

Marion Coting Braga

**ANÁLISE DE BIOMARCADORES RENAIIS EM PACIENTES COM
DOENÇA DE FABRY**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de
São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para
obtenção do Título de Mestre em Ciências.

São Paulo

2018

Marion Coting Braga

**ANÁLISE DE BIOMARCADORES RENAIIS EM PACIENTES COM
DOENÇA DE FABRY**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de
São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para
obtenção do Título de Mestre em Ciências

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Vânia D' Almeida

Co-orientador: Prof. Dr. Fernando Luiz Affonso
Fonseca

São Paulo

2018

Braga, Marion Coting

Análise de Biomarcadores Renais em Pacientes com Doença de Fabry.
/ Marion Coting Braga. - São Paulo, 2018.
vxii, 117f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria.

Título em inglês: Analysis of Renal Biomarkers in Patients with Fabry Disease..

1. Doença de Fabry. 2. Nefropatia. 3. Biomarcador. 4. Lipocalina-2. 5. Microglobulina-2 beta. 6. Cistatina C.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

CHEFE DO DEPARTAMENTO

Prof^a. Dr^a. Ana Lucia Goulart

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Dirceu Solé

Marion Coting Braga

**ANÁLISE DE BIOMARCADORES RENAIIS EM PACIENTES COM
DOENÇA DE FABRY**

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Guilherme Baldo

Dr^a. Carolina Sanchez Aranda Lago

Prof Dr. David Feder

SUPLENTES

Prof. Dr. João Bosco Pesquero

Dedicatória

Dedico este trabalho a todas as pessoas que possuem doenças raras e seus familiares, em especial aos pacientes com Doença de Fabry.

Dedico também a todos os pacientes com doença renal crônica, como meu querido avô, que faleceu durante o desenvolvimento deste trabalho.

“Conhecimento auxilia por fora, mas só o amor socorre por dentro.
Conhecimento vem, mas a sabedoria tarda”.

Albert Einstein

Agradecimentos

À minha orientadora, **Prof^a. Dr^a. Vânia D’Almeida**, pelas oportunidades, orientação, paciência e tempo dedicado não só a este trabalho, mas em minha carreira profissional.

Ao **Prof. Dr. Fernando Luiz Affonso Fonseca**, pelo apoio, pelas sugestões e ensinamentos, por toda a atenção e, em especial, pela sua forma caridosa e gentil de ser.

À **Prof^a. Dr^a. Ana Maria Martins**, pela dedicação aos pacientes do IGEIM, a qual admiro imensamente.

A todos os membros do Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo, em especial para **Adriana Cristina da Silva, Allan Chiaratti, Ana Luiza Dias, Ananda Rocha, Beatriz Oliveira, Joyce Yamamoto, Kenia Rocha, Vanessa Cavalcante e Vanessa Pereira**.

A todos os membros do Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Medicina da Fundação do ABC, em especial para **Cibeli do Amaral Melo, Maria Claudia Brito Luz e Ariel Ferreira**.

A todos os membros do IGEIM, em especial à **Camila Pereira da Silva** e à equipe de enfermagem **Ana Paula Beato Gaiguer, Gleice Araujo Senna Dias, Simone Martins e Sueli Canossa Gonçalves**.

À Clínica Nefrolog pelo cuidado aos pacientes em tratamento dialítico, especialmente ao Dr **Marcelo Bacci**.

A todos os participantes voluntários deste estudo.

A todos os professores do curso de Pós-graduação do Departamento de Pediatria pelas contribuições à minha formação acadêmica e construção do embasamento teórico necessário à realização deste trabalho.

À minha família pelo amor e apoio incondicional.

À **Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa (AFIP)** e à **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)** pelo apoio financeiro.

Sumário

Dedicatória.....	v
Agradecimentos	vii
Lista de Figuras	x
Lista de Tabelas	xi
Lista de Abreviaturas e Símbolos	xiii
Resumo	xiv
Abstract.....	xv
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Doença de Fabry	1
1.1.1. Histórico	1
1.1.2. Características clínicas	2
1.1.3. Diagnóstico e Prognóstico.....	5
1.1.4. Tratamento	7
1.2. Biomarcadores renais.....	9
2. OBJETIVO.....	14
2.1. Objetivo geral	14
2.2. Objetivo específico.....	14
3. MÉTODOS.....	16
3.1. Pacientes e Controles	16
3.2. Avaliação laboratorial	16
4. RESULTADOS	20
4.1. Características dos pacientes com Doença de Fabry e Grupos Controles	20
4.2. Avaliação laboratorial dos biomarcadores renais.....	24
4.3. Pacientes com Doença de Fabry em hemodiálise ou transplantados renais ...	29
4.4. Determinação da capacidade diagnóstica dos biomarcadores renais	32
5. DISCUSSÃO	41
5.1. Biomarcadores em amostras de sangue	41
5.2. Biomarcadores em amostras de urina	44
5.3. Curva ROC	46
5.4. Panorama do estudo	48

6. CONCLUSÕES	52
7. REFERÊNCIAS	54
8. ANEXOS.....	64
8.1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNIFESP	64
8.2. Termo De Consentimento Livre e Esclarecido	65
8.3. Características clínicas dos pacientes com Doença de Fabry obtidos dos prontuários médicos no CREIM.	71
8.4. Coordenadas da Curva ROC para os grupos Doença de Fabry e Controles Sem Doença Renal e Com Doença Renal.....	73
8.5. Curvas ROC para o grupo Doença de Fabry	97
9. Curriculum Vitae – Plataforma Lattes	113

Lista de Figuras

Figura 1. Biomarcadores específicos de lesão renal em cada segmento do néfron .	11
Figura 2. Tabelas de contingência que confrontam os dados obtidos dos biomarcadores renais <i>versus</i> os dados obtidos com a dosagem de creatinina sérica (valor de corte de 1,3 mg/dL) dos grupos Doença de Fabry e controle sem doença renal. A: cistatina C (valor de corte de 6,7 ng/mL); B: beta-2-microglobulina (valor de corte de 2286 ng/mL para homens e 2454 ng/mL para mulheres); C: NGAL (valor de corte de 9,5 ng/mL); D: microalbuminúria (valor de corte de 20 mg/L); E: proteinúria (valor de corte de 25 mg/dL); F: creatinina urinária (valor de corte de 259 mg/dL); +: resultados positivos; -: resultados negativos.	33
Figura 3. Tabelas de contingência que confrontam os dados obtidos dos biomarcadores renais <i>versus</i> os dados obtidos com o cálculo da TFG pelo método MDRD (valor de corte de 60 ml/min/1,73m ²) dos grupos Doença de Fabry e controle sem doença renal. A: cistatina C (valor de corte de 6,7 ng/mL); B: beta-2-microglobulina (valor de corte de 2286 ng/mL para homens e 2454 ng/mL para mulheres); C: NGAL (valor de corte de 9,5 ng/mL); D: microalbuminúria (valor de corte de 20 mg/L); E: proteinúria (valor de corte de 25 mg/dL); F: creatinina urinária (valor de corte de 259 mg/dL); +: resultados positivos; -: resultados negativos.	34
Figura 4. Curvas ROC dos biomarcadores renais para os três grupos em relação à creatinina sérica. A: cistatina C; B: beta-2-microglobulina; C: NGAL; D: microalbuminúria; E: proteinúria; F: creatinina urinária	38
Figura 5. Curvas ROC dos biomarcadores renais para os três grupos em relação ao MDRD. A: cistatina C; B: beta-2-microglobulina; C: NGAL; D: microalbuminúria; E: proteinúria; F: creatinina urinária.....	39
Figura 6. Curvas ROC dos biomarcadores renais para o grupo Doença de Fabry em relação à creatinina sérica. A: cistatina C; B: beta-2-microglobulina; C: NGAL; D: microalbuminúria; E: proteinúria; F: creatinina urinária	97
Figura 7. Curvas ROC dos biomarcadores renais para o grupo Doença de Fabry em relação ao MDRD. A: cistatina C; B: beta-2-microglobulina; C: NGAL; D: microalbuminúria; E: proteinúria; F: creatinina urinária	98

Lista de Tabelas

Tabela 1. Resumo dos materiais e métodos dos parâmetros renais quantificados...	17
Tabela 2. Distribuição de sexos nos grupos de estudo	20
Tabela 3. Fatores descritivos dos grupos Fabry e controle sem doença renal.....	21
Tabela 4. Distribuição de idade e peso nos grupos Fabry e controle com doença renal	21
Tabela 5. Idade de diagnóstico, acompanhamento e tratamento	21
Tabela 6. Classificação da Doença de Fabry	22
Tabela 7. Pacientes com Doença de Fabry em TRE.....	22
Tabela 8. Pacientes com Doença de Fabry em TRE agrupados por classificação da doença.....	23
Tabela 9. Mediana e intervalos interquartis dos biomarcadores avaliados em amostras de soro ou plasma em pacientes com Doença de Fabry e controles com e sem doença renal.	25
Tabela 10. Mediana e intervalos interquartis dos biomarcadores avaliados em pacientes com Doença de Fabry e controles sem doença renal.	26
Tabela 11. Mediana e interquartis das dosagens dos controles sem doença renal e dos pacientes com Doença de Fabry separados em dois grupos, de acordo com a realização de TRE.....	27
Tabela 12. Parâmetros renais alterados em pacientes com Doença de Fabry e controles com e sem doença renal.....	28
Tabela 13. Características dos pacientes com Doença de Fabry em hemodiálise e que realizaram transplante renal.	29
Tabela 14. Quantidade de indivíduos com Doença de Fabry, de acordo com o quadro clínico renal e sexo, que tiveram resultados alterados nas análises de biomarcadores renais.....	30
Tabela 15. Mediana e intervalos interquartis referentes aos valores obtidos na avaliação laboratorial de controles sem doença renal e dos pacientes com Doença de Fabry separados em dois grupos, de acordo com a realização de hemodiálise e transplante.....	31

Tabela 16. Parâmetros avaliadores de testes médicos para determinação da qualidade do ensaio laboratorial de cada biomarcador utilizando como padrão ouro a creatinina sérica com valor de corte acima de 1,3 mg/dL para alteração renal.	35
Tabela 17. Parâmetros avaliadores de testes médicos para determinação da qualidade do ensaio laboratorial de cada biomarcador utilizando como padrão ouro a TFG calculada pelo método MDRD com valor de corte abaixo de 60 ml/min/1,73m ² para alteração renal.	35
Tabela 18. Resultados da curva ROC relação à creatinina sérica para pacientes com Doença de Fabry e controles com e sem doença renal.	36
Tabela 19. Resultados da curva ROC relação ao MDRD para pacientes com Doença de Fabry e controles com e sem doença renal.	37
Tabela 20. Resultados da curva ROC relação à creatinina sérica para pacientes com Doença de Fabry.	99
Tabela 21. Resultados da curva ROC relação ao MDRD para pacientes com Doença de Fabry.	99

Lista de Abreviaturas e Símbolos

AKIN	Do inglês <i>Acute Kidney Injury Network</i>
CREIM	Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo da UNIFESP
DNA	Ácido desoxirribonucleico
Gb3	Globotriaosilceramida
Lyso-Gb3	Globotriaosil sfingosina
MDRD	Do inglês <i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
NGAL	Do inglês <i>Neutrophil gelatinase-associated lipocalin</i> , lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos
RIFLE	Do inglês, <i>Risk, Injury, Failure, Loss</i> e <i>ESRD - End-Stage Kidney Disease</i> para Risco, Lesão, Insuficiência, Perda e DRET - Doença Renal em Estágio Terminal
RNA _m	Ácido ribonucleico mensageiro
ROC	Do inglês <i>Receiver Operating Characteristic</i>
TFG	Taxa de filtração glomerular
TRE	Terapia de reposição enzimática

Resumo

Introdução: Recomenda-se que pacientes com Doença de Fabry realizem acompanhamento renal periódico com o objetivo de evitar a falência renal, uma das principais causas de morte nestes pacientes. **Objetivo:** Avaliar biomarcadores renais não utilizados na prática clínica de pacientes com Doença de Fabry e comparar com biomarcadores renais utilizados atualmente. **Método:** Foram quantificados em amostras de sangue e/ou urina os biomarcadores usuais para acompanhamento renal (microalbuminúria, proteinúria e creatinina) bem como os biomarcadores propostos (cistatina C, beta-2-microglobulina, lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL)) em 40 indivíduos com Doença de Fabry, 39 controles sem doença renal pareados por idade e sexo e 38 controles com doença renal em tratamento de hemodiálise. **Resultados:** Houve diferença estaticamente significativa ($p < 0,05$) tanto nos resultados de soro ou plasma pelo teste de Kruskal-Wallis para cistatina C, NGAL, beta-2-microglobulina, creatinina sérica e taxa de filtração glomerular (TFG) calculada pelos métodos Cockcroft Gault e *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) simplificada como em amostras de urina isolada para proteinúria e microalbuminúria pelo teste de Mann-Whitney. Creatinina urinária, pH e densidade urinária não apresentaram diferença estaticamente significativa entre os grupos. Todos os parâmetros de avaliação dos biomarcadores renais indicaram a beta-2-microglobulina como melhor biomarcador, seguida de cistatina C, proteinúria e microalbuminúria, respectivamente, enquanto os resultados de NGAL e creatinina urinária não indicam bons preditores de alteração renal. **Conclusão:** Dos biomarcadores propostos, beta-2-microglobulina em soro mostrou ser o biomarcador renal mais indicado para acompanhamento em pacientes com Doença de Fabry, seguido de cistatina C em plasma. NGAL em plasma demonstrou não ser um bom biomarcador renal. Os resultados de microalbuminúria e proteinúria indicaram alteração renal, porém recomenda-se que análises confirmatórias sejam realizadas. A determinação da TFG por MDRD mostrou ser preferível para a avaliação renal comparada à creatinina sérica. É recomendado que ao menos dois biomarcadores estejam alterados para caracterizar uma alteração renal e, dessa forma, estabelecer a melhor conduta terapêutica para os pacientes com Doença de Fabry.

Palavras-chaves: Doença de Fabry, Biomarcador Renal, Doença Renal

Abstract

Introduction: It is recommended that patients with Fabry disease undergo periodic renal monitoring with the aim of avoiding renal failure, one of the main causes of death in these patients. **Objective:** To evaluate unused renal biomarkers in the clinical practice of patients with Fabry disease and to compare them with renal biomarkers used. **Method:** The usual biomarkers for renal monitoring (microalbuminuria, proteinuria and creatinine) and the proposed biomarkers (cystatin C, beta-2-microglobulin, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)) were quantified in blood and/or urine samples in 40 patients with Fabry Disease, 39 controls without renal disease paired by age and sex and 38 controls with renal disease undergoing hemodialysis. **Results:** There was a significant statistical difference ($p < 0.05$) in both serum and plasma results from the Kruskal-Wallis test for cystatin C, NGAL, beta-2-microglobulin, creatinine and glomerular filtration rates (GFR) by Cockcroft Gault and by Dietary Modification in Renal Disease (MDRD) simplified as in urine samples isolated for protein and microalbuminuria by the Mann-Whitney test. Urinary creatinine, pH and urinary density did not present a significant statistical difference between the groups. All renal biomarkers evaluation parameters indicated beta-2-microglobulin as the best biomarker, followed by cystatin C, proteinuria and microalbuminuria, respectively, while the results of NGAL and urinary creatinine do not indicate good predictors of renal impairment. **Conclusion:** Of the proposed biomarkers, serum beta-2-microglobulin was the most indicated renal biomarker for follow-up in patients with Fabry disease, followed by cystatin C in plasma. Plasma NGAL has not been shown to be a good renal biomarker. The results of microalbuminuria and proteinuria indicated renal alteration, but it is recommended that they be verified. The determination of GFR by MDRD was shown to be preferable for renal evaluation compared to serum creatinine. It is recommended that at least two biomarkers be altered to characterize a renal alteration, thereby establishing a better therapeutic course for patients with Fabry Disease.

