



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de São José dos Campos
Instituto de Ciência e Tecnologia

NOELMA DE SOUSA FÉLIX

**TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA PARA DOENÇA DE
ANDERSON-FABRY: revisão sistemática de ensaios clínicos
randomizados**

2023

NOELMA DE SOUSA FÉLIX

**TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA PARA DOENÇA DE ANDERSON-
FABRY: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados**

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Campus de São José dos Campos, como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRA, pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE BUCAL.

Área: Biomateriais. Linha de pesquisa: Biomateriais para prevenção e tratamento de infecções.

Orientadora: Profa. Dra. Alessandra Buhler Borges

São José dos Campos

2023

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2024]. Disponível em <http://www.ict.unesp.br/biblioteca/normalizacao>

Apresentação gráfica e normalização de acordo com as normas estabelecidas pelo Serviço de Normalização de Documentos da Seção Técnica de Referência e Atendimento ao Usuário e Documentação (STRAUD).

Félix, Noelma de Sousa
Terapia de reposição enzimática para doença de
Anderson-Fabry: revisão sistemática de ensaios clínicos
randomizados / Noelma de Sousa Félix. - São José dos Campos : [s.n.], 2023.
112 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal -
Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia,
São José dos Campos, 2023.
Orientadora: Alessandra Buhler Borges.

1. Doença de Anderson-Fabry. 2. Terapia de reposição enzimática. 3.
Revisão sistemática. 4. Ensaios clínicos randomizados. I. Borges, Alessandra
Buhler, orient. II. Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de
Ciência e Tecnologia, São José dos Campos. III. Universidade Estadual
Paulista 'Júlio de Mesquita Filho' - Unesp. IV. Universidade Estadual
Paulista (Unesp). V. Título.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

Uma revisão sistemática é necessária para estabelecer a base de evidências para a eficácia e segurança da TRE no tratamento da AFD. Esta revisão é de particular relevância, uma vez que a TRE já está disponível há quase 15 anos e uma revisão dos dados mais recentes pode fornecer mais orientações sobre seu uso.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

A systematic review is needed to establish the evidence base for the efficacy and safety of TRE in the treatment of AFD. This review is particularly popular as TRE has been available for almost 15 years and a review of the most recent data may provide further guidance on its use.

BANCA EXAMINADORA

Alessandra Buhler Borges (Orientador)

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Jose Benedito Oliveira Amorim

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Túlia de Souza Botelho

Universidade de São Paulo

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Campus de São Paulo

São José dos Campos, 22 de maio de 2023.

DEDICATÓRIA

Dedico à minha amiga e orientadora, Regina El Dib; cada palavra desse trabalho tem você, tem o seu jeito de enxergar a vida, tem a sua alegria mesmo nos momentos mais difíceis. Nós fizemos uma sequência de planos, eles significavam a esperança, e eles serão realizados. Você sempre disse que a morte não era o fim, e ela nunca será. Você continua aqui e eu continuo por você, horando o seu nome.

Dedico ao meu pai, Raimundo Nonato Félix; obrigada por me ensinar sobre perseverança e esperança. A sua luta me motivou, me inspirou ao longo do caminho. Não poucas vezes, eu lembro das suas orações, da sua forma singela de acreditar que haveriam dias melhores, eu também acredito nesses dias. Você estaria orgulhoso da sua filha, assim como eu sempre fui e sempre serei do meu pai.

Dedico à minha amiga, Maria da Conceição Albuquerque; esse momento não seria possível sem a sua presença, suas orações, sua fé na inabalável na minha vitória. Obrigada por todas as ligações, por me ouvir nos dias difíceis e também nos dias felizes. Você é o meu refúcio de família, amizade e fé.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” UNESP, na pessoa da diretora do Instituto de Ciência e Tecnologia de São José dos Campos, professora Adjunta Rebeca Di Nicoló.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal, na pessoa do coordenador professor Alexandre Luiz Souto Borges, sua ajuda foi essencial. Muito obrigada!

À minha orientadora, Profa. Dra. Alessandra Buhler Borges, por toda dedicação no desenvolvimento desse trabalho. Seu conhecimento, humildade, paciência e foram muito valiosos e serão sempre exemplo para minha carreira como mestre. Obrigada por acreditar que seria possível.

Minha gratidão aos professores Jose Benedito Oliveira Amorim, Luana Marotta Reis de Vasconcellos e Lucas de Paula Ramos. Muito obrigada por compartilhar o conhecimento

Aos colegas do Programa que, durante esta jornada, foram importantes para meu crescimento e também apoio nas dificuldades. Desejo muito sucesso a vocês!

"Porque a nossa leve e momentânea tribulação produz para nós um peso eterno de glória. Não atentando nós nas coisas que se vêem, mas nas que se não vêem; porque as que se vêem são temporais, e as que se não vêem são eternas"

2 Coríntios 4:17,18.

RESUMO

Félix NS. Terapia de reposição enzimática para doença de Anderson-Fabry: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados [dissertação]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2023.

A doença de Anderson-Fabry, uma doença rara, é causada por uma deficiência da enzima alfa-galactosidase A. Isso leva ao acúmulo de um material gorduroso denominado globotriaosilceramida em várias células do corpo. Globotriaosilceramida é uma substância gordurosa, formada por três açúcares, comumente denominada ceramida e é encontrada na maioria das células do corpo. Indivíduos não tratados podem apresentar dor, complicações na pele, olhos, e problemas gastrointestinais. A doença de Fabry pode causar complicações potencialmente fatais, como danos aos rins, ataque cardíaco e acidente vascular cerebral. Um dos tipos disponíveis de tratamento é a terapia de reposição enzimática com agalsidase alfa ou beta, que substitui a deficiência enzimática. Avaliamos a eficácia e segurança da terapia de reposição enzimática com agalsidase alfa ou beta para doença de Anderson-Fabry. Para realizar essa revisão analisamos revisões sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECRs). Não houve restrições de idiomas. Pesquisamos o registro de ensaios clínicos de erros inatos do metabolismo do grupo Cochrane de fibrose cística e desordens genéticas, e as seguintes bases de dados: MEDLINE, EMBASE, LILACS, e clinicaltrials.gov. Os revisores examinaram de forma independente os artigos elegíveis, extraíram dados e avaliaram o risco de viés. Essa revisão está registrada na Cochrane e foi realizada juntamente com o grupo de Fibrose Cística e Doenças Genéticas. Foram selecionados onze estudos randomizados controlados, os resultados apontam para uma diminuição nos depósitos de Gb3 plasmático para os pacientes que receberam agalsidase beta, nos domínios do rim (MD -1,70 (95% CI - 2,09 a -1,31) e coração (MD -0,90 95% CI (-1,18 a -0,62) e uma influência positiva na qualidade de vida relacionada à dor, porém, os estudos apresentam baixa qualidade metodológica e não fornecem evidências robustas que indiquem se a TRE é mais efetiva e segura quando comparada a outras terapias ativas, placebo, ou nenhuma intervenção.

Palavras-chave: Doença De Anderson-Fabry; terapia de reposição enzimática; revisõesistemática; ensaios clínicos randomizados.

ABSTRACT

Félix NS. Enzyme synthesis therapy for Anderson-Fabry disease: systematic review of randomized clinical trials [dissertation]. São José dos Campos (SP): São Paulo State University (Unesp), Institute of Science and Technology; 2023.

Anderson-Fabry disease, a rare disease, is caused by a deficiency of the enzyme alpha-galactosidase A. This leads to the accumulation of a fatty material called globotriaosylceramide in various cells of the body. Globotriaosylceramide is a fatty substance, made up of three sugars, commonly called ceramide and is found in most cells in the body. Untreated individuals may experience pain, skin, eye, and gastrointestinal problems. Fabry disease can cause life-threatening complications, such as kidney damage, heart attack, and stroke. One of the available types of treatment is enzyme replacement therapy with agalsidase alpha or beta, which replaces the enzyme deficiency. We evaluated the efficacy and safety of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa or beta for Anderson-Fabry disease. To perform this review, we analyzed systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs). There were no language restrictions. We searched the clinical trial registry of inborn errors of metabolism from the Cochrane group of cystic fibrosis and genetic disorders, and the following databases: MEDLINE, EMBASE, LILACS, and clinicaltrials.gov. Reviewers independently screened eligible articles, extracted data, and assessed risk of bias. This review is registered in Cochrane and was carried out jointly with the Cystic Fibrosis and Genetic Diseases group. Eleven randomized controlled trials were selected, the results point to a decrease in plasma Gb3 deposits for patients receiving agalsidase beta, in the kidney domains (MD -1.70 (95% CI -2.09 to -1.31) and heart (MD -0.90 95% CI (-1.18 to -0.62) and a positive influence on pain-related quality of life, however, studies have low methodological quality and do not provide robust evidence to indicate whether ERT is more effective and safer when compared to other active therapies, placebo, or no intervention.

Keywords: Anderson-Fabry disease; enzyme replacement therapy; systematic review; randomized clinical trials.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Herança Genética.....	23
Figura 2 - Órgãos acometidos pela DAF.....	24
Figura 3 - Manifestações clínicas da DAF.	27
Figura 4 - Programa Covidence gerenciador de referências.....	37
Figura 5 - Programa Review Manager (RevMan) gerenciador de revisões sistemáticas da Colaboração Cochrane.....	39
Figura 6 - Programa GRADEpro para construção de tabelas.....	40
Figura 7 - Fluxograma da pesquisa bibliográfica e seleção de artigos.....	43
Figura 8 - Avaliação do risco de viés programa Review Manager Web (RevMan Web) gerenciador de revisões sistemáticas da Colaboração Cochrane	69
Figura 9 - Avaliação do risco de viés de todos os estudos conforme os domínios sequência da geração, sigilo da alocação, mascaramento dos participantes, investigadores e avaliadores de desfechos, dados dos desfechos incompletos e outros vieses programa RevMan	60
Figura 10 - Meta-análise comparando Agalsidase alfa 0,2 mg/kg duas vezes por semana versus placebo referente à concentração de Gb3 no plasma e nos tecidos	67
Figura 11 - Meta-análise comparando Agalsidase alfa versus agalsidase beta referente ao evento morte	76
Figura 12 - Meta-análise comparando Agalsidase alfa versus agalsidase beta referente aos eventos cardíacos.....	79
Figura 13 - Meta-análise comparando Agalsidase alfa versus agalsidase beta referente aos eventos cardíacos	82
Figura 14 - Meta-análise comparando Agalsidase alfa versus agalsidase beta referente aos eventos adversos.....	86

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estratégia de busca para a The Cochrane Library.....	32
Quadro 2 - Estratégia de busca para a EMBASE.....	33
Quadro 3 - Estratégia de busca para a <i>PubMed</i>	35
Quadro 4 - Estratégia de busca para a LILACS.....	35
Quadro 5 - Características dos estudos incluídos referente aos grupos de intervenção e controle, rotas de administração dos medicamentos e os desfechos medidos.....	45
Quadro 6 - Características dos estudos incluídos referente aos participantes, critério de elegibilidade, duração da intervenção e projeto teste.	54
Quadro 7 - Características dos estudos incluídos referente à sequência de randomização, alocação, mascaramento dos participantes, investigadores e avaliadores, dados de desfechos incompletos, financiamento e conflito de interesse.....	43
Quadro 8 - Resumo dos achados: Terapia de reposição enzimática para doença de Anderson-Fabry - Agalsidase beta versus placebo.....	88
Quadro 9 - Resumo dos achados: Terapia de reposição enzimática para doença de Anderson-Fabry - agalsidase alfa versus placebo.....	90
Quadro 10 - Resumo dos achados: Terapia de reposição enzimática para doença de Anderson-Fabry - TRE versus migalastat.....	92

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

EAs	Eventos adversos
AVE	Acidente vascular encefálico
BPI	Inventário Breve da Dor
CFDI	Iniciativa Canadense da Doença de Fabry
DAF	Doença de Anderson-Fabry
ECG	Eletrocardiograma
ELISA	Ensaio imunossorvente ligado a enzima
Gb3	Globotriaosilceramida
ITT	Intenção de tratar
IV	Intravenosa
RM	Ressonância magnética
TRE	Terapia de reposição enzimática
TFG	Taxa de filtração glomerular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1 Genética	21
2.2 Fisiopatogenia	22
2.3 Epidemiologia	23
2.4 Tratamento	24
2.5 Triagem e Diagnóstico	25
3 PROPOSIÇÃO	26
3.1 Objetivo geral	26
3.2 Pergunta	26
3.3 Hipótese nula - H0	26
3.4 Hipótese alternativa - H1	27
4 MATERIAL E MÉTODO	28
4.1 Tipo de estudo	28
4.1.1 Local	28
4.1.2 Tamanho da amostra	29
4.2 Critérios de inclusão	29
4.2.1 Tipo de estudos incluídos	29
4.2.2 Tipos de participantes	29
4.2.3 Tipos de intervenções	29
4.3 Tipos de medidas de resultado	30
4.3.1 Desfechos primários	30
4.3.2 Desfechos secundários	30
4.4 Métodos de busca para identificação dos estudos	31
4.4.1 Pesquisa em bases de dados eletrônicas	31
4.4.2 Pesquisa de outros recursos	34
4.5 Coleta de dados e análise	34
4.5.1 Seleção dos estudos	34
4.5.2 Extração dos dados	35
5 RESULTADOS	40
5.1 Seleção dos títulos	40

5.1.1 Tipos de intervenção.....	44
5.2 Descrição dos estudos incluídos	49
5.2.1 Agalsidase alfa versus placebo.....	49
5.2.2 Agalsidase beta versus placebo.....	50
5.2.3 Agalsidase alfa versus agalsidase beta.....	51
5.2.4 Vários esquemas de dosagem de alfa agalsidase.....	52
5.2.5 Vários esquemas de dosagem de agalsidase beta.....	53
5.3 Avaliação do Risco de viés.....	57
5.3.1 Sequência de geração.....	57
5.3.2 Sigilo de alocação.....	57
5.3.3 Cegamento (viés de desempenho e viés de detecção)	61
5.3.4 Dados de resultados incompletos (viés de atrito)	62
5.3.5 Relatórios seletivos (viés de relatórios)	62
5.4 Efeitos das intervenções	66
5.4.1 Desfechos primários para Agalsidase alfa versus placebo.....	66
5.4.1.1 Alterações na concentração de Gb3 no plasma e tecido	66
5.4.1.2 Morte	68
5.4.1.3 Acroparaestesia	68
5.4.1.4 Crises de Fabry	68
5.4.1.5 Inventário Breve da Dor – gravidade	68
5.4.1.6 O Inventário Breve da Dor - qualidade de vida relacionada à dor	69
5.4.2 Desfechos secundários para agalsidase alfa versus placebo.....	69
5.4.2.1 Efeito da terapia na função renal	69
5.4.2.2 Sintomas e complicações da doença	70
5.4.2.3 Análise histológica de depósitos endoteliais capilares microvasculares de Gb3 em espécimes de biópsia	70
5.4.2.4 Efeitos adversos do tratamento	70
5.4.2.5 Qualidade de vida.....	70
5.4.3. Desfechos primários para agalsidase beta versus placebo.....	71
5.4.3.1 Alterações na concentração de Gb3 no plasma e tecido.....	71
5.4.3.2 Morte.....	71
5.4.3.3 Acroparestesia.....	71

5.4.3.4 Crises de Fabry.....	72
5.4.4 Resultados secundários - Agalsidase beta versus placebo.....	72
5.4.4.1 Efeito da terapia na função renal.....	72
5.4.4.2 Eventos cardíacos.....	72
5.4.4.3 Eventos cerebrovasculares.....	73
5.4.4.4 Análise histológica de depósitos endoteliais capilares microvasculares de Gb3 em espécimes de biópsia.....	73
5.4.4.5 Qualquer evento adverso.....	74
5.4.5 Resultados primários para agalsidase alfa versus agalsidase beta.....	74
5.4.5.1 Alterações das concentrações de Gb3 no plasma e no tecido.....	75
5.4.5.2 Morte.....	75
5.4.5.3 Acroparestesia.....	77
5.4.5.4 Crises de Fabry.....	77
5.4.6 Desfechos secundários para Agalsidase alfa versus agalsidase beta.....	77
5.4.6.1 Efeito da terapia na função renal.....	77
5.4.6.2 Eventos cardíacos.....	77
5.4.6.3 Eventos cerebrovasculares.....	80
5.4.6.4 Porcentagem de participantes que atingiram pontuação zero na pele.....	80
5.4.6.5 Parâmetros ecoradiográficos.....	80
5.4.6.6 Análise histológica de depósitos endoteliais capilares microvasculares de Gb3 em espécimes de biópsia.....	80
5.4.6.7 Qualquer evento adverso.....	80
5.4.6.8 Qualidade de vida.....	83
5.4.7 Desfechos primários para esquemas de doses múltiplas de Agalsidase alfa.....	83
5.4.7.1 Alterações na concentração de Gb3 no plasma e tecido.....	83
5.4.7.2 Morte.....	84
5.4.7.3 Dor.....	84
5.4.8 Desfechos secundários para esquemas de doses múltiplas de Agalsidase alfa.....	84
5.4.8.1 Efeito da terapia na função renal.....	84
5.4.8.2 Sintomas e complicações da doença.....	84

5.4.8.3 Análise histológica de depósitos endoteliais capilares microvasculares de Gb3 em espécimes de biópsia.....	85
5.4.8.4 Efeitos adversos do tratamento.....	85
5.5 Certeza da evidência	87
6 Discussão.....	96
6.1 Resumo dos principais resultados.....	96
6.2. Integridade geral e aplicabilidade das evidências	97
6.3 Qualidade da evidência	97
6.4 Possíveis vieses no processo de revisão.....	98
6.5 Concordâncias e discordâncias com outros estudos ou revisões	98
REFERÊNCIAS	101

1 INTRODUÇÃO

A doença de Anderson Fabry (DAF) ou *angioqueratomas corporis diffusum universale* é uma doença rara ligada ao cromossomo X causada por defeitos da enzima alfa-galactosidase (α -Gal). Mutações no gene da Alfa Galactosidase (GLA), que codifica para α -Gal, afetam a síntese, tráfego, dobramento, degradação e atividade enzimática de α -Gal, resultando em acúmulo intracelular progressivo de uma substância formada por glicosfingolipídeos. O principal glicosfingolipídeo que se acumula nas células do organismo é a globotriaosilceramida, conhecida pela abreviatura Gb3 ou GL-3. A deposição de globotriaosilceramida ocorre no sistema nervoso autônomo, gânglios da raiz dorsal, células epiteliais do rim, células do sistema vascular e células do miocárdio, resultando em falência de órgãos e pode ser fatal para seus portadores (Wilcox et al., 2008).

O tratamento dos sintomas relacionados à doença era a única alternativa terapêutica até 2001, quando um tratamento específico por terapia de reposição enzimática (TRE) se tornou disponível. O tratamento farmacológico consiste em uma infusão intravenosa quinzenal da α -galactosidase A humana recombinante. Duas drogas estão agora disponíveis comercialmente: agalsidase alfa (Replagal®, Shire HGT) e agalsidase beta (Fabrazyme®, Genzyme). A terapia de reposição enzimática (TRE) é um tratamento específico para a doença de Fabry e tem por finalidade retardar seu avanço, porém, ainda não há evidências que identifiquem a superioridade da forma alfa ou beta, bem como a dose adequada e a frequência ideal de TRE (El Dib et al., 2013).

Nesse contexto, a revisão sistemática é uma metodologia útil para estabelecer a base de evidências para a eficácia e segurança de TRE para o tratamento da DAF, uma vez que as revisões sistemáticas possibilitam identificar as melhores evidências e sintetizá-las. Esta será a terceira atualização de uma revisão Cochrane publicada pela primeira vez na the Cochrane Library em 2010 (El Dib et al., 2010), incluiu cinco estudos e não forneceu evidências sobre as medidas de desfechos importantes para os pacientes. A primeira atualização desta revisão foi então publicada em 2013 (El Dib et al., 2013), que incluiu apenas um novo estudo e nenhuma informação foi alterada.

A segunda atualização desta revisão foi em 2016 (El Dib et al., 2016) e as novas evidências mostraram melhora significativa com a terapia de reposição enzimática (TRE) em relação aos depósitos endoteliais microvasculares de globotriaosilceramida e na qualidade de vida relacionada à dor. No entanto, não houve evidências que identificassem se a forma alfa ou beta é superior, ou sobre a dose ideal ou a frequência da terapia de reposição enzimática. Dessa forma, para a atual versão, foram incluídos novos ensaios clínicos que avaliaram a TRE em pacientes com doença de Fabry (El Dib et al., 2016).

Esta revisão é de relevância particular, uma vez que o TRE é o tratamento mais específico para a doença de Fabry e já está disponível há mais de 20 anos, uma revisão dos dados mais recentes pode fornecer mais orientações sobre seu uso (El Dib et al., 2010; El Dib et al., 2013; El Dib et al., 2016).

2 REVISÃO DE LITERATURA

A doença de Anderson-Fabry (DAF) é uma doença multissistêmica ligada ao cromossomo X, causada por uma deficiência da enzima lisossomal alfa- galactosidase A (α Gal-A). A incidência da DAF é estimada em 1 dentre 117.000 nascidos vivos para homens (Meikle et al., 1999); embora pesquisas recentes de triagem neonatal sugere que a incidência pode ser muito maior, até 1 em 3.100 (Spada et al., 2006). Uma explicação razoável para esta diferença na incidência de DAF entre esses estudos é que o primeiro (Meikle et al., 1999) se refere à incidência de DAF clássica enquanto o último (Spada et al., 2006) se refere ao espectro fenotípico completo refletindo a expansão na variação fenotípica identificada na última década. Variantes incluem aqueles com envolvimento exclusivo do coração, rins, ou cérebro. Por exemplo, a variante renal foi descrita pela primeira vez em 2003. Embora a grande maioria dos relatórios tenha focado em homens sintomáticos, mulheres com DAF podem desenvolver problemas relacionados à doença (Wilcox et al., 2008).

Clinicamente, a DAF é caracterizada por complicações renais, cardíacas e cerebrovasculares graves decorrentes da deposição progressiva de glicosfingolípídios metabolizados de forma incompleta, principalmente globotriaosilceramida (Gb3) em vários tipos de células. O mecanismo preciso de lesão do tecido permanece obscuro, embora se acredite que a reatividade vascular e uma propensão para a doença tromboembólica desempenhem um importante papel no aumento do risco de problemas específicos, como o acidente vascular encefálico (AVE). O Gb3 tem sido usado como biomarcador na DAF sendo medido no plasma e na urina por espectrometria de massa em Tandem. Os intervalos de referência para os níveis plasmáticos e urinários de Gb3 são 5,6 (3,6-7,5) μ g / ml e 0,016 (0,01 - 0,03)mg / mmol de creatinina, respectivamente. Os níveis de Gb3 são consistentemente elevados na maioria das pessoas com DAF e diminuem após o início do tratamento com terapia de reposição enzimática (TRE). Desse modo, foi proposto considerar os níveis de Gb3 como parte do processo de diagnóstico, bem como um biomarcador de resposta à TER (Young et al., 2005).

Estudos recentes têm mostrado que um derivado desacilado de Gb3

(globotriaosilesfingosine, liso-Gb3) é elevado em plasma obtido de indivíduos com DAF. Liso-Gb3 é um potente inibidor de α Gal-A e alfa-galactosidase B (N-acetilgalactosaminidase), e descobriu-se que promove no músculo liso proliferação celular in vitro (Aerts et al., 2008). Além disso, a liso-Gb3 tem sido sugerida para identificar as mutações em α Gal-A que levam a doença de Fabry clássica (Niemann et al., 2014).

As insuficiências renal e cardíaca representam as principais fontes de morbidade, e são responsáveis pela redução da sobrevivência entre os homens afetados e mulheres em comparação com a população normal (idade mediana de morte é de 50 a 57 anos e de 70 a 72 anos, respectivamente). As crises de dor, acroparaestesia, perda auditiva e problemas gastrointestinais experimentados levam a uma redução significativa na qualidade de vida relacionada à saúde. Embora a maioria dos relatórios se concentre em homens, mulheres com a DAF podem desenvolver problemas relacionados à doença. A expressão clínica entre as mulheres tende a ser mais variável e o início dos sintomas tende a ocorrer mais tarde. A expressão da doença em mulheres parece ser influenciada por uma mutação particular de α Gal-A e o padrão de inativação do cromossomo X em cada órgão (Niemann et al., 2014; Wang et al., 2007).

O tratamento da doença de Fabry consiste no controle dos sintomas e substituição da enzima deficiente ou disfuncional por TRE. A TRE fornece aos órgãos um produto recombinante enzimático e, portanto, reduz a quantidade de acúmulo de Gb3 em tecidos com danos multissistêmicos consecutivos. A TRE está disponível desde 2001, na forma de duas preparações de α Gal-A recombinante: agalsidase alfa (Replagal, Shire Human Genetic Therapies, Cambridge, MA, 0,2 mg /kg por infusão) e agalsidase beta (Fabrazyme, Genzyme Corporation, Cambridge, MA, 1 mg / kg por infusão), conforme mencionado anteriormente. A TRE é administrada por via intravenosa através de um cateter periférico ou dispositivo de acesso central. As infusões normalmente ocorrem uma vez a cada duas semanas. Entretanto, a literatura não fornece dados conclusivos sobre a eficácia destes tratamentos até o momento (Arends et al., 2018).

