

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



EMANUELLE NABUCO QUEIROZ CARDOSO DE MENDONÇA

**RASTREAMENTO DA DOENÇA DE FABRY EM UMA
POPULAÇÃO DE PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS EM
HEMODIÁLISE NO ESTADO DE SERGIPE**

**Aracaju
2014**

**EMANUELLE NABUCO QUEIROZ CARDOSO DE
MENDONÇA**

**RASTREAMENTO DA DOENÇA DE FABRY EM UMA
POPULAÇÃO DE PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS EM
HEMODIÁLISE NO ESTADO DE SERGIPE**

Monografia apresentada ao Colegiado de Medicina da Universidade Federal de Sergipe como exigência parcial para a graduação no curso de Medicina.

Orientador: Prof. Kleyton de Andrade Bastos

**Aracaju
2014**

**EMANUELLE NABUCO QUEIROZ CARDOSO DE
MENDONÇA**

**RASTREAMENTO DA DOENÇA DE FABRY EM UMA
POPULAÇÃO DE PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS EM
HEMODIÁLISE NO ESTADO DE SERGIPE**

Monografia apresentada ao Colegiado de Medicina da Universidade Federal de Sergipe como exigência parcial para a graduação no curso de Medicina.

Aprovada em ____/____/____

Autor: Emanuelle Nabuco Queiroz Cardoso de Mendonça

Orientador: Prof. Prof. Kleyton de Andrade Bastos

**Aracaju
2014**

“Penso no que faço, com fé. Faço o que devo fazer, com amor. Eu me esforço para ser cada dia melhor, pois bondade também se aprende. Mesmo quando tudo parece desabar, cabe a mim decidir entre rir ou chorar, ir ou ficar, desistir ou lutar; porque descobri, no caminho da vida, que o mais importante é o decidir.”

Cora Coralina

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela presença em todos os momentos da minha vida, me abençoando, me dando força, tranquilidade e inspiração para escrever essa monografia.

À minha família pelo carinho, apoio e compreensão nos momentos em que precisei estar ausente. Mãe, irmãos e sobrinhos, amo muito vocês.

Ao meu namorado Arthur por tantas palavras de incentivo, por acreditar tanto no meu sucesso. Te amo.

Aos meus amigos, em especial Lene, Jaque e Ísa, por estarem ao meu lado, me ouvirem, me apoiarem.

Aos meus colegas, em especial minha dupla Bruna, por compartilharem comigo tantas incertezas, angústias e dúvidas, mas também a alegria do dever cumprido após entrega dessa monografia.

Ao Prof. Dr. Kleyton Bastos pelo profissionalismo, orientação, atenção e paciência.

À Clínica de Nefrologia de Sergipe (CLINESE) por permitir a realização da pesquisa da Doença de Fabry na instituição. Ao laboratório Genzyme do Brasil LTDA., em especial a representante Lílian, pela parceria, apoio e atenção.

SUMÁRIO

1. REVISÃO DE LITERATURA.....	07
2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	16
3. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO.....	21
4. ARTIGO CIENTÍFICO.....	38

1. REVISÃO DE LITERATURA

A Doença de Fabry é uma doença de depósito lisossômico, recessiva, ligada ao cromossomo X, causada por um erro inato do metabolismo dos glicoesfingolipídeos. A deficiência ou ausência da enzima α -galactosidase A (α -GAL) resulta em acúmulo progressivo de glicoesfingolipídeos principalmente sob a forma de globotriasilceramida (Gb-3) no plasma e nos lisossomos das células endoteliais de diversos órgãos, como pele, olhos, rins, coração e cérebro (MASSON et. al., 2003; LARRALDE et.al., 2004; BRANTON et. al., 2002a).

É de transmissão ligada ao cromossomo X por mutações no gene denominado GALA, locus Xq22 (FROISSART et al., 2010). O defeito genético caracteriza-se pela heterogeneidade alélica e pela expressividade fenotípica variável, já tendo mais de 600 mutações identificadas (CECCHI et al., 2013). Uma peculiaridade é o fato de que, em sua maioria, as famílias apresentam sua mutação específica. A maioria das famílias possui “mutações privadas”, ou seja, mutações específicas para essa determinada família (ASHTON-PROLLA et. al., 1999; BOGGIO et al., 2009; LARRALDE et. al., 2004). Questiona-se se a doença é recessiva ou dominante em função da existência de mulheres heterozigóticas com manifestações fenotípicas tão graves quanto a de homens homozigóticos (PINTO et al., 2010).

O gene do Fabry no sexo masculino (homozigoto) possui alta penetrância, apresentando-se na sua maioria o fenótipo clássico da doença. Nas mulheres (heterozigotas), devido à inativação aleatória de um dos cromossomos X, a doença apresenta expressividade variável. A condição de simples portadoras atribuída às heterozigotas atualmente não é aceita visto que a maioria apresenta alterações sistêmicas relacionadas à doença e ao aumento da morbidade e mortalidade (MACDERMOT et. al., 2001; WANG et. al., 2007).

A doença de Fabry é a segunda doença de depósito lisossômico mais freqüente, perdendo apenas para a doença de Gaucher (PEREIRA et. al., 2007). É comumente diagnosticada incorretamente ou após diversos anos do aparecimento de sintomas (BECK, 2006). Entretanto, há uma variação significativa de sua freqüência entre as populações, podendo atingir de 1:40.000 a 1: 117.000 na população geral (PORSCH et. al., 2008). Estima-se que a incidência mundial seja de 1:40000 em homens, mas a existência de formas subclínicas,

atípicas ou de manifestação tardia poderia aumentá-la para 1 para 4000 (SPADA et al, 2006). Em mulheres, a incidência é cerca de 1:339000 (MACDERMOT et al, 2001).

Anteriormente, quando a diálise e o transplante renal não eram realizados, a insuficiência renal era a principal causa de mortalidade e a expectativa de vida era de 41 anos. Atualmente, as doenças cardiovascular e cerebrovascular são as maiores responsáveis pelo óbito (CORDEIRO et al, 2007, LINHART et al, 2007).

Recentes estudos de rastreio têm sugerido que a prevalência de vários tipos de mutações no gene que codifica α -Gal A pode ser de fato muito mais elevada (SPADA et al., 2006; HWU et. al.,2009). É possível que haja uma subestimação de sua incidência devido à existência das variantes intermediárias da doença, como também os casos diagnosticados *post mortem* e aqueles diagnosticados no contexto de um familiar afetado (LARRALDE; LUNA, 2007).

Segundo Martins et.al. (2013), em outubro de 2010, 126 pacientes brasileiros com Doença de Fabry que realizavam terapia de reposição enzimática estavam matriculados no Fabry Registry, sendo 61 homens e 65 mulheres, com maioria caucasiana. A idade média de início dos sintomas nos homens era menor que nas mulheres (9,8 anos e 11,4 anos, respectivamente). Em ambos os sexos, a idade média no momento do diagnóstico foi muito mais tarde do que a idade de início dos sintomas, com os homens sendo diagnosticados em média aos 31,9 anos e as mulheres aos 27,1 anos. O tempo médio entre o início do primeiro sintoma e o diagnóstico foi de 20,3 anos no sexo masculino e 14,3 anos nas mulheres.

Os sinais e sintomas da Doença de Fabry são bastante heterogêneos e leves no início, o que muitas vezes dificulta ou retarda seu diagnóstico (BOGGIO et. al., 2009). Variações nas manifestações clínicas da Doença de Fabry são independentes do sexo, e também pode haver diferenças significativas nas manifestações clínicas dos pacientes que residem em diferentes regiões do mundo (MARTINS et.al., 2013).

Pode-se apresentar com dois fenótipos: o clássico ou grave, naqueles com ausência de α -Gal A, caracterizado por doença multissistêmica; e o fenótipo leve, quando há deficiência da enzima, apresentando sintomas restritos a problemas renais ou cardíacos a partir da sexta década de vida (PEREIRA et. al., 2007; SHIN et. al., 2007). Formas de gravidade

intermediária entre o fenótipo clássico e as variantes, renal ou cardíaca, foram descritas e chamadas de formas intermediárias (BOGGIO et. al., 2009).

O início dos sintomas surge na infância ou na adolescência, geralmente entre 3 e 10 anos, com aparecimento das “crises de Fabry” caracterizadas por parestesias crônicas e episódios de dor acral e/ou abdominal, hipohidrose ou anidrose, intolerância ao calor, córnea verticilata e angioqueratomas, além de sintomas gastrointestinais como diarreia e intolerância alimentar, sendo a apresentação em meninas alguns anos mais tarde do que em meninos (LARRALDE et. al., 2004; HOPKIN et al, 2008 ; WILCOX et al, 2008). Por volta da terceira ou quarta década de vida, há intensificação dos sintomas e progressão sistêmica da doença, com acometimento cardíaco, renal e cerebral (LARRALDE; LUNA, 2007).

O achado mais característico da doença de Fabry são os angioqueratomas cutâneos disseminados ou *corporis diffusum*. São lesões vasculares, devido ao acúmulo de Gb3 no endotélio dos vasos cutâneos, que surgem na infância ou na adolescência e se apresentam como pápulas vermelhas mais comumente em região entre o umbigo e o joelho (DESNICK; BRADY, 2004). O número de angioqueratomas e sua extensão aumentam conforme o passar do tempo e nem sempre tem relação direta com a morbidade sistêmica (RIES; SCHIFFMANN, 2005).

O achado ocular mais comum da doença de Fabry é a córnea verticilata, manifestada por linhas de opacidade amarelada irradiando de um ponto próximo ao centro da córnea, que não afetam a visão. Está presente em quase todos os homozigotos e em 70 a 90% das heterozigotas (NGUYEN, 2005). Além da córnea, pode haver o comprometimento da conjuntiva, da retina e do cristalino (CORDEIRO et. al., 2007). Também pode ser encontrada, antes da primeira década de vida, a perda auditiva neurosensorial (MALINVAUD et. al., 2006).

O acometimento cardíaco se dá pela deposição progressiva de Gb3 nos cardiomiócitos, ocasionando hipertrofia miocárdica (vacúolos perinucleares), disfunção diastólica e posterior disfunção sistólica (fibrose miocárdica) (DENNER et. al., 2010). Podem surgir arritmias cardíacas e distúrbios de condução, além de acometimento valvar por infiltração de ceramidas nos fibroblastos, sendo a mitral a valva mais acometida, ocasionando insuficiência discreta a moderada associada. Entretanto, é incomum a necessidade de correção cirúrgica da valva (LINHART; ELLIOTT, 2007). A hipertrofia de ventrículo esquerdo, não associada às

disfunções sistólica ou diastólica, é o achado em exame por ultrassonografia mais comum (MARTÍNEZ et.al., 2004).