Keywords: Fabry disease, Renal biomarker, Renal disease

1. INTRODUÇÃO

1.1. Doença de Fabry

A Doença de Fabry (OMIM#301500 e *300644, CID-10=E75.2) é uma doença genética crônica, progressiva e multissistêmica, causada pela deficiência da enzima alfa-galactosidase A (E.C.:3.2.1.22) presente nos lisossomos, gerando acúmulo de globotriaosilceramida (Gb3), além de outros glicosílesfingolípídeos relacionados, comprometendo principalmente o endotélio vascular de rins, fígado, coração, baço e cérebro (CLARKE, 2007; DESNICK; IOANNOU; ENG, 2001; DESNICK et al., 2003).

Essa doença de depósito lisossômico tem incidência estimada em 1:117.000 nascidos vivos (MEIKLE, 1999) e 1:40.000 indivíduos do sexo masculino (DESNICK; IOANNOU; ENG, 2001), porém um estudo italiano mais recente estimou a incidência em 1:3.100 homens, com a proporção de 11 indivíduos com a forma não-clássica da doença para cada indivíduo com a forma clássica (SPADA et al., 2006). Apesar de estar relacionada ao cromossomo X, acometendo predominantemente os homens (hemizigotos), as mulheres portadoras da mutação (heterozigotas) também podem ter características clínicas presentes (CARREL; WILLARD, 2005; DESNICK et al., 2003; MÜLLER et al., 2012; SPADA et al., 2006; WHYBRA et al., 2001)

Dentre as principais características clínicas as quais suspeita-se da Doença de Fabry, tanto em homens quanto mulheres, estão crises periódicas de dor severa em extremidades (acroparestesia); lesões cutâneas vasculares (angioqueratoma); sudorese alterada (anidrose, hipoidrose e, menos frequente, hiperidrose); córnea verticillata; infarto agudo do miocárdio; hipertrofia ventricular esquerda; tinnitus, alterações gastrointestinais e insuficiência renal de etiologia pouco conhecida com elevação da proteinúria ou microalbuminúria. (DESNICK et al., 2003; MEHTA; HUGHES, 1993; WHYBRA et al., 2001).

1.1.1. Histórico

O inglês Johannes Fabry e o alemão William Anderson, ambos dermatologistas, descreveram isoladamente a Doença de Fabry em 1898. Lesões maculopapulares vermelhas e roxas foram observadas tanto por Fabry quanto por

Anderson, tendo este identificado também a presença de proteinúria. Além das lesões nos vasos da pele, Anderson sugeriu que os vasos renais também estivessem comprometidos pela doença (SCRIVER et al., 2001). Embora o distúrbio seja atualmente conhecido apenas como Doença de Fabry, também é referido como Doença de Anderson-Fabry em reconhecimento aos dois descritores (GAGGL et al., 2016).

Quatro décadas depois, Maximiliaan Ruiters concluiu que o *angiokeratoma corporis diffusum* é a manifestação cutânea de uma doença interna sistêmica hereditária (GAGGL et al., 2016; SCRIVER et al., 2001).

Em 1947, os achados de autópsia de dois irmãos que morreram de uremia revelaram esclerose de glomérulos, com presença de vacúolos nos vasos sanguíneos. Neste momento, passou a ser considerada a possibilidade da Doença de Fabry ser uma doença de depósito (GAGGL et al., 2016).

A primeira biópsia com agulha renal em 1958 mostrou vacuolação e distensão das células dos túbulos glomerulares e dos túbulos distais que sugerem um distúrbio de armazenamento. A capacidade de concentrar a urina também foi prejudicada nesses pacientes (GAGGL et al., 2016).

Sweely e Klionsky, em 1963, demonstraram que o principal componente de armazenamento é glicosíngolípídeo neutro que acumula nos lisossomos (GAGGL et al., 2016; SCRIVER et al., 2001).

Em 1965, Optiz descreveu o padrão de herança da doença como recessiva ligada ao X (SCRIVER et al., 2001).

A partir de 1967, Roscoe Brady descreveu finalmente a deficiência da enzima em pacientes com Doença de Fabry que, posteriormente, foi denominada α -galactosidase A (GAGGL et al., 2016).

A descoberta da sequência do gene da α -galactosidase A (KORNREICH; DESNICK; BISHOP, 1989) viabilizou a produção da enzima *in vitro* e, consequentemente, o desenvolvimento da terapia de reposição enzimática (TRE).

1.1.2. Características clínicas

Existem variações no fenótipo dos pacientes com Doença de Fabry, apresentando duas principais formas da doença: clássica e não-clássica (DESNICK et al., 2003). A forma clássica é provavelmente a mais comum, embora a forma não-

clássica, também referida como tardia e atípica, possa ser subdiagnosticada (NAKAO et al., 2003; SACHDEV et al., 2002).

A forma clássica da doença, com ausência de atividade enzimática em homens, possui caráter neurológico (dor), cutâneo (angioqueratoma), renal, cardiovascular (cardiomiopatia, arritmia), cócleo-vestibular (alterações na audição e equilíbrio) e cerebrovascular (isquemia, derrames), além de parestesia de extremidades (acroparestesia), distrofia da córnea (córnea verticillata), depressão, alterações gastrointestinais, pulmonares e outras doenças vasculares oclusivas no coração, rins e cérebro, levando à morte prematura (GERMAIN, 2010; TURAÇA et al., 2012; WALDEK; FERIOZZI, 2014).

Os pacientes não-clássicos possuem um curso da doença mais variável, com manifestações limitadas a um único órgão que, em geral, estão restritas a alterações cerebrovasculares, cardiovasculares e renais (DESNICK; IOANNOU; ENG, 2001).

As mulheres podem possuir os mais diversos sinais e sintomas, geralmente de forma mais branda do que os homens (ARENDS et al., 2016; MARTINS et al., 2013). A variação nas manifestações clínicas é atribuída à inativação aleatória do cromossomo X (DEEGAN, 2005) e, as mulheres mais gravemente afetadas são mais propensas a expressar o cromossomo X com a variante *GLA* patogênica no órgão afetado (CARREL; WILLARD, 2005; ECHEVARRIA et al., 2016)

O tempo de aparecimento dos sintomas também costuma variar. Em geral, pacientes do sexo masculino com a forma clássica da doença têm o aparecimento de sinais e sintomas logo na infância, entre 4 e 8 anos de idade, enquanto pacientes com a forma não-clássica tem sinais e sintomas a partir dos 25 anos para alterações renais e acima de 40 anos para alterações cardíacas (ENG et al., 2007; MEHTA et al., 2004).

O comprometimento renal também varia. O acúmulo progressivo de glicosíngolipídeos no rim interfere na função renal, resultando em azotemia (elevação plasmática de compostos nitrogenados, como ureia, creatinina e ácido úrico) e insuficiência renal, podendo ser observada logo na infância e adolescência na forma clássica da doença, mas geralmente na terceira a quinta década de vida (ENG et al., 2007; MEHTA et al., 2004).

Proteinúria, isostenúria (densidade urinária entre 1,008 e 1,012, indicando perda da habilidade de concentração renal e, portanto, provável lesão renal tubular ou falência renal) e uma deterioração gradual da reabsorção tubular, secreção e excreção ocorrem com o avanço da idade. A poliúria e uma síndrome semelhante à

diabetes insípida resistente à vasopressina ocasionalmente se desenvolvem (ENG et al., 2007; MEHTA et al., 2004).

Geralmente a doença renal em estágio terminal acarreta na morte desses pacientes, a menos que seja realizado tratamento de hemodiálise ou transplante renal. A média de idade de falecimento de homens não tratados para doença renal em estágio terminal com Doença de Fabry é de 41 anos para a forma clássica e acima de 60 para a forma não-clássica, podendo sobreviver até a sétima década (MEHTA et al., 2004).

As variantes renais foram identificadas por um grupo japonês em indivíduos que realizavam tratamento de hemodiálise. Desses pacientes, cinco dos seis não apresentaram angioqueratoma, acroparestesia, hipoidrose ou opacidades da córnea, apresentando apenas hipertrofia ventricular esquerda, que variava de moderada a grave. Em indivíduos com esse fenótipo, a ausência dos demais sinais e sintomas característicos da Doença de Fabry pode levar a falta de diagnóstico (NAKAO et al., 2003).

O *Fabry Outcome Survey* e o Registro de Fabry, iniciativas internacionais multicêntricas projetadas para examinar a história natural da doença de Fabry e os efeitos da terapia de reposição enzimática são uma importante fonte de novos dados sobre a doença (ENG et al., 2007; MEHTA et al., 2004; VILLALOBOS et al., 2012).

Em um estudo de coorte com base nos dados do registro de Fabry, 75 dos 1422 homens e 12 de 1426 mulheres morreram. Os 87 indivíduos falecidos foram diagnosticados em uma idade muito mais avançada do que outros indivíduos no registro de Fabry. A expectativa de vida dos homens com doença de Fabry foi de 58,2 anos, em comparação com 74,7 anos na população geral dos Estados Unidos. A expectativa de vida das mulheres com doença de Fabry foi de 75,4 anos, em comparação com 80,0 anos na população geral dos Estados Unidos. A causa mais comum de morte entre os dois gêneros foi a doença cardiovascular. A maioria dos indivíduos (57%) que morreu de doença cardiovascular já havia recebido diálise ou transplante (WALDEK et al., 2009).

No *Fabry Outcome Survey*, as principais causas de morte entre 181 familiares afetados (a maioria dos quais morreram antes de 2001) foram insuficiência renal em homens (42%) e doença cerebrovascular em mulheres (25%). Em contraste, dos 42 indivíduos inseridos no programa cujas mortes foram relatadas entre 2001 e 2007, a

doença cardíaca foi a principal causa de morte em ambos, homens (34%) e mulheres (57%) (MEHTA et al., 2009).

1.1.3. Diagnóstico e Prognóstico

O diagnóstico da Doença de Fabry pode ser realizado através da história individual e do exame físico, histórico familiar, exames laboratoriais ou através de exame anatomopatológico.

O diagnóstico laboratorial em homens é feito pela dosagem da atividade enzimática da α -galactosidase A em plasma, leucócitos, cultura de células obtidas de tecidos de biópsia ou em sangue total em papel filtro. Homens com a forma clássica da doença geralmente apresentam menos de 1% de atividade da enzima α -galactosidase A, enquanto homens da forma não-clássica possuem atividade residual desta enzima. (GAL; HUGHES; WINCHESTER, 2011; GERMAIN, 2002; MÜLLER et al., 2010). A identificação da variante patogênica em hemizigose no gene *GLA* por análise molecular também compõe o diagnóstico da Doença de Fabry em homens.

Como as mulheres portadoras da mutação para Doença de Fabry podem apresentar atividade enzimática com valores dentro da normalidade, o diagnóstico laboratorial é realizado preferencialmente por análise molecular para identificação da variante patogênica em heterozigose (GAL; HUGHES; WINCHESTER, 2011; MASSON et al., 2004; TURAÇA et al., 2012).

Mais de 740 mutações já foram descritas no *Human Gene Mutation Database* (<http://www.hgmd.org>) para o gene *GLA*, que codifica a enzima α -galactosidase A, localizado em Xq22.1 e composto de 7 éxons.

A análise molecular geralmente utiliza apenas um gene alvo, embora painéis multigênicos e análises do genoma também são possíveis. Caso a variante patogênica não seja encontrada, análises de deleções e duplicações são realizadas (MEHTA; HUGHES, 1993).

Existe uma dificuldade em estabelecer a correlação entre genótipo e fenótipo em pacientes com Doença de Fabry já que a maioria das famílias possui uma variante patogênica única, exclusiva àqueles indivíduos. Além disso, mesmo entre os indivíduos da mesma família, ou seja, com a mesma mutação, há uma variabilidade fenotípica significativa (MARTINS, 2009; TURAÇA et al., 2012)

Os homens com o fenótipo clássico têm uma variedade de variantes de *GLA*, incluindo grandes e pequenos rearranjos de gene, defeitos de *splicing* e variantes *missense* e *nonsense* (DESNICK; IOANNOU; ENG, 2001; SCHÄFER et al., 2005; TURAÇA et al., 2012).

Indivíduos com variantes não-clássicas de aparecimento posterior (doença renal, cardíaca ou cerebrovascular) apresentam, geralmente, variantes de *splicing* e *missense* que expressam uma atividade residual da enzimática α -galactosidase A (ROLFS et al., 2005).

Existem variantes patogênicas identificadas em indivíduos tanto com a forma clássica quanto não-clássica, sugerindo que outros fatores estão envolvidos na expressão da doença (ASHTON-PROLLA et al., 2000).

Um estudo no Taiwan de *screening* de recém-nascidos revelou uma alta prevalência (aproximadamente 1: 1600 homens) de indivíduos com a variante patológica IVS4 + 919G> A. Esta mutação é responsável por características cardíacas tardias, as quais foram encontradas posteriormente em seus familiares mais velhos (LIN et al., 2009).

Além das análises enzimáticas e moleculares, o principal substrato acumulado na Doença de Fabry, Gb3, pode ser detectado na urina ou no plasma, embora este recurso não seja muito utilizado, uma vez que pacientes com envolvimento órgão específico não necessariamente apresentarão esta alteração (KITAGAWA et al., 2005; RODDY et al., 2005).

Já os níveis plasmáticos de seu derivado, globotriaosil-sfingosina (lyso-Gb3) parecem correlacionar-se com a gravidade da doença e diminuir com a TRE, sendo esses níveis maiores nos homens afetados do que nas mulheres (AERTS et al., 2008). Estudos recentes mostram que lyso-Gb3 também possui seus níveis urinários correlacionados com a gravidade da doença (AURAY-BLAIS et al., 2015).

A identificação de lyso-Gb3 elevado no plasma e urina pode confirmar o diagnóstico em um indivíduo com uma variante de *GLA* de significado incerto, identificado por testes genéticos moleculares ou manifestações da doença tardia (MEHTA; HUGHES, 1993). Indivíduos com uma nova variante e envolvimento de órgãos consistentes com a Doença de Fabry apresentavam níveis de lyso-Gb3 $\geq 2,7$ ng/mL, enquanto indivíduos com uma nova variante de *GLA* e nenhum envolvimento de órgãos tinham níveis de lyso-Gb3 $< 2,7$ ng/mL (NIEMANN et al., 2014).

É importante ressaltar que não há biomarcadores universalmente reconhecidos da doença de Fabry.