2.1 Genética

A doença de DF é uma alteração genética ligada ao cromossomo X, na qual o gene GALA que se encontra na região Xq22 sofre uma mutação, esse gene apresenta cerca de sete éxons que variam entre 92 e 291 pares de bases. O gene GALA é responsável por codificar a enzima lisossômica α -galactosidase A (α -GAL), as mutações nesse gene decorrentes da DF, levam ao acúmulo progressivo de glicoesfingolípídeos neutros com resíduos terminais α -galactosil (sobretudo sob a forma de globotriaosilceramida ou Gb3) (Boggio et al., 2009).

A DF é considerada uma doença de caráter hereditário visto que as mutações são recebidas dos pais. Nas células do corpo humano possuímos 23 cromossomos derivados do pai e 23 cromossomos derivados da mãe, totalizando 46 cromossomos. Nas portadoras do sexo feminino a expressão dos cromossomos sexuais é o XX, enquanto nas portadoras do sexo masculino é o XY. O gene da enzima α -galactosidase A (α -Gal A) localiza-se no cromossomo X que está presente nos cromossomos sexuais masculinos e femininos (Figura 1). Os homens por possuírem um cromossomo X e um Y, geralmente, são afetados mais cedo e de forma mais severa do que as mulheres, a expressão nas mulheres pode ocorrer de forma muito variável (Vedder et al., 2007).

As portadoras do sexo feminino possuem dois exemplares do gene da α -Gal A, enquanto os portadores do sexo masculino possuem somente um exemplar do gene, por isso, a portadora heterozigota tem menor expressividade da doença uma vez que ocorre a inativação aleatória de um dos cromossomos X (hipótese de Lyon). Essa característica está diretamente associada às formas assintomáticas ou atenuadas da doença. Nos portadores do sexo masculino, homozigotos, a DF tem alta expressividade, isso significa que todos os portares do sexo masculino serão afetados e irão apresentar o fenótipo clássico da doença (Vedder et al., 2007).

Figura 1- Herança Genética



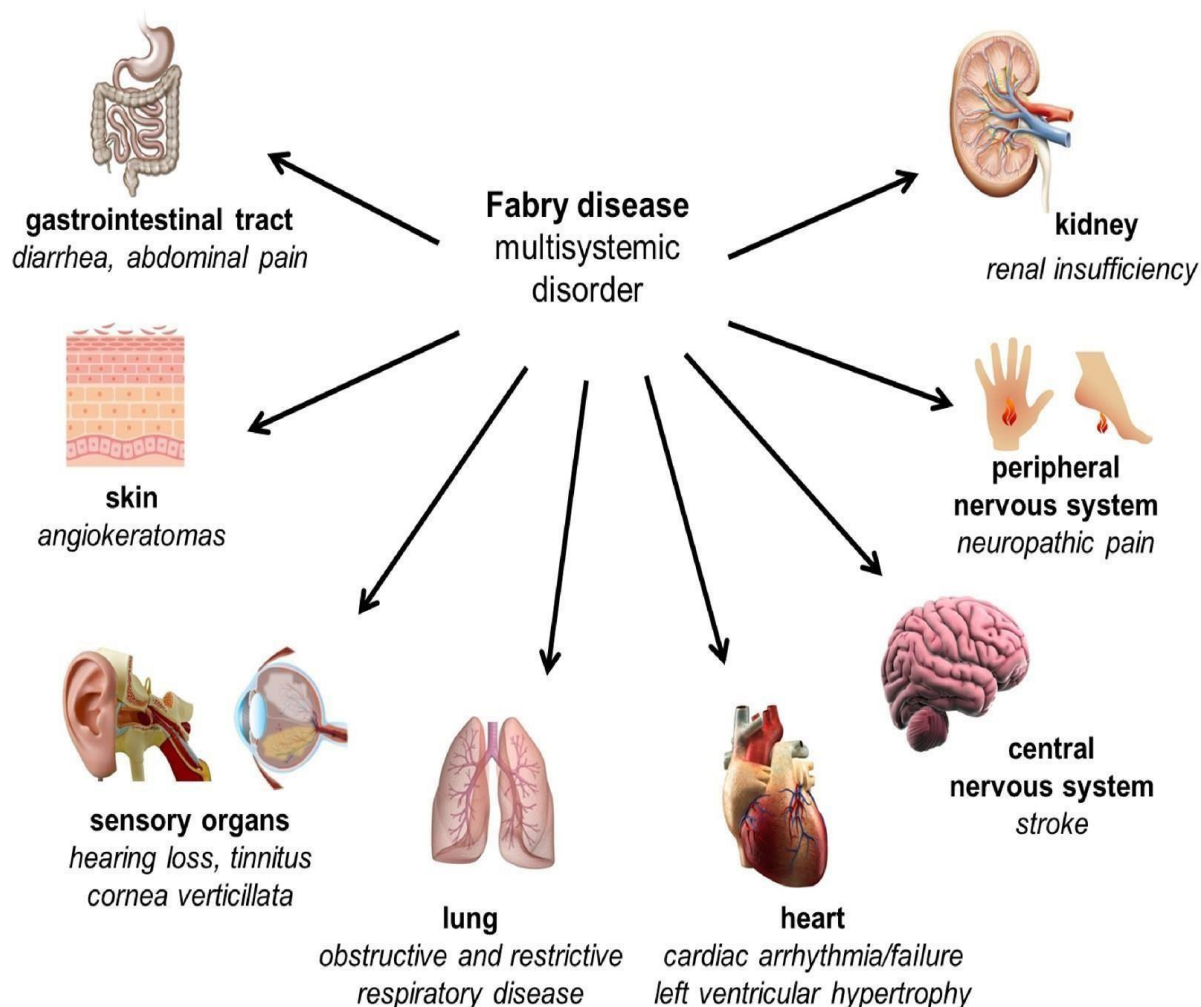
Fonte: Hughes et al., 2014.

2.2 Fisiopatogenia

A DF tem como principal característica a disfunção enzimática que leva ao consequente acúmulo de glicoesfingolipídeos não clivados (particularmente Gb3). Esse acúmulo de Gb3 pode ocorrer no plasma e também nos lisossomos de células musculares, células endoteliais, miócitos cardíacos, células epiteliais dos glomérulos e túbulos renais, células ganglionares do sistema nervoso autônomo, células da córnea, histiócitos e células do tecido conectivo. Esse acúmulo ocorre em quase todos os órgãos como cérebro, coração, olhos, pele, orelhas, rins, sistema gastrointestinal e vasos sanguíneos (Figura 2) (Vedder et al., 2007).

Essa deposição de Gb3 pode provocar inúmeros sinais e sintomas, nas células endoteliais e células musculares lisas sanguíneas produz protuberâncias no lúmen dos vasos que causam estreitamentos e dilatações que progridem para isquemia e infarto. Nas articulações de pacientes portadores da DF a deposição de glicoesfingolipídeos produz dor, e muitos portadores são diagnosticados erroneamente como portadores de reumatismo, estima-se que cerca de 40% dos pacientes recebam esse diagnóstico (Arends et al., 2018).

Figura 2 - Órgãos acometidos pela DAF



Fonte: Lenders et al., 2021.

2.3 Epidemiologia

As glicosíngolipidose possuem mais de 300 mutações já conhecidas e diagnosticadas, dentre elas a DF é a mais comum no mundo. Relata-se a ocorrência de um indivíduo com DF para cada 117.000 indivíduos, algumas pesquisas de triagem neonatal sugerem números ainda maiores, como sendo 1 para 3.100. A DF é mais comum em homens, sendo cerca de um caso a cada 40.000 homens e também é frequente na raça branca, mas pode acometer todas as raças. Estudos realizados no Reino Austrália, Nova Zelândia e Países Baixos afirmam que a prevalência da doença está estimada nas faixas de 0,21 a 0,85 casos por 100.000 habitantes (Boggio et al., 2009).

A dificuldade para realizar o diagnóstico da doença e a presença de variantes intermediárias são fatores que dificultam a tomada de números reais da incidência da DF (Boggio et al., 2009).

2.4 Tratamento

A terapia de reposição enzimática foi o primeiro tratamento específico disponibilizado para o tratamento da DF, comercializado como agalsidase alfa (Replagal™, Shire) e agalsidase beta (Fabrazyme, Sanofi Genzyme). As características químicas e estruturais das moléculas são semelhantes, embora a concentração recomendada seja diferente. Agalsidase alfa, produzida pela utilização de fibroblastos de pele humana em cultura, está registrada para uso na dose de 0,2 mg/kg quinzenalmente, e agalsidase beta, produzida pela expressão do gene α Gal A em Células de ovário de hamster chinês (CHO), está registrado para uso em uma dose de 1,0 mg/kg quinzenalmente (Arends et al., 2018).

Ambos os fármacos possuem uma sequência de aminoácidos da forma recombinante, assim como a sequência nucleotídica que a codificou, são idênticas à forma natural da α Gal A. Os estudos revelam que a TRE reduz de modo significativo a progressão da doença, possui benefícios sobre a cardiomiopatia que representa a maior causa de mortalidade de pacientes com DF, e também a dor neuropática que é um dos principais limitadores da qualidade de vida dos pacientes com DF (Arends et al., 2018).

Outra possibilidade de tratamento que ainda está sendo avaliada é chaperona medicamentosa oral, o migalastat. Os benefícios do uso do migalastat ainda são incertos, embora ele tenha demonstrado vantagem em comparação com o placebo em desfechos de melhora da diarreia, redução de GB-3 renal em pacientes com mutação suscetível confirmada e de Lyso-GB3 plasmático (Niemann et al., 2014).

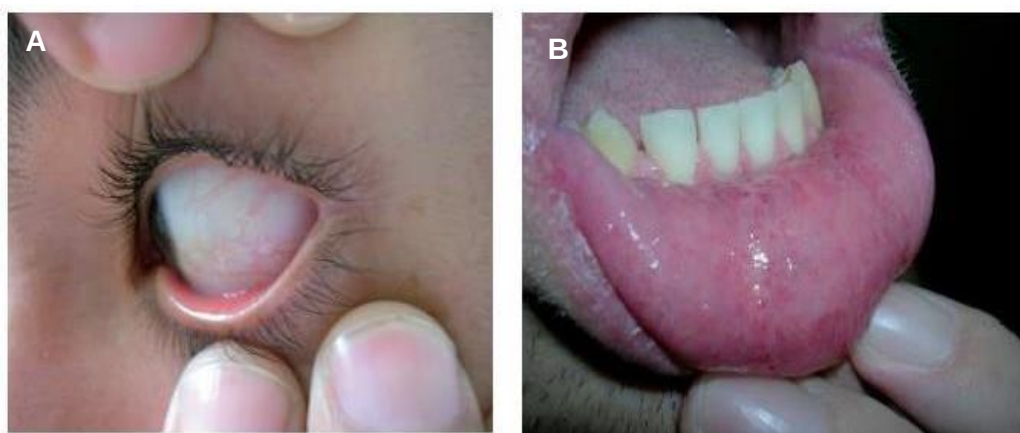
O tratamento adjuvante das crises de dor e outras complicações se dá com fármacos inespecíficos para a DF, entre eles destaca-se o uso de bloqueadores do sistema renina angiotensina (losartana, valsartana) anticoagulantes, antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos da recaptação de serotonina para controle da dor (Niemann et al., 2014).

2.5 Triagem e Diagnóstico

A DF possui diversas características clínicas, no período que compreende a infância e a adolescência, as manifestações mais comuns são: acroparaestesia/crise de dor: crônica ou episódica, associada a sensação de queimação nas palmas das mãos ou plantas dos pés, angioqueratomas (pequenas manchas vermelhas escuras), córnea verticillata (opacidade em forma de espiral) (Figura 3), perda de audição neurossensorial e distúrbios intestinais inespecíficos. No início da idade adulta, entre 17 e 30 anos, as manifestações incluem: edema ou linfedema, febre, hipoidrose ou anidrose, sensibilidade ao calor, linfadenopatia e eventos cardíacos (bradicardia, hipertrofia ventricular esquerda, defeitos de condução). Na idade adulta tardia, que compreende portadores com mais de 30 anos, as manifestações mais comuns são doenças cardíacas, doença renal crônica, AVE ou isquemias e surdez (Boggio et al., 2009).

O diagnóstico óstico na DF é estabelecido através da atividade de α -galactosidase, os exames de sangue indicam se a atividade enzimática está abaixo do controle médio, os níveis abaixo de 25% a 30% do controle médio nos leucócitos periféricos são indicativos da DF. Os pacientes homozigotos que apresentam a DF clássica possuem atividade quase indetectável da enzima α -galactosidase. Nas portadoras do sexo feminino e pacientes que apresentam mutações é necessário o sequenciamento do gene GALA para o diagnóstico da DF (Niemann et al., 2014).

Figura 3 - Manifestações clínicas da DAF



Legenda: a) vasos conjuntivais tortuosos; b) múltiplos angioqueratomas.
Fonte: Breunig et al., 2006.

3 PROPOSIÇÃO

3.1 Objetivo geral

Avaliar a eficácia e a segurança da terapia de reposição enzimática (TRE) (ie., agalsidase alfa ou agalsidase beta) quando comparada a outras terapias ativas, placebo, ou nenhuma intervenção em pacientes que foram diagnosticados com a doença de Anderson-Fabry.

3.2 Pergunta

A terapia de reposição enzimática (TRE) (ie., agalsidase alfa ou agalsidase beta) é mais efetiva e segura quando comparada a outras terapias ativas, placebo, ou nenhuma intervenção na prevenção de complicações decorrentes do agravamento da doença de Anderson-Fabry?

3.3 Hipótese nula - H_0

Não há diferença entre a eficácia e segurança da terapia de reposição enzimática (TRE) (ie., agalsidase alfa ou agalsidase beta) quando comparada a outras terapias ativas, placebo, ou nenhuma intervenção na prevenção de complicações decorrentes do agravamento da doença de Anderson-Fabry.

3.4 Hipótese alternativa - H₁

A terapia de reposição enzimática agalsidase (TRE) (ie., agalsidase alfa ou agalsidase beta) é mais efetiva e segura quando comparada a outras terapias ativas, placebo, ou nenhuma intervenção na prevenção de complicações decorrentes do agravamento da doença de Anderson-Fabry.

4 MATERIAL E MÉTODO

O método desta pesquisa seguiu as recomendações para a realização de revisões sistemáticas propostas pela Colaboração Cochrane (Higgins et al., 2011). Esta revisão sistemática será atualizada junto ao grupo Cochrane de Fibrose Cística e Desordens Genéticas, e posteriormente publicada na the Cochrane Library (fator de impacto: 9.266). Esta revisão também adere aos Itens de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Moher et al., 2009).

4.1 Tipo de estudo

Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECRs) e/ou quase-ECRs.

Os estudos quase-ECRs são ensaios com a alocação inadequada, tais como data de nascimento, dia da semana ou mês do ano, número de uma pessoa do prontuário, ou simplesmente atribuir cada participante de modo alternativo (Moher et al., 2009).

4.1.1 Local

O estudo foi desenvolvido na Disciplina de Saúde Baseada em Evidências do programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal, do Instituto de Ciências e Tecnologia, Unesp, São José dos Campos, SP.

4.1.2 Tamanho da amostra

Amostra de conveniência, sendo incluídos todos os estudos encontrados que preencherem os critérios de inclusão descritos abaixo.

4.2 Critérios de inclusão

4.2.1 Tipo de estudos incluídos

Ensaio clínico controlado randomizado (ECRs).

4.2.2 Tipos de participantes

Foram incluídos indivíduos portadores da doença de Anderson-Fabry de qualquer idade e qualquer grau de gravidade. O diagnóstico foi estabelecido por critérios aceitos com base na concentração da atividade enzimática ou por análise de mutação.

4.2.3 Tipos de intervenções

Terapia de reposição enzimática (TRE) (ie., agalsidase alfa ou agalsidase beta) em qualquer dosagem por um período de pelo menos um mês quando comparada a:

- a) uma com a outra (ou seja, agalsidase alfa ou agalsidase beta);
- b) outras intervenções (ex., dieta com restrição de gordura, medicamentos, exercícios);
- c) nenhuma intervenção;

d) placebo.

4.3 Tipos de medidas de resultado

4.3.1 Desfechos primários

Os seguintes desfechos primários importantes aos pacientes foram analisados:

- a) Mudança na concentração de globotriaosilceramida (Gb3) em plasma e tecido (ou seja, células endoteliais);
- b) Todas as causas de morte;
- c) Dor (medida por todos os experimentados de dor validado, como por exemplo, o McGill);
- d) Acroparestesia (medida pela intensidade e duração da acroparestesia conforme relatada pelo indivíduo);
- e) Crises de Fabry.

4.3.2 Desfechos secundários

a) Efeito da terapia na função renal (por exemplo, redução no soro da creatinina e proteinúria; depuração de creatinina);

b) Sintomas e complicações da doença, como ocorrência de insuficiência renais, complicações hepáticas, cerebrovasculares e cardíacas com base nas seguintes observações: nível de creatinina sérica, proteinúria (proporção de proteína creatinina para creatinina neurológica em mg /dL), eletrocardiografia de 12 derivações, parâmetros de ecocardiografia (como aparência das estruturas cardíacas, volume do ventrículo esquerdo, medidas da função sistólica, e diastólica, frequência cardíaca); exame neurológico, ressonância magnética da cabeça, tolerância aos exercícios, e avaliação da sintomatologia de DAF;

c) Análise histológica do endotélio capilar microvascular, depósitos de Gb3 em espécimes de biópsia;

d) Efeitos adversos do tratamento (incluindo efeitos adversos adversos como dispnéia, mal-estar, hipertensão, sintomas gastrointestinais e formação de ingestão), com base no tipo e frequência de eventos adversos em participantes tratados e em placebo;

e) Qualidade de vida (QoL) (medida por quaisquer padrões de validação como o Short

Form 36 (SF-36) e o impacto das variáveis clínicas nos escores dos domínios dentro do SF-36 (Smith 2000).

4.4 Métodos de busca para identificação dos estudos

4.4.1 Pesquisa em bases de dados eletrônicas

Não houve restrição de idiomas e os ensaios clínicos foram identificados pelas fontes descritas abaixo. Ensaios relevantes foram identificados a partir do Registro de Erros Inatos de Ensaios de Metabolismo do grupo Cochrane de Fibrose Cística e Desordens Genéticas usando o termo: doença de Fabry.

O Registro foi copilado a partir de pesquisas eletrônicas do registro Central de Ensaios Controlados (CENTRAL) (atualizado com cada nova edição da *TheCochrane Library*), pesquisas semanais da MEDLINE e busca manual de um jornal específico — o *Journal of Inherited Metabolic Disease*. Trabalhos não publicados foram identificados pesquisando nos livros da *Society for the Study* da conferência de Erros Inatos do Metabolismo e do SHS *Inborn Error Review Series* e WORLD LDN.

Foi pesquisado também o Registro Central de Ensaios Controlados da *Cochrane* (CENTRAL), *Ovid Embase* (1980 até presente), *PubMed* (1980 até presente), e a Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (1982 até presente) *LILACS* (<http://lilacs.bvsalud.org>). Essas são as estratégias de busca que foram utilizadas:

Quadro 1 - Estratégia de busca para a The Cochrane Library

((Fabry Disease) OR (Disease, Fabry) OR (Angiokeratoma Corporis Diffusum) OR (Anderson-Fabry Disease) OR (Anderson Fabry Disease) OR (Disease, Anderson-Fabry) OR (Fabry's Disease) OR (Disease, Fabry's) OR (Fabrys Disease)) AND ((agalsidase beta) OR (Fabrazyme) OR (Genzyme brand of agalsidase beta))
--

Fonte: Elaborado pelo autor.

Quadro 2 - Estratégia de busca para a EMBASE

1. Randomized controlled trial/
2. Controlled study/
3. Randomization/
 4. Double blind procedure/
5. Single blind procedure/
6. Clinical trial/
7. (clinical adj5 trial\$).ti,ab,hw.
8. ((doubl\$ or singl\$ or tripl\$ or trebl\$) adj5 (blind\$ or mask\$)).ti,ab,hw
9. Placebo/
10. Placebo\$.ti,ab,hw.
11. Random\$.ti,ab,hw.
12. Methodology.sh.
13. latin square.ti,ab,hw.
14. crossover.ti,ab,hw.
15. cross-over.ti,ab,hw.
16. Crossover Procedure/
17. Drug comparison/
18. Comparative study/
19. (comparative adj5 trial\$).ti,ab,hw.
20. (control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).ti,ab,hw.
21. exp "Evaluation and Follow Up"/
22. Prospective study/
23. or/1-22
24. animal/ not (human/ and animal/)
25. 23 not 24
26. ((Fabry Disease) OR (Disease, Fabry) OR (Angiokeratoma Corporis Diffusum)
OR (Anderson-Fabry Disease) OR (Anderson Fabry Disease)
OR (Disease, Anderson-Fabry) OR (Fabry's Disease)
OR (Disease, Fabry's)
OR (Fabrys Disease)) AND ((agalsidasebeta)
OR (Fabrazyme) OR (Genzyme brand of AGAL)
OR (Agalsidase alfa) OR (Replagal) OR (Shire HGT brand of AGAL))
27. 25 and 26

Fonte: Elaborado pelo autor.

Quadro 3 - Estratégia de busca para a PubMed

```
((((Fabry Disease) OR (Disease, Fabry) OR (Angiokeratoma Corporis Diffusum) OR
(Anderson-Fabry Disease) OR (Anderson Fabry Disease) OR (Disease, Anderson-Fabry) OR (Fabry's Disease) OR (Disease,
Fabry's) OR (Fabrys Disease)) AND ((agalsidase beta) OR (Fabrazyme) OR (Genzyme brand of AGAL) OR (Agalsidase alfa) OR
(Replagal) OR (Shire HGT brand of AGAL))) AND
(randomized controlled trial [Publication Type] OR controlled clinical trial
[Publication Type] OR randomized controlled trials
[MeSH Terms] OR random allocation [MeSH Terms] OR double blind method [MeSH
Terms] OR single blind method [MeSH Terms]
OR clinical trial [Publication Type] OR clinical trials [MeSH Terms] OR (clinical*
[Text Word] AND trial* [Text Word]) OR single* [Text
Word] OR double* [Text Word] OR treble* [Text Word] OR triple* [Text Word]
OR placebos [MeSH Terms]
OR placebo* [Text Word] OR random* [Text Word] OR research design [MeSH
Terms] OR comparative study [MeSH Terms] OR
evaluation studies [MeSH Terms] OR follow-up studies [MeSH Terms] OR
prospective studies [MeSH Terms] OR control* [Text Word]
OR prospectiv* [Text Word] OR volunteer* [Text Word])
```

Fonte: Elaborado pelo autor.

Quadro 4 - Estratégia de busca para a LILACS

```
((((Fabry Disease) OR (Disease, Fabry) OR (Angiokeratoma Corporis Diffusum) OR
(Anderson-Fabry Disease) OR (Anderson Fabry Disease) OR (Disease, Anderson-Fabry) OR (Fabry's Disease) OR (Disease, Fabry's) OR
(Fabrys Disease)) AND ((agalsidase beta) OR (Fabrazyme) OR (Genzyme brand of AGAL) OR (Agalsidase alfa) OR (Replagal) OR (Shire HGT brand
of AGAL))) AND ( (Pt randomized controlled trial) OR (Pt controlled clinical
trial) OR (Mh randomized controlled trials) OR (Mh random allocation) OR
(Mh double blind method) OR (Mh single blind method) AND NOT (Ct animal) AND
NOT (Ct human and Ct animal) OR (Ptclinical trial) OR (Ex E05.318.760.535$) OR
(Tw clin$) AND (Tw trial$) OR (Tw ensa$) OR (Tw estud$) OR (Tw experim$)
OR (Tw investiga$) OR (Tw singl$) OR (Tw simple$) OR (Tw doubl$) OR (Tw doble$)
OR (Tw duplo$) OR (Tw trebl$) OR (Tw trip$) AND (Tw blind$) OR
(Tw cego$) OR (Tw ciego$) OR (Tw mask$) OR (Tw mascar$) OR (Mh placebos)
OR (Tw placebo$) OR (Tw random$) OR (Tw randon$) OR (Tw casual$) OR (Tw
acaso$) OR (Tw azar$) OR (Tw aleator$) OR (Mh research design) AND NOT (Ct
animal) AND NOT (Ct human and Ct animal) OR (Ct comparative study) OR (Ex
E05.337$) OR (Mh follow-up studies) OR (Mh prospective studies) OR (Tw control$)
OR (Tw prospectiv$) OR (Twvolunt$) OR (Tw volunteer$) AND NOT ((Ct animal)
AND NOT (Ct human and Ct animal)))
```

Fonte: Elaborado pelo autor.