O acúmulo de Gb3 no sistema nervoso se manifesta por acroparestesias e episódios de dor aguda (“crises de Fabry”) que tendem a sumir com o passar dos anos, possivelmente pela destruição completa dos filetes nervosos (BIRKLEIN, 2002). Outras manifestações cerebrovasculares aumentam com a idade como convulsões, hemiplegias, afasias, trombose, ataque isquêmico transitório, isquemias, aneurismas, hemorragia cerebral e distúrbios do labirinto (MARTÍNEZ, 2004).

Nos rins, a deposição de Gb3 nos glomérulos e túbulos renais causa proteinúria, cilindrúria e perda progressiva da função renal, com consequente fibrose e necessidade de terapia de substituição renal (ALBUQUERQUE, 2012). A presença de poliúria, geralmente ignorada, pode ser manifestação precoce do acometimento renal. Este é identificado geralmente na adolescência tardia, momento que a maioria dos doentes com a forma clássica da doença apresenta proteinúria (LARRALDE; LUNA, 2007; LARRALDE et.al., 2004).

A progressiva perda da função renal e a hipertensão arterial levam à necessidade de diálise ou transplante renal (PORSCH, 2008). Após o transplante, a atividade da enzima do enxerto consegue metabolizar o GL-3 evitando o acometimento do rim transplantado (LARRALDE; LUNA, 2007).

Na chamada variante renal da Doença de Fabry, os doentes desenvolvem insuficiência renal crônica em idades similares aos que apresentam o fenótipo clássico, mas na ausência de outras manifestações da doença (NAKAO, 2003).

Manifestações gastrointestinais também são observadas como: diarreia, náuseas, vômitos, dor pós-prandial e má absorção, além de falência pancreática, divertículos jejunais e acalasia (HAUSER et. al., 2004). Alguns pacientes podem ter dismorfia facial de diferentes graus apresentando proeminência de lóbulos das orelhas e de ponte supra orbitária, fronte deprimida, ângulo nasal pronunciado, nariz grande e base nasal larga (RIES et. al., 2006). Sintomas psiquiátricos como depressão, ideação suicida e demência podem ser encontrados (MOHRENSCHLAGER et. al., 2005).

Diversos trabalhos demonstram que o diagnóstico definitivo da doença de Fabry é feito, em média, 15 anos após o início dos sintomas (LARRALDE; LUNA, 2007).

O diagnóstico da Doença de Fabry pode ser realizado através de análise bioquímica, pela dosagem da α -GAL em plasma, leucócitos e outras células (SCRIVER et.al., 2001) e pela dosagem de Gb3 em urina (AURAY-BLAIS, 2006).

Novas técnicas com a utilização de amostras em papel filtro também estão sendo realizadas, não só para a α -GAL A como também outras doenças lisossômicas de depósito (LUKACS et. al., 2007).

Em homens, o exame padrão-ouro é a análise da atividade da α Gal A. Se os valores encontrados forem abaixo dos de referência, o posterior sequenciamento genético deve ser realizado, o mesmo valendo para homens suspeitos cuja mutação já seja conhecida no seu grupo familiar (HOFFMANN;MAYATEPEK, 2009). Nas variantes atípicas e em mulheres, onde a dosagem enzimática pode ser normal, deve-se confirmar o diagnóstico através de análise genética, com a pesquisa da mutação específica (ALBUQUERQUE, 2012; HOFFMANN; MAYATEPEK, 2009).

A detecção pré-natal de fetos masculinos é possível tanto pela dosagem da enzima deficiente quanto pela detecção da mutação genética específica da família nos vilos coriônicos, coletados no primeiro trimestre, ou em amniócitos coletados por amniocentese no segundo trimestre (GERMAIN, 2010).

O tratamento da Doença de Fabry, por ser uma doença complexa, exige uma equipe multidisciplinar experiente no assunto, composta por clínicos, dermatologistas, neurologistas, cardiologistas, nefrologistas e geneticistas (BOGGIO et. al., 2009).

A destruição dos angioqueratomas pode ser realizada através de eletrocoagulação, crioterapia, exérese cirúrgica ou laserterapia, sendo esta o tratamento de escolha (MOHRENSCHLAGER et. al., 2003). Para as acroparesias, devem ser evitados fatores precipitantes e é possível obter melhora parcial da dor com difenilidantoina, carbamazepina, gabapentina, oxacarbazepina ou topiramato (ZARATE; HOPKIN, 2008; BREUNIG et. al., 2003)

Até o surgimento da terapia de reposição enzimática, o tratamento da doença de Fabry era paliativo, com analgésicos, anticoagulantes orais e restrição protéica, sem muita eficácia, visto que não impedem o depósito progressivo do Gb3 (PETERS et. al., 2001).

A terapia de reposição enzimática (TRE) consiste na aplicação periódica de uma enzima artificial, semelhante àquela que o paciente não produz adequadamente (SOUZA et al., 2010). Após a introdução dessa terapêutica, verifica-se o retardo e estabilização da perda de função renal bem como a melhora de parâmetros de disfunção cardíaca (MORRISSEY et al., 2011). Os escores de qualidade de vida, que muitas vezes eram piores que os observados em doenças crônicas tais como a artrite reumatóide, demonstram a melhora substancial, em especial da avaliação individual quanto à vitalidade, à função social e emocional (STREET et al., 2006).

A finalidade da implementação da TRE é prevenir o desenvolvimento da doença nos pacientes jovens e evitar, quando não reverter, a progressão da disfunção orgânica nos mais velhos (DESNICK et al., 2003).

Atualmente, no mercado estão disponíveis as formas recombinantes da enzima humana α -GAL A: betagalsidase, produzida pela Genzyme Corporation a partir de células CHO, aprovada em 2003 pelo FDA e pela EMEA; e a alfavalsidase, produzida a partir de células humanas pela Shire HGT, EUA, aprovada para uso na União Europeia, mas não pelo FDA, e também não possui registro na Anvisa (SOUZA, et al., 2010).

As atuais recomendações para inicialização da TRE levam em consideração o genótipo, a idade e o acometimento de órgãos nobres. Estudos clínicos com ambas as preparações enzimáticas demonstraram redução da frequência das crises de dor, da massa cardíaca, e do depósito de GL-3 nos rins (com estabilização ou melhora da função renal nos casos de acometimento leve) e na pele (ZARATE; HOPKIN, 2008).

A Terapia gênica tem como objetivo acrescentar um gene normal da α -GAL ao DNA do doente, passando este a produzir a enzima normalmente. Métodos virais e não virais têm sido testados no Fabry. Essa terapia propõe o tratamento definitivo da doença, mas ainda está em fase experimental (SIATSKAS; MEDIN, 2001; PIERRE-LOUIS et.al., 2009).

Outras terapias estão sendo estudadas como as chaperonas, úteis naqueles doentes que possuem variantes instáveis da α -GAL mutante, resgatando a α -GAL residual e transportando-a para os lisossomos (DESNICK; SCHUCHMAN, 2002; ROTH et. al., 2008). Além dos inibidores competitivos reversíveis da α -GAL que determinam aumento da atividade da enzima e parecem acelerar o transporte, a maturação e a estabilidade da enzima

mutante (YAM et. al., 2006). Há também a privação de substrato que inibe etapas da síntese de glicosfingolipídeos reduzindo a formação e o acúmulo de Gb3 (ABE et. al., 2000).

A disponibilidade de diálise renal e tratamento medicamentoso antiproteinúrico têm melhorado a vida útil esperada para indivíduos do sexo masculino com doença de Fabry (BRANTON et. al., 2002a). Atualmente, a expectativa de vida ao nascer é de 58 anos para os homens hemizigotos e 75 anos para as mulheres heterozigotas com esta doença (WALDEK et. al., 2009).

Na doença de Fabry, o rim é afetado em todos homozigotos masculinos e em algumas heterozigotas do sexo feminino. Histologicamente, o envolvimento renal é caracterizado por depósitos glicolipídicos nas células glomerulares (podócitos, células mesangiais e endoteliais), células epiteliais tubulares (principalmente do néfron distal), e células vasculares (capilares, veias e artérias, e do músculo liso) (ALROY et.al., 2002)

A Insuficiência Renal Crônica pode iniciar na segunda década de vida, sendo a idade média de aparecimento da nefropatia clínica (IRC ou proteinúria) de 27 anos (DONATI et. al, 1987). No entanto, na série da National Institutes of Health (NIH) durante um período de 30 anos, essa idade foi de 43 anos (BRANTON et.al., 2002a).

A progressão da doença do rim é caracterizada por glomeruloesclerose segmentar e global, atrofia tubular, e fibrose intersticial. Em pacientes com a doença de Fabry, o envolvimento renal pode ser interrogado diante do surgimento de proteinúria e/ou insuficiência renal. O sedimento de urina contém células com inclusões características demonstradas por microscopia de luz e microscopia eletrônica (ALROY et.al., 2002)

Estágio final da doença renal crônica (IRC) é a causa mais comum de morte em pacientes de Fabry antes do desenvolvimento da diálise e do transplante renal, quando a morte urêmica ocorria em média aos 41 anos (COLOMBI et.al, 1967). A doença renal terminal raramente ocorre durante a adolescência (SHETH et.al., 1983). Na série de NIH, a partir da análise de sobrevivência de 50% dos pacientes, a doença renal terminal ocorreu aos 53 anos, com um intervalo de 21 a 56 anos. E a progressão do início da IRC a doença renal terminal ocorreu em uma média de 4 ± 3 anos (variando de 1 a 13 anos), não sendo afetada pela idade do paciente no início da IRC ou magnitude da proteinúria (BRANTON et.al., 2002b).

A biópsia renal pode ser útil no diagnóstico da doença de Fabry, mas outras abordagens menos invasivas podem ser utilizadas. No entanto, diante da coexistência de doenças renais a biópsia renal se faz necessária, e a análise quantitativa de seu material em estudos futuros podem ser úteis para avaliar a eficácia de novos tratamentos para a doença de Fabry (ALROY et.al., 2002).

Em julho de 2012, o número total estimado de pacientes em diálise no Brasil foi de 97.586, tendo iniciado tratamento nesse ano um total de 34.366. As taxas de prevalência e incidência de pacientes com doença renal crônica em diálise aumentaram (503 e 177 pacientes por milhão da população, respectivamente), mas a taxa de mortalidade tendeu a diminuir em relação a 2011 (SESSO et.al., 2014).

No país, em 2012, existiam 651 unidades de diálise cadastradas na Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), mas apenas 255 (39,1%) unidades responderam ao censo, totalizando 38.198 usuários. Destes, 84% dependiam do SUS para tratamento dialítico; 91,6% estavam em hemodiálise, 8,4% em diálise peritoneal e 31,2% estavam em fila de espera para transplante; 57,7% eram do sexo masculino; 31,9% tinham idade superior ou igual a 65 anos; e 9,5% não tinham diagnóstico de base da doença renal crônica definido (SESSO et.al., 2014).