O anatomopatológico identifica os depósitos de Gb3 através da biópsia principalmente em pele, coração e rim, porém por ser muito invasivo e pouco específico, não é um método de diagnóstico frequentemente utilizado.

1.1.4. Tratamento

O tratamento da acroparestesia inclui analgésicos como dipirona e, caso os episódios de dor se tornem mais graves ou frequentes, os medicamentos para alívio da dor crônica mais utilizados são: carbamazepina, gabapentina, codeína, metadona e morfina.

O tratamento para doença renal, mais comum em homens com a forma clássica, inclui o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores do receptor de angiotensina, especialmente para redução da proteinúria. Tratamento de hemodiálise e transplante renal também são formas de aumentar a expectativa de vida nesses pacientes. Um transplante renal de sucesso é capaz de corrigir a função renal uma vez que o rim recebido está livre de depósitos de Gb3, sendo assim, não é recomendado que mulheres com Doença de Fabry sejam doadoras renais já que o órgão pode conter depósitos deste substrato (MEHTA; HUGHES, 1993).

A profilaxia para doença vascular, doença cardíaca isquêmica e doença cerebrovascular em pessoas com doença de Fabry é a mesma para a população geral.

A TRE para Doença de Fabry permite que o substrato seja degradado por uma enzima α -galactosidase A humana recombinante ou ativada por genes, aprovados pelo EMA (*European Medicines Agency*) em 2001 e pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), porém sem fabricação nacional.

Para a enzima humana recombinante, o princípio ativo betalgasidase (Fabrazyme® - Genzyme Corporation, Estados Unidos da América) apresenta-se na forma de pó líofilo injetável de 5 mg ou 35 mg, administrado via intravenosa, aprovado pela Anvisa em 19 de abril de 2005 (registro 125430016) e pelo FDA (*Food and Drugs Administration*), com posologia recomendada de 1 mg/kg a cada 2 semanas e

precificação registrada na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED.

Um estudo duplo-cego, randomizado e controlado com placebo e betalgasidase demonstrou maior depuração de Gb3 das células endoteliais do rim, coração e pele entre os indivíduos tratados (ENG et al., 2001).

Os efeitos secundários mais frequentes associados à betagalsidase são provocados mais pela perfusão do que pelo medicamento, principalmente, febre e calafrios, também sendo observados dores de cabeça, parestesia, náusea, vômitos, rubor e sensação de frio. A enzima é segura em crianças e seus efeitos secundários são semelhantes aos observados nos pacientes adultos (RAMASWAMI et al., 2006).

A outra forma de TRE, a enzima alfa-galsidase (Replagal™ - Shire HGT, Estados Unidos da América) encontra-se apenas na forma pó lífilo injetável de 1 mg, também administrado via intravenosa, aprovado pela Anvisa em 20 de julho de 2009 (registro 169790002), com posologia recomendada de 0,2 mg/kg a cada 2 semanas.

Em pessoas com doença renal avançada, a administração semanal de 0,2 mg/kg de alfa-galsidase pode estar associada a um declínio mais lento na função renal (SCHIFFMANN et al., 2007, 2015).

O risco de o paciente desenvolver anticorpos contra o princípio ativo está presente em ambos os medicamentos, sendo reportado com maior frequência em homens (LINTHORST et al., 2005; WILCOX et al., 2012).

Apesar de existirem diversos estudos que apontam a eficácia da TRE (BANIKAZEMI et al., 2007; GERMAIN et al., 2013, 2015; SIRRS et al., 2014) bem como melhoras significativas dos sintomas apresentados pelos pacientes (GERMAIN et al., 2007; WRAITH et al., 2008), incluindo melhoras na dor neuropática (SCHIFFMANN et al., 2001), na hipertrofia ventricular esquerda (HUGHES et al., 2008), na qualidade de vida, reduzindo o declínio natural da função renal e cardíaca em homens e mulheres (MEHTA et al., 2009) e até no aumento da expectativa de vida (BECK et al., 2015), há um consenso emergente de que a TRE tem um impacto limitado no resultado a longo prazo na Doença de Fabry (EL DIB et al., 2016; ROMBACH et al., 2013; WEIDEMANN et al., 2013).

Ainda é controverso na literatura o momento para iniciar a TRE. Uma vez que o curso natural da doença envolve complicações cardíacas, cerebrovasculares, renais e neurológicas importantes, alguns especialistas recomendam que seja iniciado a TRE mais breve possível em todos os homens com Doença de Fabry, incluindo crianças e

aqueles com doença renal em estágio terminal submetidos à diálise e transplante renal, bem como em mulheres com sintomas significativos (DESNICK et al., 2003; ENG et al., 2006).

O Brasil segue a recomendação para início de TRE de acordo com o surgimento e a evolução dos sinais e sintomas da doença, antecedendo complicações irreversíveis (BIEGSTRAATEN et al., 2015).

Durante o período de 2009 a 2012, a falta de betagalsidase resultou na substituição por alfavalsidase em várias coortes de indivíduos afetados. Até agora não houve diferença estaticamente significativa nos parâmetros clínicos como resultado desta transição (GOKER-ALPAN et al., 2016; SMID et al., 2011; TSUBOI; YAMAMOTO, 2012). É recomendado pelo fabricante o uso de betagalsidase para indivíduos acima de 16 anos, enquanto estudos clínicos preconizam o uso de alfavalsidase para pacientes entre 7 e 18 anos, porém reconhecem que a experiência com crianças é limitada.

Outras terapias promissoras que ainda estão em estudo incluem a reposição de genes (ZIEGLER et al., 1999), o uso de chaperonas, moléculas pequenas projetadas para aumentar a atividade enzimática residual (DESNICK; SCHUCHMAN, 2002), enzima recombinante com uma meia-vida circulante mais longa e técnicas para redução de substrato.

1.2. Biomarcadores renais

O dano causado ao rim depende da sensibilidade celular individual, que varia conforme o tipo, localização no néfron, vascularização local e da causa primária da injúria (ADIYANTI; LOHO, 2012). Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia, a perda da função renal pode ocorrer de forma rápida e geralmente reversível (aguda) ou lenta, progressiva e irreversível (crônica) (CABRAL, 2017).

O termo insuficiência renal aguda, que define diminuição da função renal por retenção de resíduos nitrogenados, tem sido substituído por lesão renal aguda que engloba não só a diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) como todos os aspectos clínicos que envolvem a perda da função renal (KELLUM et al., 2012).

Na busca por novas definições do termo lesão renal aguda, dois novos critérios de estadiamento foram criados: RIFLE (do inglês, *Risk, Injury, Failure, Loss* e *ESRD* - *End-Stage Kidney Disease*, ou seja, risco, lesão, insuficiência, perda e DRET -

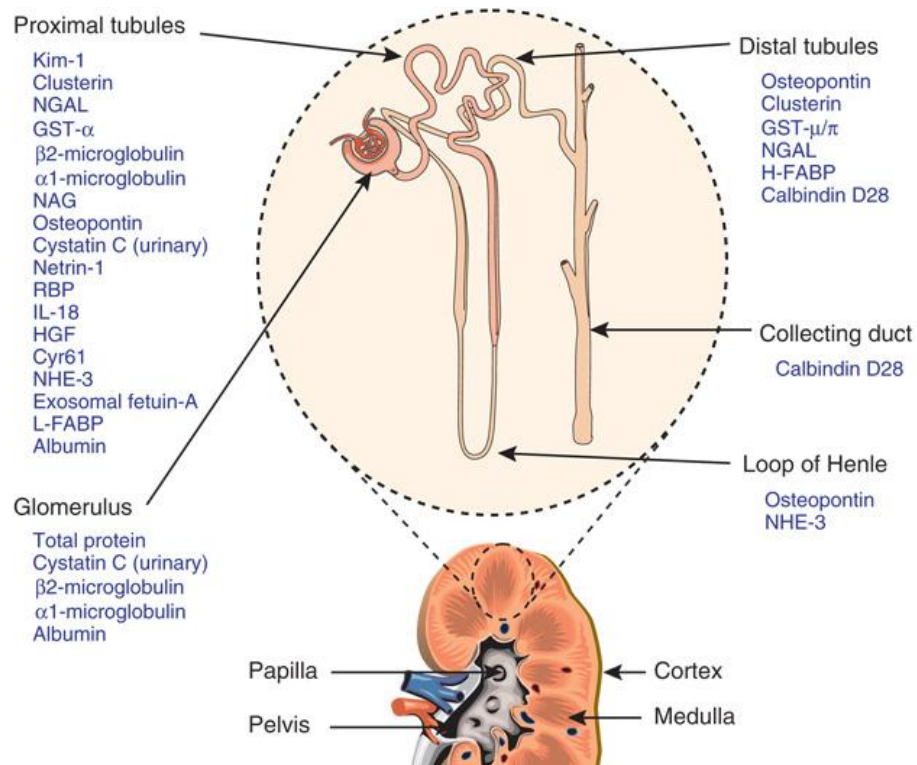
Doença Renal em Estágio Terminal) e AKIN (*Acute Kidney Injury Network*). Tanto RIFLE quanto AKIN possuem embasamento na concentração sérica de creatinina e no fluxo urinário e ambos são utilizados para avaliação funcional e estrutural dos rins (KELLUM et al., 2012).

O biomarcador ideal deve ser de quantificação rápida e pouco onerosa, preciso e exato em seus resultados, com facilidade de coleta. Assim, um bom biomarcador para função renal deve ser específico para o rim, além de ter seus níveis elevados logo nos primeiros estágios de alteração renal e, finalmente, ser capaz de definir a gravidade da disfunção renal (ADIYANTI; LOHO, 2012).

O padrão ouro para a determinação da filtração glomerular é realizado pelo tempo de *clearance* de uma molécula exógena administrada, geralmente por via venosa. Devidos aos riscos associados a esta prática e as dificuldades de realização deste procedimento, a quantificação direta da filtração glomerular torna-se pouco utilizada no ambiente clínico (ASTOR; SHAIKH; CHAUDHRY, 2013).

Uma das formas mais usuais de estimar a TFG é através da dosagem de creatinina sérica que, apesar de sua fácil obtenção, apresenta limitações na identificação de rápidas alterações na TFG, sendo calculada principalmente pelos métodos *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) (KDIGO, 2013; LEVEY et al., 1999; STEVENS; LEVIN, 2013) e Cockcroft Gault (COCKCROFT; GAULT, 1976).

Substâncias de baixo peso molecular, como proteínas e peptídeos, tem sido pesquisadas como biomarcadores em métodos alternativos para determinação da função renal (Figura 1).



Fonte: (BONVENTRE et al., 2010)

Figura 1. Biomarcadores específicos de lesão renal em cada segmento do néfron

Cistatina C é um biomarcador de função do glomérulo relacionado com a TFG, enquanto a beta-2-microglobulina e NGAL são biomarcadores para a função de reabsorção tubular. (ADIYANTI; LOHO, 2012).

Como a creatinina, cistatina C é filtrada livremente pelo glomérulo, mas é metabolizada nos túbulos proximais, portanto não é possível calcular seu *clearance*. (KYHSE-ANDERSEN et al., 1994). Ela é uma proteína de 13,3 kDa que não é produzida pelo músculo e, aparentemente, sua produção é mais constante na população do que a da creatinina (ASTOR; SHAIKH; CHAUDHRY, 2013). Sua síntese acontece por todas as células nucleadas e sua liberação à corrente sanguínea acontece constantemente. Apesar de sua quantificação ser menos influenciada por características demográficas do que a creatinina, a cistatina C pode sofrer interferência em algumas adversidades clínicas, como em pacientes com rápido *turnover* celular, alterações da tireoide e sob uso de corticoides (KNIGHT et al., 2004; SHLIPAK; MATTES; PERALTA, 2013).

NGAL, também denominada lipocalina 2, possui três formas moleculares diferentes no sangue e urina (25 kDa, 45 kDa e 135 kDa) e foi isolada de grânulos de neutrófilos humanos pela primeira vez por dois grupos escandinavos diferentes no

início dos anos 1990 (KJELDSEN et al., 1993; XU et al., 1994). A NGAL é sintetizada em medula óssea durante a mielopoiese, mas seu RNA mensageiro é expresso em diversos tecidos como cólon, traqueia, pulmões e epitélio renal (BORREGAARD; COWLAND, 1997). Estudos com modelo animal para lesão renal aguda demonstram a reabsorção de NGAL pelas células do túbulo proximal e indicam uma função renal protetora, reduzindo lesão tubular e apoptose, além de estimular a proliferação celular (MISHRA et al., 2004; MORI et al., 2005).

Beta-2-microglobulina é um polipeptídeo (11,8 kDa) que forma a cadeia beta do antígeno de classe I em leucócitos humanos. Está presente na superfície da maioria das células nucleadas e trombócitos. Sua síntese ocorre em uma taxa constante, com eliminação exclusiva via filtração glomerular seguida de catabolismo tubular (ASTOR; SHAIKH; CHAUDHRY, 2013; WOITAS et al., 2001).

Atualmente, apesar de novos biomarcadores apresentarem maior sensibilidade e especificidade na detecção de lesão renal, a falta de correlação com a clínica do paciente impossibilita a substituição da dosagem de creatinina sérica como principal ferramenta no diagnóstico e acompanhamento da lesão renal. Além disso, é recomendado o uso, não apenas de um, mas de diferentes biomarcadores devido à complexidade, heterogeneidade e ampla possibilidade de disfunções renais (ADIYANTI; LOHO, 2012; KELLUM et al., 2012).

A lesão renal nesses pacientes geralmente evolui para doença renal crônica, seguida de falência renal e morte. As implicações renais representam uma das três principais causas de morte em pacientes com Doença de Fabry, em conjunto com alterações cardiovasculares e cerebrovasculares (WALDEK; FERIOZZI, 2014).

Sendo a Doença de Fabry crônica, na qual o acúmulo de depósitos pode levar à perda da função renal, a utilização de biomarcadores renais torna-se fundamental para o acompanhamento desses pacientes. Portanto, este estudo visa à avaliação tanto dos biomarcadores renais comumente utilizados (creatinina, proteinúria e microalbuminúria) como de outros sugeridos na literatura como potenciais biomarcadores renais (cistatina C, beta-2-microglobulina e NGAL).

2. OBJETIVO

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo geral

O objetivo deste estudo é avaliar novos biomarcadores renais em pacientes com Doença de Fabry.

2.2. Objetivo específico

Quantificar os biomarcadores utilizados atualmente para acompanhamento renal em pacientes com Doença de Fabry (creatinina, proteinúria e microalbuminúria) e os biomarcadores propostos (cistatina C, beta-2-microglobulina e NGAL) em amostras de sangue e/ou urina de indivíduos com Doença de Fabry e verificar correlações com os resultados de indivíduos pertencentes a dois grupos controles: um grupo sem doença renal e sem Doença de Fabry e outro grupo com doença renal e sem Doença de Fabry.

3. MÉTODOS

3.1. Pacientes e Controles

Neste estudo transversal foram convidados a participar pacientes com Doença de Fabry maiores de 18 anos, sendo o diagnóstico comprovado por análise bioquímica (dosagem enzimática) e/ou molecular (mutação presente em DNA), atendidos regularmente no Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo da UNIFESP (CREIM), sob coordenação da Profa. Dra. Ana Maria Martins, estando ou não em TRE.