4.4.2 Pesquisa de outros recursos

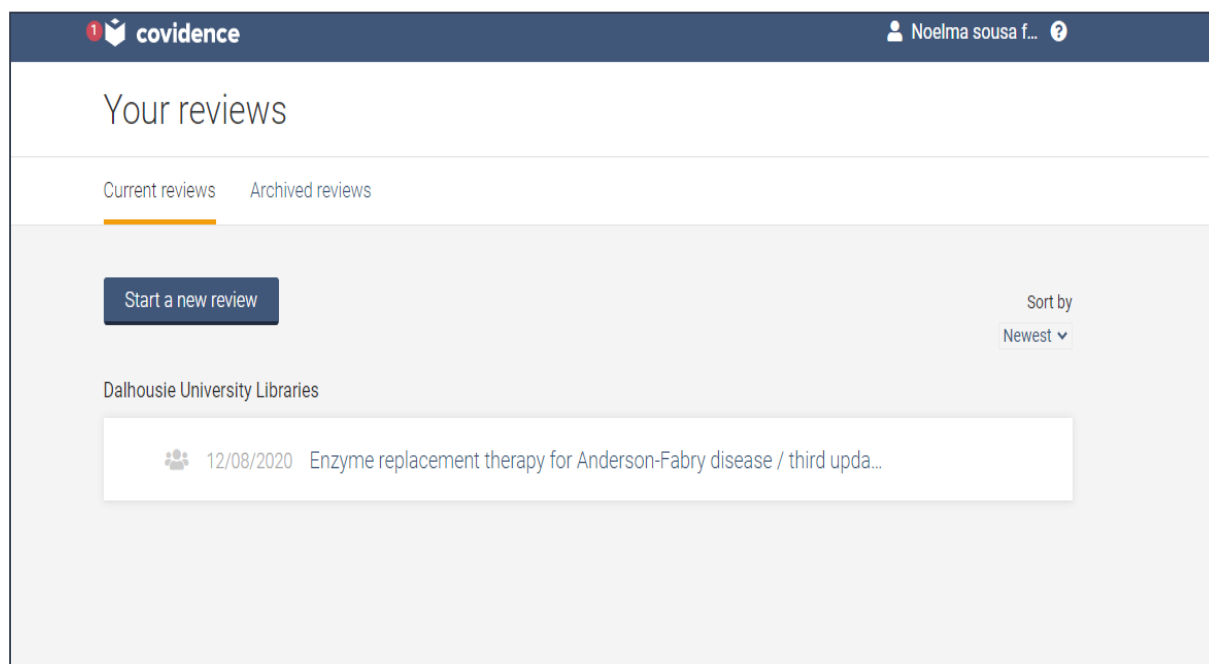
Além disso, foram realizadas buscas manuais nas listas de referências de estudos considerados elegíveis a fim de identificar ensaios clínicos adicionais em potencial. Os autores dos estudos incluídos foram contatados para dados adicionais e para conhecimento de estudos sobre o tema não publicados e/ou em andamento.

4.5 Coleta de dados e análise

4.5.1 Seleção dos estudos

Pares de revisores selecionaram, independentemente, todos os títulos e resumos identificados pela pesquisa por meio do *software* online Covidence (<https://www.covidence.org>) (Figura 4). Esse programa também foi utilizado para identificação inicial e exclusão de registros duplicados de artigos. Artigos em texto completo para estudos potencialmente elegíveis foram obtidos e selecionados de forma independente por pares revisores usando os mesmos critérios de elegibilidade que o título e a triagem do resumo. O consenso para as fases de triagem, extração de dados e risco de avaliações de viés foi estabelecido por discussão e julgamento por um terceiro revisor (RED) conforme necessário.

Figura 4 - Programa Covidence gerenciador de referências



Fonte: Elaborado pelo autor.

4.5.2 Extração dos dados

Dois revisores extraíram os dados dos estudos incluídos de forma independente. Discrepâncias nesta fase foram resolvidas por discussão e consenso com um terceiro revisor (RED). Foi utilizado um formulário padrão de extração de dados para extrair as seguintes informações dos estudos: características do estudo (desenho, métodos de geração e alocação da randomização, mascaramento, etc.), participantes (N, sexo, idade, etc), intervenções (duração, sessões, etc.), desfechos avaliados (tipos de medidas de resultados, eventos adversos, etc.). Quando necessário, os autores dos estudos em potencial foram abordados e questionados sobre informações adicionais através de correio eletrônico (*e-mail*).

Apresentamos diferentes terapias enzimáticas (alfa e beta), bem como diferentes grupos de controle (placebo ou controles ativos) como intervenções separadas, pois não as julgamos suficientemente comparáveis para serem combinadas. Quando possível, os dados dos resultados foram agrupados naqueles medidos em até um mês, entre um e três meses, entre três e seis meses, entre seis e 12 meses, e anualmente a partir de então. Em uma mudança *post hoc*, também foram considerado outros pontos de tempo, como "entre cinco e seis meses", onde vários conjuntos de dados de um teste individual estavam disponíveis por um único tempo planejado.

4.6 Avaliação do risco de viés de estudos incluídos

Foi utilizada para a avaliação da qualidade do estudo, uma ferramenta de risco de viés para revisões (Guyatt et al., 2008) modificada do Cochrane (Higgins et al., 2011; Altman et al., 2011). Consideramos os seguintes critérios:

- a) Geração da alocação;
- b) Ocultação da alocação;
- d) Dados dos desaparecimentos incompletos;
- e) Relato seletivo de resultados;
- f) Outros vieses, como conflito de interesse.

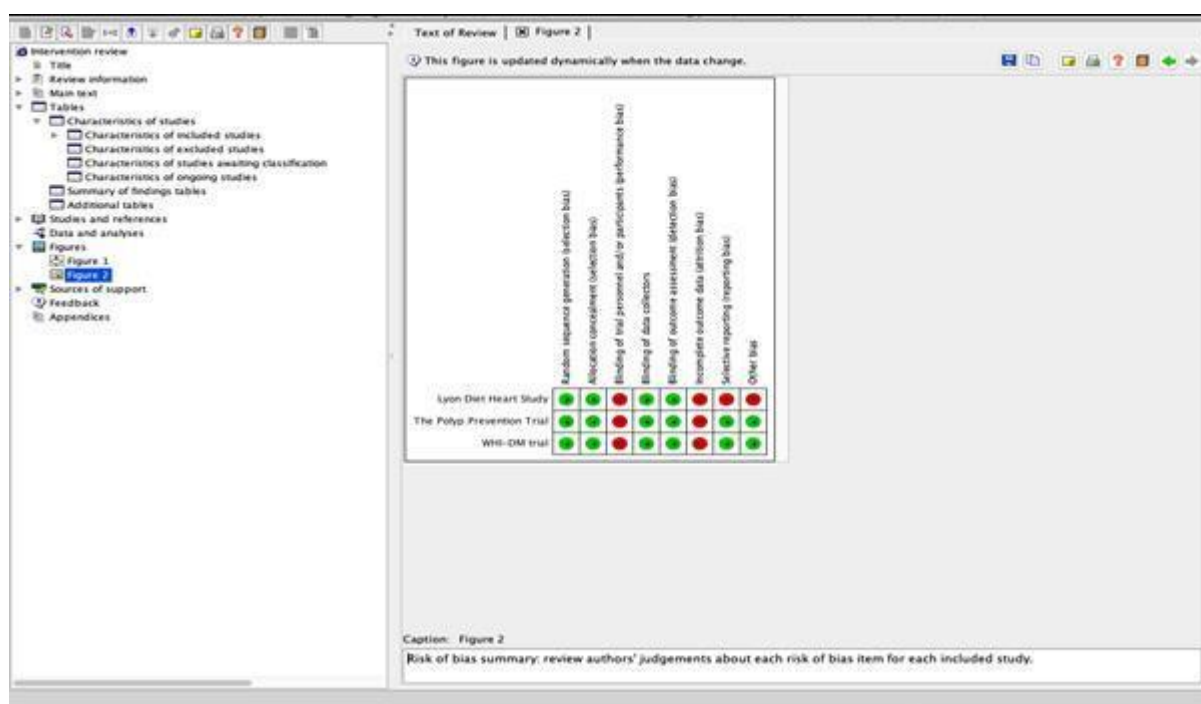
Os ensaios clínicos foram classificados como: “baixo risco de viés” quando em todas as categorias referentes à geração da alocação, ocultação da alocação, mascaramento, controle de dados dos resultados incompletos e livre de relato seletivo de desfechos, eram avaliados como “baixo risco de viés”.

Nos estudos individuais em que havia resultados de participantes ausentes cujos dados eram dicotômicos, categorizamos os estudos como “alto risco de viés” quando houve mais dados de resultados ausentes do que o número total de eventos; por exemplo, 2.000 participantes desaparecidos versus 1.500 eventos no total (Johnston et al., 2016; Guyatt et al., 2016).

Para resultados contínuos, consideramos estudos com alto risco de viés para dados de resultados faltantes, se a falta de dados de resultados dos participantes fosse de 10% ou mais. Os revisores discutiram com um terceiro para resolver divergências.

Para melhor entendimento da informação para cada estudo, a tabela de risco de viés do RevMan Web (Review Manager, 2008) e os dados dos resultados estão apresentados sob a forma de Figura, como ilustrado na Figura 5.

Figura 5 - Programa Review Manager (RevMan) gerenciador de revisões sistemáticas da Colaboração Cochrane



Fonte: Elaborado pelo autor.

4.7 Certeza das evidências

Os revisores usaram a metodologia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para avaliar a qualidade da evidência para cada resultado. As classificações sobre a certeza das evidências foram atribuídas como alta, moderada, baixa ou muito baixa (Guyatt et al., 2008). Orientações GRADE detalhadas foram usadas para avaliar o risco geral de viés (Guyatt et al., 2011), imprecisão (Guyatt et al., 2011), inconsistência (Guyatt et al., 2011), indireta (Guyatt et al., 2011) e viés de publicação (Guyatt et al., 2011). As evidências foram classificadas de acordo com a sua qualidade, sendo elas:

a) Evidência de alta qualidade: os achados são consistentes em pelo menos 75% dos ECRs com baixo risco de viés; os dados são consistentes, diretos e precisos, e nenhum viés de publicação é conhecido ou suspeito. É compatível que pesquisas adicionais mudem a estimativa ou nossa confiança nos resultados.

b) Evidência de qualidade moderadamente: um dos domínios não é atendido. É que as pesquisas futuras têm um impacto importante na confiança da crença do efeito e podem alterar a mesma. Evidência de baixa qualidade: dois dos domínios não são atendidos. É muito provável que pesquisas futuras tenham um impacto importante na confiança da estimativa do efeito e provavelmente alterem a mesma.

c) Evidência de qualidade muito baixa: três dos domínios não são atendidos. Estamos muito incertos sobre os resultados.

d) Sem comprovação: nenhum ECR foi identificado que abordasse esse resultado.

O consenso foi estabelecido por discussão e julgamento de um terceiro revisor, conforme necessário, e os resultados finais foram resumidos em um perfil de evidência. Foi utilizado o programa *on-line GRADEpro GDT*® (Figura 6) (disponível gratuitamente em <https://grade.pro.org/>) para a construção da tabela GRADE de cada desfecho.

Figura 6 - Programa *GRADEpro* para construção de tabelas

The screenshot shows the GRADEpro GDT software interface. On the left, a dark blue sidebar contains a menu with the following items: Settings, Tarefas, Equipe, Escopo, References, Prognóstico, Comparações (highlighted), Tabela de Evidências, Recomendações, and Apresentações das reco. The main window displays a 'Sumário de Resultados' (Summary of Results) table. The table has columns for 'Nº de pacientes' (Number of patients), 'Efeito' (Effect), 'Certainty', and 'Importância' (Importance). The 'Efeito' column is further divided into 'Relativo (95% CI)' and 'Absoluto (95% CI)'. The 'Certainty' column shows a visual representation of the certainty level (four circles, three filled). The 'Importância' column shows the word 'IMPORTANTE'. The table is currently empty, but the 'Comparações' menu is open, showing options for 'Tipo' (Type) and 'Efeito' (Effect). The 'Tipo' options are: dicotômico, contínuo (selected), and narrativo. The 'Efeito' options are: combinado, não combinado, gama de efeitos, estudo isolado (selected), não mensurados, and não relatado. The bottom of the interface shows a summary row with values: 4.7, 10.3, -, MD 5.6 menor (9.29 menor), and MODERA.

Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Simuladores	Controle	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
4.7	10.3	-	MD 5.6 menor (9.29 menor)	⊕⊕⊕○ MODERA	IMPORTANTE

Fonte: Elaborado pelo autor.

5 RESULTADOS

5.1 Seleção dos títulos

Para a primeira atualização da revisão em 2012, 368 referências foram identificadas pelas buscas. Após uma avaliação inicial, sete referências foram consideradas. Destes, incluímos um novo ensaio (Vedder et al., 2007) (representado por cinco referências individuais) e excluímos mais dois ensaios (Fernhof et al., 2011; Oeste et al., 2011).

Para a segunda atualização da revisão em 2016, foram identificadas 19 referências. Foram selecionadas todas as referências para consideração cuidadosa e idosos em texto completo, quando disponíveis. Após a avaliação dos artigos completos, incluímos três novos ensaios clínicos (Clarke et al., 2007; Hughes et al., 2013; Sirrs et al., 2014) (representado por quatro referências individuais) e excluímos mais 12 estudos (Benjamin et al., 2016; Fellgiebel et al., 2014; Alemanha et al., 2013; Hughes et al., 2014; Kim et al., 2014; Rombach et al., 2012; Schiffmann et al., 2013; Schiffmann et al., 2014; Sirrs et al., 2011; Tondel et al., 2013; Tsuboi et al., 2014; Weidemann et al., 2014). Um ensaio adicional (três referências) foi listado como (Wijburg et al., 2015) em 'Estudos aguardando classificação' (na atualização de 2022 após a publicação do artigo completo, este estudo foi incluído como Ramaswami et al. (2019).

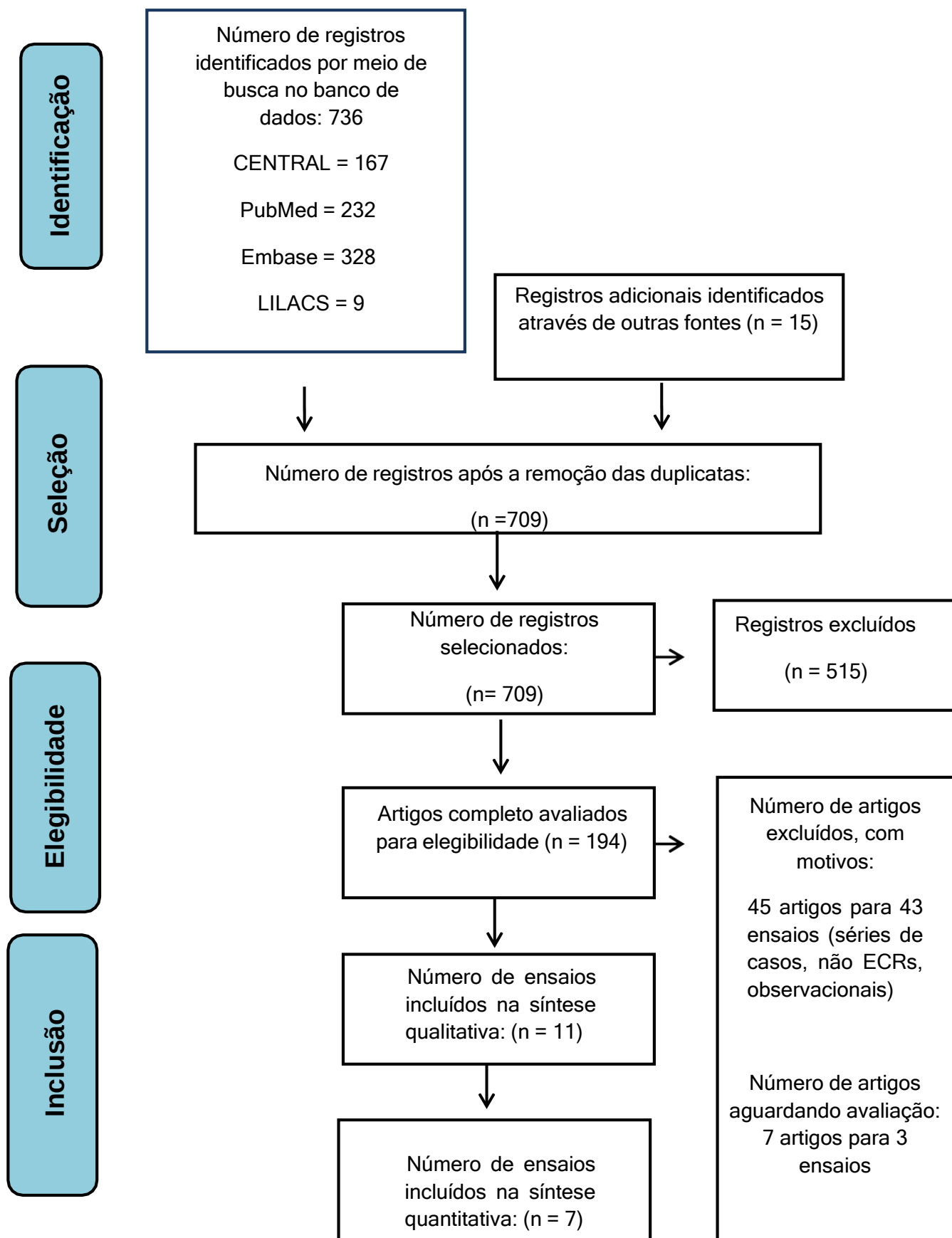
Para a terceira atualização em 2022, foram identificadas mais 109 referências. Destes, incluímos dois novos ensaios (Hughes et al., 2017; Ramaswami et al., 2019), mais uma publicação de estudo previamente incluído (Sirrs et al., 2014), e excluímos nove estudos (Clinical Trials, 2007; Clinical Trials2, 2009; Clinical Trials, 2016; Clinical Trials2, 2016; Johnson et al., 2016; Morel et al., 2016; Nakamura et al., 2020; OMS, 2008). Portanto, restaram um total de 11 estudos incluídos (51 referências individuais) (Banikazemi et al., 2007; Bierer et al., 2006; Clarke et al., 2007; Eng et al., 2001; Hughes et al., 2008; Hughes et al., 2013; Hughes et al., 2017; Ramaswami et al., 2019; Schiffmann et al., 2001; al., 2007) envolvendo um total de 434 participantes, 54 ensaios excluídos e um ensaio de avaliação presencial (Hughes et al., 2014).

O estudo de Hughes et al. (2014) é um braço cruzado randomizado de fase 1. Este estudo identificará a dose ideal de migalastat e, em seguida, fornecerá informação para o desenho do estudo futuro (Hughes et al., 2014).

Um total de cinquenta e quatro ensaios foram excluídos da revisão Clinical Trials, 2007; Clinical Trials2, 2009; Clinical Trials, 2016; Clinical Trials2, 2016; Elliott et al., 2006; Eto et al., 2005; FACETS et al., 2016; Fellgiebel et al., 2014; Fernhoff et al., 2011; Germain et al. ., 2007; Germain et al., 2013; Germain et al., 2015; Guffon et al., 2002; Guffon et al., 2004; Hajioff et al., 2006; Hilz et al., 2004; Jardim et al. , 2006a; Jardim et al., 2006b; Johnson et al., 2016; Kalliokoshi et al., 2006; Kampmann et al., 2002; Kim et al., 2014; Kobayashi et al., 2005; Kosch et al., 2004; Linthorst et al., 2004; Linthorst et al., 2006; Mignani et al., 2004; Mills et al., 2004; Morel et al., 2016; Nakamura et al., 2020; Oms, 2008; Pisani et al., 2005; Ramaswami et al., 2007; Ries et al., 2006; Rombach et al., 2012; Schiffmann et al., 2003; Schiffmann et al., 2006; Schiffmann et al. , 2013; Schiffmann et al., 2014; Sirrs et al., 2011; Spinelli et al., 2004; Tsuboi et al., 2014; Tøndel et al., 2013; Utsumi et al., 2005; Weidemann et al., 2003; Weidemann et al., 2014; West e outros, 2011). As principais razões para a exclusão foram relacionadas aos desenhos dos estudos: séries de casos, estudos de coorte, estudos retrospectivos ou ensaios não randomizados.

A seleção dos artigos e a sua pesquisa bibliográfica encontram-se organizamos no fluxograma presente na figura 7.

Figura 7 - Fluxograma da pesquisa bibliográfica e seleção de artigos



5.1.1 Tipos de intervenção

Dos onze ensaios clínicos incluídos, dois estudos (22%) analisaram a terapia de reposição enzimática agalsidase beta (1 mg/kg de peso corporal) a cada 2 semanas versus o placebo (Banikazemi et al., 2007; Bierer et al., 2006; Eng et al., 2001). Três ensaios (33%) avaliaram a terapia de reposição enzimática agalsidase alfa (0,2 mg/kg ou 0,1 mg/kg) versus o placebo (Hugues et al., 2013; Hugues et al., 2013; Schiffmann et al., 2001). Um estudo (11%) avaliou a comparação entre a terapia de reposição enzimática alfa e beta versus a migalastat 150 mg (Hugues et al., 2017). Um outro ensaio (11%) avaliou múltiplas doses de Agalsidase beta (0,1 mg/kg ou 1 mg/kg) (Ramaswami et al., 2019). Dois estudos (22%) avaliaram Agalsidase alfa versus a Agalsidase beta em diferentes concentrações (Sirrs et al., 2014; Vedder et al., 2007). As características das intervenções, grupo controle, rotas de administração dos medicamentos e os desfechos medidos estão expressas no quadro 5 (Quadro 5).

Quadro 5 - Características dos estudos incluídos referente aos grupos de intervenção e controle, rotas de administração dos medicamentos e os desfechos medidos. (Continua)

Autor, ano	Grupo de intervenção	Grupo controle	Rota de administração	Desfechos
Banikazemi, 2007	Agalsidase beta (1 mg/kg de peso corporal) a cada 2 semanas.	Placebo	Infusão endovenosa	Evento renal, cardíaco ou cerebrovascular ou morte
Bierer, 2006	Agalsidase beta 1 mg/kg (Fabrazyme [®]) em semanas alternadas.	Placebo	Infusão endovenosa	Teste cardiopulmonar de exercício, volume expiratório forçado e capacidade vital forçada. História e exame físico, ECG basal, ECG transtorácico e teste de função pulmonar (espirometria) também foram realizados.
Clarke, 2007	Agalsidase alfa nas seguintes concentrações: 0,1 mg/kg semanalmente; 0,2 mg/kg a cada duas semanas.	Agalsidase alfa nas seguintes concentrações: 0,2 mg/kg semanalmente; 0,4 mg/kg a cada duas semanas (n = 3); 0,4 mg/kg semanalmente.	Infusão endovenosa	Alteração no nível plasmático de Gb3 desde a linha de base até o dia da infusão final. Farmacocinética e farmacodinâmica de vários regimes de dosagem de Agalsidase alfa. Além disso, os autores também avaliaram a segurança por eventos adversos associados ao tratamento.

Quadro 5 - Características dos estudos incluídos referente aos grupos de intervenção e controle, rotas de administração dos medicamentos e os desfechos medidos. *(Continuação)*

Autor, ano	Grupo de intervenção	Grupo controle	Rota de administração	Desfechos
Hughes, 2008	Agalsidase alfa 0,2 mg/kg a cada 40 minutos, duas vezes por semana	Placebo a cada 40 minutos, duas vezes por semana.	Infusão endovenosa	Eficácia foi o conteúdo de Gb3 no miocárdio; redução da massa ventricular esquerda por avaliação por RM. Além disso, a duração do QRS e os níveis de Gb3 no tecido cardíaco, sedimento e plasma urinários, ecocardiograma, eletrocardiograma, audiometria tonal liminar, audiometria de impedância. EAs foram calculados.
Eng, 2001	Agalsidase beta 1 mg/kg IV a cada 2 semanas.	Placebo IV 1 mg/kg a cada 2 semanas.	Infusão endovenosa	Depósitos endoteliais microvasculares renais de Gb3, depuração histológica dos depósitos endoteliais microvasculares de Gb3 no miocárdio e na pele, alterações no nível de dor e QV, creatina urinária, excreção protéica urinária, função renal e características dermatológicas do acúmulo de glicolipídios na derme

Quadro 5 - Características dos estudos incluídos referente aos grupos de intervenção e controle, rotas de administração dos medicamentos e os desfechos medidos.

