetivo:** revisar as patentes registradas para diagnóstico da Doença de Fabry nos últimos 20 anos. **Métodos:** trata-se de uma revisão sistemática da literatura conduzida em janeiro de 2024 através da base de dados *Espacenet*<sup>®</sup>, vinculada ao *European Patent Office*. Foram pesquisadas patentes publicadas no período de 01/01/2004 a 31/12/2023. Analisou-se a data de publicação, o país de origem, o tipo de instituição solicitante, o método diagnóstico proposto, o tipo de amostra biológica necessária para o diagnóstico e a Classificação Internacional da Patente. **Resultados:** Foram encontradas 8 patentes de acordo com os critérios de inclusão e exclusão desta pesquisa, publicadas entre os anos de 2008 e 2021. O país com o maior número de publicações foi a Coreia do Sul, com 50% das patentes. A maior parte dos métodos diagnósticos propostos se baseava em biomarcadores colhidos a partir de amostras de sangue (37,5%). Ademais, 50% das patentes encontradas propunham, além de métodos diagnósticos, biomarcadores para o acompanhamento da resposta terapêutica. Quanto à Classificação Internacional de Patente, o código que mais se repetiu foi o G01N, que classifica as patentes de “investigação ou análise dos materiais pela determinação de suas propriedades químicas ou físicas”, presente em 87,5% das patentes. **Conclusão:** Nos últimos 20 anos, diversos métodos diagnósticos para a Doença de Fabry foram propostos, contudo nem todos demonstraram aplicabilidade clínica. Percebeu-se uma tendência entre o meio científico de desenvolver métodos que pudessem ser utilizados como forma de monitoramento da resposta ao tratamento da enfermidade. Contudo, muitas patentes tiveram como limitação a dificuldade de detectar a doença em pessoas com fenótipos atípicos, incluindo pacientes do sexo feminino.

**Palavras-chave:** Doença de Fabry. Diagnóstico. Patentes.

## ABSTRACT

**Introduction:** Fabry Disease is a genetic disorder caused by an incorrect behavior of the enzyme  $\alpha$ -galactosidase A, with a subsequent accumulation of globotriaosylceramide in affected tissues and organs. This disease is progressive, reducing the life expectancy of patients up to 20 years, although innovative treatments promise to improve afterlife by preventing the accumulation of subproducts if started early. However, the diagnosis of Fabry Disease is hard and time-consuming, what delays the beginning of treatment and consequently jeopardizes the therapeutic effectiveness. **Objective:** To review the patents registered for the diagnosis of Fabry Disease in the last 20 years. **Methods:** This study is a systematic review of the literature conducted in January of 2024 using the database Espacenet®, linked to the European Patent Office. The research included patents published between 01/01/2004 and 31/12/2023. For the analysis, were used the date of publication, the country of origin, the type of applicant institution, the diagnostic method proposed, the type of biological sample needed for the diagnosis and the International Patent Classification. **Results:** 8 patents were found according to the inclusion and exclusion criteria of this research, published between the years of 2008 and 2021. The country with the largest number of publications was South Korea, with 50% of the studied patents. Most of the diagnostic methods proposed were based on biomarkers collected from blood samples (37,5%) Additionally, 50% of the patents found suggested, besides diagnostic methods, biomarkers for the monitoring of therapeutic responses. Concerning the International Patent Classification, the code that repeated itself the most was G01N, which classifies patents as “investigating or analyzing materials by determining their chemical or physical properties”, and it was present in 87,5% of the patents. **Conclusion:** In the last 20 years, many different methods for the detection of Fabry Disease were proposed, although not all of them demonstrated clinical applicability. A tendency to develop methods that could be used to monitor therapeutic response was noticed among the scientific community. However, many patents had an important limitation regarding the detection of the disease amongst those with atypical manifestations, including female patients.

**Keywords:** Fabry Disease. Diagnosis. Patents.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>FIGURA 1</b> - Fluxograma da seleção e triagem de patentes.....	27
<b>FIGURA 2</b> - Distribuição das Patentes para Diagnóstico da Doença de Fabry por ano de publicação, de 2004 a 2023.....	30
<b>FIGURA 3</b> - Distribuição Geográfica das Patentes para Diagnóstico da Doença de Fabry nos últimos 20 anos.....	31
<b>FIGURA 4</b> - Quantidade de patentes para diagnóstico da Doença de Fabry nos últimos 20 anos associadas por tipo de solicitante.....	32
<b>FIGURA 5</b> - Distribuição dos tipos de Amostra Biológica necessárias entre as patentes para o diagnóstico da Doença de Fabry dos últimos 20 anos..	33
<b>FIGURA 6</b> - Uso clínico dos métodos diagnósticos propostos pelas patentes estudadas.....	34
<b>FIGURA 7</b> - Distribuição das Classificações Internacionais de Patente (IPC) encontradas.....	35
<b>FIGURA 8</b> - Quantidade de Patentes por Classificação Internacional de Patente (IPC).....	36
<b>FIGURA 9</b> - Qualidades do biomarcador ideal.....	37

## LISTA DE QUADROS

<b>QUADRO 1</b> - Análise das patentes para Diagnóstico da Doença de Fabry publicadas nos últimos 20 anos.....	28
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADP	Adenosina Difosfato
AMP	Adenosina Monofosfato
ATP	Adenosina Trifosfato
AVE	Acidente Vascular Encefálico
BH4	Tetrahidrobiopterina
CA	Canadá
CMH	Cardiomiopatia Hipertrófica
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DDL	Doença de Depósito Lisossômico
DE	Alemanha
DF	Doença de Fabry
DRC	Doença Renal Crônica
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-acético
EPO	<i>European Patent Office</i>
EUA	Estados Unidos da América
Gb3	Globotriaosilceramida
HVE	Hipertrofia Ventricular Esquerda
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
iC3b	Fator de Complemento C3b Inativo
ICT	Tecnologia de Informação e Comunicação
IPC	<i>International Patent Classification</i>
KCa3.1	Canais de Potássio ativados por Cálcio de condutância intermediária
KIPO	<i>Korean Intellectual Property Office</i>
KOR	Coreia do Sul

Liso-Gb3	Globotriaosilsfingosina
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MSC	Morte Súbita Cardíaca
NL	Holanda
PBMC	Células Sanguíneas Mononucleares Periféricas
Prisma	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RS	Revisão Sistemática da Literatura
SUS	Sistema Único de Saúde
UNIV	Universidade
VUS	Variantes de Significado Incerto
WIPO	<i>World Intellectual Property Organization</i>
αGal-A	α-Galactosidase A

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>13</b>
2.1	OBJETIVO GERAL.....	13
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
<b>3</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>14</b>
3.1	FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE FABRY.....	14
3.2	APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA DOENÇA DE FABRY.....	17
3.2.1	FENÓTIPO CLÁSSICO.....	18
3.2.2	FENÓTIPO ATÍPICO OU DE APRESENTAÇÃO TARDIA.....	19
3.3	DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE FABRY.....	19
3.3.1	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.....	19
3.3.2	DIAGNÓSTICO GENÉTICO.....	20
3.3.3	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	21
3.4	TRATAMENTO DA DOENÇA DE FABRY.....	21
3.5	PROGNÓSTICO.....	23
3.6	ACONSELHAMENTO GENÉTICO.....	24
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>25</b>
4.1	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	25
4.2	BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA.....	25
4.3	PROCESSO DE SELEÇÃO DAS PATENTES.....	25
4.4	EXTRAÇÃO DE DADOS.....	26
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>27</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>37</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>42</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>43</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença de Fabry é uma Doença de Depósito Lisossômico (DDL), um grupo caracterizado por mutações em genes que codificam enzimas lisossomais, levando a disfunção ou ausência de enzimas com conseqüente acúmulo de subprodutos específicos. Este acúmulo costuma levar a doenças progressivas, com lesão tecidual e orgânica gradual (ORTOLANO *et al.*, 2014). No caso da DF, uma variante patogênica no gene GLA, que codifica a enzima  $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ Gal-A), leva ao funcionamento incorreto desta enzima, com conseqüente acúmulo de globotriaosilceramida (Gb3) em diversos tecidos afetados (TUTTOLOMONDO *et al.*, 2021; KOK *et al.*, 2021).

Por se tratar de uma doença genética com padrão de herança ligada ao cromossomo X, a DF apresenta-se com um fenótipo mais grave em homens, cursando com doença renal crônica (DRC) progressiva, hipertrofia ventricular esquerda (HVE), neuropatia periférica e alterações vasculares, com elevada mortalidade relacionada à insuficiência renal, acidentes vasculares encefálicos (AVE) e morte súbita cardíaca (MSC). Em mulheres, o quadro pode variar desde assintomático ou brando até quadros tão graves quanto os dos homens (ORTIZ *et al.*, 2018).

Por conta da variação clínica, é difícil de estimar a real prevalência da Doença de Fabry em mulheres. Já para os homens, este número varia entre os autores, podendo-se encontrar taxas de incidência de 1:40.000 a 1:117.000 na literatura, embora reconheça-se uma tendência a subdimensionar este valor, já que muitas pessoas morrem por complicações da DF sem nunca terem tido um diagnóstico, além de estudos de triagem neonatal apontarem para uma incidência que pode chegar a 1:3.100 em indivíduos do sexo masculino (BRASIL, 2021; SILVA *et al.*, 2022; TUTTOLOMONDO *et al.*, 2021).

Nos últimos 20 anos, surgiram diversas opções terapêuticas para Doença de Fabry com grande potencial para retardar e/ou conter a progressão da doença em indivíduos afetados, em contrapartida aos tratamentos anteriores que consistiam apenas em suporte sintomático. Com terapias visando o controle dos depósitos de Gb3, é possível evitar a lesão tecidual causada por este subproduto, aumentando assim a sobrevida dos doentes. Para isso, porém, é crucial que o diagnóstico preciso

seja feito em tempo hábil, uma vez que o depósito se dá de maneira crônica e gradual e o tratamento precoce apresenta resultados melhores (TUTTOLOMONDO *et al.*, 2021).

Em 2021, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), do Ministério da Saúde, divulgou a Diretriz Brasileira para Diagnóstico e Tratamento da Doença de Fabry. Esta diretriz faz parte da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, que visa o cuidado integral para estas doenças no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). O parecer da CONITEC concluiu pela não incorporação das terapias atualmente disponíveis para DF ao SUS, embora recomende a identificação precoce para o encaminhamento ágil dos pacientes ao cuidado especializado e manejo sintomático (BRASIL, 2021).

Atualmente, o diagnóstico é feito através da associação de um quadro clínico sugestivo com o teste genético positivo para variantes patogênicas do gene GLA, e a medida da atividade da enzima  $\alpha$ Gal-A. Contudo, o grande número de variantes genéticas de significado incerto (VUS) do gene GLA torna este diagnóstico difícil, especialmente quando associado a testes inconclusivos e quadros clínicos diversos. Além disso, a atividade da enzima pode variar, sendo muito baixa ou ausente em homens e muitas vezes normal em mulheres (BRASIL, 2021; SILVA *et al.*, 2022).

Em um estudo conduzido por Martins *et al.* (2013), foi observado que o diagnóstico para os pacientes brasileiros com Doença de Fabry ocorreu de forma mais tardia que no resto do mundo, com um tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de em média 20.3 anos para os homens e 14.3 anos para as mulheres.