Para cada paciente incluído no estudo foi recrutado um indivíduo da população geral sem diagnóstico de doença renal pareado por sexo e idade para compor o grupo controle sem doença renal e, por conveniência, um indivíduo com doença renal de etiologia diferente à Doença de Fabry (diabetes, hipertensão arterial sistêmica e cardiopatias), para compor o grupo controle com doença renal.

Dentre os critérios de exclusão encontram-se os indivíduos que possuíam morbidades sorológicas (HIV, HCV, Hepatite B), que estiveram internados nos últimos seis meses por qualquer motivo ou causa que não a Doença de Fabry e os pacientes com Doença de Fabry que não fossem atendidos no CREIM.

Este protocolo de trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP (n 1162/2015 – Anexo 8.1).

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 8.2) foi aplicado conforme as normas estabelecidas pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa e assinado por todos os participantes do estudo.

3.2. Avaliação laboratorial

Sangue periférico (20,0 mL) dos pacientes e controles, coletados por punção venosa em tubos sem anticoagulante e contendo anticoagulante EDTA, foram centrifugados a 3000 rpm/10min/4°C para separação de soro e plasma. Para os pacientes com Doença de Fabry, as coletas foram realizadas durante a consulta clínica no CREIM. Nos casos em que o paciente estava em TRE, a coleta foi realizada previamente à infusão venosa para reposição enzimática.

Amostras de urinas isoladas (cerca de 20,0 mL) dos pacientes e controles foram coletadas em frasco coletor universal. Características macroscópicas, bem como parâmetros físico-químicos das amostras de urinas isoladas foram avaliados.

Os tipos de amostra, métodos, reagentes comerciais, equipamentos e valores de referência dos parâmetros renais analisados foram resumidos na Tabela 1.

Tabela 1. Resumo dos materiais e métodos dos parâmetros renais quantificados.

Parâmetro	Amostra	Método	Reagente Comercial	Equipamento	Valor de Referência (Normalidade)
Cistatina C	Plasma	ELISA	Cystatin C, IBL International	Vyttrae	0,62 a 1,12 mg/L
NGAL	Plasma	ELISA	NGAL, IBL América	Vyttrae	Sem referência
Beta-2-microglobulina	Soro	ELISA	Beta-2 Microglobulin, Siemens Immulite®	Siemens Immulite® 1000	Homens: até 2286 ng/mL; Mulheres: até 2454 ng/mL
Creatinina	Soro	Colorimétrico por Jaffé-cinética	Creatinine Jaffe,ELITech Clinical Systems	Advia 70	Homens: até 1,3 mg/dL; Mulheres: até 1,2 mg/dL
Creatinina	Urina (amostra isolada)	Colorimétrico por Jaffé-cinética	Creatinine Jaffe,ELITech Clinical Systems	Advia 70	39-259 mg/dL
Proteinúria	Urina (amostra isolada)	Colorimétrico com vermelho de pi	Protein U/CSF, Laborlab	Advia 70	até 25 mg/dL
Microalbuminúria	Urina (amostra isolada)	Turbidimetria	Microalbumin-turbilatex, Spinreact	Advia 70	<20 mg/L
Cockcroft Gault	Soro	Cálculo com base na creatinina sérica	Creatinine Jaffe,ELITech Clinical Systems	Advia 70	>60 mL/min
MDRD simplificada: Levey	Soro	Cálculo com base na creatinina sérica	Creatinine Jaffe,ELITech Clinical Systems	Advia 70	>60 ml/min/1.73m ²

As quantificações nas amostras de urina isoladas foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Medicina da Fundação do ABC em Advia 70, Siemens Healthcare® (Erlangen, Alemanha), sendo microalbuminúria por turbidimetria com o reagente comercial microalbumin-turbilatex (TLIS45-I), Spinreact S.A./S.A.U. (Girona, Espanha); proteinúria pelo método colorimétrico com vermelho de Pi com o reagente comercial Protein U/CSF (1770350), Laborlab (Votuporanga, Brasil) e creatinina (sérica e urinária) por colorimetria pelo método de Jaffé-Cinética com reagente comercial Creatinine Jaffe (CRCO-0600), ELITech Clinical Systems SAS (Utah, Estados Unidos da América).

Cistatina C, beta-2-microglobulina e NGAL foram quantificados por ELISA, utilizando os reagentes comerciais NGAL (IB 39548) IBL América (Minneapolis, Estados Unidos da América), Cystatin C (BV 53011) IBL International (Hamburgo, Alemanha) e Beta-2 Microglobulin (PILKBM-17) Siemens Immulite® (Erlangen, Alemanha), respectivamente. As dosagens de cistatina C e NGAL foram realizadas em amostras de plasma no Vyttrae (ILT 093) e beta-2-microglobulina em amostras de soro no Siemens Immulite® 1000.

As dosagens de alfa-galactosidase A das amostras de sangue dos controles sem doença renal e com doença renal para exclusão da Doença de Fabry foram realizadas no Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo da UNIFESP pelo método de fluorimetria em amostras de sangue seco em papel de filtro no fluorímetro SpectraMax M2, Molecular Devices (Sunnyvale, CA, Estados Unidos da América) (MÜLLER et al., 2010).

Após a quantificação dos biomarcadores nas amostras de sangue e urina foi realizada a análise estatística dos dados utilizando os *softwares* GraphPad Prisma versão 5.00 para gráficos e análises e SPSS Statistics 17.0 para as curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*). O nível de significância considerado foi de 95%.

Para a descrição das variáveis qualitativas foram utilizados valores absolutos e relativos. Foi utilizada mediana e intervalos interquartis para as variáveis quantitativas, pois não apresentaram distribuição normal (Shapiro-Wilk, D'Agostino & Pearson $p < 0,05$).

Foi realizado o teste de Mann-Whitney para estudar associação dos resultados dos marcadores bioquímicos entre dois grupos e Kruskal-Wallis entre mais de dois grupos.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Características dos pacientes com Doença de Fabry e Grupos Controles

Do período de março de 2016 a fevereiro de 2017 foram incluídos no estudo 40 pacientes com Doença de Fabry maiores de 18 anos que atendiam aos critérios de seleção. Dos 87 pacientes com Doença de Fabry acompanhados no CREIM, 13 possuíam idade inferior a 18 anos, 1 havia sido hospitalizado, 1 possuía HIV e 32 não estavam presentes nos períodos de coleta.

Para compor o grupo controle sem doença renal foram recrutados indivíduos pareados por sexo (Tabela 2) e idade (Tabela 3) em relação aos pacientes com Doença de Fabry.

Os controles com doença renal foram recrutados por conveniência, estando os indivíduos deste grupo em tratamento de hemodiálise na Clínica Nefrolog em São Bernardo do Campo, São Paulo, sob acompanhamento laboratorial com realização de exames periódicos no Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Medicina da Fundação do ABC (Tabelas 2 e 4).

Os dados clínicos dos pacientes com Doença de Fabry obtidos dos prontuários médicos no CREIM encontram-se no Anexo 8.3.

Tabela 2. Distribuição de sexos nos grupos de estudo

Sexo	N	%
Total	117	
Masculino	51	43,6
Feminino	66	56,4
Doença de Fabry	40	
Masculino	13	32,5
Feminino	27	67,5
Controle Sem Doença Renal	39	
Masculino	12	30,8
Feminino	27	69,2
Controle Com Doença Renal	38	
Masculino	26	68,4
Feminino	12	31,6

Tabela 3. Fatores descritivos dos grupos Fabry e controle sem doença renal

Fatores Descritivos	Mediana (p. 25 - p. 75)		p*
	Doença de Fabry (n=40)	Sem Doença Renal (n=39)	
Idade (anos)	41,0 (27,3 - 52,8)	41,0 (27,0 - 53,0)	0,9492
Peso (kg)	64,8 (59,3 - 74,9)	65,5 (56,0 - 79,0)	0,9375
Altura (m)	1,6 (1,5 - 1,7)	1,7 (1,6 - 1,7)	0,1282
IMC (kg/m ²)	24,7 (23,0 - 28,1)	24,9 (21,1 - 27,3)	0,5662

*Mann-Whitney. p.25 e p.75: percentis 25 e 75.

Tabela 4. Distribuição de idade e peso nos grupos Fabry e controle com doença renal

Fatores Descritivos	Mediana (p. 25 - p. 75)		p*
	Doença de Fabry (n=40)	Com Doença Renal (n=38)	
Idade (anos)	41,0 (27,3 - 52,8)	69,0 (62,3 - 75,8)	<0.0001
Peso (kg)	64,8 (59,3 - 74,9)	67,0 (59,0 - 77,3)	0,6018

*Mann-Whitney. p.25 e p.75: percentis 25 e 75.

Para os 40 pacientes presentes neste estudo que compõem o grupo com Doença de Fabry a média de idade do início do acompanhamento no CREIM é de 38,0 anos, com faixa etária de 8,8 e 72,5 anos. Nesses pacientes, a média de idade para o diagnóstico da Doença de Fabry corresponde a 37,8 anos, com faixa etária de 9,2 e 72,4 anos. A idade de início da TRE é, em média, de 40,3 anos, faixa etária de 14,6 a 73,3 anos.

Tabela 5. Idade de diagnóstico, acompanhamento e tratamento

Doença de Fabry - Idade	Média (anos)	Faixa Etária (anos)
Idade Diagnóstico Fabry	37,8	9,2 - 72,4
Idade 1ª consulta	38,0	8,8 - 72,5
Idade Inicia TRE	40,3	14,6 - 73,3

A maioria dos pacientes com Doença de Fabry (70,0%) apresentava a forma clássica da doença (Tabela 6), sendo a classificação em clássica ou não-clássica

realizada de acordo com a literatura (Fabry database disponível no website <http://fabry-database.org/>; OMIM disponível no website <https://www.omim.org/>)

Tabela 6. Classificação da Doença de Fabry

Doença de Fabry – Classificação	n	%
Clássica	28	70,0
Não-clássica	9	22,5
Sem classificação	3	7,5

Dos 40 pacientes com Doença de Fabry participantes, a maioria (72,5%) estava em TRE durante o período do estudo. Dentre os critérios para iniciar a TRE, possuir alteração renal era presente em 47,5% dos indivíduos do grupo com Doença de Fabry (Tabela 7).

Tabela 7. Pacientes com Doença de Fabry em TRE.

Doença de Fabry - Em TRE*	n	%
Sim	29	72,5
Ter alteração renal como um dos critérios para iniciar TRE	19	47,5
Não	11	27,5

* Informações extraídas dos prontuários dos pacientes

Todos homens com a Doença de Fabry deste estudo encontravam-se em TRE. Desses, apenas dois homens, com a forma clássica da doença, não apresentavam os critérios renais indicativos para início de TRE, ou seja, iniciaram o tratamento por alterações em outros órgãos. Todos os homens com a forma não-clássica da Doença de Fabry possuíam alteração renal como um dos critérios para iniciar a TRE (Tabela 8).

As mulheres com a forma clássica correspondem a 47,5% do grupo com Doença de Fabry, estando oito mulheres em TRE por alteração renal. Apenas uma mulher que apresentou a forma não-clássica estava em TRE por comprometimento renal (Tabela 8).

Tabela 8. Pacientes com Doença de Fabry em TRE agrupados por classificação da doença

Doença de Fabry	Homens	%	Mulheres	%	Total	%
Clássica	9	22,5	19	47,5	28	70,0
Em TRE	9	22,5	11	27,5	20	50,0
Por alteração renal	7	17,5	8	20,0	15	37,5
Não-clássica	2	5,0	7	17,5	9	22,5
Em TRE	2	5,0	4	10,0	6	15,0
Por alteração renal	2	5,0	1	2,5	3	7,5
Sem classificação	2	5,0	1	2,5	3	7,5
Em TRE	2	5,0	1	2,5	3	7,5
Por alteração renal	1	2,5	0	0,0	1	2,5

Os dois grupos controles, com e sem doença renal, tiveram resultados negativos para Doença de Fabry na análise da atividade enzimática de alfa-galactosidase A em amostra de sangue total em papel filtro. Os valores obtidos nas dosagens de alfa-galactosidase A apresentaram mediana de 5,84 $\mu\text{mol/L}$ sangue/h com intervalo interquartil de 4,68 – 8,11 $\mu\text{mol/L}$ sangue/h (percentis 25%-75%) e os controles com doença renal, mediana de 5,74 $\mu\text{mol/L}$ sangue/h com intervalo interquartil de 3,79 – 7,43 $\mu\text{mol/L}$ sangue/h (percentis 25%-75%). O valor de referência para atividade de alfa-galactosidase A em amostra de sangue total em papel filtro sugestivo de Doença de Fabry é abaixo de 2,2 $\mu\text{mol/L}$ sangue/h.

Outras morbidades nos pacientes com Doença de Fabry: nefralgia do trigêmeo, hipertensão arterial sistêmica, hipotireoidismo, hipertrofia ventricular esquerda, diabetes mellitus tipo 2, isquemia cardíaca silenciosa, hipercolesterolemia, histórico de infarto agudo do miocárdio, ovários policísticos, rins policísticos, asma, arritmia cardíaca, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, microangiopatia identificada em ressonância magnética nuclear do crânio, perda sensorial auditiva, artrose, osteopatia, fibromialgia, Síndrome de Wolff-Parkinson White, Doença de Chagas, cardiomegalia, obesidade morbida, depressão, síndrome do pânico e ansiedade.

A maioria dos pacientes com Doença de Fabry faz uso frequente de analgésicos como dipirona e carbamazepina, mas existem outros medicamentos ou suplementos vitamínicos utilizados regularmente, de acordo com a clínica de cada

paciente, como: ácido acetilsalicílico, alendronato, alprazolam, amitriptilina, atenolol, azatioprina, cilostazol, citalopram, clonazepam, clonidina, cloretindrona, cloridrato de propranolol, colecalciferol, diltiazem, divalproato de sódio, enalapril, escopolamina, fluoxetina, furosemida, gabapentina, hidroclorotiazida, insulina, levotiroxina, losartana, micofenolato de sódio, morfina, nimesulida, omeprazol, paracetamol, prednisona, propafenona, sevelamer, sinvastatina, tacrolimo, tramadol, entre outros.

4.2. Avaliação laboratorial dos biomarcadores renais

Os biomarcadores cistatina C, beta-2-microglobulina e creatinina sérica avaliados em amostras de soro e plasma de pacientes com Doença de Fabry apresentaram valores menores quando comparados aos valores obtidos nas análises das amostras de indivíduos do grupo controle com doença renal. Os mesmos biomarcadores apresentaram valores semelhantes aos obtidos nas análises das amostras de indivíduos do grupo com Doença de Fabry e grupo controle sem doença renal. Os resultados das amostras dos três grupos avaliados, com Doença de Fabry e controles com e sem doença renal, foram comparados e apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) pelo teste de Kruskal-Wallis (Tabela 9).

A TFG calculada tanto pelo método de Cockcroft Gault como MDRD simplificada apresentou valores maiores nas amostras do grupo de indivíduos com Doença de Fabry em relação às amostras dos indivíduos do grupo controle com doença renal e apresentou valores semelhantes aos obtidos nas análises das amostras de indivíduos do grupo controle sem doença renal, obtendo diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) pelo teste de Kruskal-Wallis (Tabela 9).