(Continuação)

Autor, ano	Grupo de intervenção	Grupo controle	Rota de administração	Desfechos
Hughes, 2013	Esquema B: 0,1 mg/kg de Agalsidase alfa administrado uma vez por semana como uma infusão IV de 40 minutos. Esquema C: 0,2 mg/kg de Agalsidase alfa administrado uma vez por semana.	Esquema A: Placebo foi administrado na semana alternada à agalsidase alfa.	Infusão endovenosa	Estado de saúde autoavaliado, medido pelo item da escala visual analógica ('termômetro') do questionário europeu de qualidade de vida (o EQ-5D: <i>Euroqol Group</i> 1990). As variáveis de resultado secundário foram: dor; Gb3 no plasma e na urina.
Hughes, 2017	Agalsidase alfa 0,2 mg/kg ou Agalsidase beta 1,0 mg/kg quinzenalmente.	Cloridrato de migalastat 150 mg	Cápsula oral para o placebo e infusões endovenosas para o controle.	Globotriaosilesfingosina plasmática (liso-Gb3), eventos renais, eventos cardíacos, eventos cerebrovasculares e ecocardiografia.
Ramaswami, 2019	Agalsidase beta 0,5 mg/kg 2 semanalmente	Agalsidase beta 1 mg/kg 4 vezes por semana.	Infusão endovenosa	Depuração de Gb3 do endotélio capilar superficial da pele, eventos clínicos: biópsia de pele, biópsia de rim; substituição do rim

Quadro 5- Características dos estudos incluídos referente aos grupos de intervenção e controle, rotas de administração dos medicamentos e os desfechos medidos. *(Conclusão)*

Autor, ano	Grupo de intervenção	Grupo controle	Rota de administração	Desfechos
Schiffmann, 2001	Agalsidase alfa 0,2 mg/kg durante um período de 20 ou 40 minutos duas vezes por semana.	Placebo duas vezes por semana	Infusão endovenosa	Dor neuropática medida pelo BPI, função renal, função cardíaca, material de armazenamento, testes sensoriais quantitativos, biópsia de pele e análises de Gb3.
Sirrs, 2014	Agalsidase beta 1,0 mg/kg a cada 2 semanas	Agalsidase alfa 0,2 mg/kg a cada 2 semanas.	Infusão endovenosa	Desfecho clínico composto que consiste em renal (diálise, transplante ou redução da TFG em 50%), cardíaco (admissão por evento cardíaco), neurológico (acidente vascular cerebral ou perda auditiva unilateral súbita) ou morte.
Vedder, 2007	Agalsidase alfa 0,2 mg/kg a cada duas semanas por pelo menos 12 meses.	Agalsidase beta 0,2 mg/kg a cada duas semanas por pelo menos 12 meses.	Maio de 2002 a dezembro de 2004	Redução da massa ventricular, melhoria da função renal, Redução do acúmulo de glicolípídios no tecido da pele (LM e bioquímica).

Fonte: Elaborado pelo autor.

5.2 Descrição dos estudos incluídos

5.2.1 Agalsidase alfa versus placebo

Dois ensaios (n = 41) foram incluídos nesta comparação, sendo ambos experimentados como ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo (Hughes et al., 2008; Schiffmann et al., 2001). Estes ensaios duraram seis meses (Hughes et al., 2008; Schiffmann et al., 2001), mas um teve mais de 24 meses de acompanhamento aberto (Hughes et al., 2008).

Ambos os ensaios recrutaram apenas homens e incluíram 15 e 26 participantes, respectivamente. A proporção de participantes nos grupos de tratamento e placebo varia; o estudo Schiffmann et al. (2001), alcançou uma divisão quase igual, randomizando 14 participantes para tratamento e 12 para placebo; e no estudo de Hughes et al. (2008), sete e oito participantes foram randomizados para o tratamento e para os grupos placebo, respectivamente.

Ambos os estudos compararam a TRE ao placebo e usaram o mesmo regime de dose de alfa agalsidase duas vezes por semana (Replagal™) administrado por via intravenosa na dose de 0,2 mg/kg durante um período de 20 ou 40 minutos por seis meses. O regime de tratamento foi o mesmo para o acompanhamento aberto adicionalmente de 24 meses (Hughes et al., 2008).

No estudo de Schiffmann et al. (2001), foram avaliadas as medidas transversais do doppler, volume ventricular esquerdo, frequência cardíaca e volume sistólico. Os seguintes parâmetros Doppler foram obtidos: velocidade de pico de fluxo, velocidade média de fluxo, velocidade diastólica final, índice de pulsatilidade e índice de resistência (Schiffmann et al., 2001).

No estudo de Hughes et al. (2008), foram avaliados a massa ventricular esquerda, avaliação por ressonância magnética (RM), duração do QRS, níveis de Gb3 no tecido cardíaco, sedimento urinário e plasma no período inicial e após seis meses. Os efeitos adversos também foram avaliados.

5.2.2 Agalsidase beta versus placebo

Três ensaios (n = 146) foram incluídos nesta comparação, sendo experimentados como ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo (Banikazemi et al., 2007; Bierer et al., 2006; Eng et al., 2001); e dois destes foram sentidos como duplo-cegos (Banikazemi et al., 2007; Eng et al., 2001). A duração do ensaio variou de cinco (Eng et al., 2001) a 35 meses (Banikazemi et al., 2007).

Em um ensaio, os investigadores faziam parte da *Genzyme Corporation em Cambridge*, Massachusetts (Eng et al., 2001). Apenas um estudo foi descrito como multicêntrico, com 26 centros de referência de seis países da América do Norte e Europa (Banikazemi et al., 2007).

O número de participantes incluídos em cada ensaio variou de seis (Bierer et al., 2006) a 82 (Banikazemi et al., 2007) e os três ensaios randomizaram principalmente homens. A proporção de participantes nos grupos de tratamento e placebo variou entre os ensaios; dois tiveram uma proporção de 2:1 tratamento/placebo (Banikazemi et al., 2007; Bierer et al., 2006); e um tinha uma divisão igual de 29 participantes em cada grupo (Eng et al., 2001).

Todos os três ensaios compararam a TRE - agalsidase beta (alfa-galactosidase A humana recombinante) - com placebo. O regime de tratamento foi o mesmo nestes estudos com Agalsidase beta administrada na dose de 1 mg/kg por via intravenosa a cada duas semanas. A duração do tratamento variou de 20 semanas (Eng et al., 2001), a 35 meses (Banikazemi et al., 2007) e 18 meses (Bierer et al., 2006).

No estudo de Eng et al. (2001), foram avaliadas a creatinina urinária, a excreção urinária de proteínas, a função renal e as características dermatológicas do acúmulo de Gb3 na derme. As medições foram feitas no início e após cinco meses da infusão.

Banikazemi et al. (2007) mediu o tempo até o primeiro evento clínico (renal, cardíaco, evento cerebrovascular ou morte). As seguintes medidas foram tomadas: nível de creatinina sérica, proteinúria (relação de albumina urinária para creatinina urinária), eletrocardiograma de 12 derivações, ecocardiograma, exame neurológico, ressonância magnética de crânio, Inventário Breve de Dor, tolerância ao exercício,

nível plasmático de Gb3, avaliação de sintomas de Fabry, exame físico, exame químico do sangue, urinalise, títulos de anticorpos IgG para agalsidase beta e biópsia de pele opcional. Todas as medições foram feitas no momento inicial. Os níveis de creatinina sérica foram medidos a cada quatro semanas, ecocardiografia, ressonância magnética de crânio e tolerância ao exercício, foram repetidos a cada 24 semanas e todas as outras medidas basais foram repetidas a cada 12 semanas. A taxa de filtração glomerular estimada (TFG).

Bierer et al. (2006) mediram o desempenho do exercício cardiopulmonar, volume expiratório forçado e capacidade vital forçada a cada três meses durante um período de 18 meses.

5.2.3 Agalsidase alfa versus agalsidase beta

Dois ensaios (n = 103) foram incluídos nesta comparação e são sentidos em detalhes abaixo (Sirrs et al., 2014; Vedder et al., 2007). O estudo de Vedder et al. 2007 foi considerado um ensaio clínico randomizado. O estudo de Sirrs et al. (2014) analisaram duas coortes da Canadian Fabry Disease Initiative (CFDI) de indivíduos tratados com intervenção enzimática (ERT). Os participantes da Coorte 1a estavam em TRE quando o CFDI começou e manteve sua recepção de tratamento inicial; Esses participantes não foram randomizados e, portanto, não foram incluídos na revisão. No entanto, a Coorte 1b continha participantes que preencheram recentemente os critérios para TRE que foram randomizados para tratamentos diferentes; esta coorte está incluída na revisão (Sirrs et al., 2014).

O acompanhamento médio em um estudo foi de 23 meses (Sirrs et al., 2014). Em um segundo estudo, os participantes foram tratados por pelo menos 12 meses e acompanhados por 12 a 24 meses (Vedder et al., 2007). Ambos os estudos foram multicêntricos. Um ensaio foi realizado no Canadá (Sirrs et al., 2014), enquanto o outro foi realizado na Noruega (Vedder et al., 2007).

O ensaio de Vedder et al. (2007) teve números iguais de homens e mulheres (18 homens, 18 mulheres), sendo incluídos apenas adultos, com idades entre 19 e 77 anos. O estudo de Sirrs et al. (2014) randomizou mais mulheres (n = 55) do que homens (n = 37), incluindo crianças e adultos de cinco a 85 anos de idade.

Em um estudo, os participantes foram tratados com agalsidase alfa ou agalsidase beta em uma dose igual de 0,2 mg/kg a cada duas semanas (Vedder et al., 2007). No segundo ensaio, os participantes foram randomizados 1:1 para agalsidase beta 1,0 mg/kg a cada duas semanas ou agalsidase alfa 0,2 mg/kg a cada duas semanas (coorte 1b) (Sirrs et al., 2014).

No estudo de Vedder et al. (2007), o resultado primário foi a redução da massa ventricular esquerda após 12 e 24 meses de tratamento. Os autores também avaliaram a ocorrência de falha no tratamento (definida como progressão de doença cardíaca, renal ou cerebral), TFG, dor, qualidade anti-agalsidase e níveis de GL3 no plasma e na urina. No estudo de Sirrs et al. (2014), foi avaliado o resultado clínico renal (diálise, transplante ou redução da TFG em 50%), cardíaco (admissão por evento cardíaco), cardíaco (acidente vascular cerebral ou perda auditiva unilateral secundária) ou morte.

5.2.4 Vários esquemas de dosagem de alfa agalsidase

Dois ensaios (n = 36) foram incluídos nesta comparação, sendo ambos experimentados como ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo (Clarke et al., 2007; Hughes et al., 2013). O estudo de Clarke et al. (2007) durou 10 semanas e foi um estudo multicêntrico paralelo que comparou cinco níveis de dose diferentes com um número quase igual de participantes em cada um. O estudo de Hughes et al. (2013) durou quatro semanas e apresentou um desenho cruzado em que todos os participantes tiveram as mesmas complicações sequencialmente. Os participantes foram recrutados nos seguintes países: Canadá; República Checa; e os Estados Unidos.

Cada ensaio recrutou 18 participantes; em um estudo todos os participantes do sexo masculino com idade média de 28,3 anos (Clarke et al., 2007), enquanto nenhum outro, participantes de ambos os sexos foram incluídos (12 homens e 6 mulheres) com idade média de 47,5 anos (Hughes et al., 2013).

Ambos os estudos compararam a TRE em diferentes regimes de dosagem. O estudo cruzado de Hughes et al. (2013) usou três esquemas de tratamento: tratamento A 0,2 mg/kg a cada duas semanas; tratamento B, 0,1 mg/kg semanalmente e tratamento C, 0,2 mg/kg semanalmente. O estudo de Clarke et al. (2007) comparou cinco regimes de dosagem diferentes de agalsidase alfa: 0,1 mg/kg semanalmente; 0,2 mg/kg semanalmente; 0,4 mg/kg semanalmente; 0,2 mg/kg a cada duas semanas (a dose aprovada); ou 0,4 mg/kg a cada duas semanas.

Para o estudo Hughes et al. (2013), a variável de resultado primário foi o estado de saúde autoavaliado medido pelo item da escala análoga visual ('termômetro') do questionário europeu de qualidade de vida (o EQ-5D: Euroqol Group 1990). As variáveis de desfecho secundário foram dor (usando uma pontuação composta de uma ferramenta de avaliação de dor e itens do questionário EQ-5D), resultados do teste quantitativo do reflexo do axônio sudomotor (QSART), o índice de pontuação de gravidade de Mainz (MSSI), Gb3 (no plasma e urina) e uso de analgésicos. As avaliações de segurança incluíram exame físico, ECG de 12 derivações, testes laboratoriais clínicos e aferições de sinais vitais. Eventos adversos (EAs) e medicamentos concomitantes foram registrados durante todo o estudo.

A variável de desfecho primário de eficácia para o estudo Clarke et al. (2007) foi a alteração no nível plasmático de Gb3 desde o momento inicial até o dia da infusão final. Além disso, os autores também avaliaram farmacocinética, farmacodinâmica e segurança por eventos adversos associados ao tratamento.

5.2.5 Vários esquemas de dosagem de Agalsidase beta

Um estudo (n = 31) comparou vários esquemas de dosagem de agalsidase beta, sendo descrito como um ensaio randomizado e aberto de fase 3b de desenho paralelo com dois braços de tratamento. (Ramaswami et al., 2019). O teste foi realizado em 12 locais na Europa, América do Norte e América do Sul. A duração do julgamento foi de cinco anos.

O estudo randomizou 31 homens com idades entre cinco e 18 anos (idade média de 11,6 anos). Os participantes receberam agalsidase beta na dose de 0,5 mg/kg a cada duas semanas (n=16) ou 1,0mg/kg a cada quatro semanas (n=15). Foram avaliados os níveis de GL-3 na pele, plasma e urina, e os resultados clínicos (iGFR, eGFR, UACR, UPCR), lesão do tecido renal, ecocardiografia, ressonância magnética cerebral, imagem da retina, sintomatologia gastrointestinal, angioqueratomas, audiometria, zumbido, índice de massa corporal, QoL, plasma liso-GL-3, plasma CCL18) (Ramaswami et al., 2019).

As características dos estudos incluídos referente aos participantes, critério de elegibilidade, duração da intervenção e delineamento do estudo estão descritas no quadro 2.

Quadro 6 - Características dos estudos incluídos referente aos participantes, critério de elegibilidade, duração da intervenção e projeto teste (Continua)

Autor, ano	Participantes randomizados	Critério de elegibilidade	Duração (meses)	Projeto de teste
Banikazemi, 2007	82 participantes	Participantes tinham idade mínima de 16 anos com evidência clínica de DAF	18 meses	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego de projeto paralelo
Bierer, 2006	6 participantes	Participantes adultos com evidência clínica de DAF	18 meses	Ensaio clínico randomizado
Clarke, 2007	18 participantes	Homens virgens de TRE (18 anos ou mais) com diagnóstico confirmado de DAF	2 meses	Ensaio clínico randomizado, rótulo aberto de projeto paralelo.
Eng, 2001	58 participantes	Participantes maiores de 16 anos, com níveis de alfa-galactosidase no plasma menores que 1,5 nmol/hora/mL ou níveis de atividade leucocitária menor que 4 nmol/hora/mg e, níveis de creatina menores ou iguais a 2,2 mg/dL	5 meses	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego de fase 3 de projeto paralelo.
Hughes, 2008	15 participantes	Participantes do sexo masculino com evidência clínica de AFD	6 meses mais 36 meses adicionais	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego de projeto paralelo
Hughes, 2013	18 participantes	Participantes do estudo com deficiência de α -galactosidase A confirmada e mutação do gene α -galactosidase A, com idade média de 18 anos de idade.	1 mês	Ensaio clínico randomizado, placebo duplo-cego cruzado
Hughes, 2017	57 participantes	Homens ou mulheres com idades entre 16 e 74 anos, diagnosticados com doença de Fabry, forma mutante confirmada de α -galactosidase a que se mostrou responsiva ao migalstat, nunca foi tratado com TRE.	Setembro de 2011 a 27 de maio de 2014.	Ensaio clínico randomizado, aberto.

Quadro 6 - Características dos estudos incluídos referente aos participantes, critério de elegibilidade, duração da intervenção e projeto teste *(Conclusão)*

Autor, ano	Participantes randomizados	Critério de elegibilidade	Duração (meses)	Projeto de teste
Ramaswami, 2019	31 participantes	Evidência clínica de DAF, o indivíduo e/ou seus pais/responsáveis legais devem fornecer consentimento informado por escrito antes da realização de qualquer procedimento relacionado ao protocolo.	Junho de 2008 a maio de 2010.	Ensaio clínico randomizado de rótulo aberto, grupo paralelo, fase 3b.
Schiffmann, 2001	26 participantes	Evidência clínica de DAF	6 meses	Ensaio clínico randomizado, placebo duplo-cego de desenho paralelo.
Sirrs, 2014	92 participantes	Evidência clínica de DAF	6 meses	Ensaio clínico randomizado
Vedder, 2007	36 participantes	Evidência clínica de DAF	Maio de 2002 a dezembro de 2004	Ensaio clínico randomizado de rótulo aberto de projeto paralelo.

Fonte: Elaborado pelo autor.

5.3 Avaliação do risco de viés

A Figura 8 descreve a avaliação do risco de viés para os estudos incluídos, segundo o Programa Review Manager (RevMan).

A avaliação do risco de viés de todos os estudos de acordo com os domínios sequência da geração, sigilo da alocação, mascaramento dos participantes, mascaramento dos investigadores, mascaramento dos avaliadores dos desfechos, dados dos desfechos incompletos e outros vieses encontra-se na Figura 8.

5.3.1 Sequência da geração

Sete dos onze estudos incluídos (63,6%) foram julgados como pouco claros por não terem sido relatados o processo de sequência de geração, seguidos dos métodos utilizados (Bierer et al., 2006; Clarke et al., 2007; Eng et al., 2001; Hughes et al., 2008; Hughes et al., 2013; Ramaswami et al., 2019; Sirrs et al., 2014). Quatro dos onze estudos incluídos (36,3%) foram julgados como definitivo baixo risco de viés por terem reportado a captura dos processos de geração da alocação (Banikazemi et al., 2007; Hughes et al., 2017; Schiffmann et al., 2001; Vedder et al., 2007) (Figura 8). Nenhum dos estudos foi classificado como definitivamente alto risco de viés.

5.3.2 Sigilo da alocação

Sete dos onze estudos incluídos (63,6%) foram julgados como pouco claro por não mencionarem nenhuma estratégia utilizada para assegurar o sigilo da alocação (Bierer et al., 2006; Clarke et al., 2007; Eng et al., 2001; Hughes et al., 2008; Hughes et al., 2013; Ramaswami et al., 2019; Sirrs et al., 2014). Quatro dos onze (36,3%) estudos incluídos foram julgados como definitivamente baixo risco de viés por reportarem estratégia utilizada para assegurar o sigilo da alocação (Banikazemi et al., 2007; Hughes et al., 2017; Schiffmann et al., 2001; Vedder et al., 2007) (Figura 9).

O estudo de Hughes et al. (2008) não descreveu o método de geração de sequência, portanto, foi classificado como tendo um risco incerto de viés. O estudo de Schiffmann et al. (2001) relatou que a geração de alocação foi feita por tabelas aleatórias e, portanto, classificamos este estudo como de baixo risco de viés para este

domínio. O estudo de Schiffmann et al. (2001) relatou que a randomização foi fornecida por um farmacêutico não cego e, portanto, classificamos este estudo como de baixo risco de viés para este domínio. O estudo de Banikazemi et al. (2007) descreveu que a randomização foi gerada por computador e mantida centralmente em um local seguro, portanto classificamos este estudo como de baixo risco de viés. Os ensaios de Bierer et al. (2006) e Eng et al. (2001) não descreveram detalhes sobre como foram geradas as sequências, portanto, apresentaram um risco claro de viés.

Dois estudos afirmaram que a randomização foi gerada manualmente em blocos e, portanto, classificamos esse domínio como de baixo risco de viés (Sirrs et al., 2014; Vedder et al., 2007). O estudo de West et al. (2010) não descreveu como a geração de randomização foi realizada e, portanto, foi classificado como tendo um risco incerto de viés.

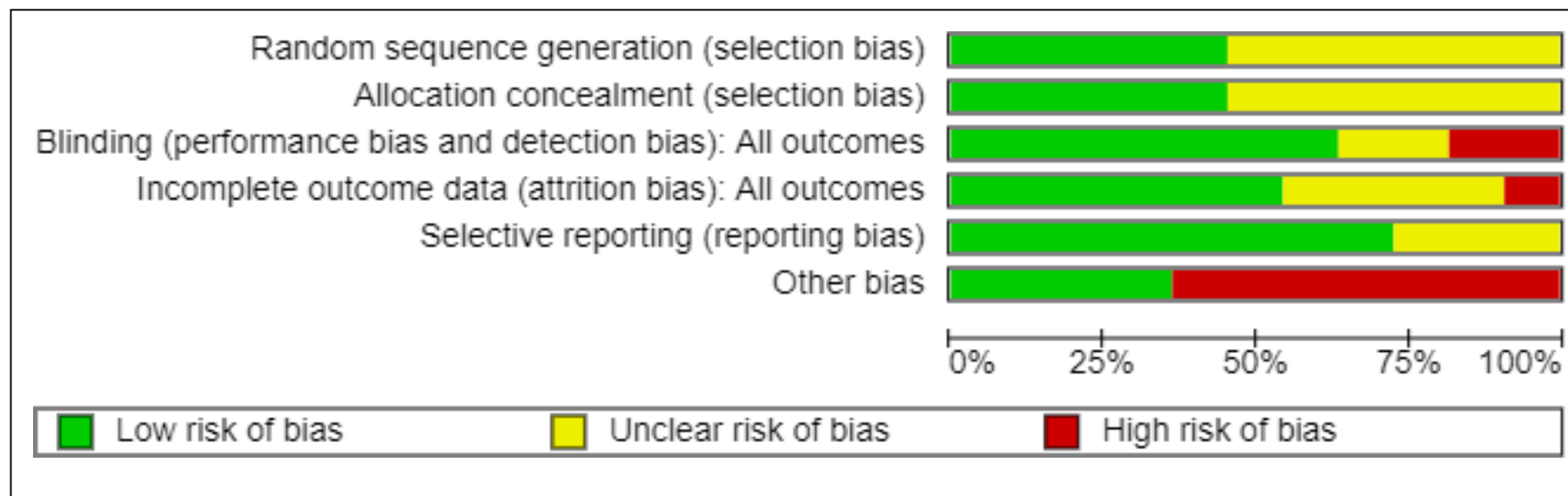
Dois outros ensaios foram julgados como tendo um baixo risco de viés. No estudo Vedder et al. (2007) os investigadores usaram envelopes que foram verificados por duas pessoas não envolvidas na obtenção do consentimento informado. O julgamento Sirrs et al. (2014) relatou que um terceiro estava envolvido na geração de alocação. O risco no estudo West et al. (2010) foi classificado como incerto, pois os investigadores não descreveram como a alocação foi ocultada.

Figura 8 - Avaliação do risco de viés programa Review Manager Web (RevMan Web) gerenciador de revisões sistemáticas da Colaboração Cochrane

	Banikazemi 2007	Bierer 2006	Clarke 2007	Eng 2001	Hughes 2008	Hughes 2013	Hughes 2017	Ramaswami 2019	Schiffmann 2001	Sims 2014	Vedder 2007
Random sequence generation (selection bias)	+	?	?	?	?	?	+	?	+	+	+
Allocation concealment (selection bias)	+	?	?	?	?	?	+	?	+	+	+
Blinding (performance bias and detection bias): All outcomes	+	?	+	+	+	+	-	+	?	+	-
Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes	+	?	+	?	?	+	+	+	+	?	-
Selective reporting (reporting bias)	+	?	+	+	+	+	?	+	+	+	?
Other bias	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+

Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 9 - Avaliação do risco de viés de todos os estudos conforme os domínios sequência da geração, sigilo da alocação, mascaramento dos participantes, investigadores e avaliadores de desfechos, dados dos desfechos incompletos e outros vieses programa RevMan



Fonte: Elaborado pelo autor.

5.3.3 Cegamento (viés de desempenho e viés de detecção)

O estudo Hughes et al. (2008) relatou que os investigadores permaneceram cegos para os dados até que o banco de dados fosse desbloqueado e as análises estatísticas realizadas, portanto, julgamos como baixo risco de viés. O estudo de Schiffmann et al. (2001) não descreveu nenhum processo de cegamento relacionado aos investigadores e avaliadores de resultados e, portanto, foi classificado como tendo um risco incerto de viés. No entanto, no que diz respeito ao cegamento dos participantes, julgamos ser de baixo risco de viés, pois as infusões de placebo foram idênticas às infusões de enzimas em composição, aparência e método de administração.

O estudo Banikazemi et al. (2007) descreveu que a equipe do patrocinador, os investigadores e os participantes estavam cegos quanto à alocação do tratamento, levando a um baixo risco de viés. Já os estudos Bierer et al. (2006) e Eng et al. (2001) foram descritos como duplo-cegos, mas não forneceram mais detalhes, portanto, julgamos que esses dois estudos têm um risco claro de viés.

O estudo Vedder et al. (2007) foi classificado como de alto risco de viés, pois não houve cegamento, uma vez que os autores relataram que os envelopes foram abertos pelo investigador na presença do participante. Além disso, como havia resultados subjetivos (por exemplo, dor e QV), julgamos esse domínio como de alto risco de viés. O estudo Sirrs et al. (2014) não foi cego, mas é improvável que o resultado composto consistindo em renal, cardíaco, neurológico e morte seja afetado pela falta de cegamento, portanto, foi considerado de baixo risco de viés.

O estudo de Hughes et al. (2013) foi classificado como tendo baixo risco de viés, pois houve cegamento. Os estudos de Clarke et al. (2007) e Ramaswami et al. (2019) foram classificados como tendo baixo risco de viés, pois embora fossem estudos abertos, os resultados eram objetivos.

5.3.4 Dados de resultados incompletos (viés de atrito)

O estudo de Hughes et al. (2008) não descreveu desistências, portanto, julgamos como tendo um risco claro de viés. O estudo de Schiffmann et al. (2001) descreve apenas quatro retiradas e, portanto, classificamos este estudo como de baixo risco de viés para este domínio.