Estes fatos evidenciam a necessidade de desenvolvimento de métodos diagnósticos mais precisos, que permitam um início precoce do tratamento da Doença de Fabry para evitar maiores impactos causados pela patologia na vida dos pacientes. Diante do exposto, o presente estudo visou identificar se surgiram novos métodos diagnósticos para Doença de Fabry com maior sensibilidade e especificidade, buscando uma associação com a evolução tecnológico-científica dos últimos 20 anos para o tratamento dessa enfermidade. A partir destes questionamentos foi formulada a seguinte pergunta de pesquisa, que norteou este estudo: quais foram os métodos diagnósticos patenteados para Doença de Fabry nos últimos 20 anos?

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Este trabalho tem como objetivo geral revisar as informações sobre as patentes registradas para diagnóstico da Doença de Fabry nos últimos 20 anos.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Este trabalho tem como objetivos específicos:

- a) identificar os métodos diagnósticos patenteados para a Doença de Fabry nos últimos 20 anos;
- b) sumarizar as técnicas nas quais se baseiam os métodos diagnósticos patenteados para Doença de Fabry nos últimos 20 anos;
- c) relacionar a distribuição do registro de patentes de métodos diagnósticos para Doença de Fabry com os seus países de origem;

### 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A Doença de Fabry (DF), também conhecida como Doença de Anderson-Fabry ou Doença da Deficiência de Alfa-Galactosidase A, foi inicialmente descrita no ano de 1898 por dois dermatologistas, Johannes Fabry e Willian Anderson, que se depararam com pacientes com lesões dermatológicas distintas, hoje conhecidas como angioqueratomas (KOK *et al.*, 2021; TUTTOLOMONDO *et al.*, 2021).

Atualmente, sabe-se que a DF é uma Doença de Depósito Lisossômico (DDL), um grupo de doenças caracterizado por mutações em genes que codificam enzimas lisossomais, levando a disfunção ou ausência de enzimas com consequente acúmulo de subprodutos específicos (ORTOLANO *et al.*, 2014). Este acúmulo costuma levar a doenças progressivas, com lesão tecidual e orgânica gradual.

No caso da DF, uma variante patogênica no gene GLA, que codifica a enzima  $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ Gal-A), leva ao funcionamento incorreto desta, com consequente acúmulo de globotriaosilceramida (Gb3) em diversos órgãos e tecidos afetados. Trata-se, pois, de um erro inato do metabolismo, mais especificamente uma glicosíngolipidose, com padrão de herança ligado ao cromossomo X, com tendência a quadros clínicos mais graves em homens, e quadros que variam de assintomáticos a graves em mulheres.

Devido ao subdiagnóstico da doença, a prevalência varia entre os autores, sendo encontrados valores que variam de 1:40.000 a 1:117.000 indivíduos do sexo masculino, e não existem dados concretos quanto à prevalência em indivíduos do sexo feminino devido à grande variabilidade clínica (SILVA *et al.*, 2021; TUTTOLOMONDO *et al.*, 2021).

#### 3.1 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE FABRY

A enzima  $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ Gal-A) é uma glicoproteína homodimérica responsável por hidrolisar glicolípídios e glicoproteínas, mais especificamente em suas porções terminais de  $\alpha$ -galactosil. A principal molécula hidrolisada pela  $\alpha$ Gal-A é a ceramida trihexosamida, um glicosíngolípídio presente principalmente nas membranas celulares de células de mamíferos. Outra atuação importante da  $\alpha$ Gal-A

é no catabolismo de glicoesfingolípídios contendo grupos terminais  $\alpha$ -galactosil, como a globotriaosilceramida (Gb3) e moléculas presentes no antígeno sanguíneo do tipo B. Além disso, a enzima age como um catalizador da hidrólise de melibiose em galactose e glucose (KOK *et al.*, 2021; TUTTOLOMONDO *et al.*, 2021).

Localizado no cromossomo X, mais especificamente no *locus* gênico Xq22.1, o gene GLA contém a sequência de nucleotídeos que dará origem à enzima  $\alpha$ Gal-A. Variantes genéticas do GLA podem levar à codificação de uma  $\alpha$ Gal-A defeituosa, com um dobramento incorreto que pode levar a uma redução até a completa ausência de sua atividade enzimática.

Até o momento, foram identificadas cerca de 1000 variantes do gene GLA, maioria das quais são do tipo *missense*, que consistem em uma alteração pontual na sequência de nucleotídeos que leva a uma substituição de um aminoácido por outro, o que por sua vez pode alterar a função da proteína codificada em maior ou menor grau. Foi identificado também um grande número de variantes de significado incerto (*variants of uncertain significance* – VUS), para as quais ainda não foi possível estabelecer a patogenicidade (KOK *et al.*, 2021).

Sem a atividade da  $\alpha$ Gal-A, há um acúmulo do glicoesfingolípídio Gb3, bem como de sua forma deacilada, a molécula globotriaosilceramida (liso-Gb3), dentro dos lisossomos do portador da variante patogênica. Esse acúmulo tende a ser maior em células endoteliais, epiteliais, miocárdicas, ganglionares e nos pericitos e podócitos. A presença anormal de Gb3 e liso-Gb3 acaba levando a uma disfunção celular com ativação de uma cascata patológica complexa, com disfunção lisossomal e mitocondrial e autofagia. O mecanismo exato pelo qual ocorre a disfunção celular ainda não é completamente entendido, embora saiba-se que a resposta inflamatória, o estresse oxidativo e a fibrose desempenham importante papel na fisiopatologia da DF (KOK *et al.*, 2021).

A principal causa de morbidade na Doença de Fabry está na disfunção endotelial causada pelo acúmulo de Gb3. Os canais de potássio ativados por cálcio de condutância intermediária (KCa3.1) presentes no endotélio são responsáveis pela hiperpolarização e relaxamento do músculo liso endotelial, auxiliando na regulação do tônus vascular. Na presença de excesso de Gb3, a expressão e a atividade dos canais

KCa3.1 no endotélio está reduzida, inibindo uma importante atividade de autorregulação vascular. Sendo assim, a liberação de substâncias como óxido nítrico, prostaglandinas e fator de hiperpolarização derivado do endotélio, sem a regulação pelo canal KCa3.1, leva a alteração do controle endotelial da contratilidade vascular (TUTTOLOMONDO *et al.*, 2021).

Adicionalmente, o depósito de liso-Gb3 induz proliferação das células musculares lisas que, no endotélio, contribuem para um aumento da espessura da camada íntima e da rigidez vascular. Essa molécula também inibe a enzima óxido-nítrico sintase endotelial, o que pode agravar a vasculopatia. Somados, esses fatores levam a uma predisposição a hipertensão arterial e aterosclerose, bem como outras doenças vasculares (KOK *et al.*, 2021; TUTTOLOMONDO *et al.*, 2021).

Além disso, a atividade mitocondrial reduzida em células com depósito de Gb3 altera a respiração celular, importante mecanismo para a lesão miocárdica na DF. A área mitocondrial é reduzida conforme aumenta a quantidade de Gb3 na célula, uma vez que o depósito lisossomal acaba induzindo mitofagia. Sendo assim, os cardiomiócitos passam a ter baixos níveis de fosfocreatina, adenosina monofosfato (AMP), adenosina difosfato (ADP) e adenosina trifosfato (ATP). Além disso, essas células passam a apresentar maior excitabilidade e fibrose progressiva (KOK *et al.*, 2021; TUTTOLOMONDO *et al.*, 2021).

A disfunção vascular, a resposta inflamatória crônica, a fibrose e o dano mitocondrial no miocárdio podem levar a hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Somando uma respiração celular insuficiente à maior demanda de oxigênio pelo miocárdio hipertrofiado, pacientes com DF passam a ter uma tolerância a isquemia miocárdica reduzida, o que aumenta substancialmente o risco de morte súbita cardíaca (KOK *et al.*, 2021; TUTTOLOMONDO *et al.*, 2021).

O acúmulo de liso-Gb3, por sua vez, apresenta importante papel na patogênese da lesão renal da DF. Nos podócitos, este excesso leva a ruptura dos lisossomos, processo que por sua vez inicia uma reação inflamatória. Esta, quando associada à elevada expressão de citocinas causada pelo depósito de Gb3, leva os pacientes com DF a uma lesão glomerular progressiva que evolui para fibrose e perda dos podócitos. Esse mecanismo está associado a disfunção renal progressiva (KOK *et al.*, 2021).

O sistema nervoso também é bastante afetado pela DF. As alterações vasculares da doença, no cérebro, podem levar a estenose de microvasos cerebrais, devido ao espessamento endotelial, oclusão do lúmen ou trombose. Isso contribui para uma maior incidência de acidentes vasculares encefálicos (AVEs) entre os portadores da DF, sobretudo em idades mais jovens. A doença também está associada a altos índices de demência (TUTTOLOMONDO *et al.*, 2021). Além disso, alterações do sistema nervoso periférico podem ser encontradas, em especial dor neuropática crônica, desordens sensoriais como hipoacusia, intolerância ao calor e hipoidrose (KOK *et al.*, 2021).

### 3.2 APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA DOENÇA DE FABRY

O acúmulo de Gb3 nos diversos órgãos e tecidos leva a lesões progressivas e, muitas vezes, irreversíveis. Sendo assim, a manifestação clínica da doença de Fabry está diretamente relacionada com a atividade da enzima  $\alpha$ Gal-A remanescente. Esta atividade, conforme já explicado, pode variar com o tipo de mutação sofrida pelo gene GLA e pelo sexo. Para o sexo masculino, a presença de um cromossomo X único implica em um quadro mais típico, porém que pode variar entre indivíduos com a mesma variante patogênica por ser influenciado pelo mosaicismosomático e pela interação com fatores externos (BECK *et al.*, 2022).

Em pessoas do sexo feminino, que costumam ser heterozigotas para variantes patogênicas no gene GLA, a inativação aleatória do cromossomo X pode levar a quadros assintomáticos até quadros clínicos graves. Contudo, a atividade plasmática de  $\alpha$ -Galactosidase A em mulheres costuma ser de cerca de 60% dos valores normais, o que revela uma tendência a manifestações mais brandas ou tardias (SCHIFFMANN *et al.*, 2017).

Na literatura, o quadro clínico da DF costuma ser dividido em dois subtipos que são mais frequentemente encontrados: o fenótipo clássico e o atípico (ou de apresentação tardia).

### 3.2.1 FENÓTIPO CLÁSSICO

A manifestação clássica da Doença de Fabry costuma ocorrer quando a atividade da enzima  $\alpha$ -Galactosidase A é muito baixa (menor que 3% dos valores normais) ou ausente. O quadro costuma se iniciar de forma inespecífica ainda na primeira década de vida, com acroparestesias e crises de dor neuropática, que são precipitados ou exacerbados por mudanças de temperatura, estresse, exercício físico ou febre (SCHIFFMANN *et al.*, 2017).