NGAL foi o único biomarcador em que a média dos resultados do grupo com Doença de Fabry foi maior do que na média dos resultados dos grupos controles com e sem doença renal (Tabela 9). Foi também o único biomarcador em que os valores obtidos das análises dos controles com e sem doença renal não apresentou diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) pelo teste de Mann-Whitney.

Tabela 9. Mediana e intervalos interquartis dos biomarcadores avaliados em amostras de soro ou plasma em pacientes com Doença de Fabry e controles com e sem doença renal.

Biomarcador sanguíneo	Mediana (p. 25 - p. 75)			p*
	Doença de Fabry (n=40)	Controle Sem Doença Renal (n=39)	Controle Com Doença Renal (n=38)	
Cistatina C (ng/mL)	5,9 (4,7 - 7,5)	5,0 (4,6 - 6,7)	38,6 (35,1 - 41,6)	<0,0001
NGAL (ng/mL)	10,0 (8,9 - 15,6)	8,7 (6,7 - 9,5)	8,7 (7,9 - 9,3)	0,0003
Beta-2-microglobulina (ng/mL)	488,0 (394,0 - 779,3)	585,0 (469,0 - 890,0)	9395,0 (5369,0 - 14687,0)	<0,0001
Creatinina Sérica (mg/dL)	0,7 (0,6 - 1,1)	0,7 (0,6 - 0,8)	7,3 (5,6 - 8,8)	<0,0001
Cockcroft Gault (mL/min)	104,6 (73,0 - 149,2)	118,7 (104,6 - 140,0)	8,7 (6,9 - 10,3)	<0,0001
MDRD simplificada: Levey (ml/min/1,73m²)	97,3 (73,8 - 130,3)	112,9 (91,0 - 128,5)	7,9 (5,8 - 9,8)	<0,0001

*Kruskal-Wallis; p.25 e p.75: percentis 25 e 75.

Ao comparar os valores obtidos nas análises de amostras isoladas de urina em pacientes com Doença de Fabry e controles sem doença renal, apenas os valores de proteinúria e de microalbuminúria para cada um dos grupos apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) pelo teste de Mann-Whitney (Tabela 10).

Devido às características clínicas dos pacientes em tratamento de hemodiálise, não foi possível coletar a amostra de urina da maior parte dos controles com doença renal, portanto os dados referentes aos parâmetros urinários avaliados neste grupo não foram incluídos na análise estatística.

Ao comparar os valores obtidos nas análises dos indivíduos do grupo com Doença de Fabry apenas com os resultados das análises em indivíduos pertencentes ao grupo controle sem doença renal, os valores resultantes das dosagens de NGAL do grupo com Doença de Fabry mostraram-se elevadas em relação aos resultados dos biomarcadores nas amostras do grupo controle sem doença renal, apresentando diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) (Tabela 10).

Tabela 10. Mediana e intervalos interquartis dos biomarcadores avaliados em pacientes com Doença de Fabry e controles sem doença renal.

Avaliação laboratorial	Mediana (p. 25 - p. 75)		p*
	Doença de Fabry (n=40)	Sem Doença Renal (n=39)	
Cistatina C (ng/mL)	5,9 (4,7 - 7,5)	5,0 (4,6 - 6,7)	0,4414
NGAL (ng/mL)	10,0 (8,9 - 15,6)	8,7 (6,7 - 9,5)	0,0006
Beta-2-microglobulina (ng/mL)	488,0 (394,0 - 779,3)	585,0 (469,0 - 890,0)	0,1807
Creatinina Sérica (mg/dL)	0,7 (0,6 - 1,1)	0,7 (0,6 - 0,8)	0,3152
Creatinina urinária amostra isolada (mg/dL)	46,0 (34,1 - 59,7)	52,7 (39,8 - 62,3)	0,1773
Proteinúria amostra isolada (mg/dL)	7,3 (4,8 - 24,7)	4,6 (3,7 - 6,2)	0,0010
Microalbuminúria amostra isolada (mg/L)	18,5 (13,8 - 57,8)	13,4 (11,1 - 16,1)	0,0001
Cockcroft Gault (mL/min)	104,6 (73,0 - 149,2)	118,7 (104,6 - 140,0)	0,1400
MDRD simplificada: Levey (ml/min/1,73m ²)	97,3 (73,8 - 130,3)	112,9 (91,0 - 128,5)	0,1807
pH da urina	6,0 (5,0 - 6,0)	6,0 (5,0 - 6,0)	0,7376
Densidade da urina	1,015 (1,010 - 1,020)	1,020 (1,010 - 1,020)	0,0761

*Mann-Whitney. p.25 e p.75: percentis 25 e 75.

Uma vez que 72,5% dos indivíduos no grupo com Doença de Fabry encontravam-se em TRE, foi realizada a divisão desses pacientes em dois grupos distintos: indivíduos com Doença de Fabry em TRE e indivíduos com Doença de Fabry que não realizam TRE no momento da coleta. Ao comparar os resultados desses dois grupos com os resultados do grupo controle sem doença renal, obteve-se diferença estatística significativa apenas nos resultados das dosagens de NGAL, proteinúria e microalbuminúria (Tabela 11).

Tabela 11. Mediana e interquartis das dosagens dos controles sem doença renal e dos pacientes com Doença de Fabry separados em dois grupos, de acordo com a realização de TRE.

Avaliação laboratorial	Mediana (p. 25 - p. 75)			p*
	Doença de Fabry em TRE (n=29)	Doença de Fabry sem TRE (n=11)	Controle Sem Doença Renal (n=39)	
Cistatina C (ng/mL)	5,8 (4,7 - 4,7)	6,1 (4,5 - 6,8)	4,9 (4,6 - 6,7)	0,7165
NGAL (ng/mL)	9,9 (8,8 - 16,0)	10,8 (8,8 - 15,3)	8,7 (6,7 - 9,5)	0,0027
Beta-2-microglobulina (ng/mL)	515,0 (413,5 - 923,5)	487,0 (391,0 - 662,0)	585,0 (469,0 - 890,0)	0,2064
Creatinina Sérica (mg/dL)	0,8 (0,6 - 1,2)	0,6 (0,6 - 0,7)	0,7 (0,6 - 0,8)	0,0555
Creatinina urinária amostra isolada (mg/dL)	47,1 (34,7 - 58,8)	46 (29,9 - 62,5)	52,7 (39,8 - 62,3)	0,3947
Proteinúria amostra isolada (mg/dL)	7,3 (4,8 - 56,1)	8,2 (3,4 - 10,5)	4,6 (3,7 - 6,2)	0,0033
Microalbuminúria amostra isolada (mg/L)	23,3 (13,7 - 69,1)	15,8 (13,8 - 44,2)	13,37 (11,1 - 16,1)	0,0005
Cockcroft Gault (mL/min)	98,1 (69,5 - 132,9)	133,4 (92,9 - 157,5)	118,7 (104,6 - 140,0)	0,0865
MDRD simplificada: Levey (ml/min/1,73m ²)	96,2 (68,7 - 126,0)	113,4 (91,5 - 136,9)	112,9 (91,0 - 128,5)	0,1693
pH urina tipo I	6,0 (5,0 - 6,0)	6,0 (5,0 - 7,0)	6,0 (5,0 - 6,0)	0,6449
Densidade urina tipo I	1,015 (1,006 - 1,020)	1,015 (1,010 - 1,020)	1,020 (1,010 - 1,020)	0,1149

*Kruskal-Wallis. P.25 e p.75: percentis 25 e 75.

No grupo dos pacientes com Doença de Fabry, metade dos indivíduos tiveram seus resultados dentro da normalidade nas análises dos biomarcadores renais estudados. Os demais indivíduos foram distribuídos em duas categorias: com apenas um biomarcador renal alterado e com dois ou mais biomarcadores renais alterados. (Tabela 12).

Dos 20 indivíduos que apresentavam algum resultado de biomarcador renal analisado alterado no grupo com Doença de Fabry, 7 possuíam apenas um biomarcador renal com valores alterados de dosagens (sempre microalbuminúria elevada) e 13 pacientes que tiveram seus biomarcadores renais analisados apresentando dois ou mais valores com alteração (Tabela 12).

Os valores obtidos das análises dos biomarcadores renais no grupo controle sem doença renal mostrou-se dentro dos valores de referência para a maioria dos indivíduos (82,1%). Em 6 indivíduos deste grupo controle, o único biomarcador renal alterado observado foi a microalbuminúria, com valores acima dos valores de referência para este biomarcador, semelhante ao verificado no grupo com Doença de Fabry (Tabela 12).

Todos os resultados das análises dos biomarcadores renais nos indivíduos que compõem o grupo controle com doença renal tiveram pelo menos dois biomarcadores renais acima dos valores de referência correspondente a cada análise realizada (Tabela 12).

Tabela 12. Parâmetros renais alterados em pacientes com Doença de Fabry e controles com e sem doença renal.

Parâmetros Renais Alterados*	Doença de Fabry (n=40)		Controle Sem Doença Renal (n=39)		Controle Com Doença Renal (n=38)		p**
	n	%	n	%	n	%	
Nenhum	20	50,0	32	82,1	0	0,0	
Um	7	17,5	6	15,4	0	0,0	<0.0001
Mais de um	13	32,5	1	2,6	38	100,0	

*Foram considerados os valores das análises de microalbuminúria, proteinúria, creatinina sérica, MDRD, Cockcroft Gault e beta-2-microglobulina. **Kruskal-Wallis.

4.3. Pacientes com Doença de Fabry em hemodiálise ou transplantados renais

O grupo com Doença de Fabry é composto por três pacientes que estavam em tratamento de hemodiálise: todos homens, em TRE e com mais de dois resultados de biomarcadores analisados alterados (Tabela 13).

Há neste mesmo grupo, indivíduos que realizaram transplante renal, sendo três homens e duas mulheres. Desses cinco pacientes com Doença de Fabry, apenas uma mulher não estava em TRE e foi a única dentre os transplantados que apresentou mais de dois biomarcadores renais alterados avaliados neste estudo.

O único paciente transplantado que apresentou apenas um biomarcador renal alterado era do sexo masculino e teve o valor de microalbuminúria acima do valor de referência. Os demais pacientes com Doença de Fabry que realizaram transplante renal não tiveram nenhum resultado de biomarcador renal alterado (Tabela 13).

Tabela 13. Características dos pacientes com Doença de Fabry em hemodiálise e que realizaram transplante renal.

Doença de Fabry	Em Hemodiálise (n=3)	%	Transplante Renal (n=5)	%
Homens	3	7,5	3	7,5
Em TRE	3	7,5	4	10,0
Classificação				
Clássica	2	5,0	4	10,0
Não-clássica	0	0,0	1	2,5
Sem classificação	1	2,5	0	0,0
Biomarcadores renais alterados				
Nenhum	0	0,0	3	7,5
Um	0	0,0	1	2,5
Mais de um	3	7,5	1	2,5

Os números de indivíduos com Doença de Fabry que tiveram seus resultados das dosagens de biomarcadores renais com alterações, separados de acordo com o sexo, estão descritos na tabela 14.

Tabela 14. Quantidade de indivíduos com Doença de Fabry, de acordo com o quadro clínico renal e sexo, que tiveram resultados alterados nas análises de biomarcadores renais.

	Trans- plante renal	Hemo- diálise	Clínica renal*	Sem clínica renal	Total	%
Homens	3	3	5	2	13	32,5
Cistatina C	0	2	4	0	6	15,0
NGAL	2	3	4	1	10	25,0
Beta-2-microglobulina	0	3	1	0	4	10,0
Creatinina sérica	0	3	1	0	4	10,0
Creatinina urinária	0	0	0	0	0	0,0
Proteinúria	0	1	2	0	3	7,5
Microalbuminúria	1	2	3	0	6	15,0
TFG Cockcroft Gault	0	3	1	0	4	10,0
TFG MDRD	0	3	1	0	4	10,0
Mulheres	2	0	18	7	27	67,5
Cistatina C	1	0	5	3	9	22,5
NGAL	0	0	11	7	18	45,0
Beta-2-microglobulina	0	0	0	0	0	0,0
Creatinina sérica	1	0	1	0	2	5,0
Creatinina urinária	0	0	0	0	0	0,0
Proteinúria	1	0	5	1	7	17,5
Microalbuminúria	1	0	11	1	13	32,5
TFG Cockcroft Gault	1	0	1	0	2	5,0
TFG MDRD	1	0	1	0	2	5,0

*Histórico de alteração para os resultados de microalbuminúria, proteinúria ou creatinina sérica

Como o grupo com Doença de Fabry apresenta indivíduos com e sem doença renal, optou-se por avaliá-los em dois grupos distintos: pacientes com Doença de Fabry em hemodiálise ou transplantado renal (DF com H/T) e sem hemodiálise ou transplante (DF sem H/T). Os resultados foram comparados entre os grupos DF com H/T, DF sem H/T e controle sem doença renal (Tabela 15).

Cistatina C, creatinina urinária de amostra isolada e densidade urinária não apresentaram diferença estaticamente significativa ($p>0,05$) entre seus resultados quando comparados os valores das análises dos três grupos.

Os resultados das análises das amostras do grupo Doença de Fabry sem hemodiálise e transplante para beta-2-microglobulina, creatinina sérica, proteinúria e microalbuminúria apresentaram semelhança aos resultados do grupo controle sem doença renal. Já os resultados dos mesmos parâmetros renais encontravam-se

elevados no grupo Doença de Fabry em hemodiálise e transplantados renais quando comparados aos outros dois grupos (Tabela 15).

A TFG calculada tanto pelo método Cockcroft Gault quanto por MDRD simplificada apresentaram valores menores nos resultados das análises do grupo DF com H/T quando comparados aos grupos DF sem H/T e controle sem doença renal. Estes dois últimos grupos tiveram resultados semelhantes entre si (Tabela 15).

Tabela 15. Mediana e intervalos interquartis referentes aos valores obtidos na avaliação laboratorial de controles sem doença renal e dos pacientes com Doença de Fabry separados em dois grupos, de acordo com a realização de hemodiálise e transplante.

Avaliação laboratorial	Mediana (p. 25 - p. 75)			p**
	DF com H/T* (n=8)	DF sem H/T * (n=32)	Controle Sem Doença Renal (n=39)	
Cistatina C (ng/mL)	5,9 (4,5 - 7,1)	6,0 (4,7 - 8,0)	4,9 (4,6 - 6,7)	0,7230
NGAL (ng/mL)	9,6 (7,0 - 11,1)	10,6 (9,0 - 16,0)	8,7 (6,7 - 9,5)	0,0015
Beta-2-microglobulina (ng/mL)	966,5 (696,5 - 4671,0)	466,5 (391,0 - 574,5)	585,0 (469,0 - 890,0)	0,0002
Creatinina sérica (mg/dL)	1,6 (1,1 - 7,8)	0,7 (0,6 - 0,8)	0,7 (0,6 - 0,8)	<0,0001
Creatinina urinária (mg/dL)	46,0 (19,8 - 55,5)	46,0 (34,7 - 61,4)	52,7 (39,8 - 62,3)	0,3511
Proteinúria (mg/dL)	16,8 (7,3 - 218,2)	6,9 (4,7 - 21,8)	4,6 (3,7 - 6,2)	0,0023
Microalbuminúria (mg/L)	58,7 (11,1 - 85,2)	18,3 (13,9 - 42,9)	13,37 (11,1 - 16,1)	0,0006
Cockcroft Gault (mL/min)	51,1 (15,2 - 80,7)	112,6 (94,1 - 152,9)	118,7 (104,6 - 140,0)	0,0003
MDRD simplificada: Levey (ml/min/1,73m ²)	47,4 (11,5 - 73,6)	111,1 (91,9 - 133,4)	112,9 (91,0 - 128,5)	<0,0001
pH da urina	5,0 (5,0 - 5,0)	6,0 (5,0 - 6,5)	6,0 (5,0 - 6,0)	0,0147
Densidade da urina	1,015 (1,005 - 1,020)	1,015 (1,010 - 1,020)	1,020 (1,010 - 1,020)	0,1755

* pacientes com Doença de Fabry em hemodiálise ou transplantado renal (DF com H/T) e pacientes com Doença de Fabry sem hemodiálise ou transplante (DF sem H/T). **Kruskal-Wallis. p.25 e p.75: percentis 25 e 75.