Os estudos de Banikazemi et al. (2007), Clarke et al. (2007), Hughes et al. (2013) e Ramaswami et al. (2019) relataram menos de 20% de desistências, portanto, avaliamos como tendo um baixo risco de viés. Os ensaios Bierer et al. (2006) e Eng et al. (2001) não descreveram desistências, portanto, julgamos que isso como risco de viés pouco claro.

O estudo Vedder et al. (2007) relatou 20 participantes randomizados e 18 analisados no grupo agalsidase alfa, e 16 randomizados e 16 analisados no grupo agalsidase beta. Embora isso seja bem inferior a 20% de retiradas e desistências, na análise da massa ventricular esquerda houve taxas de retirada de 50% no grupo agalsidase alfa e 62,5% no grupo agalsidase beta. Portanto, julgamos como alto risco de viés. O estudo de Sirrs et al. (2014) não descreveu desistências, portanto, julgamos que estes tinham um risco incerto de viés.

5.3.5 Relatórios seletivos (viés de relatórios)

Julgamos que os estudos de Eng et al. (2001), Schiffmann et al. (2001), Bierer et al. (2006), Banikazemi et al. (2007), Clarke et al. (2007), Hughes et al. (2008), Hughes et al. (2013), Sirrs et al. (2014), Ramaswami et al., 2019 estavam livres de vieses de relatórios seletivos e, portanto, foram classificados como baixo risco de viés.

O estudo Vedder et al. (2007) relatou a qualidade de vida como um resultado no protocolo, mas os resultados não foram relatados no artigo, portanto, avaliamos isso como tendo um risco incerto de viés.

5.3.6 Outras fontes potenciais de vieses

Nos estudos de Hughes et al. (2008), Schiffmann et al. (2001) e Clarke et al. (2007) não foram identificadas outras fontes potenciais de vieses, portanto, classificamos como baixo risco de viés.

Já os estudos de Banikazemi et al. (2007), Bierer et al. (2006) e Eng et al. (2001) foram classificados como alto risco de viés, pois os pesquisadores faziam parte da Genzyme Corporation. Os estudos de Sirrs et al. (2014) e Ramaswami et al. (2019) também apresentaram alto risco de viés, pois os investigadores declararam conflito de interesse e financiamento da Genzyme, uma empresa da Sanofi, e da *Shire Human Genetics Therapies*. No estudo Vedder et al. (2007), o patrocinador não teve nenhum papel no desenho do estudo, coleta de dados, análise de dados, interpretação de dados ou redação do manuscrito, portanto, classificamos como baixo risco de viés.

Não houve período de *washout* no estudo cruzado de Hughes et al. (2013), portanto, o classificamos como alto risco de viés.

As características dos estudos incluídos quanto a fontes potenciais de vieses estão descritas no quadro 7.

Quadro 7 - Características dos estudos incluídos referente à sequência de randomização, alocação, mascaramento dos participantes, investigadores e avaliadores, dados de desfechos incompletos, financiamento e conflito de interesse (Continua)

Autor, ano	A sequência da geração foi realizada adequadamente ?	O sigilo da alocação foi adequadamente ocultado?	Houve mascaramento dos participantes, investigadores e avaliadores de desfechos?	Houve dados dos desfechos incompletos?	Fonte de financiamento	Outros vieses
Banikazemi, 2007	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Público ou privado, sem fins lucrativos (por exemplo, hospitais, universidades)	Declarado e presença de conflito
Bierer, 2006	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Público ou privado, sem fins lucrativos.	Declarado e presença de conflito
Clarke, 2007	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Público ou privado, sem fins lucrativos	Declarado e ausente de conflito
Eng, 2001	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Público ou privado, sem fins lucrativos	Declarado e presença de conflito
Hughes, 2008	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Público ou privado, sem fins lucrativos.	Declarado e ausente de conflito
Hughes, 2013	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Público ou privado, sem fins lucrativos	Declarado e presença de conflito

Quadro 7 - Características dos estudos incluídos referente à sequência de randomização, alocação, mascaramento dos participantes, investigadores e avaliadores, dados de desfechos incompletos, financiamento e conflito de interesse (Conclusão)

Autor, ano	A sequência da geração foi realizada adequadamente?	O sigilo da alocação foi adequadamente ocultado?	Houve mascaramento dos participantes, investigadores e avaliadores de desfechos?	Houve dados dos desfechos incompletos?	Fonte de financiamento	Outros vieses
Hughes, 2017	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Público ou privado, sem fins lucrativos (por exemplo, hospitais, universidades)	Declarado e presença de conflito
Ramaswami, 2019	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco.	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Público ou privado, sem fins lucrativos (por exemplo, hospitais, universidades)	Declarado e presença de conflito
Schiffmann, 2001	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco.	Definitivamente baixo risco	Público ou privado, sem fins lucrativos (por exemplo, hospitais, universidades)	Declarado e ausente de conflito
Sirrs, 2014	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco.	NR	Declarado e presença de conflito
Vedder, 2007	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente alto risco.	Definitivamente alto risco.	NR	Declarado e ausente de conflito

Fonte: Elaborado pelo autor

5.4 Efeitos das intervenções

Apresentamos os dados da agalsidase alfa versus placebo e agalsidase beta versus placebo separadamente devido às diferenças no desenho do estudo e nas doses de tratamento.

Dois ensaios (41 participantes) compararam o mesmo regime de dose de agalsidase alfa 0,2 mg/kg com placebo duas vezes por semana durante seis meses; com 15 e 26 participantes inscritos no estudo Hughes et al. (2008) e no estudo Schiffmann et al. 2001 respectivamente.

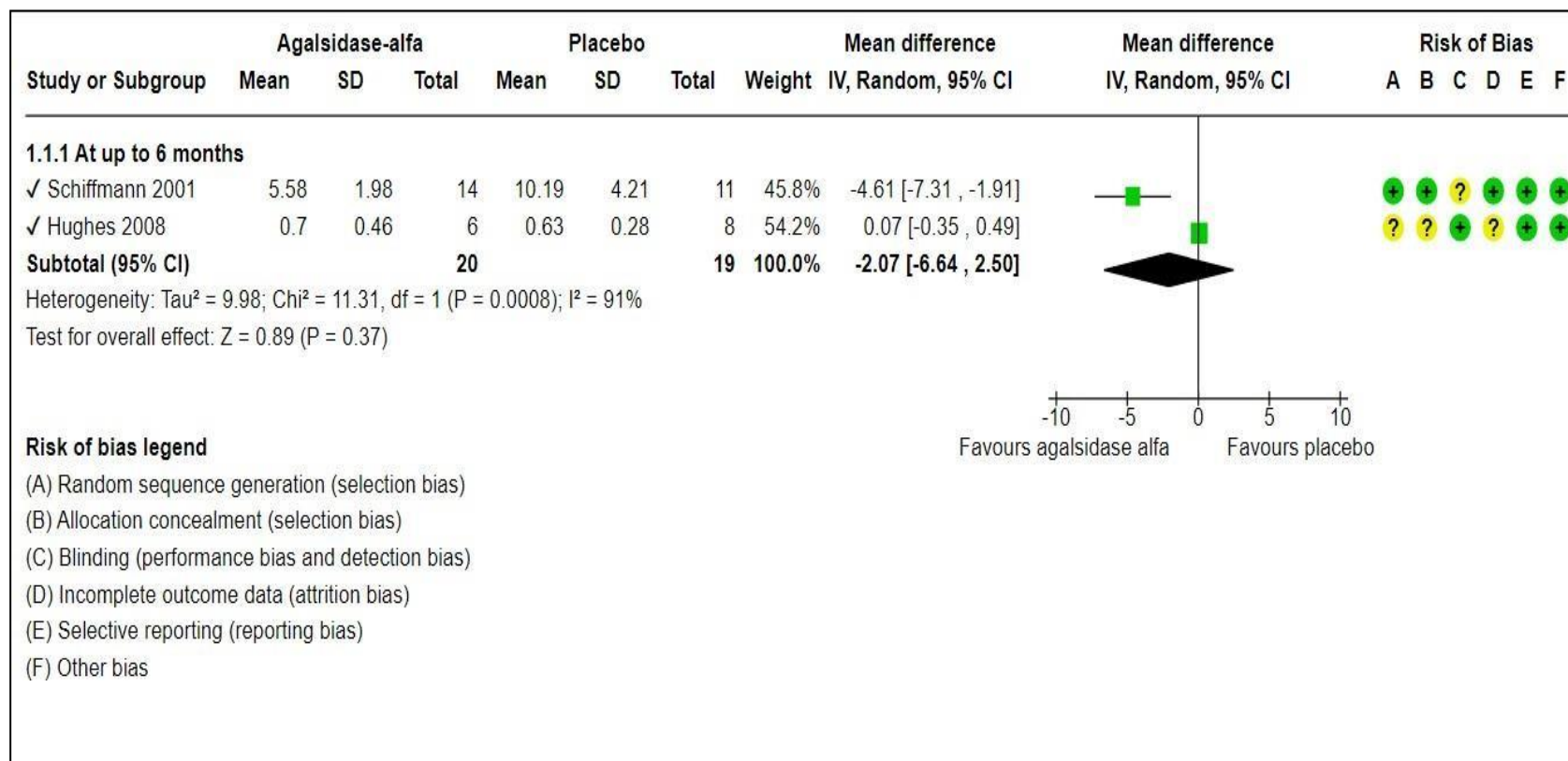
5.4.1 Desfechos primários para Agalsidase alfa versus placebo

5.4.1.1 Alterações na concentração de Gb3 no plasma e tecido

Segue meta-análise comparando a terapia de reposição enzimática do tipo agalsidase alfa 0,2 mg/kg infundida duas vezes por semana versus placebo nas alterações da concentração de Gb3 no plasma e nos tecidos. O Gb3 é um importante biomarcador da Doença de Fabry, os sintomas desenvolvidos na doença estão relacionados com o acúmulo do Gb3 nos órgãos e tecidos (Hughes et al., 2008; Schiffmann et al., 2001) (figura 10).

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento na concentração plasmática de Gb3, MD -2,07 (IC 95% -6,64 a 2,50). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento em relação às subcategorias: sedimento urinário Gb3, MD -812,00 (IC 95% -1897,83 a 273,83); e rim, MD -2,50 (IC 95% -9,47 a -4,47) (Schiffmann et al., 2001). Hughes et al. (2008) relatou uma diferença estatisticamente significativa entre os participantes que receberam agalsidase alfa e aqueles que receberam placebo para os níveis de Gb3 no miocárdio por mais de três meses e até seis meses, MD 0,07 (IC 95% -0,35 a 0,49).

Figura 10 - Meta-análise comparando Agalsidase alfa 0,2 mg/kg duas vezes por semana versus placebo referente à concentração de Gb3 no plasma e nos tecidos



Fonte: Elaborado pelo autor.

5.4.1.2 Morte

Nenhum dos estudos incluídos relatou esse resultado (Hughes et al., 2008; Schiffmann et al., 2001).

5.4.1.3 Acroparaestesia

O objetivo inicialmente proposto consistia na avaliação da intensidade e duração da acroparaestesia conforme relatado pelo indivíduo; no entanto, nenhum dos estudos incluídos relatou esse resultado (Hughes et al., 2008; Schiffmann et al., 2001).

5.4.1.4 Crises de Fabry

A presença ou ausência de crises não foram relatadas por nenhum dos autores incluídos (Hughes et al., 2008; Schiffmann et al., 2001).

5.4.1.5 Inventário Breve da Dor – gravidade

Um estudo relatou esse resultado (Schiffmann et al., 2001). Houve uma diferença estatisticamente significativa favorecendo os participantes que receberam alfa agalsidase versus placebo em todas as subcategorias estudadas em mais de um mês e até três meses, MD -2,10 (IC 95% -3,79 a -0,41), em mais de três meses e até cinco meses, MD -1,90 (IC 95% -3,65 a -0,15), e em mais de cinco meses e até seis meses, MD -2,00 (IC 95% -3,66 a -0,34, porém os resultados são acompanhados de um estudo com baixa certeza de evidências (Schiffmann et al., 2001).

5.4.1.6 O Inventário Breve da Dor - qualidade de vida relacionada à dor

Schiffmann et al. (2001) relatou uma diferença significativa favorecendo a agalsidase alfa, MD -2,10 (IC 95% -3,92 a -0,28) em mais de cinco meses e até seis meses, porém, não houve diferença estatisticamente significativa entre as subcategorias estudadas em mais de um mês e até três meses, MD -0,90 (IC 95% -2,73 a 0,93) e em mais de três meses e até cinco meses, MD -1,80 (95 % CI -3,77 a 0,17).

5.4.2 Desfechos secundários para Agalsidase alfa versus placebo

5.4.2.1 Efeito da terapia na função renal

Schiffmann et al. (2001) utilizou a depuração de creatinina para estimar a taxa de filtração glomerular, em seus achados não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos nas subcategorias depuração de creatinina no final do tratamento (até seis meses) e depuração de insulina (até seis meses), respectivamente, MD 10,30 (IC 95% -15,37 a 35,97) (muito baixo -evidência de certeza) e MD -0,50 (IC 95% -21,36 a 20,36).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nas subcategorias: glomérulos com alargamento mesangial em até seis meses, DM -14,70 (IC 95% -36,72 a 7,32); glomérulos com esclerose segmentar em até seis meses e glomérulos obsoletos em até seis meses; MD 3,80 (IC 95% -2,35 a 9,95) e MD 6,50 (IC 95% -8,93 a 21,93) (Schiffmann et al., 2001).

5.4.2.2 Sintomas e complicações da doença

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para a espessura média da parede do ventrículo esquerdo, MD -0,79 (IC 95% -3,62 a 2,04); diâmetro interno do ventrículo esquerdo (diastólico), MD -3,70 (IC 95% -11,73 a 4,33); diâmetro interno do ventrículo esquerdo (sistólico), MD -2,70 (IC 95% -9,91 a 4,51); e fração de ejeção do ventrículo esquerdo, MD 1,88 (IC 95% -4,68 a 8,44) (Hughes et al., 2008).

5.4.2.3 Análise histológica de depósitos endoteliais capilares microvasculares de Gb3 em espécimes de biópsia

Nenhum dos estudos incluídos relatou esse resultado (Hughes et al., 2008; Schiffmann et al., 2001).

5.4.2.4 Efeitos adversos do tratamento

Nenhum dos estudos incluídos relatou esse resultado (Hughes et al., 2008; Schiffmann et al., 2001).

5.4.2.5 Qualidade de vida

Nenhum dos estudos incluídos relatou esse resultado (Hughes et al., 2008; Schiffmann et al., 2001).

5.4.3 Desfechos primários para Agalsidase beta versus placebo

Três ensaios foram incluídos nesta comparação de agalsidase beta 1 mg/kg/ a cada duas semanas versus placebo (Banikazemi et al., 2007; Bierer et al., 2006; Eng et al., 2001). Os ensaios incluíram um total de 146 participantes; Banikazemi et al. (2007), inscreveu 82 participantes Bierer et al. (2006) inscreveu seis participantes e Eng et al. (2001) inscreveu 58 participantes.

5.4.3.1 Alterações na concentração de Gb3 no plasma e tecido

Nenhum dos estudos incluídos relatou o efeito nas concentrações plasmáticas de Gb3 (Banikazemi et al., 2007; Bierer et al., 2006; Eng et al., 2001).

Eng et al. (2001) relatou a concentração de Gb3 nos tecidos. Houve uma diferença estatisticamente significativa favorecendo os participantes que receberam beta agalsidase versus placebo em três subcategorias: rim, MD -1,70 (IC 95% -2,09 a -1,31); coração, MD -0,90 (IC 95% -1,18 a -0,62); e composto, MD -4,80 (IC 95% -5,45 a -4,15), porém, são evidências de baixa qualidade.

5.4.3.2 Morte

Banikazemi et al. (2007) relatou uma morte no grupo que recebeu a terapia de reposição enzimática beta, o grupo apresentava um total de 51, no grupo que recebeu o placebo não foi relato o evento morte. Quando analisados, os dados não mostraram diferença estatisticamente significativa, RR 1,85 (IC 95% 0,08 a 43,96).

5.4.3.3 Acroparaestesia

O objetivo inicialmente proposto consistia na avaliação da intensidade e duração da acroparaestesia conforme relatado pelo indivíduo; no entanto, nenhum dos estudos incluídos relatou esse resultado (Banikazemi et al., 2007; Bierer et al., 2006; Eng et al., 2001).

5.4.3.4 Crises de Fabry

Banikazemi et al. (2007) relatou o desfecho dor no peito e fadiga que estão intimamente relacionados com as crises de Fabry, porém, não houve diferença estatisticamente significativa para qualquer um destes em 24 meses; dor no peito, RR 6,77 (IC 95% 0,39 a 118,36) e fadiga, RR 6,77 (IC 95% 0,39 a 118,36). Eng et al. (2001) também relatou dor relacionada à doença de Fabry em mais de três meses e até seis meses; mas não houve diferença estatisticamente significativa, RR 3,00 (IC 95% 0,33 a 27,18).

5.4.4 Resultados secundários - Agalsidase beta versus placebo

5.4.4.1 Efeito da terapia na função renal

Banikazemi et al. (2007) relatou em seu estudo o número de eventos renais, definidos pelos autores como um aumento de 33% no nível de creatinina sérica, doença renal em estágio final, porém, os resultados plotados não apresentaram diferença estatisticamente significativa no número de eventos entre os grupos, RR 0,87 (IC 95% 0,37 a 2,04) (evidência de qualidade muito baixa).

5.4.4.2 Eventos cardíacos

Bierer et al. (2006), relatou teste de exercício cardiopulmonar, nos resultados apresentados não houve diferenças estatisticamente significativa entre os grupos em nenhuma das subcategorias avaliadas; foi avaliado a média da frequência cardíaca, DM 21,30 (IC 95% -1,28 a 43,88); consumo máximo médio de oxigênio medido no pico do exercício, MD 0,22 (IC 95% -0,94 a 1,38); consumo máximo de oxigênio medido no pico do exercício, MD 2,60 (IC 95% -13,16 a 18,36); e pulso de oxigênio médio no pico do exercício, MD 2,10 (IC 95% -3,67 a 7,87). Também não houve diferença significativa na diminuição da pressão arterial diastólica, RR 1,50 (IC 95% 0,34 a 6,70).

Banikazemi et al. (2007) relatou eventos cardíacos e não encontrou diferenças significativas entre os grupos, RR 0,46 (IC 95% 0,11 a 1,90), as evidências foram classificadas como qualidade muito baixa.

5.4.4.3 Eventos cerebrovasculares

Banikazemi et al. (2007) relatou esse desfecho, porém os resultados demonstram não haver diferenças significativas no número de eventos cerebrovasculares entre os grupos, RR 0,12 (IC 95% 0,01 a 2,48).

5.4.4.4 Análise histológica de depósitos endoteliais capilares microvasculares de Gb3 em espécimes de biópsia

Eng et al. (2001) relatou resultados significativos favorecendo a agalsidase beta em relação ao placebo para a porcentagem de participantes que atingiram pontuação zero em ambas as células endoteliais superficiais, RR 19,67 (IC 95% 4,13 a 93,63) e células endoteliais profundas, RR 11,00 (IC 95% 2,88 a 42,08) (Eng et al., 2001). No entanto, não houve diferença significativa entre os grupos para células musculares lisas, onde três participantes do grupo agalsidase beta e um do grupo placebo contribuíram com dados, RR 1,50 (IC 95% 0,10 a 22,62), ou para células do perineuro, RR 1,04 (IC 95% 0,07 a 15,72) (observe que nem todos os participantes do estudo contribuem para as análises, consulte o gráfico da floresta) (Eng et al., 2001).

Eng et al. (2001) também relatou dados para os participantes que atingiram uma pontuação zero ou uma redução nos depósitos endoteliais microvasculares de Gb3 na pele. Novamente, os resultados favoreceram a agalsidase beta em relação ao placebo para células endoteliais superficiais, RR 2,81 (IC 95% 1,72 a 4,59); e células endoteliais profundas, RR 2,79 (IC 95% 1,67 a 4,67) (Eng et al., 2001). Não houve diferença significativa entre os grupos para células musculares lisas (onde, como

antes, três participantes do grupo agalsidase beta e um do grupo placebo contribuíram com dados), RR 1,50 (IC 95% 0,10 a 22,62) e células do perineuro, RR 1,49 (95 % CI 0,68 a 3,25).

5.4.4.5 Qualquer evento adverso

Os estudos de Eng et al. (2001) e Banikazemi et al. (2007) relataram eventos adversos como desfechos nos resultados apresentados.

Eng et al. (2001), relatou diferenças estatisticamente significativas favorecendo o grupo tratado com o placebo, RR 29,00 (95% CI 1,81 a 464,38). A redução dos quadros de febre também foi avaliada, mas não houve diferença estatisticamente significativa comparando os grupos tratados com agalsidase beta e com placebo nos primeiros 6 meses, RR 7,00 (IC 95% 0,92 a 53,36); no entanto, aos 24 meses os resultados favoreceram o grupo tratado com agalsidase beta em comparação com o placebo, RR 8,51 (IC 95% 1,18 a 61,58). O desfecho calafrios foi avaliado, mas não houve diferença estatisticamente significativas entre os grupos (IC 95% 0,51 a 159,94). O desfecho hipertensão e dor de cabeça também não apresentaram diferenças significativas. Banikazemi et al. (2007) relatou em seu estudo o desfecho vômito, mas os resultados não apresentaram diferenças que favorecem um dos grupos testados, RR 8,00 (IC 95% 0,47 a 137,27).

5.4.5 Resultados primários para Agalsidase alfa versus agalsidase beta

Dois ensaios foram incluídos nesta comparação com um total de 103 participantes (Sirrs et al., 2014; Vedder et al., 2007). Em um estudo, os participantes foram tratados com agalsidase alfa ou agalsidase beta em uma dose igual de 0,2 mg/kg a cada duas semanas (Vedder et al., 2007). No segundo ensaio, os participantes foram randomizados 1:1 para agalsidase beta 1,0 mg/kg a cada duas semanas ou agalsidase alfa 0,2 mg/kg a cada duas semanas (Sirrs et al., 2014).

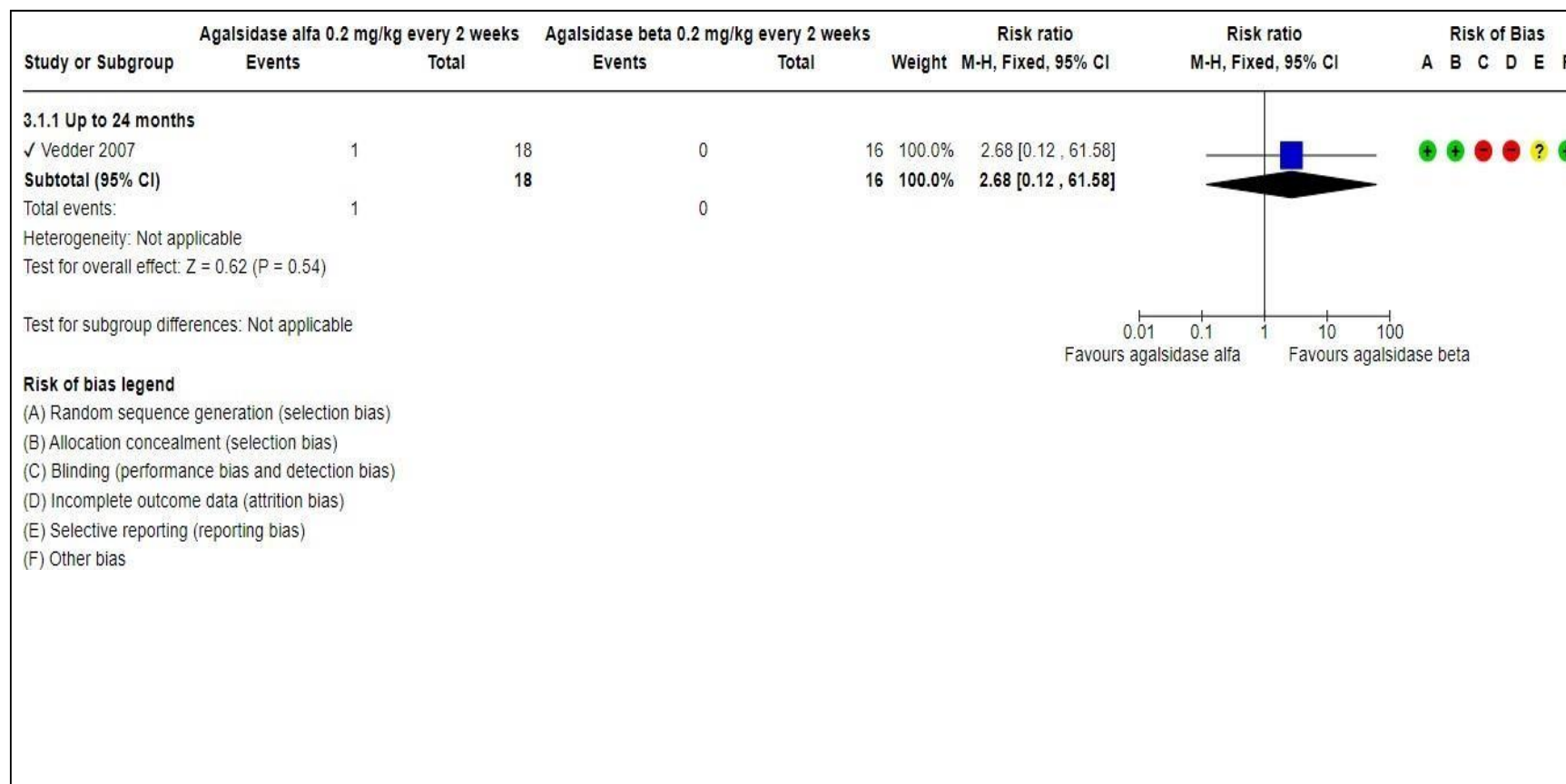
5.4.5.1 Alterações na concentração de Gb3 no plasma e tecido

Apenas o estudo Vedder relatou este resultado e em 12 meses encontrou uma mediana (intervalo) de 3,3 umol/l (1,45 a 6,42) no braço da agalsidase alfa em comparação com 2,48 umol/l (1,40 a 3,93) no braço da agalsidase beta (Vedder et al., 2007). Aos 24 meses, a mediana (intervalo) no braço da agalsidase alfa caiu para 3,0 umol/l (intervalo de 1,89 a 7,85) em comparação com uma queda maior no braço da agalsidase beta para 2,23 umol/l (intervalo de 0,92 a 4,3) (Vedder et al., 2007).