O rastreamento da Doença de Fabry pode ser feito por análise bioquímica, através da demonstração da atividade da enzima α -gal A no plasma, soro, leucócitos, lágrimas, biópsia de tecidos ou cultura de linfoblastos ou fibroblastos, além da cultura de células fetais e fluidos amnióticos durante a gestação, obtidos por amniocentese e por análise de vilosidades coriônicas (SCRIVER et al., 2001).

Novas técnicas para dosagem de Gb3 total em amostras de urina e analisadas por cromatografia líquida, imunofluorescência e espectrometria de massa em tandem também estão sendo utilizadas no rastreamento (UTSUMI et al., 2005; AURAY-BLAIS et al., 2006).

Recentemente, amostras em papel filme vêm sendo utilizadas para realização do ensaio enzimático para a α -Gal A bem como para outras doenças lisossômicas de depósito (CHAMOLES, et al., 2001; JARDIM et al., 2006; LUKACS et al., 2007).

Por ser uma doença tratável, o diagnóstico precoce permite início imediato do tratamento evitando danos irreversíveis a órgãos alvos. A comunidade médica brasileira deve estar ciente da história natural da Doença de Fabry, a fim de estabelecer o diagnóstico nos

primeiros estágios da doença, antes do desenvolvimento de complicações renais e/ou cardíacas graves (MARTINS et.al., 2013).

O Fabry Registry é uma organização global, observacional, de banco de dados que recolhe dados clínicos iniciais e ao longo dos anos de pacientes com Doença de Fabry, com o objetivo de descrever e comparar as características demográficas e clínicas dos pacientes registrados (POLITEI et.al., 2013).

Com o Fabry Registry é possível uma compreensão melhor da história natural, variabilidade e progressão da Doença de Fabry auxiliando na monitorização dos pacientes, otimização do atendimento e avaliação da segurança e eficácia a longo prazo do tratamento (MARTINS et.al., 2013).

Uma melhor compreensão da Doença de Fabry, através do registro de suas manifestações clínicas, pode fornecer informações preciosas a cerca de possíveis pacientes com maior risco. Essas informações podem aumentar a conscientização sobre a doença entre a comunidade médica brasileira e destacar a importância da melhoria da vigilância e as opções de gestão. (MARTINS et.al., 2013).

2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABE, A. et al. Reduction of globotriaosylceramide in Fabry disease mice by substrate deprivation. **J Clin Invest.** 2000;105:1563-71.

ALBUQUERQUE, C.V. Doença de Anderson-Fabry: manifestações cardíacas. **Rev. bras ecocardiogr imagem cardiovasc.** 2012;25(3):214-218.

ALROY, J.; SABNIS S.; KOPP, J.B. Renal Pathology in Fabry Disease. **J Am Soc Nephrol.** 2002;13: S134–138.

ASHTON-PROLLA, P. et al. Fabry disease: comparison of enzymatic, linkage, and mutation analysis for carrier detection in a family with a novel mutation (30delG). **Am J Med Genet.** 1999;84:420-4.

AURAY-BLAIS, C.; et al. Development of a filter paper method potentially applicable to mass and high-risk urinary screenings of Fabry disease. **J Inherit Metab Dis.** 2006;30:106.

BECK, M. Demographics of FOS – the Fabry Outcome Survey. In: Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS. Mehta A et al., Eds. 2006, Oxford PharmaGenesis Ltd: Oxford, pp. 155–61

BIRKLEIN, F. Mechanisms of neuropathic pain and their importance in Fabry disease. **Acta Paediatr Suppl.** 2002;91:34-7.

BOGGIO, P. et al. Doença de Fabry. **An Bras Dermatol.** 2009;84(4):367-76.

BRANTON, M.H. et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. **Medicine (Baltimore).** 2002a;81:122-38.

BRANTON, M.; SCHIFFMANN, R.; KOOP, J.B. Natural History and Treatment of Renal Involvement in Fabry Disease. **J Am Soc Nephrol.** 2002b;13: S139–S143.

BREUNIG, F. et al. Fabry disease: diagnosis and treatment. **Kidney Int Suppl.** 2003;63:S181-5.

CECCHI, F.; TOMBERLI, B.; MORRONE, A. Anderson-Fabry, the histrionic disease: from genetics to clinical management. **Cardiogenetics** 2013; 3 (1s): e3.

CHAMOLES, N.A.; BLANCO, M.; GAGGIOLI, D. Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. **Clinica Chimica Acta.** 2001; 308: 195-196.

COLOMBI, A. et al. Angiokeratoma corporis diffusum—Fabry's disease. **Helv Med Acta.** 1967;34:67–83.

CORDEIRO, C.A. et al. Córnea verticilata – marcador clínico da doença de Fabry: relato de caso. **Arq. Bras. Oftalmol.** 2007;70(4):701-705.

DENNER, R.; SCHALLA, S.; HEYMANS, S. Cardiomyocyte disintegration during Anderson-Fabry's disease. **Eur Heart J.** 2010; 31(8): 917.

DESNICK, R.J.; BRADY, R.O. Fabry disease in childhood. **The Journal Pediatrics.** 2004;144:20-26.

DESNICK, R.S. et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. **Ann Int Med.** 2003;138:338-46.

DESNICK, R.J.; SCHUCHMAN, E.H. Enzyme replacement and enhancement therapies: lessons from lysosomal disorders. **Nat Rev Genet.** 2002;3:954-66.

DONATI, D.; NOVARIO, R.; GASTALDI, L. Natural history and treatment of uremia secondary to Fabry's disease: A European experience. **Nephron.** 1987;46: 353-359.

FROISSART, R.; PIRAUD, M.; MAIRE, I. Apports du génotypage dans la maladie de Fabry. **La Revue de Médecine Interne** 2010; 31 S275-S278.

GERMAIN, D.P. Fabry disease. **Orphanet J Rare Dis.** 2010; 5:30.

HAUSER, A.C.; LORENZ, M.; SUNDER-PLASSMANN, G. The expanding clinical spectrum of Anderson-Fabry disease: a challenge to diagnosis in the novel era of enzyme replacement therapy. **J Intern Med.** 2004; 255:629-36.

HOFFMANN, B.; MAYATEPEK, E. Fabry disease-often seen, rarely diagnosed. **Dtsch Arztebl Int** 2009; 106 (26): 440-447.

HOPKIN, R.J. et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. **Pediatr. Res.** 2008;64:550-555.

HWU, W.L. et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). **Hum Mutat.** 2009;30:1397-405.

JARDIM, L.B. White matter lesions in Fabry disease before and after enzyme replacement therapy. **Arq. Neuropsiquiatr.** 2006;64(3-B):711-717.

LARRALDE, M.; LUNA, P. Fabry disease. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller A, Leffell DJ, editors. **Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.** New York: McGraw-Hill; 2007. p.1281-8.

LARRALDE, M. et al. Fabry disease: a study of 6 hemizygous men and 5 heterozygous women with emphasis on dermatologic manifestations. **Arch Dermatol.** 2004;140:1440-6.

LINHART, A.; ELLIOTT, P.M. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders; **Heart.** 2007;93(4):528-35.

LINHART, A. et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. **Eur Heart J.** 2007;28:1228-35.

- LUKACS, Z. et al. Direct comparison of enzyme measurements from dried bloom and leukocytes from male and female Fabry disease patients. **J Inherit Metab Dis.** 2007; 30:614.
- MACDERMOT, K.D.; HOLMES, A.; MINERS, A.H. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. **J Med Genet.** 2001;38:769-75.
- MALINVAUD, D. et al. The cochlea in Fabry disease: a sensorineural hearing loss model of vascular origin? **Rev Med Interne.** 2006; 27: 527–31.
- MARTÍNEZ, N.A. et al. Fabry's disease: long-term study of a family. **European Journal of Internal Medicine.** 2004;15:2010-2015.
- MARTINS, A.M. et al. Demographic characterization of Brazilian patients enrolled in the Fabry Registry. **Genetics and Molecular Research.** 2013;12(1):136-142.
- MASSON, C. et al. Fabry disease: a review. **Joint Bone Spine.** 2003;71:381-383.
- MOHRENSCHLAGER, M.; HENKEL, V.; RING, J. Angiokeratomas, Fabry disease and enzyme replacement therapy: still a challenge. **Br J Dermatol.** 2005;152:177-8.
- MOHRENSCHLAGER, M. et al. Fabry disease: recognition and management of cutaneous manifestations. **Am J Clin Dermatol.** 2003;4:189-96.
- MORRISSEY, R.P.; PHILIP, K.J.; SCHWARZ, E.R. Cardiac abnormalities in Anderson-Fabry disease and Fabry's cardiomyopathy. **Cardiovasc J Afr** 2011;22(1):38-44.
- NAKAO, S. et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a “renal variant” phenotype. **Kidney Int.** 2003;64:801-7.
- NGUYEN, T.T. et al. Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre. **Clin Experiment Ophthalmol.** 2005;33:164-8.
- PEREIRA, F.S. et al. Genomic analysis of Brazilian patients with Fabry disease. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research.** 2007;40:1599-1604.
- PETERS, F.P.J.; VERMEULEN, A.; KHO, T.L. Andersen-Fabry's disease: alpha galactosidase deficiency. **Lancet.** 2001;357(9250):138-140.
- PIERRE-LOUIS, B.; KUMAR, A.; FRISHMAN, W.H. Fabry disease: cardiac manifestations and therapeutic options. **Cardiol Rev.** 2009 Jan-Feb;17(1):31-5.
- PINTO, L.L. et al. Expression of the disease on female carriers of X-linked lysosomal disorders: a brief review. **Orphanet J Rare Dis.** 2010;5(1):14.
- POLITEI, J.M. et al. Fabry disease in Argentina: an evaluation of patients enrolled in the Fabry Registry. **Int J Clin Pract.** January 2013, 67, 1, 66–72. doi: 10.1111/ijcp.12081

PORSCH, D.B. et al. Fabry disease in hemodialysis patients in southern Brazil: prevalence study and clinical report. **Renal failure**. 2008;30:825-830.

RIES, M.; SCHIFFMANN, R. Fabry disease: angiokeratoma, biomarker, and the effect of enzyme replacement therapy on kidney function. **Arch Dermatol**. 2005;141:904-5.

RIES M. et al. Quantitative dysmorphology assessment in Fabry disease. **Genet Med**. 2006;8:96-101.

ROTH, J. et al. Protein quality control: the who's who, the where's and therapeutic escapes. **Histochem Cell Biol**. 2008;129:163-77.

SCRIVER, C.R. et al. **The metabolic and molecular bases of inherited disease**. 8^a ed., New York, EUA, McGraw-Hill, Inc. 2001.

SESSO, R.C. et al. Relatório do Censo Brasileiro de Diálise Crônica 2012. **J. Bras. Nefrol**. 2014;36(1):48-53

SHETH, K.J.; ROTH, D.A.; ADAMS, M.B. Early renal failure in Fabry's disease. **Am J Kidney Dis**. 1983;2:651-654.