4.4. Determinação da capacidade diagnóstica dos biomarcadores renais

Para os valores de corte de beta-2-microglobulina, microalbuminúria, proteinúria e creatinina urinária, foram utilizados os dados obtidos da literatura (Tabela 1). Para cistatina C e NGAL, o valor de corte sugerido partiu dos resultados obtidos das análises do grupo controle sem doença renal (Tabela 9).

A fim de verificar se um valor de corte inferior resultaria em muitos casos falsos negativos foi realizada a comparação entre os resultados do biomarcador analisado *versus* o método de referência, tanto por dosagem de creatinina sérica considerando resultado positivo igual ou maior que 1,3 mg/dL (Figura 2), quanto por cálculo da TFG pelo método MDRD considerando resultado positivo valores menores do que 60 ml/min/1,73m² (Figura 3).

Beta-2-microglobulina foi o biomarcador que apresentou maiores resultados nos indicadores de desempenho do teste laboratorial, que inclui sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), total de falso-positivo, total de falso-negativo, acurácia, eficiência e coeficiente de correlação de Matthews (valor de Matthews), tanto na comparação com o padrão ouro creatinina sérica quanto TFG calculada pelo método MDRD (Tabelas 16 e 17).

Utilizando o coeficiente de correlação de Matthews para comparar a qualidade da tabela de contingência, o melhor biomarcador é a beta-2-microglobulina, seguida de cistatina C, proteinúria e microalbuminúria, respectivamente. O resultado zero obtido na análise de creatinina urinária indica predição aleatória média. Já a NGAL, com resultado negativo, indica predição inversa (Tabelas 16 e 17).

A					B				
		creatinina sérica		total			creatinina sérica		total
		+	-				+	-	
Cista- tina C	+	42	20	62	beta-2- microglo- bulina	+	40	0	40
	-	3	52	55		-	1	76	77
total		45	72	117	total		41	76	117

C					D				
		creatinina sérica		total			creatinina sérica		total
		+	-				+	-	
NGAL	+	11	31	42	Microalbu- minúria	+	5	21	26
	-	34	41	75		-	1	51	52
total		45	72	117	total		6	72	78

E					F				
		creatinina sérica		total			creatinina sérica		total
		+	-				+	-	
Protei- núria	+	3	7	10	Creati- nina urinária	+	0	0	0
	-	3	65	68		-	7	71	78
total		6	72	78	total		7	71	78

Figura 2. Tabelas de contingência que confrontam os dados obtidos dos biomarcadores renais *versus* os dados obtidos com a dosagem de creatinina sérica (valor de corte de 1,3 mg/dL) dos grupos Doença de Fabry e controle sem doença renal. **A:** cistatina C (valor de corte de 6,7 ng/mL); **B:** beta-2-microglobulina (valor de corte de 2286 ng/mL para homens e 2454 ng/mL para mulheres); **C:** NGAL (valor de corte de 9,5 ng/mL); **D:** microalbuminúria (valor de corte de 20 mg/L); **E:** proteinúria (valor de corte de 25 mg/dL); **F:** creatinina urinária (valor de corte de 259 mg/dL); +: resultados positivos; -: resultados negativos.

A					B				
		TFG		total			TFG		total
		+	-				+	-	
Cista- tina C	+	42	20	62	beta-2- microglo- bulina	+	41	4	45
	-	3	52	55		-	0	72	72
total		45	72	117	total		41	76	117

C					D				
		TFG		total			TFG		total
		+	-				+	-	
NGAL	+	11	31	42	Microalbu- minúria	+	6	20	26
	-	34	41	75		-	0	52	52
total		45	72	117	total		6	72	78

E					F				
		TFG		total			TFG		total
		+	-				+	-	
Protei- núria	+	4	6	10	Creati- nina urinária	+	0	0	0
	-	2	66	68		-	6	72	78
total		6	72	78	total		7	72	78

Figura 3. Tabelas de contingência que confrontam os dados obtidos dos biomarcadores renais *versus* os dados obtidos com o cálculo da TFG pelo método MDRD (valor de corte de 60 ml/min/1,73m²) dos grupos Doença de Fabry e controle sem doença renal. **A:** cistatina C (valor de corte de 6,7 ng/mL); **B:** beta-2-microglobulina (valor de corte de 2286 ng/mL para homens e 2454 ng/mL para mulheres); **C:** NGAL (valor de corte de 9,5 ng/mL); **D:** microalbuminúria (valor de corte de 20 mg/L); **E:** proteinúria (valor de corte de 25 mg/dL); **F:** creatinina urinária (valor de corte de 259 mg/dL); +: resultados positivos; -: resultados negativos.

Tabela 16. Parâmetros avaliadores de testes médicos para determinação da qualidade do ensaio laboratorial de cada biomarcador utilizando como padrão ouro a creatinina sérica com valor de corte acima de 1,3 mg/dL para alteração renal.

	Cistatina C	Beta-2-microglobulina	NGAL	Microalbuminúria	Proteinúria	Creatinina urinária
Sensibilidade (%)	93,3	97,6	24,4	83,3	50,0	0,0
Especificidade (%)	72,2	100,0	56,9	70,8	90,3	100,0
VPP (%)	67,7	100,0	26,2	19,2	30,0	-
VPN (%)	94,5	98,7	54,7	98,1	95,6	91,0
Total de falso-positivo	20	0	31	21	7	0
Total de falso-negativo	3	1	34	1	3	7
Acurácia (%)	80,3	99,1	44,4	71,8	87,2	91,0
Eficiência (%)	82,8	98,8	40,7	77,1	70,1	50,0
Valor de Matthews (phi)	0,64	0,98	-0,19	0,31	0,32	0,00

Abreviaturas: VPP (valor preditivo positivo); VPN (valor preditivo negativo)

Tabela 17. Parâmetros avaliadores de testes médicos para determinação da qualidade do ensaio laboratorial de cada biomarcador utilizando como padrão ouro a TFG calculada pelo método MDRD com valor de corte abaixo de 60 ml/min/1,73m² para alteração renal.

	Cistatina C	Beta-2-microglobulina	NGAL	Microalbuminúria	Proteinúria	Creatinina urinária
Sensibilidade (%)	93,3	100,0	24,4	100,0	66,7	0,0
Especificidade (%)	72,2	94,7	56,9	72,2	91,7	100,0
VPP (%)	67,7	91,1	26,2	23,1	40,0	-
VPN (%)	94,5	100,0	54,7	100,0	97,1	92,3
Total de falso-positivo	20	4	31	20	6	0
Total de falso-negativo	3	0	34	0	2	6
Acurácia (%)	80,3	96,6	44,4	74,4	89,7	92,3
Eficiência (%)	82,8	97,4	40,7	86,1	79,2	50,0
Valor de Matthews (phi)	0,64	0,93	-0,19	0,41	0,46	0,00

Abreviaturas: VPP (valor preditivo positivo); VPN (valor preditivo negativo)

Uma estimativa de valores de corte para diferenciar possíveis pacientes com doença renal de pacientes sem doença renal foi obtida através da elaboração de uma curva ROC (Figuras 4 e 5).

Os dados descritos nas tabelas 16 e 17 indicam que a beta-2-microglobulina foi o biomarcador que apresentou resultados da curva ROC com maior área sob a curva, mostrando elevadas sensibilidade e especificidade, seguido da cistatina, microalbuminúria, proteinúria, NGAL e creatinina urinária. Os gráficos de curva ROC para NGAL (Figuras 4.C e 5.C) mostram uma previsão aleatória do desfecho, enquanto a creatinina urinária demonstra não ser capaz de prever alteração renal nesses indivíduos (Figuras 4.F e 5.F)

As tabelas com sensibilidade e especificidade de cada um dos biomarcadores encontram-se no Anexo 8.4.

Tabela 18. Resultados da curva ROC relação à creatinina sérica para pacientes com Doença de Fabry e controles com e sem doença renal.

	Biomarcador renal	AUC	IC95%	Total (n)
A	Cistatina C	0,947	0,903 - 0,990	117
B	Beta-2-microglobulina	0,993	0 - 1	117
C	NGAL	0,472	0,367 - 0,576	117
D	Microalbuminúria	0,785	0,544 - 1,000	78
E	Proteinúria	0,668	0,351 - 0,985	78
F	Creatinina urinária	0,230	0,075 - 0,386	78

Abreviaturas: ROC (do inglês *Receiver Operating Characteristic*); AUC (Área sob a Curva ROC); IC95% (Intervalo de Confiança de 95%)

Tabela 19. Resultados da curva ROC relação ao MDRD para pacientes com Doença de Fabry e controles com e sem doença renal.

	Biomarcador renal	AUC	IC95%	Total (n)
A	Cistatina C	0,946	0,902 - 0,990	117
B	Beta-2-microglobulina	0,991	0 - 1	117
C	NGAL	0,482	0,377 - 0,586	117
D	Microalbuminúria	0,915	0 - 1	78
E	Proteinúria	0,817	0 - 1	78
F	Creatinina urinária	0,371	0,153 - 0,589	78

Abreviaturas: ROC (do inglês *Receiver Operating Characteristic*); AUC (Área sob a Curva ROC); IC95% (Intervalo de Confiança de 95%)

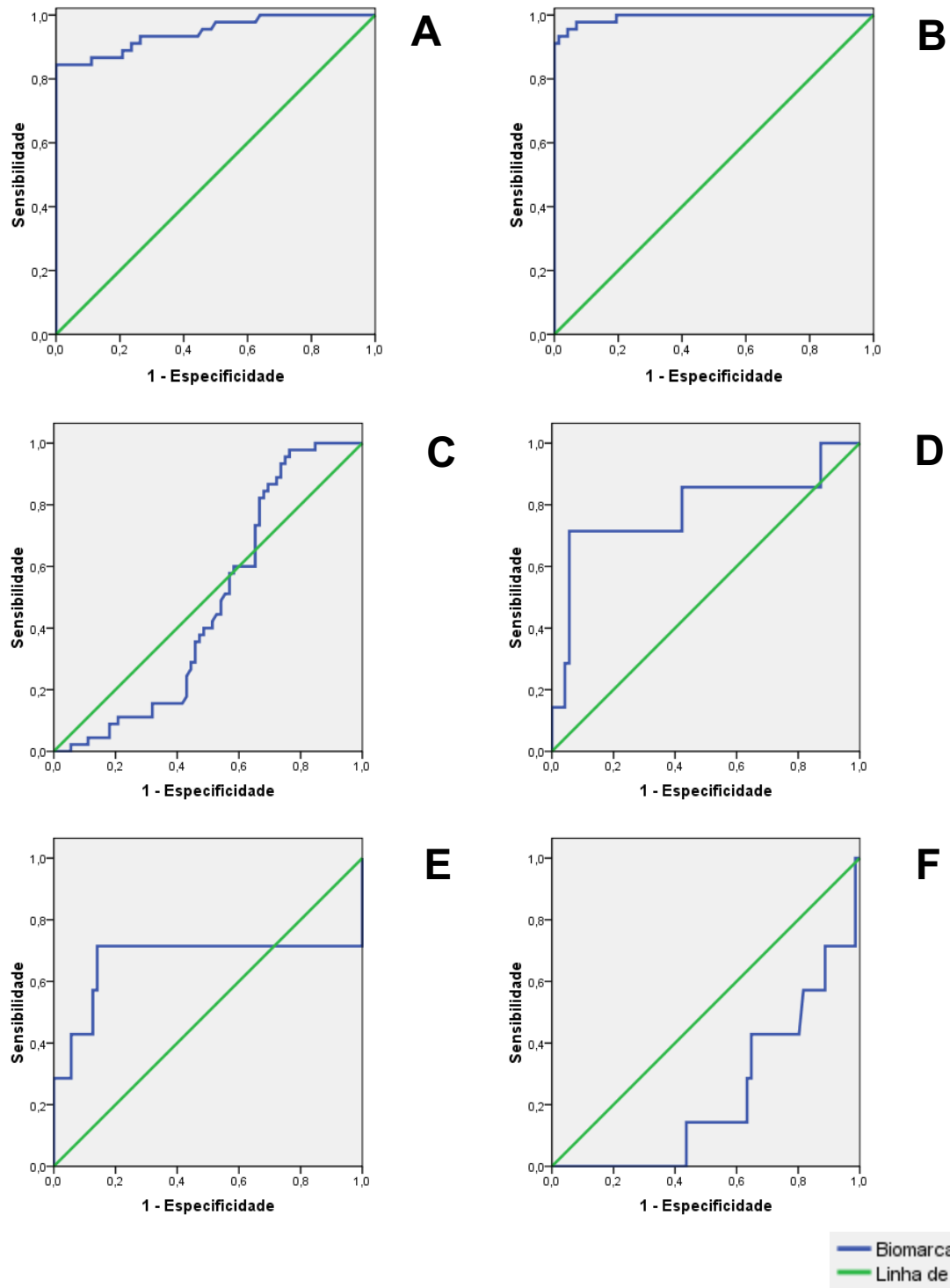


Figura 4. Curvas ROC dos biomarcadores renais para os três grupos em relação à creatinina sérica. **A:** cistatina C; **B:** beta-2-microglobulina; **C:** NGAL; **D:** microalbuminúria; **E:** proteinúria; **F:** creatinina urinária