Nesta faixa etária surgem também os angioqueratomas, pequenas lesões dermatológicas vasculares que surgem na região infraumbilical, dorsal, nos glúteos, na genitália e na face interna das coxas. Pode aparecer também uma opacidade ocular causada pelo depósito de Gb3 conhecida como córnea *verticilata*. Além disso, hipoacusia, hipoidrose e sintomas gastrointestinais inespecíficos são frequentes. Nesta fase, frequentemente o diagnóstico pode ser confundido com o de doenças reumatológicas (SCHIFFMANN *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2021).

Ainda durante a infância, costuma ocorrer lesão renal oculta, com glomeruloesclerose que pode ou não apresentar uma albuminúria detectável (GERMAIN *et al.*, 2019). Na fase adulta, a lesão renal causada pela doença passa a ser mais evidente, com uma microalbuminúria que pode ultrapassar 1g em 24h. Além disso, os angioqueratomas passam a ser mais extensos. Pode aparecer linfedema, febre e linfadenopatia. Em alguns casos, é possível detectar hipertrofia ventricular esquerda (SCHIFFMANN *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2021).

Com a progressão da doença, em especial após os 30 anos de idade, os sintomas de insuficiência cardíaca tornam-se importantes, como arritmia, angina, dispneia, palpitações e síncope, que podem evoluir para a necessidade de transplante cardíaco e, em muitos casos, para morte súbita cardíaca. A insuficiência renal progride, com necessidade de terapia renal substitutiva e, em muitos casos, transplante renal. Acidentes vasculares encefálicos isquêmicos e transitórios também são frequentes. Além disso, a hipoacusia pode evoluir para perda auditiva aguda ou crônica (SCHIFFMANN *et al.*, 2017).

### 3.2.2 FENÓTIPO ATÍPICO OU DE APRESENTAÇÃO TARDIA

A presença de mutações do tipo *missense* no gene GLA, com alguma atividade enzimática da  $\alpha$ Gal-A residual, pode levar a quadros mais brandos que costumam se manifestar principalmente com sintomas cardíacos por volta da quinta ou sexta décadas de vida. Esses pacientes não costumam manifestar os sinais iniciais da doença, como angioqueratomas, acroparestesias, opacidades na córnea e hipo/anidrose (SCHIFFMANN *et al.*, 2017). Sendo assim, os principais diagnósticos diferenciais consistem em cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica e cardiomegalia idiopática (SILVA *et al.*, 2021).

Outra manifestação atípica é a variante renal, com declínio progressivo da taxa de filtração glomerular que se torna evidente na quinta década de vida, e pode evoluir para doença renal de estágio final com necessidade de terapia renal substitutiva e transplante (SILVA *et al.*, 2021).

### 3.3 DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE FABRY

Para diagnosticar a doença de Fabry, é necessário lançar mão de uma combinação de estratégias. Frequentemente este processo costuma ser demorado, uma vez que os sintomas iniciais costumam ser inespecíficos e, somados ao pouco conhecimento dos profissionais a respeito da doença, podem levar a um atraso de até 20 anos entre as primeiras manifestações e a data do diagnóstico (MARTINS *et al.*, 2013). Além disso, cerca de 5% dos casos não possuem história familiar positiva, o que diminui a suspeita de DF durante a investigação clínica (SCHIFFMANN *et al.*, 2017).

Usualmente, combina-se dados clínicos e laboratoriais que levam a suspeição e testes genéticos para confirmar o diagnóstico de Doença de Fabry.

#### 3.3.1 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O principal teste diagnóstico para DF é a medida da atividade enzimática de  $\alpha$ Gal-A, no plasma, em leucócitos de sangue periférico, em amostras de sangue em papel filtro ou em cultura de fibroblastos. Normalmente, homens com o fenótipo clássico têm uma atividade enzimática ausente, ou muito baixa (menor que 3% dos

valores normais) (BRASIL, 2021). Contudo, em mulheres, este teste muitas vezes é inconclusivo, pois a atividade enzimática tende a ser pouco alterada (NEUMANN *et al.*, 2013).

A dosagem de Gb3 também pode ser bastante útil quando se há dúvida diagnóstica, a exemplo de pessoas com atividade enzimática mais elevada, como as mulheres ou homens com fenótipo atípico. Normalmente, os níveis da molécula se encontram elevados no plasma e em amostras de urina de 24 horas (BRASIL, 2021; SCHIFFMANN *et al.*, 2017). Mais recentemente, a dosagem de liso-Gb3 seguindo o mesmo método também passou a ser utilizada, e possui grande associação com o fenótipo, facilitando o diagnóstico da DF em pessoas do sexo feminino, já que costuma estar elevada em pacientes sintomáticos mesmo com atividade enzimática normal. Propõe-se, também, o uso dos níveis destes metabólitos para avaliar a resposta ao tratamento da DF (SILVA *et al.*, 2022).

Em alguns casos, exames histopatológicos de tecidos específicos são necessários, e podem apresentar achados bastante específicos, como por exemplo os corpos de inclusão zebra-simil, inclusões lisossômias com configuração lamelar concêntrica visualizadas na microscopia eletrônica de biópsias do rim (BRASIL, 2021). Ensaio imunohistoquímico também permitem a identificação dos depósitos de Gb3 em amostras de tecido conjuntivo, epitélio e rim (NEUMANN *et al.*, 2013).

### 3.3.2 DIAGNÓSTICO GENÉTICO

O diagnóstico genético consiste no sequenciamento do gene GLA. Este teste tem grande valia, uma vez que se for detectada uma variante patogênica ou possivelmente patogênica para a DF, o diagnóstico é confirmado. Já variantes benignas ou possivelmente benignas excluem a DF (SILVA *et al.*, 2022).

Contudo, a detecção de novas variantes e VUS é frequente, o que faz esse estudo ser muitas vezes inconclusivo. Sendo assim, passa a ser um método diagnóstico complementar, e é especialmente útil quando a atividade enzimática está próxima dos valores normais (BRASIL, 2021; NEUMANN *et al.*, 2013). Alguns autores consideram que o teste genético é a única forma de se ter um diagnóstico definitivo em mulheres (SILVA *et al.*, 2022).

### 3.3.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O principal diagnóstico diferencial da DF consiste em doenças reumáticas, como febre reumática, artrite, fibromialgia e dermatomiosite. Além disso, é importante investigar neuropatias causadas por outras doenças como amiloidose, diabetes melito, esclerose múltipla, bem como outras causas de insuficiência renal e de HVE. A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) idiopática também faz um importante diagnóstico diferencial, uma vez que a doença de Fabry pode ser considerada uma fenocópia rara da CMH. Além disso, outras DDL podem causar angioqueratomas, a exemplo da manosidose e da deficiência de  $\beta$ -galactosidase (BRASIL, 2021; GERMAIN *et al.*, 2019).

O uso de medicações pode simular alguns sinais de DF: cloroquina, hidroxicloroquina e amiodarona podem levar a alterações corneanas facilmente confundidas com córnea *verticilata* (BRASIL, 2021).

### 3.4 TRATAMENTO DA DOENÇA DE FABRY

Antes do desenvolvimento de terapias específicas, o tratamento da DF se baseava no controle sintomático, com medicamentos para as dores neuropáticas e hipertensão, além de terapia renal substitutiva, transplante renal e cardíaco e uso de marcapassos e cardiodesfibriladores implantados (BRASIL, 2021). Nos últimos 25 anos, diversos tratamentos foram desenvolvidos para a doença de Fabry, sendo o mais antigo e mais utilizado a Terapia de Reposição Enzimática (TRE), que consiste na administração de uma enzima recombinante biodisponível que possa atuar como a  $\alpha$ Gal-A no metabolismo do indivíduo. Esta enzima seria capaz de evitar o acúmulo de Gb3 e seus metabólitos nos tecidos-alvo, assim evitando as consequências trazidas pelo depósito.

Dois tipos de TRE estão disponíveis atualmente:  $\alpha$ -galactosidase, vendida sob o nome comercial Replagal®, e  $\beta$ -galactosidase, conhecida por Fabrazyme®. Ambas as medicações se apresentam de forma injetável, com uso bissemanal. O uso da TRE mostrou uma redução do acúmulo hepático e renal de Gb3, além da redução dos corpos de inclusão zebra-símil em biópsias renais, com uma tendência a melhor resposta terapêutica ao Fabrazyme® (VAN DER VEEN *et al.*, 2020). Esta modalidade

terapêutica também demonstrou uma redução da HVE, uma estabilização da fibrose miocárdica e uma desaceleração da progressão da DRC (SCHIFFMANN *et al.*, 2017).

Para melhores resultados, o ideal é o início da TRE antes do acúmulo significativo de Gb3 nos tecidos. Embora não haja um consenso quanto à idade ideal para começar o tratamento, Germain *et al.* (2019) recomendam a instituição de TRE para crianças assintomáticas do sexo masculino, se apresentarem: uma variante patogênica para o gene GLA associada ao fenótipo clássico, uma história familiar de doença grave, atividade enzimática de  $\alpha$ Gal-A indetectável em leucócitos de sangue periférico e dosagem de liso-Gb3 no plasma maior que 20nmol/L. Schiffmann *et al.* (2017) consideram que deve-se avaliar o benefício de um início precoce comparado aos possíveis danos de infusões bissemanais em indivíduos muito jovens.

Contudo, a resposta à TRE pode ser variável. Maior parte da enzima recombinante administrada age no fígado, embora os tecidos mais afetados pela DF sejam o cardíaco e o renal. Além disso, a TRE não é capaz de penetrar a barreira hematoencefálica, não sendo sendo possível a sua ação no sistema nervoso uma vez acometido. Assim, reforça-se a necessidade de um início precoce do tratamento para evitar a progressão dos depósitos de Gb3 nesses tecidos. Além disso, o desenvolvimento de anticorpos antidroga que levam à degradação da enzima recombinante acaba prejudicando o tratamento, e os pacientes voltam a ter uma progressão da lesão orgânica. Nestes casos, sugere-se que aumentar a dose da TRE poderia levar a uma melhor resposta terapêutica (VAN DER VEEN *et al.*, 2020).

Mais recentemente, outro tratamento instituído para a DF é o uso de um análogo da galactose, 1-deoxigalactonojirimicina (Migalastat®), como uma chaperona farmacológica. Nos casos de variantes do tipo *missense*, que levam ao dobramento proteico incorreto da  $\alpha$ Gal-A, a pessoa afetada pode ter uma atividade enzimática residual, porém a enzima mutante passa a ter uma menor estabilidade e, conseqüentemente, é degradada mais rapidamente. O Migalastat® é um potente inibidor da  $\alpha$ Gal-A, porém, em baixas doses, demonstrou ser capaz de estabilizar a enzima, aumentando a atividade enzimática em pacientes com variantes genéticas susceptíveis ao tratamento (VAN DER VEEN *et al.*, 2020).

Outras opções terapêuticas para doença de Fabry estão atualmente em estudo, incluindo uma nova geração de enzimas recombinantes para TRE, novas opções de chaperonas farmacológicas e a terapia gênica, que promete induzir a síntese proteica de  $\alpha$ Gal-A nos indivíduos acometidos (VAN DER VEEN *et al.*, 2020)

### 3.5 PROGNÓSTICO

Com o aumento progressivo dos depósitos de Gb3 nos órgãos-alvo, os pacientes portadores de Doença de Fabry costumam apresentar, por volta da quarta década de vida, anemia, insuficiência cardíaca e doença renal crônica, além de infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidentes vasculares encefálicos (AVEs). Alguns pacientes também evoluem com demência. Estes fatores podem implicar em uma redução da expectativa de vida em 20 anos para os homens e 15 anos para as mulheres (SILVA *et al.*, 2022; TUTTOLOMONDO *et al.*, 2021). Atualmente, considera-se que a doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade entre os portadores da DF, o que demonstra uma mudança do padrão de morbimortalidade: antes, a maior parte dos óbitos era atribuído à DRC de estágio final (BECK *et al.*, 2022).