SHIN, S.H. et al. Screening pharmacological chaperones in Fabry disease. **Biochemical and biophysical Research Communications**. 2007;359: 168-173.

SIATSKAS, C.; MEDIN, J.A. Gene therapy for Fabry disease. **J Inherit Metab Dis**. 2001;24:S25-41.

SOUZA, M.V. et al. Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas. **Ciência & Saúde Coletiva**. 2010;15(Supl. 3):3443-3454.

SPADA, M. et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. **Am J Human Gen**. 2006;79:31-40.

STREET, N. J. et al. Comparison of health-related quality of life between heterozygous women with Fabry disease, a healthy control population, and patients with other chronic disease. **Genet Med** 2006;8(6):346-353.

UTSUMI, K. et al. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: Morphologic and histochemical changes in the urinary sediments. **Clinica Chimica Acta**. 2005;370:103-107.

WALDEK, S. et al. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. **Genet Med**. 2009;11:790-6.

WANG, R.Y. et al. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. **Genet Med**. 2007;9:34-45.

WILCOX, W.R. et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. **Mol. Genet. Metab**. 2008;93:112-128.

YAM, G.H. et. al. Pharmacological chaperone corrects lysosomal storage in Fabry disease caused by trafficking-incompetent variants. **Am J Physiol Cell Physiol.** 2006;290:C1076-82.

ZARATE, Y.A.; HOPKIN, R.J. Fabry's disease. **Lancet.** 2008;372:1427-35.

3. NORMAIS PARA PUBLICAÇÃO

Objetivos

O Jornal Brasileiro de Nefrologia (JBN) – ISSN 0101-2800 – é uma publicação trimestral (março, junho, setembro e dezembro) da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) com a finalidade de publicar trabalhos originais de todas as áreas relevantes da NEFROLOGIA em nosso meio, sendo aceitas contribuições em inglês e português. Além dos números regulares, o JBN publica suplementos anuais, que incluem JBN Educacionais, voltados principalmente à atualização clínica. Na seleção dos artigos para publicação, avaliam-se a originalidade, a relevância do tema e a qualidade da metodologia científica utilizada, além da adequação às normas editoriais adotadas pela revista. Todos os artigos publicados serão revisados por pareceristas anônimos. A decisão sobre a aceitação do artigo para publicação ocorrerá, sempre que possível, no prazo de três meses a partir da data de seu recebimento. Os direitos autorais dos artigos automaticamente são transferidos para o Jornal Brasileiro de Nefrologia. O conteúdo do material enviado para publicação no JBN não poderá ter sido publicado anteriormente, nem submetido para publicação em outras revistas. Para serem publicados em outras revistas, ainda que parcialmente, necessitarão de aprovação por escrito dos Editores. Os conceitos e declarações contidos nos trabalhos são de total responsabilidade dos autores. Artigos de revisão, atualização ou cartas devem ser redigidos em português ou inglês. O artigo deve enquadrar-se em uma das diferentes categorias de artigos da revista.

São aceitos para publicação

Editorial

Comentário crítico e aprofundado, preparado a convite dos Editores e/ou submetido por pessoa com notório saber sobre o assunto abordado. Os editoriais podem conter até 900 palavras e cinco referências.

Artigos Originais

Apresentam resultados inéditos de pesquisa, constituindo trabalhos completos que contêm todas as informações relevantes para o leitor que deseja repetir o trabalho do autor ou

avaliar seus resultados e conclusões. Os artigos podem conter até 5.000 palavras. A sua estrutura formal deve apresentar os tópicos Introdução, Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões. O uso de subtítulos é recomendado particularmente na discussão do artigo. Implicações clínicas e limitações do estudo devem ser apontadas. Sugere-se, quando apropriado, o detalhamento do tópico “Método”, informando o desenho do estudo, o local onde foi realizado, os participantes do estudo, os desfechos clínicos de interesse e a intervenção. Para esses artigos, deve-se apresentar um resumo contendo Introdução, Objetivo(s), Métodos, Resultado(s) e Conclusão(ões).

Comunicações Breves

Artigos originais, porém mais curtos, abordando campos de interesse para a Nefrologia, com resultados preliminares ou de relevância imediata, devem ter até 1.500 palavras. Incluir um resumo, seguindo o modelo dos artigos originais, e, no máximo, uma tabela ou figura, além de, no máximo, 15 referências bibliográficas. As comunicações breves devem ser encaminhadas apenas em português.

Artigos de Revisão

Preferencialmente solicitados pelos Editores a especialistas da área. Objetivam englobar e avaliar criticamente os conhecimentos disponíveis sobre determinado tema, comentando trabalhos de outros autores, baseados em uma bibliografia abrangente ou eventualmente por demanda espontânea. Devem conter até 6.000 palavras. O texto do artigo deve apresentar Introdução, Discussão, Conclusão e outras subdivisões, se necessárias (Ex: “Quadro clínico”, “Tratamento”). Esses artigos devem apresentar resumo, não necessariamente estruturado. Uma lista abrangente, porém não excessiva, de referências bibliográficas deve aparecer no final do texto. Preferencialmente até 80 referências para artigos nesta modalidade.

Artigos de Atualização

Destinados a abordar informações atuais relevantes à prática clínica, menos completos que os artigos de revisão. Preferencialmente por convite dos editores e eventualmente por demanda espontânea. Devem conter até 2.000 palavras, apresentar um resumo não necessariamente estruturado e, preferencialmente, até 40 referências bibliográficas.

Relatos de Casos

Apresentação de experiência profissional, baseada em estudo de casos peculiares e comentários sucintos de interesse para atuação de outros profissionais da área. Devem conter até 1.500 palavras. A sua estrutura deve apresentar, no mínimo, os seguintes tópicos: Introdução, explicando a relevância do caso; Apresentação estruturada do caso (por exemplo: identificação do paciente, queixa e história patológica pregressa, antecedentes pessoais e familiares e exame clínico); e Discussão.

Ensaio Clínico

Toda matéria relacionada com pesquisa humana e pesquisa animal deve ter aprovação prévia da Comissão de Ética em Pesquisa da Instituição na qual o trabalho foi realizado, de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinque (1964 e suas versões de 1975, 1983 e 1989), das Normas Internacionais de Proteção aos Animais e da Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisa com seres humanos. É necessário disponibilizar no trabalho o número deste protocolo.

Cartas

Opiniões e comentários sobre o conteúdo da revista, sua linha editorial ou sobre temas de relevância científica: os textos devem ser breves, com, no máximo, 500 palavras. Podem ser comentários sobre material publicado na revista ou trazer dados novos e observações clínicas. Apenas uma tabela e uma figura são permitidas e, no máximo, cinco referências. Todos os autores (máximo de cinco) devem assinar a carta.

Consulta Nefrológica em 10 Minutos

Obrigatoriamente a convite dos editores, essa seção tem como principal objetivo oferecer aos leitores uma consulta rápida sobre temas do dia a dia da nefrologia. O texto deverá conter, em média, 630 palavras. Apenas uma tabela e uma figura são permitidas e, no máximo, cinco referências.

Suplementos/JBNEducativos: a convite dos Editores

Com temas específicos relevantes à atualização clínica, são compostos por um editorial ou apresentação e artigos de atualização. Devem conter até 2.000 palavras,

apresentar um resumo não necessariamente estruturado e, preferencialmente, até 40 referências bibliográficas.

Pró-memória

Documentação histórica de assuntos relacionados à nefrologia ou áreas relevantes, do ponto de vista histórico.

Fórum em Nefrologia

Conjunto de artigos que objetivam apresentar informações sobre um determinado tema de relevância clínica em nefrologia. Cada artigo deve conter até o máximo de 4.500 palavras e, preferencialmente, 60 referências bibliográficas.

Requisitos técnicos

Devem ser enviados:

a) Arquivo word (.doc ou .rtf), digitado em espaço duplo, fonte tamanho 12, margem de 3 cm de cada lado, com páginas numeradas em algarismos arábicos, iniciando-se cada seção em uma nova página, consecutivamente: página de título, resumo e descritores, texto, agradecimentos, referências, tabelas e legendas - excluem-se imagens, que devem ser enviadas em formato jpg ou tiff;

b) Permissão para reprodução do material;

c) Aprovação do Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o trabalho, quando referente a intervenções (diagnósticas ou terapêuticas) em seres humanos;

d) Carta assinada por todos os autores no termo em que se afirme o ineditismo do trabalho. A ausência de assinatura será interpretada como desinteresse ou desaprovação da publicação, determinando a exclusão editorial do nome dessa pessoa da relação de autores;

e) Endereço completo do autor correspondente.

Modelo de Carta de Transferência de Direitos Autorais

(permissão para reprodução do material)

Senhor Editor,

Pela presente, nós, abaixo-assinados, encaminhamos o artigo (*nome do trabalho*), de nossa autoria, apresentado como artigo (*modalidade – original; revisão; atualização; relato de caso; etc.*) à apreciação do Corpo Editorial do Jornal Brasileiro de Nefrologia para publicação. Em atenção às normas constantes das “*Instruções aos Autores*”, informamos que:

a) o referido estudo foi realizado na (*nome da instituição*);

b) o protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética de nossa instituição;

c) o termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado para os estudos que envolvem seres humanos;

d) cedemos para a Sociedade Brasileira de Nefrologia, em caráter irrevogável, em caso de aceitação para publicação, os direitos autorais do estudo que ora encaminhamos, reconhecendo ser vedada qualquer reprodução, total ou parcial, sem prévia e necessária autorização solicitada por escrito e obtida da SBN;

e) estamos guardando cópia do material ora encaminhado; e

f) o trabalho teve o suporte financeiro de (*nomes das instituições que deram apoio à realização do estudo*).

No que se refere ao imperativo ético de apontar possíveis fatores capazes de influenciar os resultados da pesquisa, salientamos que (*explicitar, se for o caso, as relações que envolvem conflitos de interesse profissionais, financeiros e benefícios diretos ou indiretos, ou declarar explicitamente a inexistência de tais vinculações*).

Para viabilizar a troca de correspondência, ficam estabelecidos os seguintes dados: *nome do autor escolhido, seguido do nome da instituição, do endereço postal completo, do número de telefone e, se possível, do endereço eletrônico*.

Sendo o que era para o momento, e no aguardo de sua manifestação, subscrevemo-nos.

Atenciosamente,

(*Local e data, seguidos das assinaturas dos respectivos nomes completos*)

Preparo do manuscrito

Página de identificação: Devem constar da primeira página: a) Título do artigo, que deve ser conciso e completo, descrevendo o assunto a que se refere (palavras supérfluas devem ser omitidas). Deve-se apresentar a versão do título para o inglês; b) nome dos autores; c) instituição e/ou setor da instituição a que cada autor está filiado, acompanhada dos respectivos endereços (títulos pessoais e cargos ocupados não deverão ser indicados); d) nome do departamento e/ou da instituição onde o trabalho foi realizado; e) indicação do autor responsável pela correspondência; f) se o trabalho tiver sido subvencionado, deve-se indicar o nome da agência de fomento que concedeu o subsídio; g) se tiver sido baseado em uma tese acadêmica, deve-se indicar o título, ano e a instituição em que foi apresentada; h) se tiver sido apresentado em reunião científica, deve-se indicar o nome do evento, o local e a data da realização.