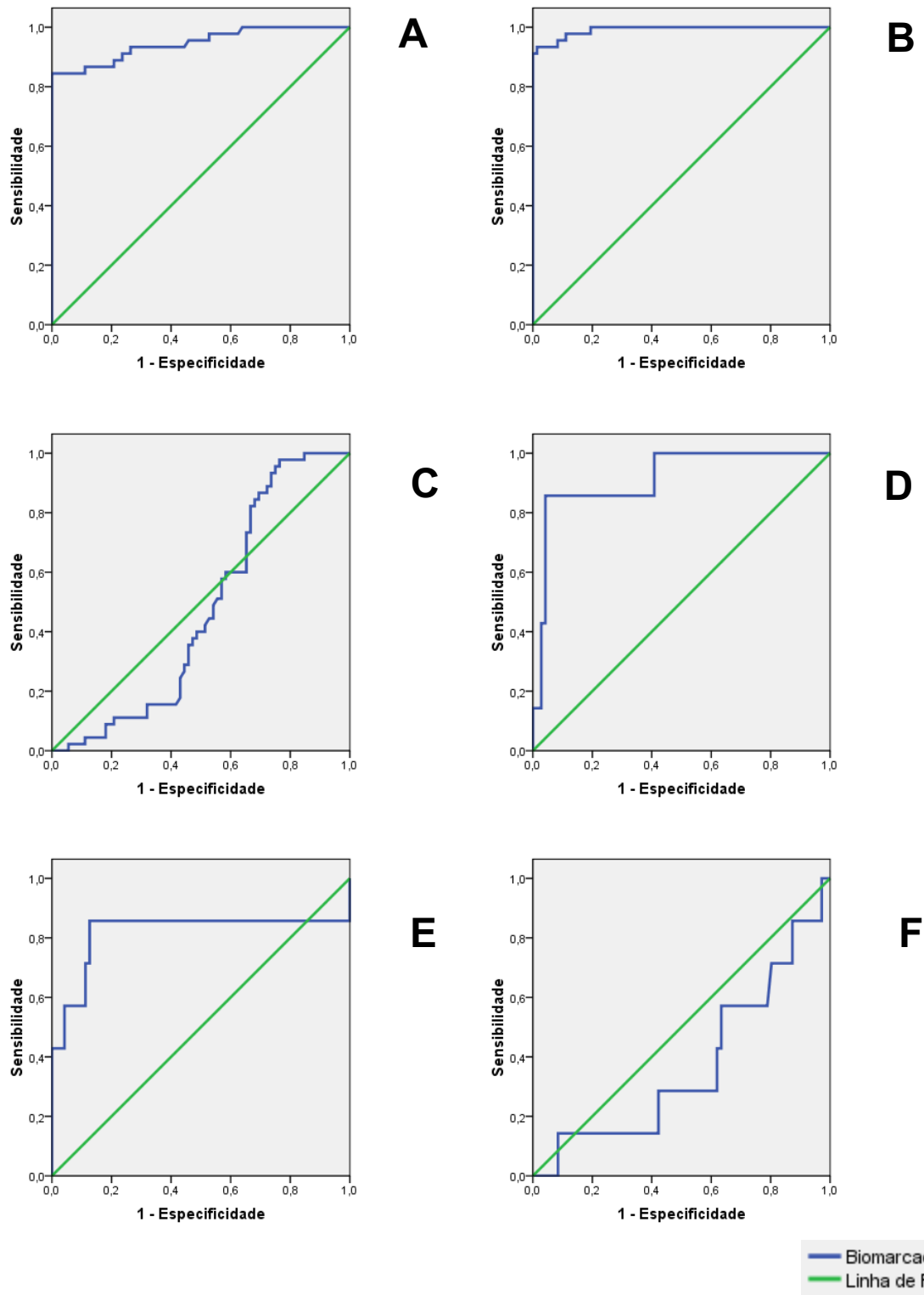


Figura 5. Curvas ROC dos biomarcadores renais para os três grupos em relação ao MDRD. **A:** cistatina C; **B:** beta-2-microglobulina; **C:** NGAL; **D:** microalbuminúria; **E:** proteinúria; **F:** creatinina urinária

5. DISCUSSÃO

5.1. Biomarcadores em amostras de sangue

Os biomarcadores cistatina C, beta-2-microglobulina e creatinina sérica avaliados em amostras de soro e plasma de pacientes com Doença de Fabry apresentaram valores menores quando comparados aos valores obtidos nas análises das amostras de indivíduos do grupo controle com doença renal, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) pelo teste de Kruskal-Wallis (Tabela 9).

A TFG calculada tanto pelo método de Cockcroft Gault como MDRD simplificada apresentaram valores maiores nas amostras do grupo de indivíduos com Doença de Fabry em relação às amostras dos indivíduos do grupo controle com doença renal, obtendo diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) pelo teste de Kruskal-Wallis (Tabela 9).

Entretanto, o único biomarcador que não possuiu diferença estatisticamente significativa entre os grupos controle sem e com doença renal foi a NGAL (Tabela 9). Ao comparar todos os resultados do grupo Doença de Fabry com o grupo controle sem doença renal, NGAL também apresentou diferença estatisticamente significativa (Tabela 10). Por não possuir diferença significativa entre os grupos controle sem e com doença renal, a NGAL não é capaz de identificar doença renal na população estudada.

Apesar de ser um promissor biomarcador para início de lesão renal há mais de uma década, estudos em diferentes condições clínicas demonstraram aumento de níveis de NGAL não apenas em situações de lesão renal aguda, mas também em outras condições crônicas e inflamatórias (MÅRTENSSON; BELLOMO, 2014). Estudos *in vitro* mostram que a interleucina-1 β , um mediador inflamatório, estimula a síntese de NGAL (CAI et al., 2010; COWLAND; MUTA; BORREGAARD, 2006). Este, portanto, pode ser um marcador de lesão renal menos específico em populações de pacientes em que inflamação sistêmica grave e comprometimento de múltiplos órgãos é mais pronunciado (MÅRTENSSON; BELLOMO, 2014), como na Doença de Fabry. No entanto, NGAL já foi descrito como um potencial biomarcador de inflamação (ABELLA et al., 2015), o que possivelmente justificaria resultados mais elevados deste

biomarcador em pacientes com Doença de Fabry quando comparados aos resultados dos grupos controles.

As funções biológicas para NGAL não são completamente conhecidas. O NGAL pode estar envolvido no transporte de ferro para as células por sua capacidade de ligar sideróforos (pequenas moléculas de ligação de ferro) (FLO et al., 2004). Assim, o NGAL atua como agente bacteriostático ao sequestrar ferro. Enquanto os neutrófilos fornecem ao organismo uma fonte móvel de NGAL, a produção por células epiteliais pode ser importante para a defesa local contra infecções (GOETZ et al., 2002; SCHMIDT-OTT et al., 2007). Dessa forma, diversos fatores desconhecidos, sejam biológicos, patológicos ou medicamentosos, podem estar envolvidos no aumento dos valores de NGAL, especialmente em indivíduos com Doença de Fabry.

Além disso, a natureza desta molécula é complexa e parece estar relacionada com sua origem celular, que provém de diferentes tecidos além do hematopoiético (BORREGAARD; COWLAND, 1997). A maioria dos métodos de avaliação laboratorial comercializados para NGAL não especificam quais as moléculas são quantificadas, originadas de células tubulares lesionadas ou sob estresse. As diferentes formas da NGAL (monomérica, dimerica, heterodimerica) expõe diferentes epítomos e a configuração dos anticorpos tem impacto na performance clínica da análise laboratorial. Dessa forma, é importante que outros estudos sejam realizados antes que a NGAL possa ser considerada um biomarcador específico para lesão renal. (MÅRTENSSON; BELLOMO, 2014).

Assim como a NGAL, beta-2-microglobulina é um potencial biomarcador de função de reabsorção tubular. Porém, em oposição à NGAL, os resultados obtidos mostraram a beta-2-microglobulina como o melhor biomarcador renal na população estudada (Tabela 9). Por ser um polipeptídeo presente na superfície da maioria das células nucleadas, com síntese constante e eliminação exclusiva via filtração glomerular seguida de catabolismo tubular (ASTOR; SHAIKH; CHAUDHRY, 2013; WOITAS et al., 2001), a beta-2-microglobulina talvez sofra pouca influência de fatores externos que prejudicam a identificação de lesão tubular.

Cistatina C é um biomarcador de função do glomérulo relacionado com a TFG. Apesar de sua quantificação ser menos influenciada por idade, sexo e composição muscular do que a creatinina, algumas condições clínicas interferem nos valores de cistatina C, como em pacientes com rápido *turnover* celular, alterações da tireoide e sob uso de corticoides (KNIGHT et al., 2004; SHLIPAK; MATTES; PERALTA, 2013).

Dessa forma, pacientes com Doença de Fabry, em que há um quadro de acúmulo de metabólito, podem ter os níveis de cistatina C alterados.

Embora muitos estudos demonstrem as limitações da creatinina sérica como ferramenta de avaliação renal, sua fácil obtenção e seu uso frequente em todo o mundo, permite que este biomarcador, filtrado principalmente através do glomérulo renal, ainda seja amplamente utilizado (KDIGO, 2013).

Sua produção heterogênea entre indivíduos e sua secreção tubular podendo variar entre populações são as principais limitações da creatinina como marcador de TFG. A produção de creatinina aumenta em proporção de acordo com a massa muscular, atividade física e consumo de carne pela dieta. Como essas características não são mensuráveis, a quantificação clínica de creatinina é calculada considerando características demográficas de idade, sexo, raça e/ou massa corporal. O desenvolvimento de equações que estimam a TFG a partir de creatinina sérica alterou drasticamente a prática clínica. (SHLIPAK; MATTES; PERALTA, 2013).

Portanto, é um parâmetro recomendado para avaliação da perda da função renal o cálculo da TFG, chamada TFG estimada, que pode ser realizada por diferentes métodos, incluindo MDRD (KDIGO, 2013; LEVEY et al., 1999) e Cockcroft Gault (COCKCROFT; GAULT, 1976).

No estudo presente não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois métodos de estimativa da TFG, sendo o cálculo por MDRD utilizado para a construção das curvas ROC (Figuras 4 e 5).

O cálculo por Cockcroft Gault pode superestimar a TFG, uma vez que a secreção de creatinina tubular e o aumento no peso devido à obesidade ou sobrecarga de fluidos não são levados em consideração. Sua padronização baseou-se na depuração da creatinina em homens caucasianos hospitalizados, com idade de 18 a 92 anos e com função renal normal, sem considerar a área de superfície corporal de $1,73 \text{ m}^2$, sendo necessário um cálculo distinto para homens e mulheres (MAGACHO et al., 2012).

A principal crítica envolvendo método MDRD está na composição do grupo de estudo que deu origem ao cálculo, pois Levey e colaboradores consideraram apenas pacientes com doença renal crônica e não incluíram indivíduos saudáveis (LEVEY et al., 1999; MAGACHO et al., 2012). O padrão ouro usado no desenvolvimento da equação MDRD foi o clearance de iotalamato- I^{125} . Dessa forma, MDRD estima a TFG

direta (em mL/min/1,73 m²) e não a depuração de creatinina, como no Cockcroft Gault (MAGACHO et al., 2012).

5.2. Biomarcadores em amostras de urina

Ao comparar os resultados das dosagens em amostras de urina isolada dos pacientes com Doença de Fabry e dos controles sem doença renal, apenas os resultados das análises de proteinúria e microalbuminúria apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) pelo teste de Mann-Whitney (Tabela 10). Esses dois biomarcadores já são descritos na literatura como elevados em pacientes com Doença de Fabry e são utilizados para acompanhamento da função renal bem como critério de início de TRE (BIEGSTRAATEN et al., 2015). Como proteinúria e microalbuminúria são critérios para iniciar a TRE e 72,5% dos indivíduos no grupo com Doença de Fabry estavam em TRE (Tabela 7), os resultados encontram-se de acordo com o esperado.

Os podócitos, componentes essenciais na barreira de filtração glomerular, acumulam inclusões de globotriaosilceramida mais do que outros tipos de células renais e de forma progressiva em pacientes de Fabry. Estudos apontam o aumento de podócitos na urina (podocitúria) nesses pacientes, o que poderia explicar o aumento de proteinúria e microalbuminúria em indivíduos com Doença de Fabry. Os resultados elevados de podocitúria correlacionam-se com a gravidade clínica da nefropatia na Doença de Fabry, mesmo quando a proteinúria e a microalbuminúria estão ausentes, podendo ser de grande valor prognóstico (FALL et al., 2016). Dessa forma, a lesão renal em pacientes com Doença de Fabry que apresentam resultados alterados para microalbuminúria e proteinúria pode ter extensão maior do que o esperado.

Devido às características da doença renal, não foi possível realizar a coleta de urina de alguns pacientes do grupo controle com doença renal. Dessa forma, não foram incluídas nas análises estatísticas os resultados das dosagens dos biomarcadores urinários do grupo controle com doença renal.

O método de referência para amostras de urina preconiza que seja realizada a coleta por 24 horas. Entretanto, é amplamente reconhecido na literatura a dificuldade em manter um controle efetivo deste procedimento, reduzindo a acurácia do método, que contribui especialmente para erros na estimativa da concentração de proteína. Na

prática, um método inicial de avaliação de microalbuminúria e proteinúria em amostras de urina é a coleta de amostra isolada (KDIGO, 2013).

A primeira urina da manhã é preferível por sua boa correlação com a quantificação de excreção proteica em coleta de 24 horas, além de ter pouca variabilidade intra-indivíduo, mas necessita excluir o diagnóstico de proteinúria ortostática (postural) (KDIGO, 2013).

Uma coleta randômica de amostra de urina é aceita quando a primeira urina da manhã não é possível. A concentração de proteína ou albumina urinárias é afetada pela hidratação da amostra. Deste modo, a fim de minimizar erros por diluição das amostras, foi solicitado aos participantes do estudo que, no momento da coleta, estivessem por pelo menos 4 horas sem urinar (KDIGO, 2013).

A excreção de creatinina é mantida praticamente constante durante o dia. Entretanto, foi observado que os valores de creatinina urinária de amostra isolada não resultaram em um bom preditor de lesão renal, tendo pouca variação entre os grupos estudados, conforme mostrado na tabela 10 na sessão resultados.

Já as excreções de albumina e proteína possuem uma variabilidade biológica considerável e podem estar aumentadas por uma variedade de fatores patológicos e não patológicos. Consequentemente, a confirmação do aumento de excreção é recomendada (KDIGO, 2013).

Uma vez que foram encontrados números semelhantes de indivíduos com Doença de Fabry e controles sem alteração renal com apenas os valores de microalbuminúria acima do valor de referência, sugere-se que sejam realizadas novas dosagens de microalbuminúria após um período de pelo menos 3 meses para verificar o aumento persistente deste biomarcador antes de um diagnóstico de doença renal crônica (KDIGO, 2013), especialmente por ser critério para iniciar a TRE (BIEGSTRAATEN et al., 2015). Um aumento transiente na microalbuminúria (>30 mg/mL) pode ocorrer em desordens diferentes da doença renal crônica. Dessa forma, a remissão de microalbuminúria em 3 meses não é considerada como doença renal crônica, sendo considerada apenas em pacientes com elevação persistente de microalbuminúria (KDIGO, 2013). Por ser um estudo transversal, são necessárias novas quantificações desses biomarcadores para determinação de doença renal nos indivíduos que tiveram seus valores de microalbuminúria e proteinúria elevados.

Vale ressaltar que um fator limitante deste estudo é o método de seleção dos indivíduos que compõem os grupos controles. É possível que os indivíduos controles

sem doença renal possuam alguma alteração que possa cursar com microalbuminúria elevada, porém sem diagnóstico de doença renal estabelecido.

5.3. Curva ROC

As curvas ROC (Figuras 4 e 5) indicam a capacidade diagnóstica da cistatina C, NGAL, beta-2-microglobulina, proteinúria, microalbuminúria e creatinina urinária com base nos resultados de creatinina sérica e TFG calculada pelo método de MDRD nos indivíduos dos três grupos: com Doença de Fabry e controles sem doença renal e com doença renal.