O estudo realizado por Arends *et al.* (2017) utilizando dados de coorte multicêntrica fornecidos pelo governo da Alemanha demonstrou que homens com a manifestação clássica da DF apresentam um risco cinco vezes maior de eventos clinicamente relevantes como os acima descritos quando comparados com mulheres com manifestações atípicas da enfermidade. Este estudo demonstrou também que, a cada década de vida, esse risco é dobrado.

Contudo, de acordo com Beck *et al.* (2022), a TRE utilizando  $\alpha$ -galactosidase apresentou potencial renoprotetor, com estabilização da função renal após o tratamento, sugerindo que o início precoce da TRE poderia reduzir a progressão da DF e proteger os pacientes da lesão orgânica. Os autores indicam que a instituição da TRE para os portadores da DF pode ter diminuído a mortalidade por DRC. Além disso, o uso da TRE também foi associado a um aumento da expectativa de vida dos doentes quando comparados a pacientes não tratados.

Além disso, alguns autores sugerem que o uso da TRE é capaz de reduzir a massa cardíaca durante o primeiro ano de tratamento, e pode seguir estável nos anos

seguintes. Porém, a fibrose cardíaca, quando presente, mostra-se irreversível e reduz a resposta terapêutica. Como a fibrose raramente é encontrada em pacientes com menos de 35 anos de idade, sugere-se que o início da TRE antes dessa faixa etária poderia reduzir o risco de arritmias malignas e MSC. Todavia, o estudo de Arends *et al.* (2017) demonstrou que cerca de metade dos pacientes que não possuíam fibrose no começo do tratamento a desenvolveram independentemente da TRE.

Com o tempo, a resposta terapêutica à TRE pode se tornar inadequada ou insuficiente, devido ao desenvolvimento de anticorpos antiangiotensina. Estes pacientes podem apresentar sinais de progressão da DF apesar da terapêutica instituída (SILVA *et al.*, 2021).

### 3.6 ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Uma vez identificado um caso de doença de Fabry, o aconselhamento genético está indicado para o paciente e sua família. A herança ligada ao X costuma apresentar um padrão característico de distribuição numa mesma família: homens com DF usualmente terão suas mães e filhas heterozigotas para a mesma variante patogênica do gene GLA, salvo em casos de mutações novas. Já as mulheres, normalmente heterozigotas, têm 50% de chance de seus filhos herdarem a mutação, independentemente do sexo da prole. Por isso, é indicado o estudo dos parentes de primeiro grau do paciente índice (pais, irmãos e filhos) (SCHIFFMANN *et al.*, 2017).

Evidentemente, a privacidade do paciente deve ser respeitada, e é importante considerar os danos ocasionados pelo atraso do diagnóstico de familiares possivelmente afetados (SCHIFFMANN *et al.*, 2017). O aconselhamento pré-natal sempre deve ser oferecido aos pacientes que desejarem, com enfoque principalmente no padrão de herança familiar, bem como no risco de teratogenia implicado por alguns tratamentos da doença (SILVA *et al.*, 2021).

## 4 METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma Revisão Sistemática (RS) das patentes disponíveis para tratamento da Doença de Fabry. A RS utilizou a metodologia adotada pelo *checklist* PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (PAGE *et al.*, 2020).

### 4.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram selecionadas patentes para diagnóstico da Doença de Fabry (DF) publicadas nos últimos 20 anos, independentemente do mecanismo de ação e da língua de registro da patente. Patentes que se referem a tratamento e/ou de seguimento clínico para DF foram excluídas, bem como as patentes de diagnóstico para doenças que não sejam DF. Patentes cujos textos não estejam disponíveis na íntegra também foram excluídas.

### 4.2 BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA

A pesquisa foi conduzida através do sistema *Espacenet*<sup>®</sup>, da base de dados do *European Patent Office* (EPO), utilizando os termos MeSH (*Medical Subject Headings*) “*Fabry Disease*”, “*Anderson-Fabry Disease*”, “*Alpha-Galactosidase A Deficiency Disease*”, “*Diagnosis*”, “*Diagnostic*”, “*Diagnose*”, e “*Biomarker*”. Os termos foram combinados através dos operadores booleanos AND e OR.

Dessa forma, a estratégia de busca determinada foi: (“*Fabry Disease*” OR “*Anderson Fabry Disease*” OR “*alpha Galactosidase A Deficiency Disease*”) AND (“*diagnosis*” OR “*diagnose*” OR “*diagnostic*” OR “*biomarker*”). Além disso, as patentes foram filtradas pela própria base de dados pelo ano de publicação, sendo aceitas as patentes registradas entre 01/01/2004 e 31/12/2023.

A pesquisa pelas patentes se deu durante o mês de janeiro de 2024.

### 4.3 PROCESSO DE SELEÇÃO DAS PATENTES

A seleção das patentes para a revisão ocorreu em três etapas. A primeira etapa consistiu na leitura dos títulos, sendo selecionadas aquelas patentes que

continham os termos MeSH “*Fabry Disease*”, “*Anderson-Fabry Disease*” ou “*Alpha-Galactosidase A Deficiency Disease*”, acrescidos de um ou mais dos seguintes termos: “*Diagnosis*”, “*Diagnostic*”, “*Diagnose*”, “*Detection*” ou “*Biomarker*”. Em seguida, as patentes foram filtradas pela leitura dos resumos, sendo selecionados apenas os resumos que preencherem os critérios de elegibilidade. Por fim, a terceira e última etapa consistiu na leitura na íntegra das patentes selecionadas, sendo excluídas aquelas que não preencheram os critérios de elegibilidade.

Todas as etapas foram realizadas por dois pesquisadores de forma independente e, após a comparação dos resultados encontrados, as divergências foram resolvidas por um terceiro pesquisador.

#### 4.4 EXTRAÇÃO DE DADOS

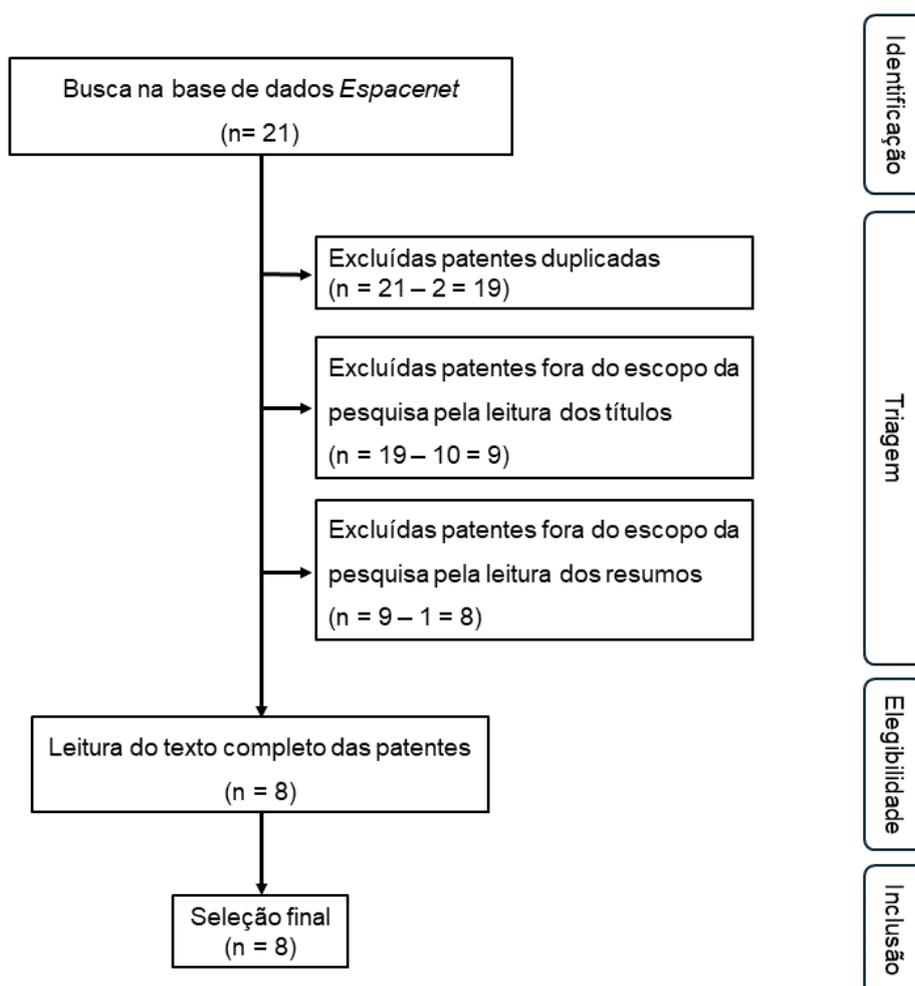
O processo de extração de dados foi realizado através do preenchimento de uma ficha de informações desenvolvida pelos pesquisadores, que conta com os seguintes tópicos: (1) Número Internacional da Patente; (2) Solicitante; (3) Ano de Publicação; (4) País de Origem; (5) Agência Responsável; (6) Classificação Internacional da Patente (*International Patent Classification* - IPC); (7) Tipo de Teste Diagnóstico Proposto; e (8) Tipo de Amostra Biológica Necessária.

## 5 RESULTADOS

Utilizando os critérios de busca estabelecidos, ao todo foram encontradas 21 patentes na base de dados *Espacenet*® no período de 01/01/2004 a 31/12/2023. Destas, duas patentes foram excluídas por serem duplicatas, restando 19 patentes para serem avaliadas quanto aos critérios de inclusão e exclusão.

Após a leitura criteriosa dos títulos das patentes, dez foram excluídas por não estarem no escopo da pesquisa. Das nove restantes, uma foi excluída após a análise dos resumos por não preencher os critérios de inclusão. Após a leitura do texto completo das oito patentes que restaram, observou-se que todas preenchiam os critérios estabelecidos e, uma vez resolvidas as divergências pelo terceiro pesquisador, foram selecionadas para este estudo oito patentes, conforme ilustrado na figura 1.

**Figura 1 – Fluxograma da seleção e triagem de patentes**



Fonte: Elaboração própria (2024).

As patentes selecionadas para a pesquisa foram analisadas utilizando uma ficha catalográfica desenvolvida pelos autores, contendo as seguintes informações: (1) Número Internacional da Patente; (2) Solicitante; (3) Ano de Publicação; (4) País de Origem; (5) Agência Responsável; (6) Classificação Internacional da Patente (*International Patent Classification* - IPC); (7) Tipo de Teste Diagnóstico Proposto; e (8) Tipo de Amostra Biológica Necessária. Os dados encontrados foram resumidos no Quadro 1.