Resumo e descritores: Os artigos originais, comunicações breves, artigos de revisão e artigos de atualização, escritos em português, devem conter, na segunda página, o resumo em português e em inglês. Os resumos devem identificar os objetivos, os procedimentos e as conclusões do trabalho (máximo de 250 palavras para resumos, que deverão ser estruturados). Os resumos estruturados devem apresentar, no início de cada parágrafo, o nome das subdivisões que compõem a estrutura formal do artigo (Introdução, Método, Resultados, Discussão e Conclusões). Os descritores (palavras-chave), expressões que representam o assunto tratado no trabalho, devem ser em número de 3 a 10, fornecidos pelo autor, baseando-se no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela Bireme, que é uma tradução do MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine e disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>. Devem ser apresentados em português e em inglês.

Texto: Deverá obedecer à estrutura exigida para cada categoria de artigo. Citações no texto e as referências citadas nas legendas das tabelas e das figuras devem ser numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto, com algarismos arábicos (números-índices). As referências devem ser citadas no texto sem parênteses, em expoente, conforme o exemplo: Referências.

Tabelas: Cada tabela deve ser enviada em um arquivo separado. As tabelas devem ser numeradas consecutivamente, com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e encabeçadas por um título apropriado. Devem ser citadas no texto, sem duplicação de

informação. As tabelas, com seus títulos e rodapés, devem ser autoexplicativas. Tabelas provenientes de outras fontes devem citar as referências originais no rodapé.

Figuras e gráficos: As ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos etc.) devem ser enviadas individualmente, em formato JPG (em alta resolução - 300 dpi). Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e ser suficientemente claras para permitir sua reprodução. As legendas para as figuras deverão constar em arquivo separado. Não serão aceitas fotocópias. Se houver figuras extraídas de outros trabalhos previamente publicados, os autores devem providenciar a permissão, por escrito, para a sua reprodução. Esta autorização deve acompanhar os manuscritos submetidos à publicação.

Análise estatística: Os autores devem demonstrar que os procedimentos estatísticos utilizados foram não somente apropriados para testar as hipóteses do estudo, mas também corretamente interpretados. Os níveis de significância estatística (p. ex, $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$) devem ser mencionados.

Abreviações: As abreviações devem ser indicadas no texto no momento de sua primeira utilização. Em seguida, não se deve repetir o nome por extenso.

Nome de medicamentos: Deve-se usar o nome genérico.

Havendo citação de aparelhos/equipamentos: Todos os aparelhos/equipamentos citados devem incluir modelo, nome do fabricante, estado e país de fabricação.

Agradecimentos: Devem incluir a colaboração de pessoas, grupos ou instituições que mereçam reconhecimento, mas que não tenham justificadas suas inclusões como autoras; agradecimentos por apoio financeiro, auxílio técnico etc. Devem vir antes das referências bibliográficas.

Referências: Devem ser numeradas consecutivamente, na mesma ordem em que foram citadas no texto e identificadas com algarismos arábicos. A apresentação deverá estar baseada no formato denominado “*Vancouver Style*”, conforme exemplos abaixo, e os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela *List of Journal Indexed in Index Medicus*, da *National Library of Medicine* e disponibilizados no endereço: <ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>. Os autores devem certificar-se de que as

referências citadas no texto constam da lista de referências com datas exatas e nomes de autores corretamente grafados. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em andamento poderão ser citados quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências bibliográficas; apenas citados no texto ou em nota de rodapé.

A lista de referências deve seguir o modelo dos exemplos abaixo:

Artigos de periódicos (de um até seis autores)

Almeida OP. Autoria de artigos científicos: o que fazem os tais autores? Rev Bras Psiquiatr 1998;20:113-6.

Artigos de periódicos (mais de seis autores)

Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S *et al.* Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. N Engl J Med. 1986; 315:157-61.

Artigos sem nome do autor

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994;84:15.

Livros no todo

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Capítulos de livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Livros em que editores (organizadores) são autores

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Teses

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

Trabalhos apresentados em congressos

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. *In*: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland;1992. p. 1561-5.

Artigo de periódico em formato eletrônico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL:<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

Outros tipos de referência deverão seguir o documento *International Committee of Medical Journal Editors* (Grupo de Vancouver), disponível na Internet no site www.icmje.org, *October* 2004.

Envio do manuscrito

As submissões devem ser feitas *on-line* pelo *site* www.jbn.org.br. É imprescindível que a permissão para a reprodução do material, as cartas com a aprovação do Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o trabalho – quando referente a intervenções (diagnósticas ou terapêuticas) e seres humanos – e aquela assinada por todos os autores em que se afirme o ineditismo do trabalho sejam enviadas por fax à SBN (fax número: 11 5573- 6000) ou escaneadas e enviadas para o e-mail jbn@sbn.org.br.

Lista de verificação para envio de artigos

Antes de encaminhar seus artigos para publicação no *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, os autores devem verificar se o material encaminhado obedece às seguintes condições:

Autores

() São apresentados nome e sobrenome dos autores.

() São apresentadas as instituições às quais cada autor é vinculado.

() Carta de apresentação atende os requisitos éticos (assinada por todos os autores, menciona conflitos de interesse existentes, citadas as fontes de apoio ou financiamento etc.).

Título

() É apresentado em português, em inglês e título resumido.

Modalidade

() É apresentada a modalidade do artigo (original, revisão, relato e caso, atualização e outros).

Resumo

() É estruturado e contém até 250 palavras (artigo original, comentário breve e relato de caso).

() Contém até 150 palavras (artigo de atualização e de revisão).

() É apresentado em português e em inglês (exceto carta).

Descritores (palavras-chave)

() Integram o vocabulário do Decs (Bireme-Lilacs).

() Estão apresentados em português e em inglês.

Referências

() Seguem as normas do Grupo de Vancouver (Ex: Vega KJ, Pina I, Krevsky B. *Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. Ann Intern Med* 1996;124:980-3).

() São numeradas na ordem em que aparecem no texto.

() São identificadas por algarismos arábicos, sobrescritos. Ex: “conforme atesta Johnsonⁱ”.

() Obedecem, preferencialmente, ao limite de 40 para artigos originais, 15 para comunicações breves, 15 para relatos de caso, 80 para artigos de revisão e 40 para artigos de atualização.

Apresentação

() Em sua versão eletrônica, o trabalho está redigido em um único arquivo de texto em formato .doc ou .rtf (Microsoft Word).

() As tabelas e figuras não ultrapassam, em conjunto, o limite máximo de seis unidades.

() Em sua versão eletrônica, as tabelas são apresentadas em formato .doc (Microsoft Word) ou .xls (Microsoft Excel).

() Em sua versão eletrônica, as ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos etc.) devem ser enviadas individualmente, em formato .jpg (em alta resolução - 300 dpi).

Considerações éticas e legais

Segue as normas do *Uniform Requirements for Manuscripts (URM) Submitted to Biomedical Journals* desenvolvidas pelo *The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* – fevereiro de 2006.

Conflito de interesse

A confiança pública no processo de revisão por pares e a credibilidade dos artigos publicados dependem, em parte, de como o conflito de interesse é administrado durante a redação, revisão por pares e a decisão editorial. O conflito de interesse existe quando um autor (ou instituição do autor), revisor ou editor tem relações financeiras ou pessoais que influenciem de forma inadequada (viés) suas ações (tais relações são também conhecidas como duplo compromisso, interesses conflitantes ou fidelidades conflitantes). Essas relações variam entre aqueles com potencial insignificante para aqueles com grande potencial para influenciar o julgamento, e nem todas as relações representam verdadeiro conflito de

interesse. O potencial conflito de interesse pode existir dependendo se o indivíduo acredita ou não que a relação afete seu julgamento científico. Relações financeiras (tais como emprego, consultorias, posse de ações, testemunho de especialista pago) são os conflitos de interesse mais facilmente identificáveis e os mais susceptíveis de minar a credibilidade da revista, dos autores, e da própria ciência. No entanto, podem ocorrer conflitos por outras razões, tais como relações pessoais, competição acadêmica e paixão intelectual.

Consentimento informado:

Os doentes têm o direito à privacidade que não deve ser infringida sem o consentimento informado. Identificação de informações, incluindo os nomes dos pacientes, iniciais ou números no hospital, não devem ser publicadas em descrições, fotografias e genealogias, a menos que a informação seja essencial para os propósitos científicos e o paciente (ou responsável) dê o consentimento livre e esclarecido para a publicação. O consentimento informado para este propósito requer que o manuscrito a ser publicado seja mostrado ao paciente. Os autores devem identificar os indivíduos que prestam assistência a escrever e divulgar a fonte de financiamento para essa assistência. Detalhes identificadores devem ser omitidos se não são essenciais. O anonimato completo é difícil de se conseguir, no entanto, no caso de qualquer dúvida, o consentimento deve ser obtido. Por exemplo, mascarar a região ocular em fotografias de pacientes é uma proteção de anonimato inadequada. Se as características de identificação são alteradas para proteger o anonimato, como na linhagem genética, os autores devem garantir que as alterações não distorçam significado científico. Quando o consentimento informado foi obtido, ele deve ser indicado no artigo publicado.

Princípios éticos

Ao relatar experimentos em seres humanos, os autores devem indicar se os procedimentos seguidos estiveram de acordo com os padrões éticos do comitê responsável por experimentação humana (institucional e nacional) e com a Declaração de Helsinki de 1975, revisado em 2000. Se houver dúvida se a pesquisa foi realizada em conformidade com a Declaração de Helsinki, os autores devem explicar a razão para sua abordagem e demonstrar que o corpo de revisão institucional aprovou explicitamente os aspectos duvidosos do estudo. Ao relatar experimentos com animais, os autores devem indicar se as orientações institucionais e nacionais para o cuidado e utilização de animais de laboratório foram seguidas.

Instruções gerais para submissão on-line de manuscritos usando o SGP- Sistema de Gestão de Publicações do JBN

Os manuscritos deverão ser submetidos em português ou inglês apenas por meio eletrônico através do endereço na internet: <http://www.sgponline.com.br/jbn>. Ao acessar este link, o sistema irá solicitar seu usuário e senha, caso ainda não seja cadastrado clique no botão “**Quero me cadastrar**” e siga os passos para efetuar seu cadastro antes de proceder a submissão do artigo. Na hipótese de esquecimento da senha clique no link “**Lembrar senha**”, o sistema lhe enviará o login e senha de acesso ao sistema no e-mail informado.

As regras para formatação do artigo encontram-se descritas no link <http://www.jbn.org.br/conteudo/submissao>. Estudos que envolvam seres humanos ou animais deverão obrigatoriamente informar o número de **protocolo de aprovação** do estudo pela Comissão de Ética da instituição onde o mesmo foi realizado.