5.4.5.2 Morte

Vedder et al. (2007), relatou uma morte decorrente de acidente vascular encefálico (AVE) no grupo de tratamento com agalsidase alfa (n = 18) em comparação com nenhuma morte no grupo agalsidase beta (n = 18), RR 3,00 (IC 95% 0,13 a 69,09), o desfecho ocorreu após 20 meses de tratamento e acompanhamento. Segue-se meta-análise dos resultados obtidos a partir da comparação entre os grupos agalsidase alfa versus agalsidase beta na figura 11.

Figura 11 - Meta-análise comparando Agalsidase alfa versus agalsidase beta referente ao evento morte



Fonte: Elaborado pelo autor.

5.4.5.3 Acroparaestesia

Apenas Vedder et al. (2007), relatou em seu estudo o desfecho acroparaestesia, porém os resultados encontrados demonstraram que não houve redução significativa no escore, os desfechos foram avaliados no período de 12 meses de tratamento; agalsidase alfa 0 (25 a 1) e agalsidase beta 21,5 (24 a 3).

5.4.5.4 Crises de Fabry

Nenhum dos estudos incluídos relatou esse resultado (Sirrs et al., 2014; Vedder et al., 2007).

5.4.6 Desfechos secundários para Agalsidase alfa versus agalsidase beta

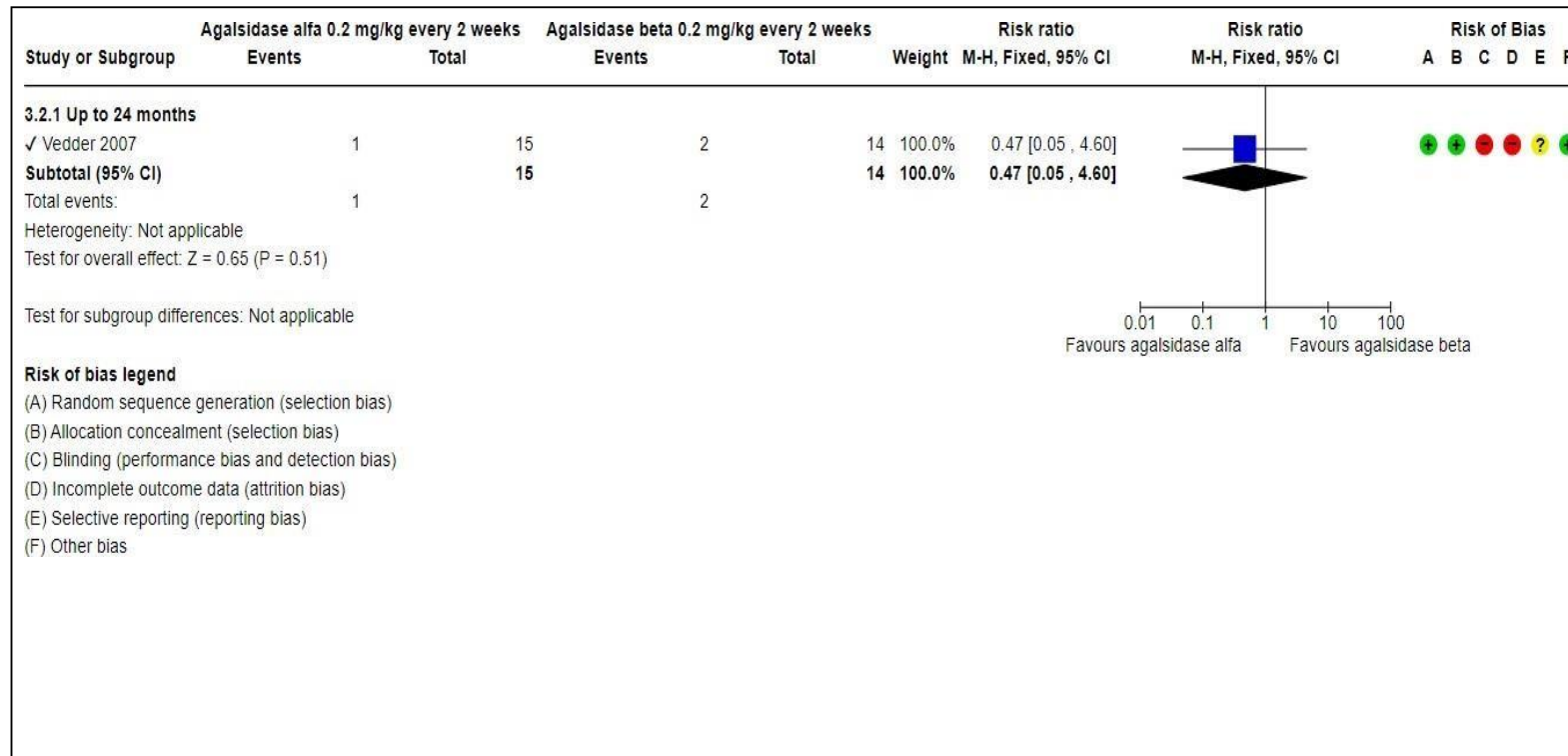
5.4.6.1 Efeito da terapia na função renal

Um estudo relatou que a insuficiência renal, definida como um aumento da creatinina sérica superior a 33%, progrediu em dois participantes tratados com alfa agalsidase, que tiveram medidas de TFG basal de 22 e 30 ml/min (em 24 meses). No grupo agalsidase alfa, a progressão da insuficiência renal foi observada em um outro participante após 30 meses de tratamento (Vedder et al., 2007).

5.4.6.2 Eventos cardíacos

Vedder et al. (2007), relatou em seu estudo episódios de fibrilação atrial em dois participantes que receberam o tratamento com agalsidase beta, no período de 42 e 36 meses de tratamento. Não houve diferença estatisticamente significativa para os eventos cardíacos relatados, RR 0,47 (IC 95% 0,05 a 4,60) (26 de 29 participantes analisados), as evidências foram classificadas como qualidade muito baixa. Segue-se meta-análise comparando os eventos cardíacos nos grupos que receberam Agalsidase alfa versus agalsidase beta (Figura 12).

Figura 12 - Meta-análise comparando Agalsidase alfa versus agalsidase beta referente aos eventos cardíacos



Fonte: Elaborado pelo autor.

5.4.6.3 Eventos cerebrovasculares

Nenhum dos estudos incluídos relatou esse resultado (Vedder et al., 2007).

5.4.6.4 Porcentagem de participantes que atingiram pontuação zero na pele

Nenhum dos estudos incluídos relatou esse resultado (Sirrs et al., 2014; Vedder et al., 2007).

5.4.6.5 Parâmetros ecoradiográficos

O estudo Vedder et al. (2007), relatou a variação mediana da massa ventricular esquerda do coração (VE) no período de 12 e 24 meses. Aos 12 meses, a massa do VE foi de 244 g (157 g a 424 g) no braço da agalsidase alfa em comparação com 296 g (169 g a 401 g) no braço da agalsidase beta. Aos 24 meses, a massa do VE no braço da agalsidase alfa aumentou para 294 g (196 g a 502 g) e no braço da agalsidase beta também aumentou para 308 g (196 g a 471 g). Os resultados obtidos não apresentam diferenças que sejam estatisticamente significativas.

5.4.6.6 Análise histológica de depósitos endoteliais capilares microvasculares de Gb3 em espécimes de biópsia

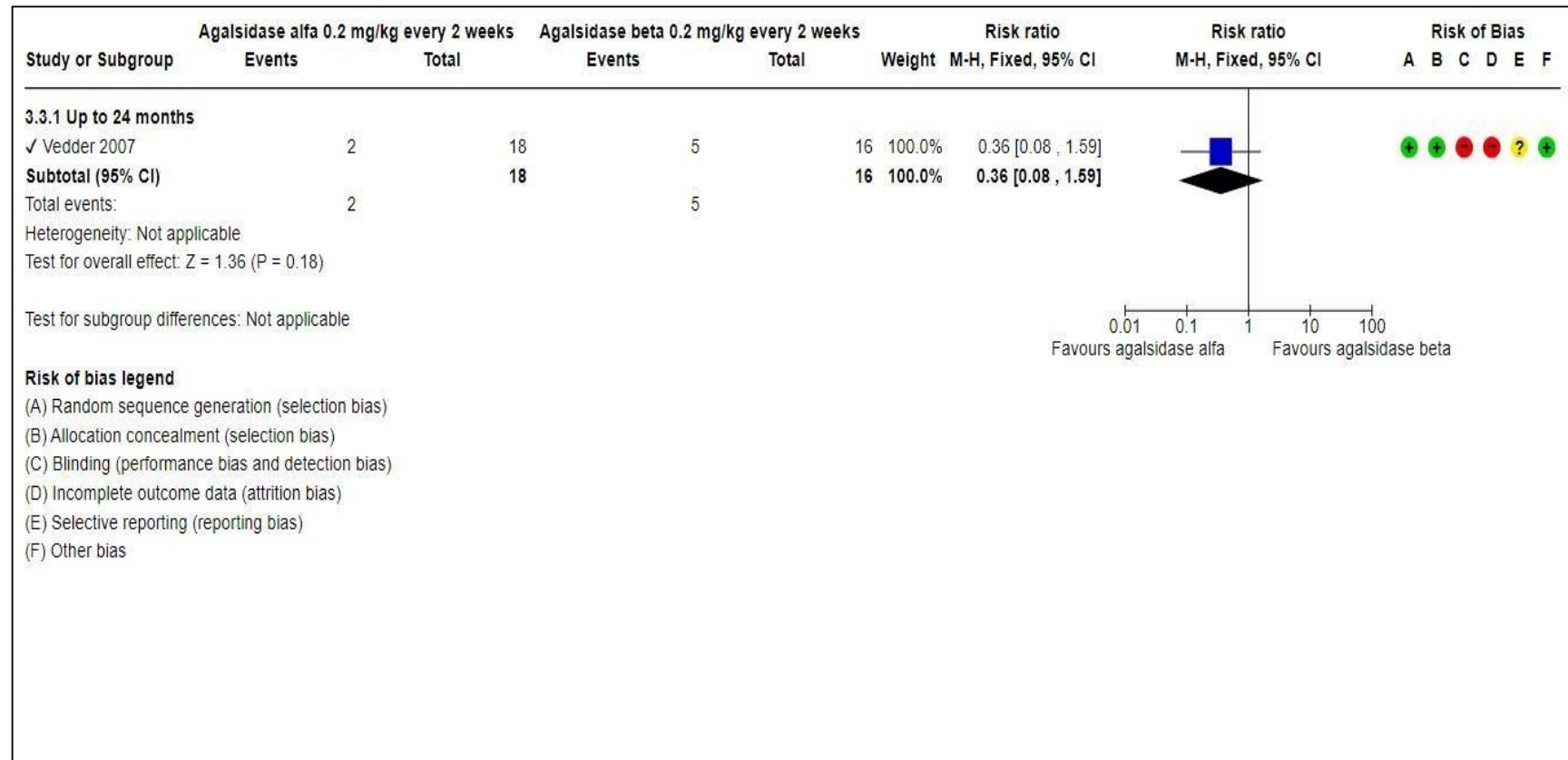
Nenhum dos estudos incluídos relatou esse resultado (Vedder et al., 2007; Sirrs et al., 2014).

5.4.6.7 Qualquer evento adverso

Não houve diferença estatisticamente significativa no número de quaisquer

eventos adversos entre os grupos no estudo Vedder et al. (2007), RR 0,36 (IC 95% 0,08 a 1,59). O julgamento Sirrs et al. (2014) não relatou este esse desfecho em seus resultados. Segue-se meta-análise comparando os desfechos apresentados na figura 13.

Figura 13 - Meta-análise comparando Agalsidase alfa versus agalsidase beta referente aos eventos cardíacos



Fonte: Elaborado pelo autor.

5.4.6.8 Qualidade de vida

Vedder et al. (2007), não relatou esse desfecho em seus resultados, embora tenha sido listado no protocolo inicial do seu estudo. Foram contatados os autores para maiores esclarecimentos, em resposta os autores afirmaram que o protocolo ainda segue em andamento e não existem informações adicionais que possam ser compartilhadas no presente momento, espera-se que esses dados possam ser incluídos em uma futura atualização desta revisão. Sirrs et al. (2014), também não informou resultados incluído esse desfecho.

5.4.7 Desfechos primários para esquemas de doses múltiplas de Agalsidase alfa

Dois estudos foram incluídos nesta comparação com um total de 36 participantes (Clarke et al., 2007; Hughes et al., 2013). O estudo Hughes et al. (2013) utilizou três esquemas de tratamento: tratamento A 0,2 mg/kg a cada duas semanas; tratamento B, 0,1 mg/kg semanalmente e tratamento C, 0,2 mg/kg semanalmente. O estudo Clarke et al. (2007), comparou cinco regimes de dosagem diferentes de agalsidase alfa: 0,1 mg/kg semanalmente; 0,2 mg/kg semanalmente; 0,4 mg/kg semanalmente; 0,2 mg/kg a cada duas semanas (a dose aprovada); ou 0,4 mg/kg a cada duas semanas.

5.4.7.1 Alterações na concentração de Gb3 no plasma e tecido

No estudo Hughes et al. (2013) não foi encontrado nenhuma diferença significativa estatisticamente significativas na avaliação dos níveis plasmáticos de Gb3 em jejum. Esses dados foram fornecidos apenas como uma descrição narrativa. Da mesma forma, nenhuma associação estatisticamente significativa entre a magnitude da redução da Gb3 plasmática e a dose ou frequência da dose foi descrita no estudo Clarke (Clarke et al., 2007).

5.4.7.2 Morte

Nenhum dos estudos incluídos relatou esse resultado (Clarke et al., 2007; Hughes et al., 2013).

5.4.7.3 Dor

Apenas o estudo Hughes et al. (2013) relatou os desfechos para dor (BPI-3) e autoavaliação do estado de saúde, os resultados obtidos não demonstram diferenças estatisticamente significativas no escore médio de dor ao comparar 0,2 mg/kg/a cada duas semanas versus 0,1 mg/kg/a cada semana, MD -0,06 (IC 95% - 1,26 a 1,38) ou para auto avaliação de saúde estado, MD -1,20 (IC 95% -14,10 a 11,70). Da mesma forma, ao comparar 0,1 mg/kg/todas as semanas versus 0,2 mg/kg/todas as semanas, também não houve diferenças significativas no escore médio de dor, MD 0,06 (IC 95% -1,25 a 1,37) ou estado de saúde autoavaliado, MD 0,30 (IC 95% -12,70 a 13,30).

5.4.8 Desfechos secundários para esquemas de doses múltiplas de Agalsidase alfa

5.4.8.1 Efeito da terapia na função renal

Nenhum dos estudos incluídos relatou esse resultado (Clarke et al., 2007; Hughes et al., 2013).

5.4.8.2 Sintomas e complicações da doença

Nenhum dos estudos incluídos relatou esse resultado (Clarke et al., 2007; Hughes et al., 2013).

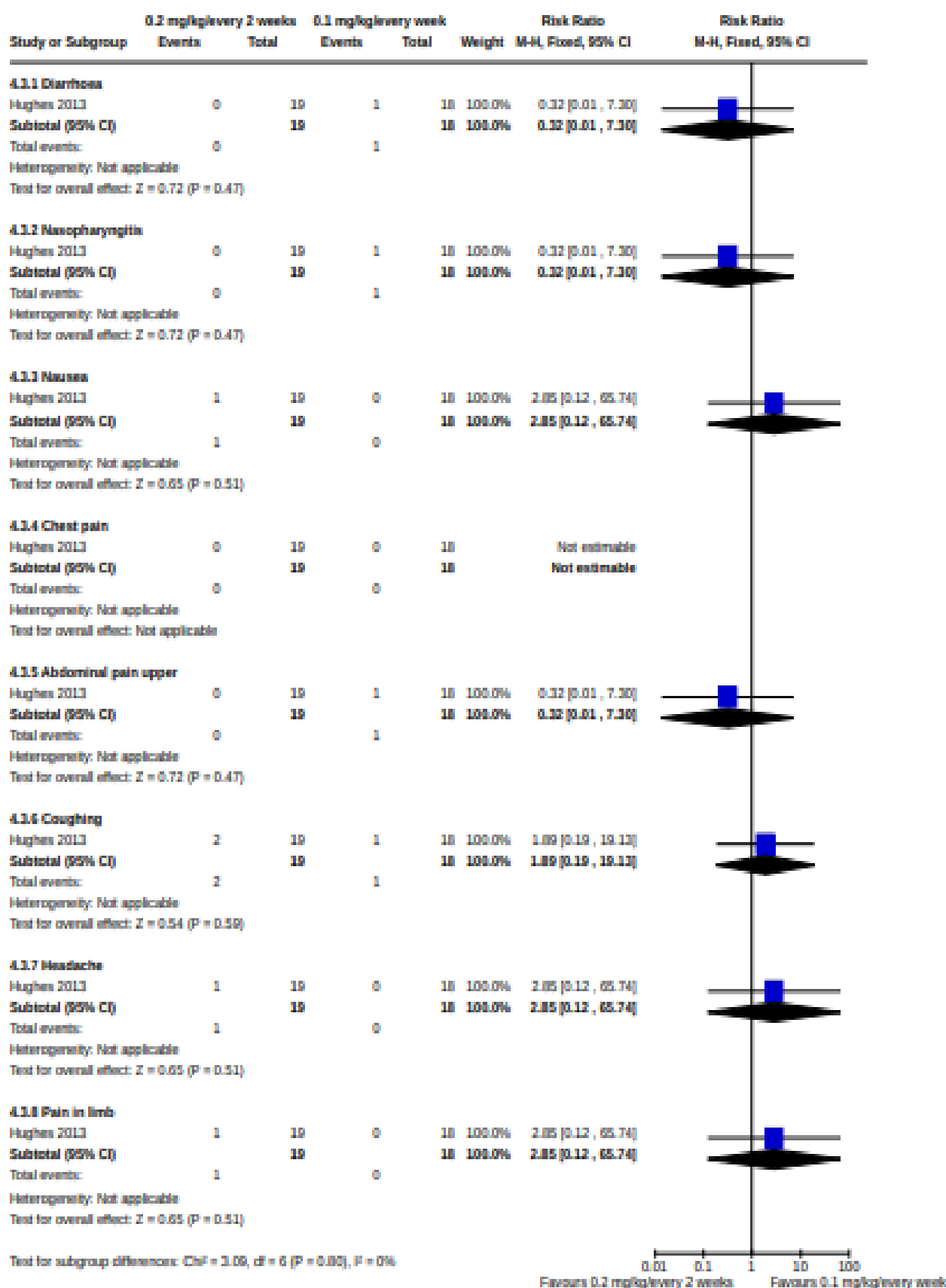
5.4.8.3 Análise histológica de depósitos endoteliais capilares microvasculares de Gb3 em espécimes de biópsia

Nenhum dos estudos incluídos relatou esse resultado (Clarke et al., 2007; Hughes et al., 2013).

5.4.8.4 Efeitos adversos do tratamento

No estudo conduzido por Clarke et al. (2007), a incidência de eventos adversos não foi relacionada à dose ou frequência de dosagens. No estudo Hughes et al. (2013), não houve diferenças estatisticamente significativas em nenhum dos eventos adversos relatados entre o grupo em agalsidase alfa 0,2 mg/kg/a cada 2 semanas em comparação com a agalsidase alfa 0,1 mg/kg semanal (Análise 4.3) ou entre o grupo em 0,2 mg/kg de agalsidase alfa semanal versus 0,1 mg/kg de agalsidase alfa semanal. Segue-se meta-análise dos desfechos apresentados na figura 14.

Figura 14 - Meta-análise comparando Agalsidase alfa versus agalsidase beta referente aos eventos adversos



5.5 Certeza da evidência

O quadro abaixo apresenta o perfil das evidências GRADE abaixo foram elaboradas a partir dos dados obtidos após a realização das meta-análises e contempla as análises de risco de viés, aplicabilidade, inconsistência, imprecisão, e as estimativas do efeito do tratamento (Quadro 4, 5, 6 e 7).

Quadro 8 - Resumo dos achados: Terapia de reposição enzimática para doença de Anderson-Fabry - Agalsidase beta versus placebo

(*Continua*)

Desfechos	Risco comparativo ilustrativo (IC 95%)		Efeito relativo IC (95%)	Número de participantes (Estudos)	Qualidade das provas (GRADE)	Comentários
	Placebo	Agalsidase beta				
Alterações na concentração de plasma Gb3 Acompanhamento: até 18 meses (umol/L)	A alteração média (SD) na concentração plasmática de Gb3 foi de 5,5 (1,6) umol/L	A alteração média na concentração plasmática de Gb3 no grupo de intervenção foi 4,80 umol/L inferior (5,45 inferior a 4,15 inferior).	NA	58 1 estudo	⊕⊕⊕⊕ Muito baixo ^{1,2}	Uma melhora estatisticamente significativa para a Agalsidase beta em comparação ao placebo também foi observada nos domínios do rim (MD -1,70 (95% CI -2,09 a -1,31)) e coração (MD -0,90 95% CI (-1,18 a -0,62).
Morte Acompanhamento: 18 meses	0 por 1000.	0 por 1000 (0 a 0).	RR 1.85 (0.08 a 43.96)	82 1 estudo	⊕⊕⊕⊕ Muito baixo ^{1,2,3}	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para óbito onde os dados estavam disponíveis.
Dor	Resultado não informado	Resultado não informado.	Não estimável	NA	⊕⊕⊕⊕ Muito baixo ⁴	Resultados incertos sobre o impacto da agalsidase beta na dor.
Eventos de função renal (população ITT) Acompanhamento: 18 meses	225 por 1000.	195 (83 a 459).	RR 0.87 (0.37 a 2.04)	82 1 estudo	⊕⊕⊕⊕ Muito baixo ^{1,2,3}	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em eventos de função renal onde os dados estavam disponíveis.

Quadro 8 - Resumo dos achados: Terapia de reposição enzimática para doença de Anderson-Fabry - Agalsidase beta versus placebo

(Conclusão)

Desfechos	Risco comparativo ilustrativo (IC 95%)		Efeito relativo IC (95%)	Número de participantes (Estudos)	Qualidade das provas (GRADE)	Comentários
	Placebo	Agalsidase beta				
Sintomas e complicações da doença: eventos cardíacos Acompanhamento: até 18 meses	129 por 1000.	59 (14 a 245).	RR 0.46 (0.11 a 1.90)	82 1 estudo	⊕⊕⊕⊕ Muito baixo ^{1,2,3}	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em eventos cardíacos onde os dados estavam disponíveis.
Sintomas e complicações: eventos cerebrovasculares (população ITT) Acompanhamento: 18 meses	64 por 1000	7 (1 a 158)	RR 0.12 (0.01 a 2.48)	82 1 estudo	⊕⊕⊕⊕ Muito baixo ^{1,2,3}	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em eventos cerebrovasculares onde os dados estavam disponíveis.

Legenda: *A base para o risco assumido (por exemplo, o risco mediano do grupo de controle em todos os estudos) é fornecida em notas de rodapé. O risco correspondente (e seu IC de 95%) é baseado no risco assumido no grupo de comparação e no efeito relativo da intervenção (e seu IC de 95%).

IC: intervalo de confiança; GRADE: *the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE);

GB3; globotriaosilceramida;

ITT: intenção de tratar;

MD: diferença média;

NA: não aplicável;

RR: razão de risco;

SD: desvio padrão.

¹. Rebaixamos a qualidade da evidência uma vez por alto risco devido a conflito de interesse.

². Rebaixamos a qualidade da evidência uma vez devido a apenas um único estudo relatar esse resultado (falta de poder estatístico).

³. Rebaixamos a qualidade da evidência uma vez devido à imprecisão.

⁴. Resultado não relatado.