**QUADRO 1 – Análise das patentes para Diagnóstico da Doença de Fabry publicadas nos últimos 20 anos.**

Número Internacional da Patente	Solicitante	Ano de publicação	País de origem	Agência Responsável	IPC	Método diagnóstico proposto	Tipo de Amostra Biológica Necessária
WO2016012864A2	University of British Columbia; University of Alberta; West Michael, L.	2016	Canadá	WIPO*	G01N33/48 G16B20/00 G16B25/10 G01N33/50 G01N33/53	Algoritmo que varia segundo o sexo do paciente, baseado em uma combinação de 8 biomarcadores para diagnóstico da Doença de Fabry.	Sangue de veias periféricas, coletado em frascos com inibidor de proteases.
WO2008075959A1	Academisch Ziekenhuis Bij De Universiteit Van Amsterdam; Aerts Johannes Maria Franciscu.	2008	Holanda	WIPO	C07H15/10 G01N33/58 G01N33/92	Concentração de Liso-Gb3 para diagnóstico da doença de Fabry.	Plasma, método de coleta não especificado.
KR20170109214A	University Of Ulsan Foundation for Industry Cooperation; The ASAN Foundation.	2017	Coreia do Sul	KIPO**	G01N33/50 G01N33/68	Dosagem do fator de complemento C3b inativo (iC3) no plasma como biomarcador para diagnóstico da doença de Fabry e acompanhamento da resposta terapêutica.	Sangue, método de coleta não especificado.
KR102314642B1	The ASAN Foundation; University of Ulsan Foundation For Industry Cooperation.	2021	Coreia do Sul	KIPO	G01N33/68	Dosagem do fator de complemento C3a no plasma como biomarcador para diagnóstico da doença de Fabry e acompanhamento da resposta terapêutica.	Sangue, coletado em frascos contendo ácido etilendiamino tetra-acético (EDTA)

Continua

## Conclusão

Número Internacional da Patente	Solicitante	Ano de publicação	País de origem	Agência Responsável	IPC	Método diagnóstico proposto	Tipo de Amostra Biológica Necessária
WO2010118330A2	Baylor Research Institute; Schiffmann, Raphael; Bottiglieri, Teodoro, G.; Arning, Erland; Moore, David, F.	2010	EUA	WIPO	A61K31/195 A61K31/4985 A61K31/50 A61P3/00 A61P43/00 A61P9/00	Dosagem dos níveis de BH4 em amostras para diagnóstico de Doença de Fabry e acompanhamento da resposta terapêutica.	Não especificado.
KR101247159B1	Duksung Women's University Industry-Academic Cooperation Foundation	2013	Coreia do Sul	KIPO	G01N30/02 G01N30/72 G01N33/92	Dosagem sérica de Liso-Gb3 para diagnóstico da doença de Fabry.	Plasma, método de coleta não especificado.
WO2019162494A1	Julius-Maximilians-Universität Würzburg	2019	Alemanha	WIPO	G01N33/68	Detecção de depósitos de Gb3 no sangue - visualizados em esfregaços sanguíneos e em células sanguíneas mononucleares periféricas (PBMC – do inglês <i>peripheral blood mononuclear cells</i> ); e em células epiteliais. Serve para diagnóstico da doença de Fabry e para monitorar resposta terapêutica.	Sangue, proveniente de veias periféricas ou capilares; células epiteliais da bexiga coletadas na urina, método de coleta não especificado.
KR101256037B1	Duksung Women's University Industry-Academic Cooperation Foundation	2013	Coreia do Sul	KIPO	G01N30/72 G01N33/493 G01N33/92	Análise dos níveis de liso-gb3 na urina utilizando cromatografia líquida, para diagnóstico da doença de Fabry.	Urina, método de coleta não especificado.

Fonte: *European Patent Office* (2024).

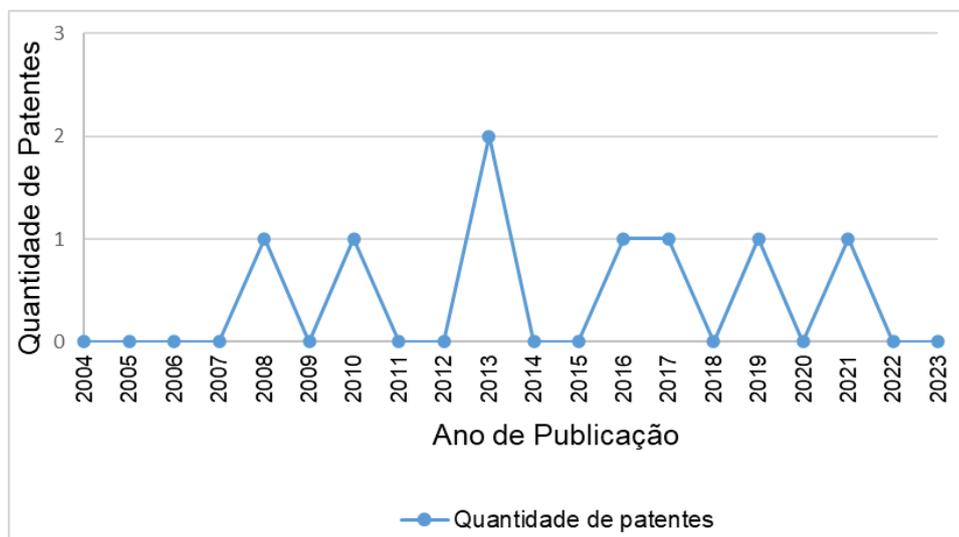
\* WIPO – *World Intellectual Property Organization*.

\*\*KIPO – *Korean Intellectual Property Office*.

A partir das patentes analisadas, foi possível obter diversos dados que fornecem informações sobre as tendências dos estudos científicos voltados para o diagnóstico da Doença de Fabry. Embora o filtro utilizado para esta pesquisa restringisse a data das publicações para o período de 01/01/2004 a 31/12/2023, para este estudo foram encontradas oito patentes publicadas entre os anos de 2008 e 2021,

com o ano de 2013 apresentando o maior número de publicações ( $n = 2$ ). A distribuição cronológica dessas publicações pode ser encontrada na Figura 2.

**FIGURA 2 – Distribuição das Patentes para Diagnóstico da Doença de Fabry por ano de publicação, de 2004 a 2023.**

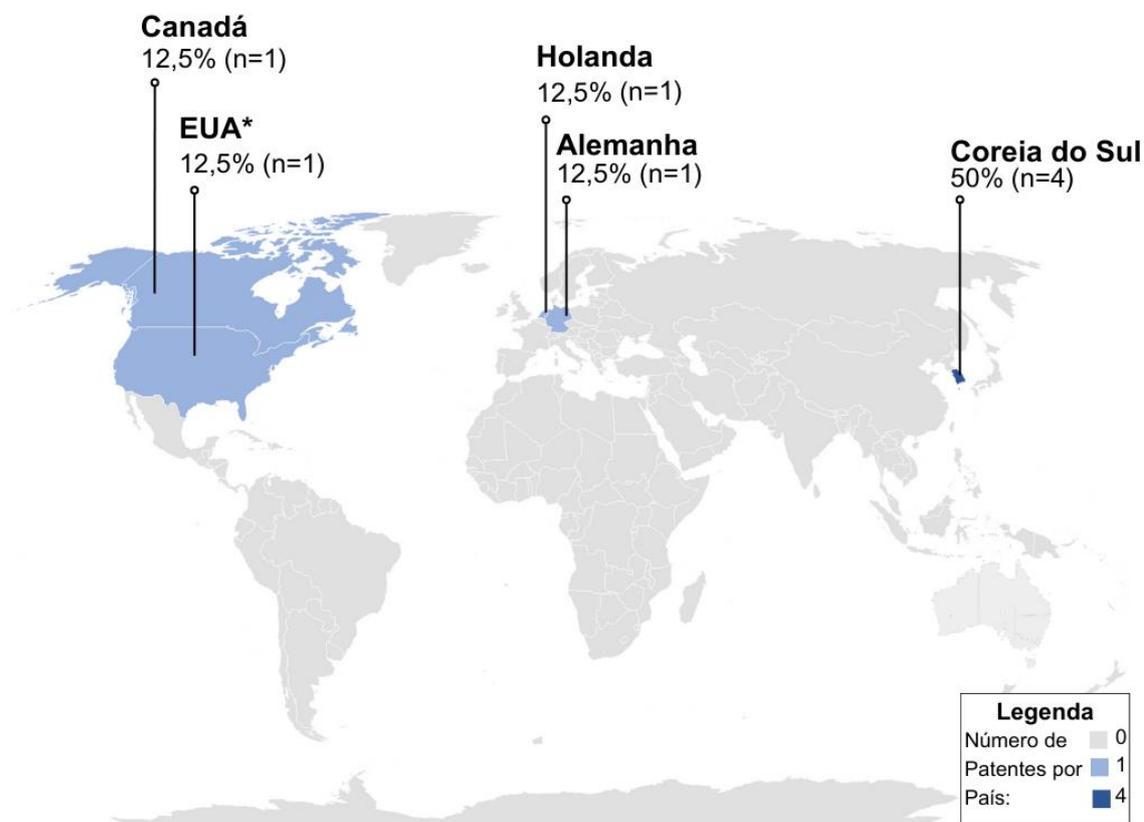


Fonte: Elaboração própria (2024).

Ao analisar o país de registro destas patentes, é possível observar que, nos últimos 20 anos, houve uma maior quantidade de estudos direcionados ao diagnóstico da DF na Coreia do Sul (KOR), país no qual foram publicadas 50% das patentes analisadas ( $n = 4$ ). As demais patentes distribuíram-se entre Canadá (CA), Estados Unidos da América (EUA), Alemanha (DE) e Holanda (NL). Evidenciou-se que nenhuma patente foi publicada no hemisfério sul neste período. A distribuição geográfica das patentes publicadas pode ser mais bem visualizada na Figura 3.

Esta distribuição pode ser correlacionada com a agência da publicação. Observou-se que todas as patentes oriundas da Coreia do Sul foram publicadas pela *Korean Intellectual Property Office* (KIPO), a agência nacional sul-coreana, que é, portanto, detentora de 50% das patentes estudadas, uma vez que o país publicou 4 patentes para diagnóstico da DF nos últimos 20 anos. As demais patentes ( $n = 4$ ) estão vinculadas à *World Intellectual Property Organization* (WIPO), que representa a Organização das Nações Unidas (ONU), e 193 países, no que tange a propriedade intelectual.

**FIGURA 3 – Distribuição Geográfica das Patentes para Diagnóstico da Doença de Fabry nos últimos 20 anos.**



Fonte: Elaboração própria (2024).

\* EUA: Estados Unidos da América

Outra análise que pode ser feita com estes dados é com relação ao solicitante da publicação, que se refere à pessoa ou entidade detentora da propriedade intelectual em questão. Normalmente, o(s) solicitante(s) de uma patente pode se tratar de pesquisadores independentes, universidades, instituições de pesquisa ou empresas. Para as patentes encontradas para diagnóstico da Doença de Fabry nos últimos 20 anos, foram encontrados 3 tipos de solicitantes: pesquisadores, universidades e instituições de pesquisa.