O processo de submissão eletrônico pelo SGP é composto de oito passos, sendo eles:

- 1º: Área e Classificação
- 2º: Título e Palavras-chave
- 3º: Autores e Coautores
- 4º: Resumo, Abstract e Comentários
- 5º: Manuscrito
- 6º: Imagens
- 7º: Copyright (Cessão de Direitos)
- 8º: Aprovação do Autor

Ao final da submissão o sistema oferecerá a opção de salvar uma cópia do manuscrito em formato “**.doc**” para controle pessoal. O Jornal encoraja fortemente os autores a submeterem manuscritos previamente preparados em WordPerfect, Microsoft Word ou Pages, uma vez que no 5º passo “**Manuscrito**”, há um editor de texto que simula o Word, onde é

possível copiar e colar conteúdo de qualquer editor de texto, inclusive as tabelas. Imagens e gráficos possuem regras próprias, as quais serão descritas no 6º passo.

A formatação do texto não é necessária, pois será feita automaticamente pelo Sistema SGP, e posteriormente caso seja aprovado, receberá a formatação padrão do JBN durante a diagramação para impressão.

1º Passo: Área e Classificação

É neste momento que o autor deverá escolher e informar a área do artigo dentre as disponíveis no rol do jornal, que são: Doença Renal Crônica, Doença Renal Diabética e Doença Renal na Obesidade e Síndrome Metabólica, Epidemiologia, Glomerulopatias e Doença Túbulo-Intersticial, Hipertensão Arterial, Insuficiência Renal Aguda, Nefrologia da Criança e do Adolescente, Nefrologia Experimental, Perspectivas em Nefrologia, Transplante Renal e Tratamento Dialítico.

Informe a classificação que melhor retrate seu artigo entre as seguintes: Artigo de Revisão, Artigo Original, Artigo de Atualização, Carta, Comunicação Breve, Consultas em Nefrologia em 10 minutos, Editorial, Ensaio Clínico, Mini- Revisão, Pró-memória e Relato de Caso.

2º Passo: Título e Palavras-chave

Nesta etapa deve ser informado o título do trabalho em inglês, português e título resumido. Também é neste momento que devem ser relacionadas as palavras-chave e keywords.

IMPORTANTE: As palavras-chave e keywords devem fazer parte dos índices DeCS E MeSH que são facilmente consultados no SGP em todas as telas.

3º Passo: Autores e Coautores

Neste momento é importante ter em mãos os dados completos de todos os autores e coautores do artigo. Para cadastrá-los é obrigatório informar nome completo, cargo, titulação e instituição a qual cada autor é vinculado, apenas o CPF poderá ser informado posteriormente, no entanto ressalta-se a importância do preenchimento de todos os dados na oportunidade de submissão inicial do artigo, a fim de garantir os devidos direitos autorais a

todos os colaboradores. A ordem dos coautores pode ser alterada facilmente usando os ícones de “setas” exibidos na tela.

O sistema não aceitará trabalhos duplicados em nome do mesmo autor principal. Na hipótese em que o mesmo trabalho seja submetido por autores diferentes, o JBN se reserva o direito de excluir todos do sistema.

4º Passo: Resumo, Abstract e Comentários

O Resumo e Abstract deverá obrigatoriamente conter o máximo de palavras permitido pela classificação do artigo. Deverão obrigatoriamente estar estruturados em: Introdução, Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusão.

Também neste passo deverão ser informados: Instituição da realização do estudo, nome e endereço para correspondência, suporte financeiro e a carta ao editor, sendo esta última opcional.

5º Passo: Manuscrito

Nesta etapa é exibido um simulador do Word, com todas as funcionalidades de formatação de texto, próprias daquele editor. Para inserir seu texto neste campo, simplesmente selecione todo seu trabalho, **incluindo tabelas** (no formato de texto), copie e cole no campo de montagem do manuscrito. Não selecione e cole as imagens pois elas serão enviadas no 6º passo e serão inseridas no final do trabalho automaticamente.

É muito importante que TODAS AS TABELAS que fizerem parte do trabalho estejam em formato de texto e NÃO de imagem.

Observação: Em hipótese nenhuma coloque neste campo nomes de autores, coautores, ou qualquer outra informação que possa identificar onde o trabalho foi realizado (Instituição, Hospital, etc.), esta exigência deve-se ao fato de o processo de revisão transcorrer em regime de duplo-cego. A não observância desta regra ocasionará a devolução de seu artigo com a indicação de FORA DE PADRÃO, para que seja corrigido, e conseqüentemente atrasará a publicação final, caso seja aprovado.

6º Passo: Imagens

As imagens deverão obrigatoriamente estar em formato JPG ou TIFF, ter no mínimo 1000 pixels de largura e 300 DPI de resolução. Caso necessite alterar o formato de suas imagens entre na seção downloads no SGP e baixe um dos programas freeware oferecidos para edição de imagens.

O sistema envia grupos de até cinco imagens por vez, sendo necessário submeter mais de cinco imagens, basta clicar no botão **“Enviar mais imagens”**.

Após o envio serão exibidas as miniaturas, clique no ícone ao lado da imagem, para editar o título e legenda de cada uma.

7º Passo: Copyright (Cessão de Direitos)

O SGP oferece a opção de impressão deste termo de copyright, clicando no link **“Imprimir Copyright Transfer Statement”**, antes de imprimir, certifique-se de ter respondido as duas perguntas no final do termo.

Em seguida este documento deverá ser enviado para a sede da Sociedade Brasileira de Nefrologia por correio ou para o FAX: +55 (11) 5573-6000.

8º Passo: Aprovação do Autor

Este é o último passo para completar a submissão do artigo, nele o autor terá a opção de visualizar seu trabalho no sistema e salvar uma versão em **“.doc”** no seu computador.

É importante que autor clique no link **“Concluir submissão/Correção”** para que seu trabalho seja encaminhado a Secretaria da SBN para conferência e confirmação da submissão.

Procedimentos após a submissão (Notificações via e-mail)

Ao terminar a submissão de seu trabalho, uma mensagem será enviada ao e-mail cadastrado do autor informando se a submissão foi efetuada corretamente e o código de fluxo do artigo. Caso o artigo esteja “Fora de padrão”, o autor poderá corrigi-lo entrando no sistema pelo endereço www.sgponline.com.br/jbn.

É possível acompanhar a tramitação de seu trabalho a qualquer momento através do código de fluxo gerado automaticamente pelo SGP, ou ainda pelo título de seu artigo.

IMPORTANTE: O sistema gera e-mails automaticamente conforme seu artigo estiver tramitando, é imprescindível, que os filtros de SPAM sejam DESABILITADOS em seus respectivos provedores, ou que a conta de e-mail seja configurada para ACEITAR qualquer mensagem do domínio JBN. Para informações sobre como configurar seu filtro de spam entre em contato com seu provedor de acesso.

Diretrizes para elaboração do manuscrito

Na hipótese de seu artigo conter alguma planilha transforme-a em tabela no Word (ou Wordperfect) copie e cole-a na tela do 5º passo da submissão.

Se seu artigo contém gráficos converta-os para o formato de imagem JPG ou TIFF nas especificações indicadas no 6º passo.

4. ARTIGO CIENTÍFICO

RASTREAMENTO DA DOENÇA DE FABRY EM UMA POPULAÇÃO DE RENAIIS CRÔNICOS EM HEMODIÁLISE NO ESTADO DE SERGIPE

TRACKING DISEASE FABRY IN A POPULATION IN CHRONIC RENAL HEMODIALYSIS IN SERGIPE

Emanuelle Nabuco Queiroz Cardoso de Mendonça¹, Kleyton de Andrade Bastos^{1,2}

1. Departamento de Medicina - Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil.
2. Clínica de Nefrologia de Sergipe (CLINESE), Aracaju, SE, Brasil.

Correspondência para:

Kleyton de Andrade Bastos

Av. Deputado Silvio Teixeira, nº 651, ap. 1602, Jardins

Aracaju - SE - Brasil. CEP: 49025-100

Tel.: (79) 3232-2751 / 8103-6987

E-mail: kleytonbastos@yahoo.com.br

O referido estudo foi realizado na Clínica de Nefrologia de Sergipe (CLINESE).

RESUMO

Introdução: A DF é um erro inato de metabolismo, ligada ao cromossomo X, onde deficiência ou ausência da enzima α -Gal A gera acúmulo progressivo de glicosfingolípídeos em diversos órgãos. Considerando que a DF cursa com envolvimento multissistêmico de caráter progressivo, de forma mais grave em indivíduos do sexo masculino e ser potencialmente tratável, este trabalho objetivou rastrear a DF em homens adultos em programa de hemodiálise sem diagnóstico etiológico determinado.

Método: Rastreamento da DF através da determinação da atividade plasmática de α -Gal A de sangue coletado em papel filtro e confirmação diagnóstica através da análise de mutações específicas naqueles com diminuição de atividade plasmática.

Resultados: Dos 155 pacientes, 9 apresentaram diminuição da atividade plasmática da α -Gal A, 7 foram submetidos à análise de mutações específicas e apenas 1 apresentou diagnóstico positivo para DF.

Discussão: A prevalência da DF encontrada no estudo assemelha-se a outros trabalhos nacionais. Renais crônicos em programas de hemodiálise sem diagnóstico etiológico definido formam um grupo de alto risco para DF. Baixa atividade enzimática não confirma a doença, visto que diagnósticos falso-positivos foram encontrados. As manifestações clínicas não são exclusivas da DF, dificultando um diagnóstico precoce.

Conclusão: O rastreamento da DF através da análise da atividade da enzima α Gal A mostrou-se útil e prático em pacientes renais crônicos em hemodiálise. Sugere-se que se torne tal investigação rotineira naqueles indivíduos portadores de DRC sem diagnóstico etiológico confirmado, para que, caso diagnosticados, possam ser tratados, juntamente com os seus familiares também acometidos.

Palavras-chave: rastreamento, doença de Fabry, doença renal crônica, hemodiálise.

ABSTRACT

Introduction: The FD is an inborn error of metabolism linked to the X chromosome, where deficiency or absence of the enzyme α -Gal A generates progressive accumulation of glycosphingolipids in various organs. Whereas FD evolves with multisystemic progressive character, more severe in males and potentially treatable, this study aimed to trace the FD in adult men on hemodialysis undiagnosed particular program.

Method: Tracking FD by determining the activity of plasma α -Gal A blood collected on filter and diagnosis through analysis of specific mutations in those with decreased plasma activity confirmation paper.

Results: Of the 155 patients, 9 showed a decrease in plasma activity of α -Gal A, 7 were subjected to analysis of specific mutations and only 1 had a positive diagnosis for FD.