Quadro 9 - Resumo dos achados: Terapia de reposição enzimática para doença de Anderson-Fabry - agalsidase alfa versus placebo (Continua)

Desfechos	Risco comparativo ilustrativo (IC 95%)		Efeito relativo IC (95%)	Número de participantes (Estudos)	Qualidade das provas (GRADE)	Comentários
	Placebo	Agalsidase alfa				
Alterações na concentração plasmática de Gb3 Acompanhamento: 6 meses	A média das alterações na concentração de Gb3 no escore plasmático variou entre 0,63 e 10,19 umol/L.	A média das alterações na concentração de Gb3 no escore plasmático no grupo de intervenção foi em média 2,07 menos (6,64 menos a 2,50 mais alto) umol/L.	NA	39 2 estudos	⊕⊕⊕⊕ Muito baixo ^{1,2,3}	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estudados em alterações no Gb3 da linha de base, onde os dados estavam disponíveis.
Morte	Resultado não informado.	Resultado não informado.	Não estimável	NA	⊕⊕⊕⊕ Muito baixo ⁴	Resultados muito incertos sobre o impacto da agalsidase alfa na morte.
Dor: gravidade do BPI Acompanhamento: mais de 5 meses.	A média (DP) para alteração da dor pela gravidade do BPI foi de 4,7 (2,25).	A média de mudanças na gravidade do BPI no grupo de intervenção foi, em média, 2,00 a menos (3,66 a menos a 0,34 a menos).	NA	26 1 estudo	⊕⊕⊕⊕ Baixo ⁵	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas favorecendo a agalsidase alfa em comparação com o placebo na dor.
Função renal por depuração de creatinina Acompanhamento: até 6 meses	A alteração média (DP) da função renal foi de 84,5 (35,15) mg/dL.	A alteração média da função renal no grupo de intervenção foi em média 10,30 mg/dL maior (15,37 a menos a 35,97 maior).	NA	24 1 estudo	⊕⊕⊕⊕ Muito baixo ^{2,5}	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estudados

Quadro 9 - Resumo dos achados: Terapia de reposição enzimática para doença de Anderson-Fabry - agalsidase alfa versus placebo (Conclusão)

Desfechos	Risco comparativo ilustrativo (IC 95%)		Efeito relativo IC (95%)	Número de participantes (Estudos)	Qualidade das provas (GRADE)	Comentários
	Placebo	Agalsidase alfa				
Função renal por depuração de creatinina Acompanhamento: até 6 meses	A alteração média (DP) da função renal foi de 84,5 (35,15) mg/dL.	A alteração média da função renal no grupo de intervenção foi em média 10,30 mg/dL maior (15,37 a menos a 35,97 maior).	NA	24 1 estudo	⊕⊕⊕⊕ Muito baixo ^{2,5}	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estudados na função renal onde os dados estavam disponíveis.
Sintomas e complicações da doença: eventos cardíacos	Resultado não informado	Resultado não informado	Não estimável	NA	⊕⊕⊕⊕ Muito baixo ⁴	Resultados muito incertos sobre o impacto da agalsidase alfa em eventos cardíacos.
Sintomas e complicações da doença: eventos cerebrovasculares	Resultado não informado	Resultado não informado	Não estimável	NA	⊕⊕⊕⊕ Muito baixo ⁴	Resultados muito incertos sobre o impacto da agalsidase alfa nos eventos cerebrovasculares.

Legenda: *A base para o risco assumido (por exemplo, o risco mediano do grupo de controle em todos os estudos) é fornecida em notas de rodapé. O risco correspondente (e seu IC de 95%) é baseado no risco assumido no grupo de comparação e no efeito relativo da intervenção (e seu IC de 95%).

IC: intervalo de confiança; GRADE: *the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE);

GB3; globotriaosilceramida;

ITT: intenção de tratar;

MD: diferença média;

NA: não aplicável;

RR: razão de risco;

SD: desvio padrão.

¹. Rebaixamos a qualidade da evidência uma vez por alto risco devido a conflito de interesse.

². Rebaixamos a qualidade da evidência uma vez devido a apenas um único estudo relatar esse resultado (falta de poder estatístico).

³. Rebaixamos a qualidade da evidência uma vez devido à imprecisão.

⁴. Resultado não relatado.

Quadro 10 - Resumo dos achados: Terapia de reposição enzimática para doença de Anderson-Fabry - TRE versus migalastal

Desfechos	Risco comparativo ilustrativo (IC 95%)		Efeito relativo IC (95%)	Número de participantes (Estudos)	Qualidade das provas (GRADE)	Comentários
	Migalastat	TRE				
Alterações na concentração plasmática e tecidual de Gb3 Acompanhamento: 18 meses	Resultado não informado.	Resultado não informado.	Não estimável	NA	⊕⊕⊕⊕ Muito baixo ⁴	Resultados muito incertos sobre o impacto do ERT e do migalastat nas mudanças no Gb3.
Morte	Resultado não informado.	Resultado não informado.	Não estimável	NA	⊕⊕⊕⊕ Muito baixo ⁴	Resultados muito incertos sobre o impacto da TRE e do migalastat na morte.
Dor Acompanhamento: 18 meses	59 por 1000	108 por 1000 (28 a menos para 834 a mais)	RR 2.83 (0.52, 15.14)	52 1 estudo	⊕⊕⊕⊕ Muito baixo ^{3,4,5}	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para dor onde os dados estavam disponíveis.
Função renal por depuração de creatinina Acompanhamento: até 6 meses	A alteração média (DP) da função renal foi de 84,5 (35,15) mg/dL.	A alteração média da função renal no grupo de intervenção foi em média 10,30 mg/dL maior (15,37 a menos a 35,97 maior).	NA	24 1 estudo	⊕⊕⊕⊕ Muito baixo ^{2,5}	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estudados na função renal onde os dados estavam disponíveis.
Sintomas e complicações da doença: eventos cardíacos	Resultado não informado	Resultado não informado	Não estimável	NA	⊕⊕⊕⊕ Muito baixo ⁴	Resultados muito incertos sobre o impacto da agalsidase alfa em eventos cardíacos.

Sintomas e complicações da doença: eventos cerebrovasculares	Resultado não informado	Resultado não informado	Não estimável	NA	⊕⊖⊖⊖ Muito baixo ⁴	Resultados muito incertos sobre o impacto da agalsidase alfa nos eventos cerebrovasculares.
---	-------------------------	-------------------------	---------------	----	----------------------------------	---

Legenda: *A base para o risco assumido (por exemplo, o risco mediano do grupo de controle em todos os estudos) é fornecida em notas de rodapé. O risco correspondente (e seu IC de 95%) é baseado no risco assumido no grupo de comparação e no efeito relativo da intervenção (e seu IC de 95%).

IC: intervalo de confiança; GRADE: *the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE);

GB3; globotriaosilceramida;

ITT: intenção de tratar;

MD: diferença média;

NA: não aplicável;

RR: razão de risco;

SD: desvio padrão.

¹. Resultado não relatado.

². Os resultados não foram estimáveis para óbito, pois houve zero eventos entre os grupos.

³. Rebaixamos a qualidade da evidência uma vez para alto risco devido à falta de cegamento e conflito de interesses.

⁴. Rebaixamos a qualidade da evidência uma vez devido à imprecisão.

⁵. Rebaixamos a qualidade da evidência uma vez devido a apenas um único estudo relatar esse resultado (falta de poder estatístico).

Quadro 11 - Resumo dos achados: Terapia de retenção enzimática para doença de Anderson-Fabry - agalsidase alfa versus agalsidase beta

(Continua)

Desfechos	Risco comparativo ilustrativo (IC 95%)		Efeito relativo IC (95%)	Número de participantes (Estudos)	Qualidade das provas (GRADE)	Comentários
	Migalastat	TRE				
Alterações na concentração plasmática e tecidual de Gb3 Acompanhamento: 12 meses	Resultado não informado.	Resultado não informado.	Não estimado	NA	⊕⊕⊕⊕ Muito baixo ⁴	Resultados muito incertos sobre o impacto da agalsidase alfa e beta nas alterações na concentração plasmática e tecidual de Gb3.
Morte Acompanhamento: não informado	0 por 1000	0 (0 a 0).	RR 3,00 (0,13 a 69,09).	36 1 estudo	⊕⊕⊕⊕ Muito baixo ^{2,3,4}	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para óbitos onde os dados estavam disponíveis.
Dor	Resultado não informado.	Resultado não informado.	Não estimado	NA	⊕⊕⊕⊕ Muito baixo ⁴	Resultados muito incertos sobre o impacto da agalsidase alfa e beta na dor.
Função renal Acompanhamento: até 24 meses	Resultado não informado.	Resultado não informado.	Não estimado	NA	⊕⊕⊕⊕ Muito baixo ⁴	Resultados muito incertos sobre o impacto da agalsidase alfa e beta na função renal.
Sintomas e complicações da doença: eventos cardíacos Acompanhamento: não informado	142 por 1000.	66 (7 a 653)	RR 0,47 (CI 0,05 a 4,60).	29 1 estudo	⊕⊕⊕⊕ Muito baixo ^{2,3,4}	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para eventos cardíacos onde os dados estavam disponíveis.

Sintomas e complicações da doença: eventos cerebrovasculares Acompanhamento: mediana de 23 meses	Resultado não informado.	Resultado não informado.	Não estimado	NA	⊕⊖⊖⊖ Muito baixo ⁴	Resultados muito incertos sobre o impacto da agalsidase alfa e beta nos eventos cerebrovasculares.
---	--------------------------	--------------------------	--------------	----	----------------------------------	--

Legenda: *A base para o risco assumido (por exemplo, o risco mediano do grupo de controle em todos os estudos) é fornecida em notas de rodapé. O risco correspondente (e seu IC de 95%) é baseado no risco assumido no grupo de comparação e no efeito relativo da intervenção (e seu IC de 95%).

IC: intervalo de confiança; GRADE: *the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE);

GB3; globotriaosilceramida;

ITT: intenção de tratar;

MD: diferença média;

NA: não aplicável;

RR: razão de risco;

SD: desvio padrão.

¹. Resultado não relatado.

². Rebaixamos a qualidade da evidência uma vez para alto risco devido à falta de cegamento, dados de resultados incompletos e relatórios seletivos.

³. Rebaixamos a qualidade da evidência uma vez devido a apenas um único estudo relatar esse resultado (falta de poder estatístico).

⁴. Rebaixamos a qualidade da evidência uma vez devido a imprecisão.

6 DISCUSSÃO

6.1 Resumo dos principais resultados

Desde que a TRE foi estabelecida como principal tratamento para a DAF tem sido amplamente discutido qual dos dois fármacos - agalsidase alfa, Replagal™, Shire e agalsidase beta, Fabrazyme, Sanofi Genzyme - apresenta melhor efetividade sobre os sinais e sintomas da DAF. A influência da TRE na redução da incidência, gravidade e os impactos na sobrevida a longo prazo ainda permanecem desconhecidos até o presente momento.

Essa revisão tem como objetivo esclarecer aspectos relacionados e efetividade da TRE e a sua superioridade em comparação com outras terapias ativas ou o placebo. Foram incluídos onze ensaios classificados como baixo risco de viés, risco incerto e alto risco de viés, os resultados que apresentaram alto risco de viés em sua grande maioria representaram estudos com conflito de interesse declarado pelos autores. O processo de randomização entre as duas intervenções foi comprometido em muitos ensaios, isso se deve em grande parte à apresentação dos resultados que não forneciam comparações nítidas da entre ambas as TRE, outras terapias ativas ou placebo.

No geral, em comparação com os participantes que receberam placebo, aqueles tratados com agalsidase alfa experimentaram melhores resultados no desfecho dor. Na comparação com agalsidase beta e placebo é possível verificar que os resultados apontam para uma diminuição nos depósitos de Gb3 plasmático para os pacientes que receberam agalsidase beta, nos domínios do rim (MD -1,70 (95% CI -2,09 a -1,31) e coração (MD -0,90 95% CI (-1,18 a -0,62) o declínio do Gb3 foi notável, porém, são evidências de baixa qualidade devido à falta de poder estatístico, os resultados também não fornecem informações específicas sobre a correlação com eventos clínicos ou sobrevida.

As demais comparações não apresentaram resultados estatisticamente significativos, isso se deve, ao baixo número de ensaios análise, juntamente com o baixo número de participantes incluídos nos ensaios, devido à natureza rara da AFD

Os resultados dos estudos indicam um efeito significativo da terapia de reposição enzimática (TRE) na dor, acúmulo de Gb3 no coração e nos rins, e uma influência positiva na qualidade de vida relacionada à dor. O tratamento com TRE parece ser relativamente bem tolerado.

6.2. Integridade geral e aplicabilidade das evidências

A dor é sempre uma experiência subjetiva, cada indivíduo, aprende a utilizar a palavra através das experiências relacionadas à lesão, e na maioria dos casos pode resolver-se de forma espontânea, mesmo na ausência de qualquer tratamento, e a dor é um resultado subjetivo e, portanto. Isso representa uma limitação na análise desse desfecho. O inventário breve de dor foi relatado por Schiffmann na comparação entre agalsidase alfa versus placebo (Schiffmann et al., 2001). Nenhum estudo incluído (Banikazemi et al., 2007; Bierer et al., 2006; Eng et al., 2001) comparando agalsidase beta versus placebo reportado e, apenas Hughes 2013 reportado comparando 0,2 mg/kg/a cada 2 semanas versus 0,1 mg/kg/a cada semana e, 0,1 mg/kg/todas as semanas versus 0,2 mg/kg/cada semana.

6.3 Qualidade da evidência

A qualidade metodológica dos estudos incluídos geralmente não era clara para a geração de sequência aleatória e ocultação de alocação (Sirrs et al., 2014). Alguns aspectos metodológicos de um estudo (com mascaramento inadequado da avaliação do resultado, participantes e cuidadores, bem como dados incompletos do resultado e relato seletivo do resultado) feitos com que esse estudo apresentasse um alto risco de viés (Vedder et al., 2007).

6.4 Possíveis vieses no processo de revisão

Apesar da pesquisa minuciosa em vários bancos de dados, alguns estudos podem ter sido negligenciados, especialmente no que diz respeito à literatura cinzenta. No entanto, os autores dos estudos incluídos foram contatados para perguntar se eles haviam realizado outros estudos relevantes comparando TRE a outras intervenções, placebo ou nenhuma intervenção, para o tratamento de AFD.

6.5 Concordâncias e discordâncias com outros estudos ou revisões

Os resultados desta revisão refletem as versões anteriores e provam que o tratamento resultou em menos complicações e também em benefícios com melhora da função renal e de aspectos relacionados à qualidade de vida dos portadores, porém, a superioridade do tratamento com TRE ainda é incerta. (El Dib et al, 2010; El Dib et al, 2013). O ensaio clínico multicêntrico, desenvolvido em 46 locais, avaliou a eficácia e a superioridade da TRE quando descoberto a Migalastat, os resultados do estudo corroboram com os obtidos nessa revisão e são indicativos de que nenhuma conclusão definitiva pode ser tirada à respeito da superioridade da TRE (Hughes e outros, 2018). Em 2009, a escassez de agalsidase beta mudou para o tratamento com agalsidase alfa para muitos pacientes com a doença de Fabry, oferecendo a oportunidade de comparar os efeitos dos dois medicamentos, os resultados obtidos a partir de uma revisão sistemática e meta-análise dos dados existentes demonstraram que a mudança para agalsidase alfa foi bem tolerada e não apresentou variáveis que indicassem superioridade de um dos tratamentos (Pisani et al., 2015).

No entanto, existem alguns estudos clínicos que demonstram o efeito benéfico da TRE. Um estudo multicêntrico, desenvolvido em 41 centros de referência em 9 países, com cerca de 82 adultos portadores de DAF e com acometimento renal leve a moderado foram analisados. A Infusão intravenosa de agalsidase beta (1 mg por kg de peso corporal) ou placebo ocorreu a cada 2 semanas por até 35 meses (mediana, 18,5 meses).

Nos resultados é possível inferir que a agalsidase-beta retardou a progressão para complicações renais, cardíacas e cerebrovasculares e morte em comparação com placebo em pacientes com doença de Fabry avançada. A intervenção terapêutica antes do dano irreversível do órgão pode proporcionar maior benefício clínico (Banikazemi et al., 2005). Outro estudo observacional avaliou danos aos órgãos-alvo e clínicos durante a redução da dose ou mudança da agalsidase-beta (1,0 mg/kg de peso corporal) para agalsidase-alfa (0,2 mg/kg), 105 pacientes adultos com doença de Fabry foram acompanhados prospectivamente por 1 ano. Os resultados indicam que os pacientes que receberam a dose regular de agalsidase-beta tiveram um curso estável da doença, mas a redução da dose levou à piora da função renal e dos sintomas (Weidemann et al., 2014).

Os benefícios da agalsidase alfa também foram contemplados através de um registro observacional internacional, multicêntrico (Clinical Trials2, 2016). O *Fabry Outcome Survey (FOS)* investigaram a eficácia e segurança a longo prazo da terapia de reposição enzimática (TRE) com agalsidase alfa e seus efeitos na morbidade e mortalidade, com cerca de 4.484 pacientes com diagnóstico confirmado e tratados com agalsidase alfa, os resultados obtidos nesse grande estudo revelaram que os pacientes tratados agalsidase alfa (Replagal™) apresentaram estabilização da função renal, diminuição da massa cardíaca, além de melhora na qualidade de vida (Beck et al., 2022).

Nesse sentido, o tratamento precoce da DF deve ser preconizado, uma vez que a reversão de danos causados pela progressão da doença em muitos casos não é possível. O uso da TRE na fase inicial pode retardar a progressão da doença e melhorar aspectos relacionados a dor e consequentemente a qualidade de vida do paciente portador de DF (Beck et al., 2004).

O presente estudo, assim como os demais trabalhos envolvendo a TRE para a DF revelam que o tratamento em benefícios com melhora da função renal e de aspectos relacionados a qualidade de vida dos portadores, porém, a superioridade do tratamento com enzimas ainda é incerta. O caráter raro da doença, as mutações existentes e os altos custos da doença também são fatores que dificultam a avaliação da TRE.

7 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos a partir das meta-análises indicaram que a TRE agalsidase beta (Fabrazyme) apresenta uma melhora estatisticamente significativa no acúmulo de Gb3 no rim e coração, porém, a qualidade das evidências apresentadas é muito baixa. A agalsidase alfa (Replagal) também apresentou diferenças estatisticamente significativas quando comparada ao placebo na análise de dor. As demais comparações apresentadas não demonstraram diferenças estatisticamente significativas favorecendo a TRE ou o placebo.

Não há evidências que identifiquem se a forma alfa ou beta é superior ou a dose ou frequência ideal de TRE. As doenças de natureza rara apresentam muitas limitações no desenvolvimento de estudos que sejam abrangentes e robustos, dada a população limitada disponível para estudar e dado que muitos desses distúrbios, como a doença de Anderson-Fabry (DF), são doenças crônicas de longo prazo e um longo acompanhamento é necessário.

Quanto à segurança, os eventos adversos (ou seja, calafrios, febre) foram mais significativos com agalsidase beta em comparação com placebo. A influência a longo prazo da terapia de reposição enzimática no risco de morbidade e mortalidade relacionada à AFD ainda não foi estabelecida. Há também a necessidade de compreender os determinantes prognósticos e o resultado terapêutico, o que pode permitir a estratificação dos pacientes e a identificação do subgrupo de pacientes com maior probabilidade de alcançar os melhores resultados com o tratamento.

Esta revisão destaca a necessidade de pesquisas contínuas sobre o uso de TRE para DF. Ensaios subsequentes devem ajudar a definir o uso de TRE e outras opções terapêuticas, por exemplo, terapia de redução de substrato e acompanhantes farmacológicos, à medida que estiverem disponíveis e devem ser considerados em combinação ou como monoterapia no tratamento de pessoas com DAF.

REFERÊNCIAS

- Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, Donker-Koopman WE, Strijland A, Ottenhoff R, et al. Elevation of globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(8):2812-7.
- Alamartine E. Enzyme replacement therapy in nine patients with Fabry disease. *Med sci*. 2005;21 Supl 11:62-5.
- Arends M, Hollak CE, Biegstraaten M. Quality of life in patients with Fabry disease: a systematic review of the literature. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:77.
- Banikazemi M, Ullman T, Desnick RJ. Gastrointestinal manifestations of Fabry disease: clinical response to enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab*. 2005;85:255-9.
- Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial *Ann Intern Med*. 2007;146(2):77-86.
- Beck M, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia AL, Kampmann C, et al. Fabry disease: general effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest*. 2004;34(12):838-44.
- Botha J, Giugliani R. Twenty anos do Fabry Outcome Survey (FOS): insights, achievements and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis*. 20 de junho de 2022;17(1):238. doi: 10.1186/s13023-022-02392-9. PMID: 35725623; PMCID: PMC9208147.
- Beer M, Weidemann F, Breunig F, Knoll A, Koeppe S, Machann W, et al. Impact of enzyme replacement therapy on cardiac morphology and function and delayed enhancement in Fabry cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006;97(10):1515-8.
- Benjamin ER, Hamler R, Brignol N, Boyd R, Yu J, Bragat A, et al. Migalastat reduces plasma globotriaosylsphingosine (lyso-Gb3) in Fabry patients: results from the phase 3 FACETS study [abstract]. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37 Supl 1:S161, Summary in: P-448.
- Breunig F, Weidemann F, Strotmann J, Knoll A, Wanner C. Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Kidney Int*. 2006;69(7):1216-21.
- Bichet DG, Aerts JM, Auray-Blais C, Maruyama H, Mehta AB, Skuban N, Krusinska E, Schiffmann R. Evaluation of plasma-smooth Gb(3) for clinical monitoring of response to treatment in migalastat-treated patients with Fabry disease . *Genet Med*. 2021 Jan;23(1):192-201.
- Bierer G, Balfe D, Wilcox WR, Mosenifar Z. Improvement in serial cardiopulmonary exercise testing after enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(4):572-9.

Bierer G, Wilcox WR, Balfe D, Mosenifar Z. Improvement in cardiopulmonary exercise testing during enzyme replacement therapy in Fabry disease [abstract]. In: P. Inter Conf of the American Thoracic Soc. 2005, May 20th to 25th; San Diego, California. 2005:A493.

Brady RO, Murray GJ, Moore DF, Schiffmann R. Enzyme replacement therapy in Fabry Disease. *J Inherit Metab Dis*. 2001;24 Suppl 2:18-24.

Cartwright DJ, Cole AL, Cousins AJ, Lee PJ. Elevated HDL cholesterol in Fabry disease: response to enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2004;27(6):791-3.

Clarke JT, West ML, Bultas J, Schiffmann R. The pharmacology of various agalsidase alfa enzyme replacement therapy regimens for Fabry disease. *Med Genet*. 2007;9(8):504-9.

Clinical Trials. United States National Library of Medicine. Evaluation of the efficacy and safety of agalsidase beta in women heterozygous for Fabry disease (HEART), 2007. [cited November 20, 2020]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00487630>

Clinical Trials1. United States National Library of Medicine. Study of the effects of oral AT1001 (migalastat hydrochloride) in patients with Fabry disease, 2009. [cited November 20, 2020]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00925301>

Clinical Trials2. United States National Library of Medicine. Safety and efficacy study of various replagal dosing regimens on cardiac function in adults with Fabry disease, 2009. [cited November 20, 2020]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00864851>

Clinical Trials. United States National Library of Medicine. Study of the safety and efficacy of PRX-102 compared to agalsidase beta on renal function, 2016. [cited November 20, 2020]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02795676>

Clinical Trials2. United States National Library of Medicine. A study to evaluate the safety and tolerability of lucerastat in subjects with Fabry disease. 2016. [cited November 20, 2020]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02930655>

Desnick RJ, International Fabry Study Group. Enzyme therapy of Fabry disease: phase 3 results and extension [abstract]. *J Inherit Metab Dis*. 2001;24 Suppl 1:98.

Desnick RJ, International FDSG. Enzyme therapy for Fabry disease [abstract]. *J Inherit Metab Dis*. 2001;24 Suppl:774.

Elbourne DR, Altman DG, Higgins JPT, Curtin F, Worthington HV, Vail A. Meta-analyses involving crossover trials: methodological issues. *J Epidemiol*. 2002;31(1):140-9.

El Dib RP, Pastores GM. Enzyme replacement therapy in Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Edition 5. Art. No.: CD006663. DOI: 10.1002/14651858.CD006663.pub2

El Dib RP, Nascimento P, Pastores GM. Enzyme replacement therapy in Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Edition 2. Art. No.: CD006663. DOI: 10.1002/14651858.CD006663.pub3.

El Dib R, Gomaa H, Carvalho RP, Camargo SE, Bazan R, Barretti P, Barreto FC. Enzyme replacement therapy in Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Edition 7. Art. No.: CD006663. DOI: 10.1002/14651858.CD006663

Elliott PM, Kindler H, Shah JS, Sachdev B, Rimoldi OE, Thaman R, et al. Coronary microvascular dysfunction in male patients with Anderson-Fabry disease and the effect of alpha-galactosidase A treatment *Heart N Engl J Med*. 2006;92(3):357-60.

Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A - replacement therapy in Fabry disease. *N Engl J Med* .2001;345(1):9-16.

Eto Y, Ohashi T, Utsunomiya Y, Fujiwara M, Mizuno A, Inui K, et al. Enzyme replacement therapy in patients with Japanese Fabry disease: the results of a phase 2 transition study. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(4):575-83.

Feldt-Rasmussen U, Giugliani R, Germain DP, Hughes D, Wilcox WR, Schiffmann R, et al. Efficacy and safety of migalastat, an oral pharmacological companion for Fabry disease: results from two randomized phase 3 studies. *J Inherit Metab Dis*. 2016;39(Supl 1):S217.