Neste estudo, não foram encontradas propriedades intelectuais patenteadas por pesquisadores independentes, apenas pesquisadores associados a universidades ou entidades de pesquisa. Contudo, foram identificadas 2 entidades de pesquisa, responsáveis por 3 das 8 patentes estudadas (37,5%): a *ASAN Foundation*, em Seoul (KOR), e o *Baylor Scott & White Research Institute*, em Dallas (EUA). Ambas se tratam

de instituições sem fins lucrativos visando o desenvolvimento de estudos em saúde (BAYLOR SCOTT & WHITE HEALTH, 2024; ASAN FOUNDATION, 2024).

Além disso, foram encontradas 6 universidades diferentes vinculadas às patentes: *University of British Columbia* (CA), *University of Alberta* (CA), *Universiteit van Amsterdam* (NL), *Julius-Maximilians-Universität Würzburg* (DE), *University of Ulsan* (KOR) e *Duksung Women's University* (KOR). Ao todo, as universidades estão vinculadas a 7 das 8 patentes estudadas (87,5%), das quais 3 têm vínculo apenas com universidades, 2 se tratam de associação entre pesquisadores e centros universitários e 2 se referem a cooperações entre universidades e entidades de pesquisa.

Por fim, 6 pesquisadores foram cadastrados junto a 3 propriedades intelectuais estudadas, associados a instituições de pesquisa ou a centros universitários. O resumo das informações obtidas sobre os solicitantes das patentes pode ser visualizado no diagrama abaixo (figura 4).

**FIGURA 4 – Quantidade de patentes para diagnóstico da Doença de Fabry nos últimos 20 anos associadas ao tipo de solicitante.**

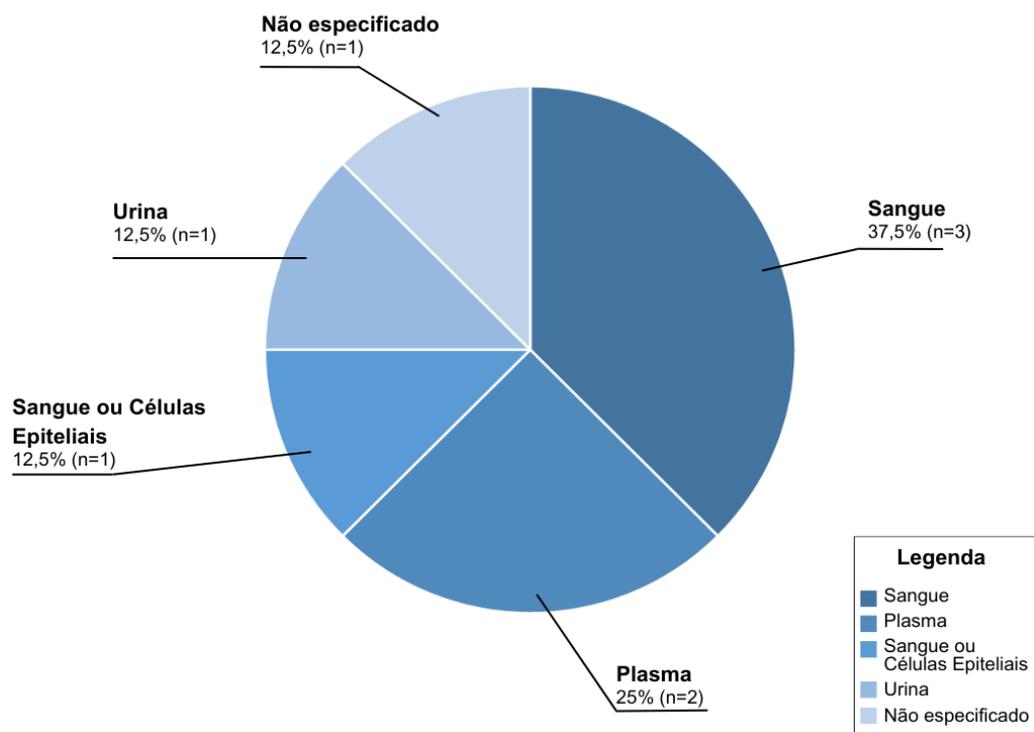


Fonte: Elaboração própria (2024).

Por se tratar de patentes relacionadas à métodos diagnósticos, é importante reconhecer qual amostra biológica do paciente deve ser obtida para que a detecção da Doença de Fabry seja feita. O tipo da amostra interfere diretamente na aplicabilidade do método para a prática clínica, uma vez que coleta, armazenamento e tipo de análise irão determinar custo, tempo e riscos para o indivíduo durante o procedimento para que esse diagnóstico seja feito. Nas 8 patentes incluídas neste estudo, foram identificados 4 tipos principais de amostras biológicas: plasma, sangue, urina e células epiteliais. Além disso, 12,5% das patentes (n = 1) não especificam qual tipo de amostra seria necessária para sua aplicação.

Foi encontrado neste estudo que 37,5% das patentes (n = 3) se referem a métodos que necessitam de amostras de sangue para sua execução, enquanto 25% (n = 2) exigem amostras de plasma, 12,5% (n = 1) precisam de amostras de urina e 12,5% (n = 1) dos métodos podem ser realizados utilizando amostras de sangue ou de células epiteliais. Estes valores foram ilustrados pela Figura 5.

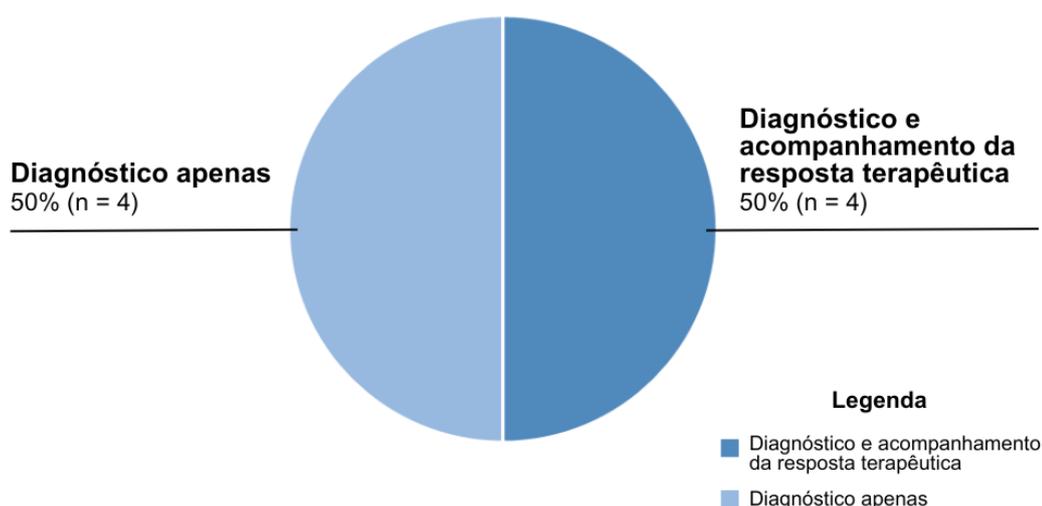
**FIGURA 5 – Distribuição dos tipos de Amostra Biológica necessárias entre as patentes para o diagnóstico da Doença de Fabry dos últimos 20 anos.**



Fonte: Elaboração própria (2024).

Durante o estudo, observou-se que alguns dos métodos diagnósticos patenteados nos últimos 20 anos para Doença de Fabry incluíam, em seu escopo, métodos para seguimento clínico da patologia, com foco em avaliar resposta ao seu tratamento. 50% dos exames diagnósticos propostos ( $n = 4$ ) podem ser utilizados também com esse fim, o que pode representar uma tendência do meio científico em buscar biomarcadores que permitam o ajuste terapêutico adequado da DF. Estes achados estão demonstrados na Figura 6.

**FIGURA 6 – Uso clínico dos métodos diagnósticos propostos pelas patentes estudadas.**



Fonte: Elaboração própria (2024).

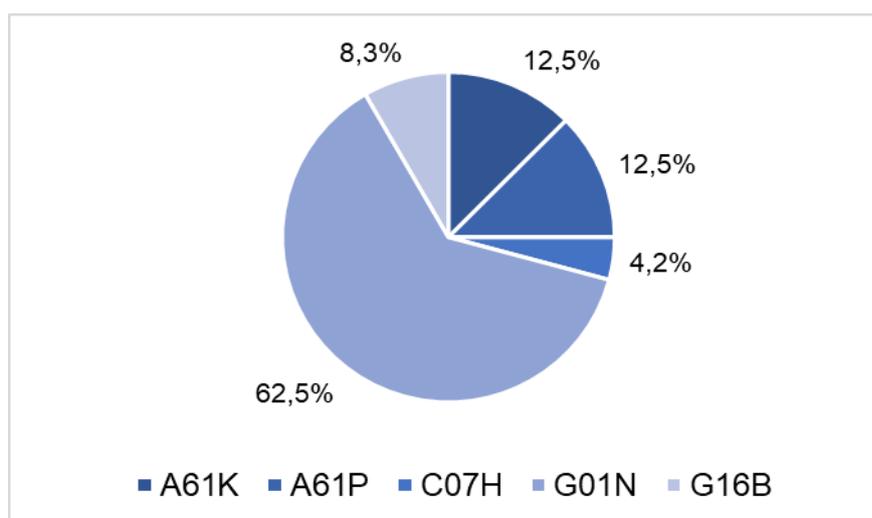
Por fim, é possível interpretar as propriedades intelectuais com base na Classificação Internacional da Patente (*International Patent Classification – IPC*), que se refere a uma padronização universal, estabelecida pelo Acordo de Estrasburgo em 1979, que utiliza códigos para melhor identificação da tecnologia patentada. Reconhece-se que uma mesma patente pode ser classificada sob mais de um código IPC diferente, situação que ocorreu com 75% ( $n = 6$ ) das patentes deste estudo. Ao todo, 24 IPCs foram encontrados entre as 8 patentes estudadas e, destes, 18 eram códigos diferentes.

Os códigos IPC vinculados às patentes do estudo faziam parte de 5 grandes famílias: A61K, que diz respeito a “preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas”; A61P, que se refere a “atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais”; C07H, que classifica “açúcares; seus derivados; nucleosídeos; nucleotídeos; ácidos nucleicos”; G01N que codifica

patentes de “investigação ou análise dos materiais pela determinação de suas propriedades químicas ou físicas”; e G16B, que está associada a “bioinformáticas, como por exemplo tecnologia de informação e comunicação (ICT) especialmente adaptada para processamento de dados genéticos ou proteínas em biologia molecular computacional” (WIPO, 2023).

A família de IPC que mais se repetiu foi a de código G01N, para a qual foram encontrados 15 códigos distribuídos entre 7 patentes diferentes, o que equivale a 62,5% do total de classificações encontradas. Uma representação gráfica da distribuição dos códigos IPC entre as 5 famílias descritas anteriormente pode ser visualizada na Figura 7, na qual o percentual refere-se à quantidade de códigos de uma determinada família pelo total de IPCs encontrado (n = 24).