Discussion: The prevalence of FD found in the study is similar to other national papers. Chronic renal failure on hemodialysis undiagnosed defined programs form a group at high risk for FD. Low enzyme activity did not confirm the disease, since false-positive diagnoses were found. The clinical manifestations are not unique to FD, hindering early diagnosis.

Conclusion: Tracking the FD through the analysis of the enzyme α Gal A activity was useful and practical in chronic renal failure patients on hemodialysis. It is suggested that this becomes routine investigation in those individuals with CKD without a confirmed etiologic diagnosis, so that if diagnosed, can be treated, along with their family members also affected.

Keywords: tracking, Fabry disease, chronic kidney disease, hemodialysis.

INTRODUÇÃO

A Doença de Fabry (DF) é uma doença de depósito lisossômico, ligada ao cromossomo X, causada por erro inato de metabolismo. A deficiência ou ausência da enzima α -galactosidase (α -Gal) resulta em acúmulo progressivo de glicoesfingolípídeos nas células endoteliais de diversos órgãos^{1,2,3}.

Estima-se que a incidência mundial seja de 1:40000 em homens mas a existência de formas subclínicas, atípicas ou de manifestação tardia poderia aumentá-la para 1 para 4000⁴. Em mulheres, a incidência é cerca de 1:339000⁵.

Anteriormente, quando a diálise e o transplante renal não eram realizados, a insuficiência renal era a principal causa de morte dos pacientes com DF e a expectativa de vida era de 41 anos. Atualmente, as doenças cardiovascular e cerebrovascular são as maiores responsáveis pelo óbito^{6,7}.

Estudos afirmam que a DF deve ser considerada em todos os pacientes com doença renal inexplicada, especialmente quando as complicações cardíacas ou cerebrais sugerem uma desordem multissistêmica subjacente^{8,9}.

O seu rastreamento pode ser feito por análise bioquímica, através da demonstração da atividade da enzima α -Gal A¹⁰. Recentemente, amostras em papel filtro vêm sendo utilizadas para realização do ensaio enzimático para a α -Gal A bem como para outras doenças lisossômicas de depósito^{11,12,13}.

O tratamento consiste na aplicação periódica de uma enzima artificial, semelhante àquela que o paciente não produz adequadamente¹⁴. Após a introdução da terapia de reposição enzimática, é possível evitar disfunções orgânicas e observar diminuição da sintomatologia e das complicações renais, cardiovasculares e cerebrais pela redução do acúmulo de Gb3^{14,15,16}.

Considerando que a DF cursa com envolvimento multissistêmico de caráter progressivo, de forma mais grave em indivíduos do sexo masculino e ser potencialmente

tratável, este trabalho objetivou rastrear a DF em homens adultos em programa de hemodiálise sem diagnóstico etiológico determinado.

CASUÍSTICA E MÉTODO

Foram considerados elegíveis para o estudo indivíduos do sexo masculino, maiores que 18 anos, portadores de doença renal crônica (DRC) por glomerulonefrite crônica sem etiologia comprovada, por nefroesclerose hipertensiva ou de causa indeterminada que estivessem em programa de hemodiálise há pelo menos 3 meses em uma unidade de referência em Aracaju – Sergipe e que aceitassem participar da pesquisa assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

De um total de 465 pacientes ativos em programa dialítico na instituição, 155 preencheram os critérios de inclusão. Neles, no mês de abril de 2014 realizou-se estudo transversal caracterizado por revisão dos seus prontuários, para obtenção de dados referentes aos diagnósticos etiológicos, e por coleta de sangue para determinação da atividade enzimática da α -Gal A.

O sangue dos pacientes selecionados foi colhido e enviado em papel de filtro para determinação da atividade plasmática de α -Gal A (valor de referência normal: 2,3 umol/L/h). Aqueles que apresentaram diminuição da atividade plasmática da enzima tiveram que coletar uma amostra de sangue heparinizado (10 mL) com o intuito de confirmar o diagnóstico através de análise de mutações específicas no gene da enzima α -Gal A por meio do sequenciamento automático por eletroforese capilar no equipamento ABI 3500*xlGene'cAnalyzer* (AppliedBiosystems) e alinhamento dos eletroferogramas produzidos contra a sequência de referência do gene GLA depositada no GenBank (*AccessionNumber* NG_007119). Foram analisados os 7 exons bem como suas regiões flanqueadoras e seus sítios de *splicing*.

O paciente que apresentou diagnóstico positivo através de análise de mutações específicas no gene da enzima α -GalA teve seu prontuário analisado e pesquisadas

manifestações clínicas da DF. Seus familiares foram encaminhados para investigação diagnóstica e tratamento.

Análise Estatística

Os dados coletados foram digitados em um banco de dados utilizando o software EPI-INFO versão 7 e confeccionados gráficos e tabelas.

RESULTADOS

Dos 155 pacientes, 10 (6%) eram portadores de nefrosclerose hipertensiva, 24 (15%) de glomerulopatia sem etiologia comprovada e 121 (78%) não tinham diagnóstico de base estabelecido. O tempo em tratamento dialítico variou de 12 a 192 meses.

Nove pacientes (5,8%) apresentaram diminuição da atividade plasmática da α -Gal A, variando de 1,51 a 2,29 umol/L/h (valor de referência normal: 2,3 umol/L/h) (figura 1). Destes, 7 pacientes foram submetidos à análise de mutações específicas no gene da enzima α -GalA, um havia falecido e um sido transferido para outro centro de diálise.

Apenas um indivíduo (0,6%) apresentou diagnóstico positivo para DF. VB tem 61 anos, é negro, diabético e hipertenso, realiza hemodiálise há 14 anos e não apresenta diagnóstico de base definido. Os resultados das variantes gênicas e as manifestações clínicas apresentadas pelo paciente com DF encontram-se na tabela 1 e quadro 1, respectivamente.

O heredograma familiar do paciente com DF foi desenvolvido para direcionar a investigação diagnóstica em seus familiares (figura 2).

DISCUSSÃO

A prevalência da DF encontrada nesse estudo foi de 0,64%. Estudos nacionais com homens, renais crônicos sem causa determinada e em hemodiálise, descreveram prevalência variando de 0,36 a 0,52%^{17,18}. A prevalência em outros países variou de 0,16% na Áustria a 1,2% no Japão^{19,20,21}.

A deposição de Gb3 nos glomérulos e túbulos renais causa proteinúria, cilindrúria e perda progressiva da função renal, com consequente fibrose e necessidade de terapia de substituição renal²². Muitos pacientes, com doença renal terminal em programas de hemodiálise, não tem o diagnóstico da DF reconhecido, sendo na maioria das vezes, erroneamente considerados como pacientes com DRC, sem diagnóstico definido²¹.

Por esse motivo, os pacientes renais crônicos que possuem diagnóstico indeterminado ou doença glomerular sem etiologia comprovada como causas da DRC merecem atenção e podem ser beneficiados pelos exames de triagem e confirmação da doença. Além da possibilidade da investigação nos familiares e aconselhamento genético.

Apesar da perda renal já estabelecida, os pacientes renais crônicos ao iniciarem o tratamento para DF evitam a continuidade da deposição dos glicosfingolipídeos em outros órgãos e a progressão de disfunções orgânicas¹⁶.

O diagnóstico da DF não beneficia apenas o indivíduo, que poderá iniciar a reposição enzimática, mas também seus familiares, possibilitando neles a investigação diagnóstica, o tratamento adequado e o aconselhamento genético. Herrera e Miranda²³ mostraram que 34,85% dos familiares de pacientes diagnosticados com DF também possuíam a doença. O heredograma familiar torna-se um método de grande ajuda nessa investigação por direcionar o rastreamento dos familiares e evitar coletas desnecessárias.

Os pacientes adultos do sexo masculino são tidos como os mais afetados, por se tratar de uma doença de depósito ligada ao cromossomo X. A inativação aleatória de um dos cromossomos X nas mulheres concede ao sexo feminino uma expressividade variável²⁴.

Em homens, o exame padrão-ouro é a análise da atividade da α Gal A. Diante de valores abaixo dos de referência, é necessário a realização do sequenciamento genético, o mesmo valendo para homens suspeitos cuja mutação já seja conhecida no seu grupo familiar. Mulheres heterozigóticas podem apresentar níveis normais ou limítrofes de atividade enzimática e, por isto, preconiza-se, neste grupo, a análise genética direta²⁵.

Por isso, é possível afirmar, como mostra a figura 1, que a baixa atividade enzimática não confirma a doença, visto que dos 9 indivíduos apenas 1 possuía DF. No entanto, torna-se bastante eficaz como teste de triagem. Alguns autores sugerem programas de triagem neonatal possibilitando o diagnóstico precoce e a implantação do tratamento adequado (reposição enzimática), evitando assim, manifestações clínicas da doença e lesões irreversíveis^{4,26}.

A praticidade da coleta e do transporte das amostras em papel filtro justifica seu uso. A amostra é colhida no momento da obtenção do acesso vascular para início da sessão de hemodiálise rotineira e exige pouco volume sanguíneo.

O paciente diagnosticado nessa série apresentou atividade enzimática de 1,86 $\mu\text{mol/l/h}$ e variante patogênica Exon 2 p.R118C em hemizigose na análise genética (figura 1 e tabela 1, respectivamente). A mutação R118C foi identificada pela primeira vez por Spada et.al.⁴ em um estudo de triagem neonatal. Desde então, trabalhos mostram a relação dessa mutação com problemas renais, cardiovasculares e cerebrovasculares, indicando um papel patogênico para essa mutação^{8,27}.

Formas leves, com apresentação tardia através de afecção primária dos sistemas renal ou cardíaco, ocorrem em doentes com atividade enzimática detectável¹⁹. Acredita-se que o

paciente possa apresentar a forma variante renal, visto que apresenta IRC, atividade enzimática de 1,86 umol/l/h e pouca manifestação em outros sistemas.

Através da análise de seu prontuário foi possível encontrar algumas manifestações clínicas, porém não exclusivas da DF (quadro 1), mas que podem ser sinais de alerta para suspeição da doença em pacientes com DRC sem etiologia definida.

Através do ecocardiograma e do eletrocardiograma foi possível detectar o acometimento cardíaco da doença. Hipertrofia miocárdica, disfunção diastólica e sistólica²⁸, além de arritmias cardíacas, distúrbios de condução e acometimento valvar²⁹ podem ser vistos na DF.

Manifestações psiquiátricas e gastrointestinais podem ser encontrados^{30,31}. O paciente apresentou ideação suicida no primeiro ano de tratamento dialítico, referindo não ter apoio da família. E há apenas um relato de náusea e vômitos no seu prontuário. Dores, parestesias e hipoacusia foram referidas inicialmente há 10 anos, em sua quinta década de vida, o que contradiz autores que afirmam o surgimento desses sintomas na infância e adolescência, sendo muitas vezes o primeiro dado clínico associado à doença^{32,33,34}.