Fellgiebel A, Gartenschläger M, Wildberger K, Scheurich A, Desnick RJ, Sims K. Enzyme replacement therapy has stabilized white matter lesion progression in Fabry disease. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(6):448-56.

Fernhoff P, Goker-Alpan O, Holida M, Nedd K, Barshop BA, Mardach R, et al. Safety and tolerability of agalsidase alfa in patients with Fabry disease previously treated with agalsidase beta. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34 Supl 3:S227.

Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, et al. Long-term sustained renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(5):1547-57.

Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, Guffon N, Kempf J, Lachmann RH, et al. A 10-year study documenting the long-term efficacy of agalsidase-beta treatment in 52 adult patients with classic Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2015;7:S45-6.

Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, Guffon N, Kempf J, Lachmann RH, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet*. 2015;52(5):353-8.

Germain DP, Weidemann F, Abiose A, Patel MR, Cizmarik M, Cole JA, et al. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-β: data from the Fabry Registry. *Genet Med*. 2013;15(12):958-65.

Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, Guffon N, Kempf J, Lachmann RH, et al. A 10-year study documenting the long-term efficacy of agalsidase-beta treatment in 52 adult patients with classic Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2015;114:45-46.

Germain DP, Bichet DG, Giugliani R, Hughes D, Schiffmann R, Wilcox W, et al. Subjects treated with migalastat continue to demonstrate stable renal function and reduced left ventricular mass index over 3 years in a long-term extension study of Fabry disease [abstract]. *J. Inherit Metab Dis.* 2015;38(1 Suppl):Abstract no: O-050.

Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et al. Treatment of Fabry disease with the pharmacological companion migalastat. *N Engl J Med.* 2016;375(6):545-55.

Germain DP, Nicholls K, Giugliani R, Bichet DG, Hughes DA, Barisoni LM, et al. Efficacy of pharmacological companion migalastat in a subset of male patients with the classic phenotype of Fabry disease and migalastat amenable variants: data from the phase 3 randomized, multicenter, double-blind clinical trial and extension study. *Genet Med.* 2019;21(9):1987-97.

Guffon N. The clinical benefit of treatment with Fabrazyme. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2002;25 Suppl 1:116.

Guffon N, Fouilhoux A. Clinical benefit in Fabry patients receiving enzyme replacement therapy - a case series. *J Inherit Metab Dis.* 2004;27(2):221-7.

Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is "quality of evidence" and why it matters to clinicians. *BMJ Med.* 2008;336:995–8.

Hajioff D, Hegemann S, Conti G, Beck M, Sunder-Plassmann G, Widmer U, et al. Agalsidase alfa e audição na doença de Fabry: dados do Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* 2006;36(9):663-7.

Hajioff D, Enever Y, Quiney R, Zuckerman J, Mackermot K, Mehta A, et al. Hearing loss in Fabry disease: the effect of replacement therapy with agalsidase alfa. *J. Inherit Metab Dis.* 2003;26(8):787-94.

Hajioff D, Goodwin S, Quiney R, Zuckerman J, MacDermot KD, Mehta A, et al. Hearing improvement in patients with Fabry disease treated with agalsidase alfa. *Acta Paediatr.* 2003;92(443):28-30.

Hajioff D, Quiney RE, Zuckerman J, McDermott KA, et al. Hearing loss in Fabry disease: the effect of alpha-galactosidase A replacement therapy [abstract]. *Ann Neurol.* 2003;54 Suppl 7:S26.

Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327(7414):557-60.

Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.1 (updated March 2011). Cochrane Libr 2011. Available at www.cochrane-handbook.org 2011.

Hilz MJ, Brys M, Marthol H, Stemper B, Dütsch M. Enzyme replacement therapy improves C, Adelta, and Abeta nerve fiber function in Fabry neuropathy. *Neurology.* 2004;62(7):1066-72.

Hollak CE, Linthorst GE. Immune response to enzyme replacement therapy in Fabry disease: impact on clinical outcome?. *Mol Genet Metab*. 2009;96(1):1-3.

Hughes D, Skuban N, Johnson F, Lazauskas R, Williams HN, Kirk J, et al. Development of a next-generation ERT, ATB100C, for Fabry disease. *J Inherit Metab*. 2014;37 Supl 1:S158.

Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, et al. Effects of enzyme replacement therapy in the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *J Inherit Metab*. 2008;94(2):153-8.

Hughes DA, Deegan PB, Milligan A, Wright N, Butler LH, Jacobs A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study to evaluate the efficacy and safety of three dosage regimens of agalsidase alfa enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2013;109(3):269-75.

Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, et al. Oral pharmacologic chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the ATTRACT phase III randomized trial. *Journal of Medical Genetics* 2017;54(4):288-96. Errata in: *J Med Genet*. 2018; 55(6):422-9

Jardim LB, Gomes I, Netto CB, Nora DB, Matte US, Pereira F, et al. Improvement of sympathetic skin responses under enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J. Inherit Metab* 2006;29(5):653-9. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006;64(3B):711-7.

Johnson FK, Valenzano KJ, Castelli J. Comparison of α -galactosidase A activity in white blood cells from patients (pts) with Fabry disease after 2 weeks of exposure to migalastat, agalsidase beta or agalsidase alfa. *J Inherit Metab*. 2016;39(Suppl 1):S218.

Jones AP. Meta-analysis of data from individual patients versus pooled data from longitudinal clinical trials. *Clin Trials*. 2009;6:16-27.

Kalliokoshi RJ, Kantola I, Kalliokoshi KK, Engblom E, Sundell J, Hannujainen JC, et al. The effect of 12-month enzyme replacement therapy on myocardial perfusion in patients with Fabry disease. *J. Inherit Metab*. 2006;29:112-8.

Kampmann C, Ries M, Bahner F, Kim KS, Bajbouj M, Beck M. Influence of enzyme replacement therapy (ERT) on infiltrative hypertrophic cardiomyopathy (ICH) associated with Anderson Fabry disease. *Eur J Paediatr*. 2002;161(2):R5.

Kim CO, Oh ES, Park MS. First human study with the new recombinant agalsidase beta (ISU303) in healthy subjects. *J Clin Pharm*. 2014;54(6):675-81.

Kobayashi M, Ida H, Ohashi T, Eto Y. Segurança da terapia de reposição enzimática entre 20 pacientes japoneses com tipo clássico de doença de Fabry [resumo]. *J Inherit Metab*. 2005;28 Supl 1:166.

Kosch M, Koch H-G, Oliveira JP, Soares C, Bianco F, Breuning F, et al. Enzyme replacement therapy administered during hemodialysis in patients with Fabry disease. *J Kidney*. 2004;66(3):1279-82.

Lee P, Banikazemi M, Guffon N, Wilcox WR, Waldek S, Germain DP, et al. Severe glomerulosclerosis and proteinuria may influence response to therapy in Fabry disease [abstract]. *J Inherit Metab.* 2003;26 Suppl 2:158.

Linthorst GE, Aerts JMFG, Bosman DK, Heymans HSA, Hollack CEM. Enzyme supplementation therapy for Fabry disease: first possible treatment [abstract]. *The Netherlands J Med.* 2001;58:A22.

Linthorst GE, Hollak CE, Donker-Koopman WE, Strijland A, Aerts JM. Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies against agalsidase alpha and beta. *Kidney Int.* 2004;66(4):1589-95.

Linthorst Ge, Vedder AC, Ormel EE, Johannes AM, Hollak CE. Home care for Fabry disease: practical guidelines based on 3 years of experience in the Netherlands. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:355-60.

Lenders M, Brand E. Precision medicine in Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Jun 22;36(Suppl 2):14-23. doi: 10.1093/ndt/gfab038. PMID: 34153986.
Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999;281(3):249-54.

Mignani R, Panichi V, Giudicissi A, Taccola D, Boscaro F, Feletti C, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase beta in renal transplant patients with Fabry disease: a pilot study. *Kidney Int.* 2004;65(4):1381-5.

Mills K, Vellodi A, Morris P, Cooper D, Morris M, Young E, et al. Monitoring the clinical and biochemical response to enzyme replacement therapy in three children with Fabry disease. *Eur J Paediatr.* 2004;163(10):595-603.

Morel CF, Bichet D, Casey R, Clarke JT, Iwanochko M, Khan A, et al. Switching enzyme replacement therapy (ERT) in the Canadian Fabry Disease Initiative (CFDI) study: Interim follow-up at 3 1/2 years. *J I Met Dis.* 2016;39(S1):S213.

Moore DF, Altarescu G, Herscovitch P, Schiffmann R. Enzyme replacement reverses abnormal cerebrovascular responses in Fabry disease. *BMC Neurol.* 2002

Moore DF, Altarescu G, Ling GS, Jeffries N, Frei KP, Weibel T, et al. Elevated cerebral blood flow velocities in Fabry disease with reversal after enzyme replacement. *J Stroke.* 2002;33(2):525-31.

Moore DF, Scott LTC, Gladwin MT, Altarescu G, Kaneski C, Suzuki K, et al. Regional cerebral hyperperfusion and dysregulation of the nitric oxide pathway in Fabry disease: reversal by enzyme replacement therapy. *Circ Genom Precis Med.* 2001;104(13):1506-12.

Nakamura K, Kawashima S, Tozawa H, Yamaoka M, Yamamoto T, Tanaka N, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of JR-051, an ofagalsidase beta biosimilar, in healthy adults and patients with Fabry disease: Phase I and II/III clinical studies. *Mol Genet Metab.* 2020;130(3):215-24.

Narita I., Ohashi T, Sakai N, Hamazaki T, Skuban N, Castelli JP, et al. Efficacy and safety of migalastat in a Japanese population: a subgroup analysis of the ATTRACT trial. *Clin Exp Nephrol*. 2020;24(2):157-66.

Niemann M et al. Genetic mutations versus clinically relevant phenotypes: lyso-Gb3 defines Fabry disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7(1):8-16.

Nicholls K, Castelli J, Winkler R, Sitaraman SA, Benjamin ER, Wu X, et al. Migalastat HCl, an investigational pharmacologic chaperone therapy: screening results from FACETS, a phase 3 study in male and female fabry patients [abstract]. *J. Inherit Metab*. 2012;35(1):95-242.

NCT00487630. Evaluation of the efficacy and safety of agalsidase beta in women heterozygous for Fabry disease (HEART). clinicaltrials.gov/show/NCT00487630 (date first posted June 18, 2007).

NCT00864851. Safety and efficacy study of various replagal dosing regimens on cardiac function in adults with Fabry disease. clinicaltrials.gov/show/NCT00864851 (first published date March 19, 2009).

NCT02795676. Study of the safety and efficacy of PRX-102 compared to agalsidase beta on renal function. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02795676 (date first posted June 10, 2016).

NCT02930655. A study to evaluate the safety and tolerability of lucerastat in subjects with Fabry disease. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02930655 (first posted date Oct 12, 2016).

Moore DF, Altarescu G, Ling GS, Jeffries N, Frei KP, Weibel T, et al. Elevated cerebral blood flow velocities in Fabry disease with reversal after enzymatic alteration. *J Stroke*. 2002;33(2):525-31.

Moore DF, Scott LTC, Gladwin MT, Altarescu G, Kaneski C, Suzuki K, et al. Regional cerebral hyperperfusion and dysregulation of the nitric oxide pathway in Fabry disease: reversal by enzyme replacement therapy. *Circ Rep*. 2001;104(13):1506-12.

Nakamura K, Kawashima S, Tozawa H, Yamaoka M, Yamamoto T, Tanaka N, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of JR-051, an ofagalsidase beta biosimilar, in healthy adults and patients with Fabry disease: Phase I and II/III clinical studies. *Mol Genet Metab*. 2020;130(3):215-24.

Narita I., Ohashi T, Sakai N, Hamazaki T, Skuban N, Castelli JP, et al. Efficacy and safety of migalastat in a Japanese population: a subgroup analysis of the ATTRACT trial. *Clin Exp Nephrol*. 2020;24(2):157-66.

Niemann M et al. Genetic mutations versus clinically relevant phenotypes: lyso-Gb3 define Fabry disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7(1):8-16.

Nicholls K, Castelli J, Winkler R, Sitaraman SA, Benjamin ER, Wu X, et al. Migalastat HCl, an investigational pharmacologic chaperone therapy: screening results from FACETS, a phase 3 study in male and female fabry patients [abstract]. *J. Inherit Metab*. 2012;35(Suppl 1):S95: Summary P-242.

World Health Organization. Geneva, Switzerland. A multicenter, open-label, randomized trial evaluating the safety and efficacy of three replagal enzyme replacement therapy dosing regimens in adult patients with Fabry disease. 2008. [cited November 20, 2020]. Available from: <http://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005543-22-CZ>

World Health Organization2. Geneva, Switzerland. . A randomized, multicenter, multinational, phase 3B trial, Fabrazyme: Early Intervention at a Lower Dose, 2008. [cited 20 November 2020]. Available from: <http://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005668-28-GB>

World Health Organization. Geneva, Switzerland. Safety and efficacy study comparing PRX-102 and agalsidase beta on renal function in patients with Fabry disease who were previously treated with agalsidase beta, 2016. [cited 20 November 2020]. Available from: <http://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000378-38-GB>

Ries M, Clarke JT, Whybra C, Timmons M, Robinson C, Schlaggar BL et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *J Pediatr*. 2006;118(3):924-32.

Rombach SM, Smid BE, Bouwman MG, Linthorst GE, Dijkgraaf MG, Hollak CE. Long-term enzyme replacement therapy for Fabry disease: efficacy in kidney, heart and brain. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:47.

Rombach SM, Aerts JM, Poorthuis BJ, Groener JE, Donker-Koopman W, Hendriks E, et al. Long-term effect of alpha-galactosidase A antibodies infused in Fabry disease on plasma and urinary (smooth)Gb3 reduction and treatment outcome. *PLoS One*. 2012;7(10):e47805.

Sandra S, Bichet D, Casey R, Clarke JT, Iwanochko RM, Khan A, et al. Canadian Fabry Disease Initiative Study (CFDI): 8-year results of a randomized controlled trial of enzyme replacement therapy (ERT). *J Inherit Metab*. 2016;39(S1):S210.

Schiffmann R, Bichet DG, Hughes D, Giugliani R, Wilcox W, Shankar SP, et al. Migalastat improves gastrointestinal symptoms in patients with Fabry disease: results from a double-blind, placebo-controlled phase 3 study (FACETS). *J Inherit Metab*. 2016;39(Suppl 1):S218.

Schiffmann R, Bichet DG, Hughes DA, Giugliani R, Wilcox WR, Shankar SP, et al. Migalastat improves diarrhea in patients with Fabry disease: results from the double-blind, placebo-controlled phase 3 study, FACETS. *Mol Genet Metab*. 2017;120(1-2):S119.

Schiffmann R, Bichet DG, Jovanovic A, Hughes DA, Giugliani R, Feldt-Rasmussen U, et al. Migalastat improves diarrhea in patients with Fabry disease: clinical biomarker correlations from the phase 3 FACETS study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):68.

Schiffmann R, Floeter MK, Dambrosia JM, Gupta S, Moore DF, Sharabi Y, et al. Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry disease. *Muscle Nerve Suppl*. 2003;28(6):703-10.

Schiffmann R, Ries M, Timmons M, Flaherty JT, Brady RO. Long-term agalsidase alfa therapy for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(2):345-54.

Schiffmann R, Ries M, Blankenship D, Nicholls K, Mehta A, Clarke JT, et al. Changes in plasma and urine globotriaosylceramide levels do not predict Fabry disease progression over 1 year of agalsidase alfa. *Genet Med*. 2013 Dec;15(12):983-9. doi: 10.1038/gim.2013.56. Epub 2013 May 16. PMID: 23680766.

Schiffmann R, Pastores GM, Lien YH, Castaneda V, Chang P, Martin R, et al. Agalsidase alfa in pediatric patients with Fabry disease: a 6.5-year open-label follow-up study. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;26(9):169.

Sirrs SM, Flowerdew G, Whyte J, Lemoine K, Bichet DG, Casey R, et al. Rate of decline in GFR in patients with Fabry disease (FD): prospective natural history data from the Canadian Fabry Disease Initiative (CFDI). *J. Inherit Metab*. 2011;34 Suppl 3:S186.

Sirrs SM, Flowerdew G, Whyte J, Lemoine K, Bichet DG, Casey R, et al. Rate of decline in GFR in patients with Fabry disease (FD): prospective natural history data from the Canadian Fabry Disease Initiative (CFDI). *J. Inherit Metab*. 2011;34 Suppl 3:S186.

Schiffmann R, Hauer P, Freeman B, Ries M, Scott LJ, Polydefkis M, et al. Enzyme replacement therapy and intraepidermal innervation density in Fabry disease. *Muscle Nerve Suppl*. 2006;34(1):53-6.

Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Clinical effect of enzyme replacement in Fabry disease [abstract]. *J. Inherit Metab*. 2001;24(7):775.

Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, Balow JE, Brady RO. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001 Jun 6;285(21):2743-9. doi: 10.1001/jama.285.21.2743. PMID: 11386930.

Smith HJ, Taylor R, Mitchell A. A comparison of four quality of life instruments in cardiac patients: SF-36, QLI, QLMI, and SEIQoL. *J Heart*. 2000;84(4):390-4.

Sterne JAC, Egger M, Davey Smith G. Investigating and dealing with publication and other biases. In: Egger M, Davey Smith G, Altman DG, editor(s). *Systematic Reviews in Health Care*. London: BMJ Evid Based Med. 2001:189-208.

Sirrs SM, Bichet DG, Casey R, Clarke JT, Lemoine K5, Doucette S, et al. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry Disease Initiative. *Mol Genet Metab*. 2014;111:499–506.

Sirrs SM, Bichet DG, Casey R, Clarke JTR, Flowerdew G, Lemoine K, et al. Agalsidase alfa and agalsidase beta have similar effects on fabry results, results from the canadian fabry disease initiative. *J Inherit Metab*. 2010;33 Supl 1:S126

Sirrs SM, West ML, Flowerdew G, Lemoine K, Bichet D, Casey R, et al. The Canadian Fabry Disease Initiative: a randomized controlled trial of agalsidase therapy in Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2009;98(1-2):2.

Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tükel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of late-onset Fabry disease revealed by neonatal screening. *Am J Hum Genet.* 2006;79(1):31-40.

Spinelli L, Pisani A, Sabbatini M, Petretta M, Andreucci MV, Procaccini D, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase beta improves cardiac involvement in Fabry disease. *Clin Genet.* 2004;66:158-65.

Tang JL, Liu JLY. Misleading funnel plot for detection of bias in meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 2000;53(5):477-84.

Thornton A, Lee P. Publication bias in meta-analysis: its causes and consequences. *J Clin Epidemiol.* 2000;53(2):207-16.

Thurberg BL, Byers RH, Granter SR, Phelps RG, Gordon RE, O'Callaghan M. Monitoring the 3-year efficacy of enzyme replacement therapy in Fabry disease by repeat skin biopsies. *J Clin Invest Dermatol.* 2004;122(4):900-8.

Thurberg BL, Phelps R, Granter S, Byers R, Gordon RE, O'Callaghan M. Fabrazyme clears globotriaosylceramide from the skin of fabry patients [abstract]. *J Inherit Metab.* 2003;26 Suppl 2:174.

Thurberg BL, Rennke H, Colvin RB, Dikman S, Gordon RE, Collins AB, et al. Accumulation of globotriaosylceramide in the Fabry kidney is cleared from various cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney Int.* 2002;62(6):1933-46.

Thurberg BL, Fallon JT, Mitchell R, Aretz T, Gordon RE, O'Callaghan MW. Cardiac Microvascular Pathology in Fabry Disease Evaluation of Endomyocardial Biopsies Before and After Enzyme Replacement Therapy. *Circ Rep.* 2009;119(19):2561-7.

Tøndel C, Bostad L, Larsen KK, Hirth A, Vikse BE, Houge G, et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;24(1):137-48.

Tsuboi K, Yamamoto H, Goto H, Somura F, Kurimoto Y. Evaluation of the effectiveness of enzyme replacement therapy for cardiac hypertrophy in Fabry disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2014;37 Suppl 1:S154.

Tsuboi K, Yamamoto H, Goto H, Somura F, Kurimoto Y. Evaluation of therapeutic efficacy in Fabry disease using Lyso-Gb3 as an indicator. *J Inherit Metab.* 2014;37 Suppl 1:S154.

Tsuboi K. Evaluation of therapeutic efficacy in Fabry disease using Lyso-Gb3 as an indicator. *J. Inherit Metab.* 2014;37(1):S154.

Utsumi K, Mitsuhashi F, Asahi K, Sakurazawa M, Arai K, Komaba Y, et al. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: morphological and histochemical changes in urinary sediments. *Clin Chim Acta.* 2005;360(1-2):103-7.

Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, Groener JE, Ormel EE, Bouma BJ, et al. CONSORT S1 online checklist for 'Treatment of Fabry disease: Result of a comparative study with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg' [online]. PLoS One. 2007;2(7):e598.

Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, Groener JE, Ormel EE, Bouma BJ, et al. Online background information for 'Treatment of Fabry disease: Result of a comparative study with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg' [online]. PLoS One. 2007;2(7):e598.

Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, Groener JE, Ormel EE, Bouma BJ, et al. Online trial treatment protocol S1 for 'Treatment of Fabry disease: result of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg' [online]. PLoS One. 2007;2(7):e598.

Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, Groener JE, Ormel EE, Bouma BJ, et al. S2 Online Trial Treatment Protocol for 'Treatment of Fabry Disease: Result of a Comparative Trial with Agalsidase Alfa or Beta at a Dose of 0.2 mg/kg' [Online]. PLoS One. 2007;2(7):e598.

Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, Groener JE, Ormel EE, Bouma BJ, et al. Treatment of Fabry disease: result of a comparative study with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. PLoS One. 2007;2(7):e598.

Wang RY, Lelis A, Mirocha J, Wilcox WR. Heterozygous Fabry females are not only carriers, but have a significant disease burden and impaired quality of life. Med Genet. 2007;9(1):34-45.

Waldek S, Germain DP, Banikazemi M, Guffon N, Lee P, Linthorst G, et al. Stabilization of renal function after enzyme replacement therapy in Fabry disease [abstract]. Nephrol Dial Transplant. 2003;18 Suppl 4:630.

Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Turschner O, Voelker W et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. Circ Rep. 2003;108(11):1299-301.

Weidemann F, Krämer J, Duning T, Lenders M, Canaan-Kühl S, Krebs A, et al. Patients with Fabry disease after dose reduction of enzyme replacement therapy versus switching treatments. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;25(4):837-49.

West M, Bichet D, Casey R, Clarked J, Sirrs S, LeMoine K, et al. Agalsidase alfa and agalsidase beta have similar effects on Fabry disease outcomes – results from the Canadian Fabry Disease Initiative. Mol Genet Metab. 2011;102:S3- S47.

West M, LeMoine K, Bichet D, Clarke J, Casey R, Sirrs S, et al. A randomized controlled trial of enzyme replacement therapy in Fabry disease: the Canadian Fabry Disease Initiative in the third year. Mol Genet Metab. 2010;99(2):S39.

West M, LeMoine K, Bichet D, Clarke J, Casey R, Sirrs S, et al. A randomized controlled trial of enzyme replacement therapy in Fabry nephropathy: the second-year Canadian Fabry Disease Initiative. Clin Ther. 2010;32(Suppl 3):S115-6.

Wijburg FA, Bénichou B, Bichet DG, Clarke LA, Dostalova G, Fainboim A, et al. Characterization of baseline disease status in treatment-naïve male pediatric patients with Fabry disease enrolled in a randomized clinical trial. *PLoS One*. 2015;10:1-19.

Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Lee P, Linthorst GE, et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Med Genet*. 2004;75(1):65-74.

Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, et al. Women with Fabry disease often have major organ involvement: lessons from the Fabry record. *Mol Genet Metab*. 2008;93(2):112-28.

Wraith JE, Tytki-Szymanska A, Guffon N, Lien YH, Tsimaratos M, Vellodi A, et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: an open-label international study in pediatric patients with Fabry disease. *J Pediatr*. 2008;152(4):563-70.

Young E, Mills K, Morris P, Vellodi A, Lee P, Waldek S, et al. Is globotriaosylceramide a useful biomarker in Fabry disease?. *Acta Paediatr Suppl* 2005;94(447):51-4

ANEXO A - Submissão processada



Cochrane Editorial and Methods
Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	COCHRANEEMD-2023-00311
Full Title:	Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease
Article Type:	Review: Intervention
Section/Category:	Cystic Fibrosis and Genetic Disorders
Corresponding Author:	Noelma De Sousa Félix BRAZIL
Corresponding Author's Institution:	
Order of Authors:	Noelma De Sousa Félix Alessandra Bühler Borges, PhD Maria Fernanda Luiz Monnerat, STUDENT IN TRAINING Luiza Souza Battistelli, STUDENT IN TRAINING Marina Tibúrcio Bento, STUDENT IN TRAINING Alexandre Borges, PhD Regina El Dib, PhD
Abstract:	Anderson-Fabry disease is an X-linked defect of glycosphingolipid metabolism. Progressive renal insufficiency is a major source of morbidity, additional complications result from cardio- and cerebro-vascular involvement. Survival is reduced among affected males and symptomatic female carriers. This is an update of a Cochrane review first published in 2010, and previously updated in 2013 and 2016.