**FIGURA 7 – Distribuição das Classificações Internacionais de Patente (IPC) encontradas.**

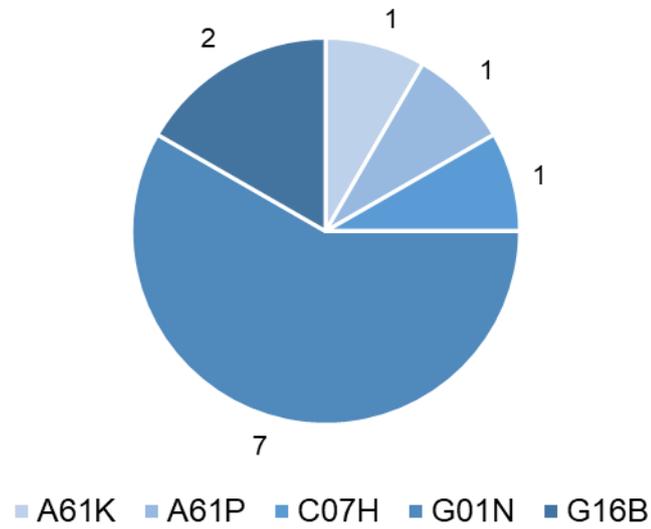


Fonte: Elaboração própria (2024).

No gráfico a seguir (Figura 8), é possível visualizar também a quantidade de patentes que cada IPC encontrado neste estudo apresentou. O código mais prevalente entre as patentes, G01N, repetiu-se em 7 das 8 patentes estudadas (87,5%), enquanto os códigos A61K e A61P apareceram juntos em apenas 1 patente. O IPC C07H aparece em 1 patente, em associação com o código G01N, e o IPC G16B aparece em 1 patente, também associado ao G01N. É importante frisar que a maior parte das propriedades intelectuais estudadas (75%) estiveram vinculadas a pelo menos dois IPCs, o que permitiu uma combinação variada dos códigos em questão.

O maior número de IPCs encontrado numa mesma patente foi 6, na propriedade intelectual identificada como WO2010118330A2.

**FIGURA 8 – Quantidade de Patentes por Classificação Internacional de Patente (IPC).**



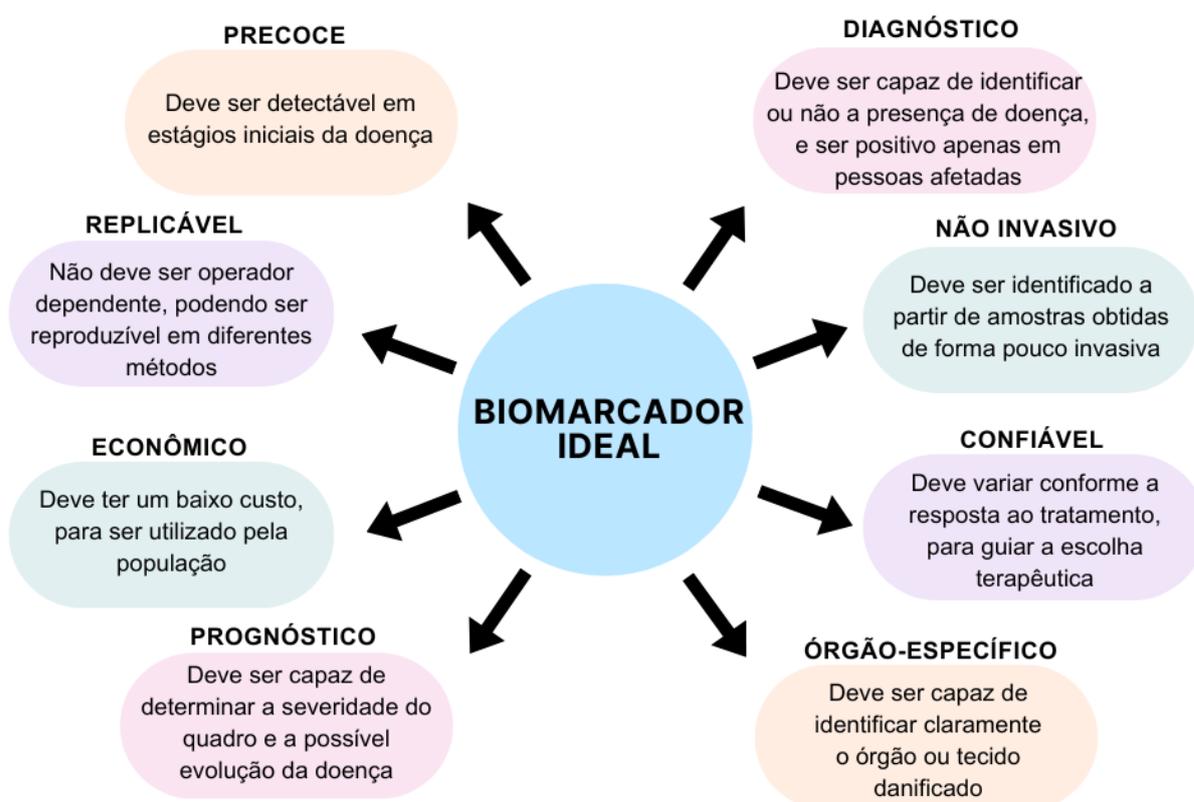
Fonte: Elaboração própria (2024).

## 6 DISCUSSÃO

O diagnóstico da Doença de Fabry segue sendo um desafio para o meio médico e acadêmico. Não existe consenso na literatura quanto ao melhor e mais confiável método de detecção da doença, sobretudo em pacientes do sexo feminino. Com a emergência de novas drogas específicas para o tratamento da DF, como o Replagal®, o Fabrazyme® instituídos no começo dos anos 2000, e o Migalastat®, mais recentemente, surgiu a necessidade de um meio para diagnosticar a doença que fosse mais confiável e precoce possível, de forma a otimizar a resposta terapêutica.

Segundo Simonetta *et al.* (2020), os biomarcadores são uma excelente alternativa para diagnosticar doenças, acompanhar a resposta ao tratamento, guiar a escolha terapêutica e monitorar a evolução da doença. Os autores listaram as características de um biomarcador ideal para a Doença de Fabry que podem ser visualizadas na figura 9.

**FIGURA 9 – Qualidades do biomarcador ideal.**



Fonte: Adaptado de Simonetta *et al.* (2020).

Pensando nestas características, é possível analisar os biomarcadores encontrados nas patentes de diagnóstico estudadas.

O biomarcador mais frequentemente encontrado foi a globotriaosilesfingosina (liso-Gb3), com 3 diferentes métodos patenteados para o seu uso no diagnóstico da Doença de Fabry neste estudo. Trata-se de um metabólito que resulta da ação de proteases e ceramidases sobre o Gb3 acumulado pela DF. Este biomarcador demonstrou uma boa sensibilidade com relação ao prognóstico da doença, com uma relação diretamente proporcional entre a sua concentração em amostras biológicas e a gravidade do quadro, sendo sua dosagem mais fidedigna do que a de Gb3 (SIMONETTA *et al.*, 2020). Atualmente, seu uso é recomendado pelas diretrizes sobre DF mais recentes, em especial para auxiliar no diagnóstico de mulheres cuja dosagem da atividade enzimática esteve próxima dos valores normais (BRASIL, 2021; GERMAIN *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2022).

Além disso, o liso-Gb3 também demonstrou bastante utilidade no monitoramento da resposta terapêutica, com uma boa sensibilidade à TRE (SIMONETTA *et al.*, 2020). Este biomarcador pode ser detectado através do plasma e da urina, e altas concentrações do metabólito apresentam um bom valor preditivo para DF, em especial se associado a uma baixa atividade enzimática de  $\alpha$ Gal-A. Seu uso isolado, porém, ainda não é recomendado para um diagnóstico definitivo da doença (SILVA *et al.*, 2022).

A patente de número WO2016012864A2 foi desenvolvida por pesquisadores canadenses em parceria com a Universidade de Alberta e a Universidade da Colúmbia Britânica em 2015, e propõe um algoritmo baseado em biomarcadores proteômicos com valores diferentes para homens e mulheres. Para homens, o algoritmo se baseia em 8 proteínas diferentes:  $\alpha$ -1-antiquimiotripsina; isoforma 1 da globulina ligadora de hormônios sexuais; hemoglobina  $\alpha$ -2; proteína 22 kDa; peroxirredoxina 2; apolipoproteína E; afamina;  $\beta$ -ala-his dipeptidase. Já para mulheres, são 9 proteínas: apolipoproteína E; isoforma 1 da gelsolina; calistatina; peroxirredoxina 2; hemoglobina  $\alpha$ -2; paraoxonase 1; inibidor de protease dependente de proteína Z; fator derivado do epitélio pigmentado; e  $\alpha$ -actina de músculo cardíaco 1. Dessa forma, os autores desenvolveram um painel proteômico especificado pelo sexo, cujo resultado depende da dosagem dessas proteínas correlacionadas por uma fórmula utilizando a média ponderada destes valores.

Este método, embora baseie-se em amostras não invasivas e prometa melhorar as diferenças diagnósticas entre homens e mulheres, ainda é pouco citado

na literatura. O estudo realizado por Hollander *et al.* (2015) demonstrou que o painel de biomarcadores desenvolvido apresentou uma sensibilidade de 75% para mulheres e 94% para homens, e uma especificidade de 63% para ambos os sexos, quando replicado em uma população diferente da pesquisa conduzida pelos inventores. Alguns autores sugerem que, embora a análise proteômica seja bastante promissora no campo dos biomarcadores, é necessário levar em consideração a variabilidade do método frente a outros fatores como o jejum, a hipóxia e as alterações dietéticas (SIMONETTA *et al.*, 2020).

As patentes de números KR20170109214A e KR102314642B1 foram desenvolvidas por pesquisadores em parceria com a Universidade de Ulsan e a *ASAN Foundation* na Coreia do Sul, em 2017 e 2021, respectivamente. Ambas propõem o uso do sistema complemento como biomarcador para o diagnóstico da DF, mais especificamente do fator de complemento C3. O sistema complemento é um dos componentes da resposta imune inata e está associado com patologias cardiovasculares, e depósitos focais de fator de complemento C3 foram descritos em células renais mesangiais nos pacientes portadores de DF. Os estudos desenvolvidos por Heo *et al.* (2017) detectaram uma abundância dos fatores de complemento C1q, C3 e C4 no plasma de pessoas com DF, e foi a partir destes estudos que os mesmos autores desenvolveram as patentes em questão.

A ativação do sistema complemento, quer pela cascata clássica ou pela cascata da lectina, leva à clivagem do fator de complemento C3 em C3a e C3b. O primeiro trata-se de uma anafilatoxina que participa do processo inflamatório, enquanto o segundo participa da formação dos complexos de ataque a membranas. A propriedade intelectual KR20170109214A se refere ao fator de complemento C3b inativo (iC3b), um subproduto do fator C3b na presença do fator I e do fator H, que seria útil no acompanhamento da atividade da doença durante o curso da TRE, além de ser possível correlacionar seus níveis com o prognóstico do paciente após o início do tratamento (HEO *et al.*, 2017).

Este método, contudo, apresentou limitações quanto ao seu uso para diagnóstico da DF, uma vez que a dosagem de iC3b em pacientes sem tratamento foi variável, sendo sua aplicabilidade mais útil em pessoas já diagnosticadas com necessidade de acompanhamento e ajuste terapêutico. Além disso, estes estudos englobaram apenas pacientes com a forma clássica da DF, não tendo dados

suficientes para seu uso em pacientes com a apresentação atípica (SIMONETTA *et al.*, 2020). O mesmo estudo de Heo e colaboradores (2017) sugere que o fator de complemento C3a também teria correlação com a patologia cardiovascular vinculada à DF, então a dosagem deste fator para diagnóstico da DF foi patenteada em 2021, embora ainda careça de estudos que confirmem sua real aplicabilidade.