Por ser de fácil diagnóstico, tratável, e cursar com complicações potencialmente graves, os profissionais de saúde necessitam conhecer a história natural da DF para que o diagnóstico precoce permita o início imediato do tratamento evitando danos irreversíveis a órgãos alvos³⁵.

CONCLUSÃO

O rastreamento da DF através da análise da atividade da enzima α Gal A mostrou-se útil e prático em pacientes renais crônicos em hemodiálise. Sugere-se que se torne tal investigação rotineira naqueles indivíduos portadores de DRC sem diagnóstico etiológico confirmado, para que, caso diagnosticados, possam ser tratados, juntamente com os seus familiares também acometidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Masson C, Cissé I, Simon V, Insalaco P, Audran M. Fabry disease: a review. **Joint Bone Spine** 2003;71:381-383.
2. Larralde M, Boggio P, Amartino H, Chamoles N. Fabry disease: a study of 6 hemizygous men and 5 heterozygous women with emphasis on dermatologic manifestations. **Arch Dermatol** 2004;140:1440-6.
3. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. **Medicine** (Baltimore). 2002;81:122-38.
4. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. **Am J Human Gen** 2006; 79: 31–40.
5. Macdermot K, Holmes A, Miners A. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. **J Med Genet** 2001; 38 (11): 769-775.
6. Cordeiro CA, Oréface F, Lasmar EP, Santos HH, Valadares ER. Córnea verticilata - marcador clínico da doença de Fabry: relato de caso. **Arq Bras Oftalmol.** 2007;70(4):701-5
7. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. **Eur Heart J.** 2007;28:1228-35.
8. Gaspar P, Herrera J, Rodrigues D et al. Frequency of Fabry disease in male and female haemodialysis patients in Spain. **BMC Med Genet.** 2010;11:19.
9. Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. **J Am Soc Nephrol.** 2002; 13 (Suppl 2):S139-S143.
10. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WL, Valle D. **The metabolic and molecular bases of inherited disease.** 8th ed., New York: McGraw-Hill, Inc;2001.
11. Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D. Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. **Acta Clin Chimica** 2001;308:195-196.
12. Jardim LB, Aesse F, Vedolin LM *et al.* White matter lesions in Fabry disease before and after enzyme replacement therapy. **Arq. Neuropsiquiatr** 2006;64(3-B):711-717.
13. Lukacs Z, Hartung R, Beck M, Keil A, Mengel E. Direct comparison of enzyme measurements from dried bloom and leukocytes from male and female Fabry disease patients. **J. Inherit. Metab. Dis** 2007;30:614.
14. Souza MV, Krug BC, Picon PD, Schwartz IVD. Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas. **Ciência & Saúde Coletiva.** 2010; 15(Supl. 3):3443-3454.
15. Boissier, MC. Ethical aspects of gene therapy in rheumatology. **Joint Bone Spine.** 2001; 68:109-11.
16. Desnick RS, Brady R, Barrenger J et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. **Ann Int Med.** 2003;138:338-46.
17. Porsch DB, Nunes ACF, Milani V *et al.* Fabry disease in hemodialysis patients in southern brazil: prevalence study and clinical report. **Ren Fail.** 2008; 30:825-830.
18. Marinho LAL, Rêgo JFM, Ramos TCO, Alves TMS. Prevalência da doença de Fabry em pacientes portadores de doença renal crônica submetidos à hemodiálise em Natal-RN. **J Bras Nefrol.** 2007;29(4):235-239.

19. Nakao S, Kodama C, Takenaka T *et al.* Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a “renal variant” phenotype. **Kidney Int** 2003;64:801-7.
20. Kotanko P, Kramar R, Devrnjar D, Paschke E *et al.* Results of nationwide screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients. **J Am Soc. Nephrol.** 2004;15:1323-9.
21. Spada M, Pagliardini S. Screening for Fabry disease in end-stage nephropathies. **J. Inherit. Metab. Dis** 2002;25[Suppl 1]:113.
22. Albuquerque CV. Doença de Anderson-Fabry: manifestações cardíacas. *Rev. Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc* 2012;25(3):214-218.
23. Herrera J, Miranda CS. Prevalence of Fabry’s disease within hemodialysis patients in Spain. **Clinical Nephrology.** 2014;81(2):112-120.
24. Wang RY, Lelis A, Mirocha J, Wilcox WR. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. **Genet Med** 2007;9:34-45.
25. Hoffmann B, Mayatepek E. Fabry disease-often seen, rarely diagnosed. **Dtsch Arztebl Int** 2009; 106 (26): 440-447.
26. Auray-Blais C, Cry D, Mills K, Giguère R. Development of a filter paper method potentially applicable to mass and high-risk urinary screenings of Fabry disease. **J. Inherit. Metab. Dis** 2006;30:106.
27. Baptista MV, Ferreira S, Pinho-E-Melo T *et al.* Portuguese Young Stroke Investigators. Mutations of the GLA gene in young patients with stroke: PORTYSTROKE study – screening genetic conditions in Portuguese young stroke patients. **Stroke.** 2010;41:431-436.
28. Denner R, Schalla S, Heymans S. Cardiomyocyte disintegration during Anderson-Fabry’s disease. **Eur Heart J** 2010; 31(8): 917.
29. Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders; **Heart** 2007;93(4):528-35.
30. Mohrenschlager M, Henkel V, Ring J. Angiokeratomas, Fabry disease and enzyme replacement therapy: still a challenge. **Br J Dermatol** 2005;152:177-8.
31. Hauser AC, Lorenz M, Sunder-Plassmann G. The expanding clinical spectrum of Anderson-Fabry disease: a challenge to diagnosis in the novel era of enzyme replacement therapy. **J Intern Med** 2004; 255:629-36.
32. Kolodny EH, Pastores GM. Anderson-Fabry disease: extrarenal, neurologic manifestations. **J Am Soc. Nephrol** 2002;13:S150-3.
33. Ries M, Gupta S, Moore DF *et al.* Pediatric Fabry disease. **Pediatrics** 2005;115:344-55.
34. Chieia MAT, Carvalho SG, Oliveira ASB, Gabbai AA, Orsini M. Neuropatia Dolorosa Isolada: uma variante da Doença de Fabry. **Rev Bras Neurol** 2010;46 (1): 25-29.
35. Martins AM, Kyosen SO, Garrote J. Demographic characterization of Brazilian patients enrolled in the Fabry Registry. **Genetics and Molecular Research** 2013; 12 (1): 136-142.

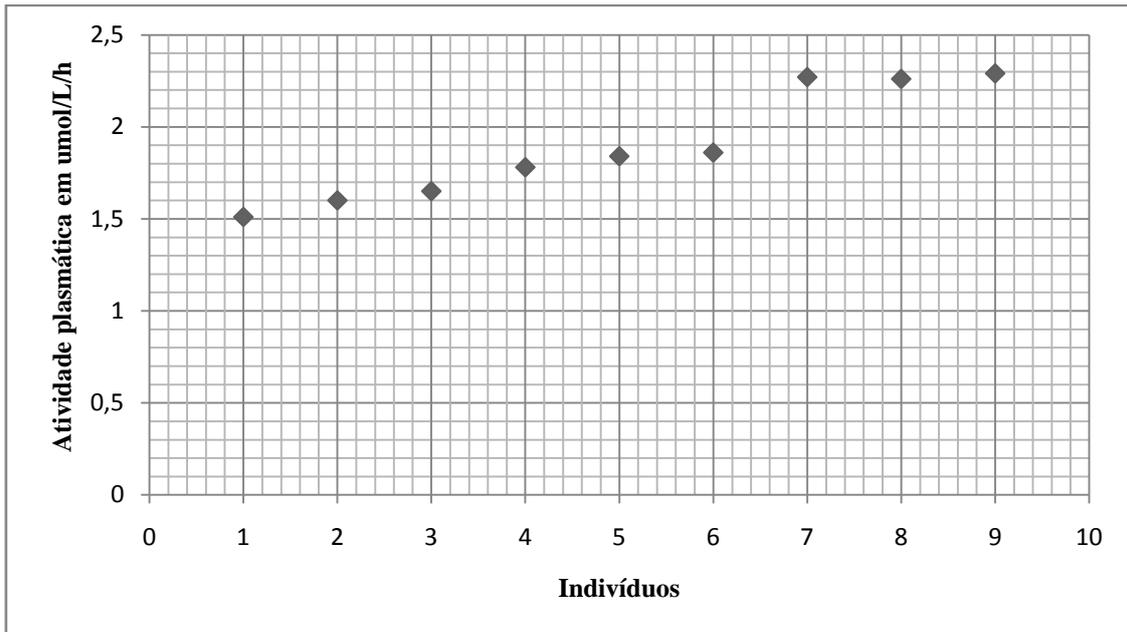


Figura 1: Atividade plasmática diminuída da α -Gal A em umol/L/h em 9 homens adultos em programa de hemodiálise sem diagnóstico etiológico determinado.

Tabela 1: Análise de mutações específicas no gene da enzima α -GalA em pacientes do sexo masculino em hemodiálise com atividade plasmática reduzida desta enzima (N=7).

Paciente	Variantes patogênicas	Variantes comuns	Variantes de efeito desconhecido
AJS08031988M	Não foram encontradas	5'UTR c.-10C>T em hemizigose Intron 2 c.370-77_370-81delCAGCC em hemizigose Intron 4 c.640-16A>G em hemizigose Intron 6 c.1000-22C>T em hemizigose	Não foram encontradas
EF20071937M	Não foram encontradas	5'UTR c.-10C>T em hemizigose Intron 2 c.370-77_370-81delCAGCC em hemizigose Intron 4 c.640-16A>G em hemizigose Intron 6 c.1000-22C>T em hemizigose	Não foram encontradas
JVS14041989M	Não foram encontradas	5'UTR c.-12G>T em hemizigose Intron 4 c.639+68A>G em hemizigose Intron 6 c.1000-22C>T em hemizigose	Não foram encontradas
MAA28061940M	Não foram encontradas	Não foram encontradas	Não foram encontradas
VB12021953M	Exon 2 p.R118C em hemizigose	Não foram encontradas	Não foram encontradas
RCP01031990M	Não foram encontradas	5'UTR c.-12G>A em hemizigose Intron 4 c.639+68A>G em hemizigose Intron 6 c.1000-22C>T em hemizigose	Não foram encontradas
SS07061971M	Não foram encontradas	5'UTR c.-10C>T em hemizigose Intron 2 c.370-77_370-81delCAGCC em hemizigose Intron 4 c.640-16A>G em hemizigose Intron 6 c.1000-22C>T em hemizigose	Não foram encontradas

Quadro 1: Manifestações clínicas apresentadas pelo paciente diagnosticado com DF

Psiquiátrica	Ideação suicida
Renal	Proteinúria Insuficiência renal
Cardiológica	Hipertrofia concêntrica de VE Insuficiência diastólica Insuficiência valvar (mitral, aórtica e tricúspide)
Gastrointestinal	Náusea, vômito
Neurológica	Hipoacusia, acroparestesias