Um outro biomarcador sugerido para o diagnóstico da DF foi a tetrahydrobiopterina (BH4), um cofator para atividade enzimática de óxido nítrico-sintase, enzima que estaria envolvida na desregulação do óxido nítrico associada com a inflamação crônica presente na Doença de Fabry., e o seu uso foi patenteado por pesquisadores junto ao *Baylor Scott & White Research Institute* em 2010. Os estudos de Shen *et al.* (2017) sugerem que os níveis de BH4 estariam reduzidos nos portadores da enfermidade, contribuindo para o aumento do estresse oxidativo, especialmente no rim e no coração.

Os resultados da pesquisa em ratos foram promissores, inclusive com demonstração de resposta à TRE e à terapia gênica, embora os estudos em humanos não tenham demonstrado até o presente momento uma alteração significativa nos níveis de BH4 plasmáticos antes ou após o tratamento. Além disso, o estudo foi conduzido apenas em pacientes do sexo masculino portadores de DF com fenótipo clássico. Sendo assim, embora patenteado, o método ainda não demonstrou um bom potencial para uso clínico.

Por fim, a patente de número WO2019162494A1, vinculada à Universidade de Würzburg, na Alemanha, propõe um *kit* para a detecção de depósitos de Gb3 em amostras biológicas. Este método consiste na análise de esfregaços sanguíneos, células sanguíneas mononucleares periféricas (PBMCs) e células epiteliais que, por sua vez, podem ser provenientes da mucosa oral ou da bexiga, estas últimas coletadas através da urina. Sendo assim, o método oferece uma diversidade de amostras biológicas pouco invasivas a serem estudadas.

O estudo de Üçeyler *et al.* (2018) demonstrou que os depósitos de Gb3 foram facilmente distinguíveis em amostras de PBMCs e, embora esta análise seja mais sensível para homens com fenótipo clássico da DF, também foi possível a detecção em mulheres com apresentação clássica. Para os pacientes com o fenótipo de apresentação tardia, independentemente do sexo, a presença de depósitos de Gb3 em PBMCs não se mostrou diferente do grupo controle. A pesquisa também

demonstrou forte associação entre os depósitos de Gb3 e os níveis plasmáticos de liso-Gb3. Por fim, este estudo sugeriu que os níveis de Gb3 nas PBMCs seriam mais sensíveis que a dosagem de liso-Gb3 plasmática na análise da resposta à TRE. Uma outra vantagem deste exame seria o seu baixo custo, já que utiliza amostras de sangue periférico. Contudo, os autores reforçam a necessidade de uma distinção entre o tipo de variante genética do gene GLA encontrada nos pacientes a serem tratados, já que apresentou melhores resultados entre os afetados por variantes *nonsense*, o que poderia fornecer uma possível limitação a este método, já que maior parte das mutações causadoras de DF são do tipo *missense* (SIMONETTA *et al.*, 2020; ÜÇEYLER *et al.*, 2018).

## 7 CONCLUSÃO

Com a análise das 8 patentes encontradas, conclui-se que nos últimos 20 anos diversos métodos para diagnosticar a Doença de Fabry foram propostos, com uma atenção especial aos métodos que englobam também o acompanhamento da resposta terapêutica. Estes achados podem ser influenciados pela emergência de novas terapias específicas para a DF que foram aprovadas nos últimos anos.

Observou-se que, dentre os métodos diagnósticos propostos, existe uma importante limitação na detecção da doença em pacientes com fenótipos atípicos, uma vez que a maioria dos biomarcadores utilizados foi melhor estudada entre pessoas com a forma clássica da DF, assim prejudicando a sua identificação em pessoas do sexo feminino e portadores de variantes genéticas do tipo *missense*.

O uso da dosagem de globotriaosilesfingosina, no plasma ou na urina, segue sendo a descoberta dos últimos 20 anos mais utilizada pelo meio médico para diagnóstico da Doença de Fabry, com utilidade para detecção, monitoramento da resposta terapêutica e predição do prognóstico, além de ter uma boa sensibilidade mesmo em formas atípicas da doença. Sendo assim, trata-se do método que mais se aproximou do modelo de biomarcador ideal proposto por Simonetta *et al.* (2020).

Além disso, percebeu-se que todas as patentes encontradas foram publicadas por países do Hemisfério Norte, o que pode denotar uma falta do investimento em pesquisa voltado para doenças raras em países menos desenvolvidos.

Por fim, conclui-se que persiste a necessidade de um método diagnóstico para Doença de Fabry de baixo custo, com boa aplicabilidade clínica e que permita um diagnóstico definitivo nas formas atípicas da doença, considerando as limitações das patentes estudadas.

## REFERÊNCIAS

- ABOUT us. **ASAN Foundation**, 2024. Disponível em: <https://www.asanfoundation.or.kr/af/eng.aboutus.chairman.sp>. Acesso em : 04 fev. 2024.
- ARENDS, M. et al. Retrospective study of long-term outcomes of enzyme replacement therapy in Fabry disease: Analysis of prognostic factors. **PLoS ONE**, v. 12 (8), 2017.
- ASAN FOUND; UNIV ULSAN FOUND IND COOP. Beom Hee Lee, Heoun Jeong Go, Sun Hee Heo. **Biomarkers for diagnosing Gabry disease and the use thereof**. Patente n. KR 102314642B1, 20 out. 2021.
- AZ UNIV AMSTERDAM; AERTS, J. Johannes Maria Franciscu Aerts. **Diagnostic Marker for Fabry Disease**. Patente n. WO2008075959A1, 26 jun. 2008.
- BAYLOR RES INST.; SCHIFFMANN, R.; BOTTIGLIERI, T.; ARNING, E.; MOORE, D. Raphael Schiffmann et al. **Use of Tetrahydrobiopterin as a marker and a therapeutic agent for Fabry Disease**. Patente n. WO2010118330A2, 14 out. 2010.
- BECK, M. et al. Twenty years of the Fabry Outcome Survey (FOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 17, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. **Portaria Conjunta nº 20, de 06 de dezembro de 2021**. Aprova as Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Doença de Fabry. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
- DUKSUNG WOMEN'S UNIVERSITY INDUSTRY ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION. Hye Ran Yoon; Hyun Su Jong. **Analytical Method of Lyso-globotriaosylsphingosine in Plasma or Serum by LC-Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry and Diagnostic Method of Fabry Disease using the method**. Patente n. KR101247159B1, 26 mar. 2013.
- DUKSUNG WOMEN'S UNIVERSITY INDUSTRY ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION. Hye Ran Yoon; Hyun Su Jong. **Analytical Method of Lyso-Globotriaosylsphingosine in Urine by LC-Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry and Diagnostic Method of Fabry Disease using the method**. Patente n. KR101256037B1, 29 jan. 2013.
- ESPACENET Patent Search. **European Patent Office**, 2024. Disponível em: <https://worldwide.espacenet.com/>. Acesso em: 02 fev. 2024.
- GERMAIN, D. et al. Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients. **Clin Genet**, v. 96, p. 107-117, 2019.

HEO, S.H. et al. Fabry disease: characterization of the plasma proteome pre- and post-enzyme replacement therapy. **J. Med. Genet.**, v. 54, p. 771-780, 2017.

HOLLANDER, Z. et al. Gender-specific plasma proteomic biomarkers in patients with Anderson-Fabry disease. **European Journal of Heart Failure**, v. 17, p. 291-300, 2015.

KOK, K. et al. Fabry Disease: Molecular Basis, Pathophysiology, Diagnostics and Potential Therapeutic Directions. **Biomolecules**, Basel, v. 11, p. 271-91, fev. 2021.

MARTINS, A.M. et al. Demographic characterization of Brazilian patients enrolled in the Fabry Registry. **Genet. Mol. Res.**, v. 12 (1), p. 136-142, 2013.

NEUMANN, P. et al. Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad de Fabry. **MEDICINA**, Buenos Aires, v. 73 (5), p. 482-494, 2013.

ORTIZ, A. et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 123, p. 416-427, 2018.

ORTOLANO, S. et al. Treatment of Lysosomal Storage Diseases: Recent Patents and Future Strategies. **Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery**, v. 8, p. 9-25, jan. 2014.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 71, 2021.

PUBLICAÇÃO IPC. **World Intellectual Property Organization – WIPO**, 2023.

Disponível em:

<http://ipc.inpi.gov.br/classifications/ipc/ipcpub/?notion=scheme&version=20240101&symbol=none&menulang=pt&lang=pt&viewmode=f&fipcp=no&showdeleted=yes&indexes=no&headings=yes&notes=yes&direction=o2n&initial=A&cwid=none&tree=no&searchmode=smart>. Acesso em: 04 fev. 2024.

RESEARCH. **Baylor Scott & White Health**, 2024. Disponível em:

<https://www.bswhealth.com/research>. Acesso em: 04 fev. 2024.

SCHIFFMANN, R. et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. **Kidney International**, v. 91, p. 284-293, 2017.

SHEN, J. et al. Tetrahydrobiopterin deficiency in the pathogenesis of Fabry disease. **Hum. Mol. Genet.**, v. 26 (6), p. 1182-1192, 2017.

SILVA, C. A. et al. Consenso brasileiro de doença de fabry: recomendações de diagnóstico, triagem e tratamento. Comitê de Doenças Raras (Comdora) – SBN 2021. **J. Bras. Nefrol.**, v. 44 (2), p. 249-267, fev. 2022.

SIMONETTA, I. et al. Biomarkers in Anderson-Fabry Disease. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 21, 29 out. 2020.

STRASBOURG Agreement Concerning the International Patent Classification. 28 set. 1979. Disponível em: <https://www.wipo.int/wipolex/en/text/291784>. Acesso em: 04 fev. 2024.

TUTTOLOMONDO, A. et al. Pathogenesis and Molecular Mechanisms of Anderson-Fabry Disease and Possible New Molecular Addressed Therapeutic Strategies. **Int. J. Mol. Sci.**, Basel, v. 22, p. 10888, set. 2021.

ÜÇEYLER, N. et al. Detection of blood Gb3 deposits as a new tool for diagnosis and therapy monitoring in patients with classic Fabry disease. **Journal of Internal Medicine**, v. 284, p. 427-438, 2018.

UNIV BRITISH COLUMBIA; UNIV ALBERTA; WEST, M.L. Michael L. West et al. **Biomarkers for Anderson-Fabry Disease**. Patente n. WO2016012864A2, 28 jan. 2016.

UNIV ULSAN FOUND FOR IND COOP; ASAN FOUND. Han Wook Yoo, Beom Hee Lee, Gu Hwan Kim, Sun Hee Heo. **Biomarkers for diagnosing Fabry disease and the use thereof**. Patente n. KR20170109214A, 28 set. 2017.

UNIV WUERZBURG J MAXIMILIANS. Nurcan Üçeyler. **Compounds and Methods for the Detection of Fabry Disease**. Patente n. WO2019162494A1, 29 ago. 2019.

VAN DER VEEN, S. et al. Developments in the treatment of Fabry disease. **J. Inherit. Metab. Dis.**, v. 43, p. 908-921, 2020.