O biomarcador com maior acurácia encontrado foi a beta-2-microglobulina, com área sob a curva de 0,993 e 0,991 para creatinina sérica e MDRD, respectivamente, ambos com intervalo de confiança de 95% entre 0 e 1 (Figuras 4.B e 5.B). Beta-2-microglobulina não mostrou ser um bom biomarcador renal para lesão aguda em crianças com pielonefrite aguda quando dosado em urina, com baixa sensibilidade e especificidade (KANGARI et al., 2015), sugerindo que existem outros fatores que podem alterar os resultados de beta-2-microglobulina, como a idade, o tipo de amostra e a etiologia da doença.

A acurácia da cistatina C como biomarcador renal também foi satisfatória, com área sob a curva de 0,947 e 0,946 para creatinina sérica e MDRD, respectivamente e intervalo de confiança de 95% entre 0,90 e 0,99 (Figuras 4.A e 5.A).

Um estudo comparando cistatina C, beta-2-microglobulina e creatinina sérica como biomarcadores renais em pacientes diabéticos mostrou que, embora não haja diferença significativa na precisão diagnóstica geral desses três biomarcadores para a detecção de alterações na TFG, a cistatina C mostrou ser o biomarcador mais sensível em valores de corte utilizados na prática clínica do que a beta-2-microglobulina ou creatinina sérica em pacientes diabéticos. A capacidade de detecção de cada biomarcador foi calculada pela curva ROC utilizando a TFG estimada pela formula de Cockcroft-Gault, obtendo resultados de área sob a curva: 0,897 para cistatina C, 0,871 para beta-2-microglobulina e 0,785 para creatinina sérica (MOJIMINIYI; ABDELLA, 2003). Dessa forma, ressalta-se a importância das padronizações de cada biomarcador nas alterações renais com etiologias diferentes, uma vez que os pacientes com Doença de Fabry tiveram resultados com maior

sensibilidade e especificidade na beta-2-microglobulina do que na cistatina C, oposto ao estudo com indivíduos diabéticos.

A NGAL não mostrou ser um bom preditor de alteração de função renal, com área sob a curva inferior a 0,5, tanto para creatinina sérica quanto para MDRD (Figuras 4.C e 5.C).

Um estudo de meta-análise e revisão sistemática para NGAL como biomarcador de lesão renal para neonatos mostrou resultado para curva ROC de 0,83 (JIANG; CUI, 2015). Em adultos, NGAL em amostra de plasma demonstrou ser um biomarcador de maior valor diagnóstico para detectar insuficiência renal nos estágios iniciais da doença renal crônica em comparação com cistatina C sérica e creatinina sérica em pacientes hipertensos. (GHARISHVANDI et al., 2015). No entanto, NGAL não teve sensibilidade e especificidade adequadas para identificar alteração renal em pacientes com Doença de Fabry.

Dentre os biomarcadores em amostras de urina isolada, o cálculo de MDRD mostrou maior acurácia quando comparado à creatinina sérica. Para microalbuminúria, a área sob a curva foi de 0,915 e 0,785 com relação ao MDRD e à creatinina sérica, respectivamente (Figuras 4.D e 5.D). Para proteinúria, área sob a curva foi de 0,817 e 0,668 com relação ao MDRD e à creatinina sérica, respectivamente (Figuras 4.E e 5.E). Assim como a NGAL, a área sob a curva da creatinina urinária foi inferior a 0,5, tanto para creatinina sérica quanto para MDRD (Figuras 4.F e 5.F).

As tabelas com sensibilidade e especificidade de cada um dos biomarcadores encontram-se no Anexos 8.4. Também foi calculada a curva ROC para verificar a capacidade diagnóstica dos mesmos biomarcadores apenas na população com Doença de Fabry (Anexo 8.5).

Como pode ser observado, a beta-2-microglobulina também mostrou ser o biomarcador renal em amostra de sangue com maior acurácia, com área sob a curva foi de 0,987 em relação à creatinina sérica e 0,983 em relação ao MDRD (Figuras 6.B e 7.B do Anexo 8.5). Em seguida encontra-se a cistatina C, apresentando área sob a curva de 0,621 e 0,617 para creatinina sérica e MDRD, respectivamente (Figuras 6.A e 7.A). NGAL apresentou área sob a curva de 0,494 em relação à creatinina sérica e 0,576 para MDRD, o que indica pouca sensibilidade e especificidade para este biomarcador em ser capaz de identificar perda da função renal (Figuras 6.C e 7.C).

Um estudo de coorte prospectivo com 1245 mulheres mostrou alta capacidade diagnóstica de NGAL na identificação de alteração renal quando comparada a TFG estimada. Entretanto, ainda não está claro se este biomarcador de lesão tubular renal é um marcador prognóstico para a progressão da doença renal crônica na população em geral (LIM et al., 2015).

Microalbuminúria em pacientes com Doença de Fabry teve a curva ROC com área sob a curva de 0,710 e 0,866 para creatinina sérica e MDRD, respectivamente (Figuras 6.D e 7.D). Para proteinúria, curva ROC com área sob a curva de 0,625 e 0,781 para creatinina sérica e MDRD, respectivamente (Figuras 6.E e 7.E). Tanto os resultados de microalbuminúria quanto proteinúria no grupo de pacientes com Doença de Fabry são preditivos de alteração renal. Entretanto, creatinina urinária não é indicativo de biomarcador renal isoladamente, com curva ROC inferior a 0,5 tanto em relação a creatinina sérica quanto ao MDRD (Figuras 6.F e 7.F).

Ao comparar a qualidade das tabelas de contingência utilizando o coeficiente de correlação de Matthews, a beta-2-microglobulina indicou ser o melhor biomarcador, seguido de cistatina C, proteinúria e microalbuminúria, respectivamente. A creatinina urinária, por ter seu resultado igual a zero, indica predição aleatória média. Como NGAL apresentou valor de Matthews negativo é sugestivo de predição inversa (Tabelas 16 e 17).

Os demais indicadores de qualidade das análises, como sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), total de falso-positivo, total de falso-negativo, acurácia e eficiência também mostraram a beta-2-microglobulina como melhor biomarcador renal, tanto na comparação com o padrão ouro creatinina sérica quanto TFG calculada pelo método MDRD (Tabelas 16 e 17). Apesar dos resultados importantes, a beta-2-microglobulina é o biomarcador com menos estudos na literatura quando comparado à cistatina C e à NGAL.

5.4. Panorama do estudo

Para uma doença rara, o estudo é composto por um número expressivo de indivíduos com Doença de Fabry, o que permite análise estatística considerada significativa. Entretanto, houve uma grande perda amostral, o que pode comprometer a representatividade da população com esta doença.

Demais morbidades para os indivíduos com Doença de Fabry estão descritas no item 4.1. Destas, algumas doenças podem elevar o processo inflamatório nesses pacientes, principalmente as que favorecem o *turnover* celular, como artrite reumatoide e psoríase, podendo aumentar as concentrações de eosinófilos e, possivelmente, elevando as concentrações de NGAL (ABELLA et al., 2015).

Além do pareamento por idade e sexo, os controles sem doença renal também possuem média de peso, altura e IMC semelhantes aos pacientes com Doença de Fabry (Tabelas 2 e 3).

Os controles sem doença renal não possuem pareamento por idade e sexo uma vez que a maioria dos pacientes em tratamento de hemodiálise da Clínica Nefrolog é do sexo masculino e possui idade mais avançada em relação aos pacientes com Doença de Fabry (Tabelas 2 e 4). Tanto a doença renal crônica quanto a lesão renal aguda têm uma prevalência maior em homens do que em mulheres e, além disso, aumentam em prevalência com a idade. (KDIGO, 2013). Já os pacientes com Doença de Fabry possuem uma estimativa de vida para homens e mulheres, respectivamente, de 50 e 70 anos, representando reduções de 20 e 10 anos quando comparados com a população em geral (GERMAIN, 2010; SCHIFFMANN et al., 2009), o que dificulta o pareamento entre esses dois grupos tanto por idade quanto por sexo.

Para iniciar a TRE é necessário que o paciente preencha os critérios de inclusão, entre os quais a perda da função renal por aumento dos valores de proteinúria, de microalbuminúria e redução da taxa de filtração glomerular (BIEGSTRAATEN et al., 2015).

Apesar de 47,5% dos pacientes com Doença de Fabry estarem em TRE por alteração renal (Tabela 7), a maioria não apresentou nenhum biomarcador renal alterado (Tabela 15). Uma possível explicação para esses pacientes não apresentarem biomarcadores alterados é justamente por estarem em TRE, uma vez que estudos anteriores mostram que a TRE pode diminuir o acúmulo de Gb3 e estabilizar a função renal (SCHIFFMANN et al., 2016; WATT et al., 2010). Considerando a importância do início da TRE e a dificuldade em verificar de forma precoce a lesão renal, o uso de novos biomarcadores renais pode auxiliar na identificação de alterações que indiquem doença renal e, dessa forma, diferenciar de flutuações não patogênicas da função renal, beneficiando tanto o paciente quanto a

equipe médica ao proporcionar maior segurança no diagnóstico e, dessa forma, evitar os danos progressivos a este órgão.

Por ser um grupo formado por pacientes com função renal em diferentes condições, os indivíduos com Doença de Fabry em hemodiálise e que realizaram transplante renal foram analisados separadamente (Tabelas 13, 14 e 15). Assim como o grupo controle com doença renal, os três pacientes homens em tratamento de hemodiálise apresentaram mais de dois biomarcadores alterados, como esperado.

Dos cinco pacientes que realizaram transplante renal, dois eram mulheres, evidenciando que, apesar de ser uma doença ligada ao X, uma parcela significativa de mulheres heterozigotas desenvolve sintomas (HOPKIN et al., 2016; MARTINS et al., 2013; TURAÇA et al., 2012).

Os dados sobre a paciente feminina que não estava em TRE e apresentou mais de dois biomarcadores alterados sugerem que estar em TRE é fundamental para evitar a evolução da doença (SCHIFFMANN et al., 2009).

O único biomarcador alterado no paciente do sexo masculino que realizou transplante foi a microalbuminúria (Tabela 12), o que pode indicar um início de alteração renal. Porém, como a microalbuminúria também estava elevada em 6 controles sem doença renal, pode ser que esse aumento não caracterize uma alteração renal significativa (Tabela 15), conforme discutido no item 5.2.

A maioria dos pacientes com Doença de Fabry desse estudo possuem a forma clássica da doença (Tabela 6). Os homens com fenótipo clássico, geralmente sem nenhuma atividade enzimática, tendem a ter sinais e sintomas mais graves da doença em relação ao não-clássico, que em geral possui uma atividade residual da enzima (NOWAK et al., 2017). Dentre os sintomas clássicos estão dor neuropática, córnea verticillata, angioqueratoma e manifestações a longo prazo, que incluem cardiomiopatia hipertrófica, arritmia cardíaca, falência renal progressiva e infarto.

O acompanhamento da função e lesão renais são fundamentais para o prognóstico desses pacientes, mesmo sob TRE (BIEGSTRAATEN et al., 2015; TORRALBA-CABEZA et al., 2011).

Os demais dados clínicos dos pacientes com Doença de Fabry obtidos dos prontuários médicos do CREIM encontram-se no Anexo 8.3.

6. CONCLUSÕES

Beta-2-microglobulina em amostra de soro mostrou ser o biomarcador renal mais indicado para determinação de alteração renal, tanto na análise do grupo de pacientes com Doença de Fabry isoladamente quanto para as análises em conjunto do grupo Doença de Fabry e controles com e sem doença renal, seguida de cistatina C em amostra de plasma.

NGAL não obteve resultados compatíveis com o que é preconizado para um marcador de função renal, possivelmente por sofrer influência em processos inflamatórios. Por seus resultados nas análises de plasma não serem capazes de identificar se os indivíduos têm ou não doença renal, NGAL necessita de novos estudos antes de ser utilizado como biomarcador renal.

Para as amostras de urina, microalbuminúria e proteinúria, atuais biomarcadores utilizados para acompanhamento renal em indivíduos com Doença de Fabry, indicam alteração renal, apesar de alguns indivíduos do grupo controle sem doença renal apresentarem microalbuminúria elevada. Como fatores externos podem elevar momentaneamente a microalbuminúria, recomenda-se que análises confirmatórias sejam realizadas antes do diagnóstico de doença renal crônica.

A determinação da TFG pelo método de MDRD mostrou ser preferível para a avaliação renal do que apenas a creatinina sérica.

Recomenda-se a avaliação laboratorial de pelo menos dois biomarcadores renais. Se possível, concomitante à creatinina sérica, realizar a dosagem de beta-2-microglobulina ou de cistatina C para avaliação renal.

7. REFERÊNCIAS

7. REFERÊNCIAS

- ABELLA, V. et al. The potential of lipocalin-2/NGAL as biomarker for inflammatory and metabolic diseases. **Biomarkers**, v. 20, n. 8, p. 565–571, 17 nov. 2015.
- ADIYANTI, S. S.; LOHO, T. Acute Kidney Injury (AKI) Biomarker. n. 71, p. 246–255, 2012.
- AERTS, J. M. et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 8, p. 2812–2817, 26 fev. 2008.
- ARENDS, M. et al. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. **Journal of the American Society of Nephrology**, p. 1–11, 2016.
- ASHTON-PROLLA, P. et al. Fabry disease: twenty-two novel mutations in the alpha-galactosidase A gene and genotype/phenotype correlations in severely and mildly affected hemizygotes and heterozygotes. **Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research**, v. 48, n. 4, p. 227–35, jul. 2000.
- ASTOR, B. C.; SHAIKH, S.; CHAUDHRY, M. Associations of endogenous markers of kidney function with outcomes: more and less than glomerular filtration rate. **Current opinion in nephrology and hypertension**, v. 22, n. 3, p. 331–5, 2013.
- AURAY-BLAIS, C. et al. Urinary biomarker investigation in children with Fabry disease using tandem mass spectrometry. **Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry**, v. 438, p. 195–204, 1 jan. 2015.
- BANIKAZEMI, M. et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. **Annals of internal medicine**, v. 146, n. 2, p. 77–86, 16 jan. 2007.
- BECK, M. et al. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. **Molecular genetics and metabolism reports**, v. 3, p. 21–7, jun. 2015.
- BIEGSTRAATEN, M. et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, 2015.
- BONVENTRE, J. V et al. Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity. **Nature Biotechnology**, v. 28, n. 5, p. 436–440, 1 maio 2010.
- BORREGAARD, N.; COWLAND, J. B. Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte. **Blood**, v. 89, n. 10, p. 3503–21, 1997.

CABRAL, A. S. **Sociedade Brasileira de Nefrologia**. Disponível em: <<http://www.sbn.org.br>>.

CAI, L. et al. The origin of multiple molecular forms in urine of HNL/NGAL. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 5, n. 12, p. 2229–2235, 2010.

CARREL, L.; WILLARD, H. F. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. **Nature**, v. 434, n. 7031, p. 400–404, 2005.

CLARKE, J. T. R. Narrative review: Fabry disease. **Annals of internal medicine**, v. 146, n. 6, p. 425–33, 20 mar. 2007.

COCKCROFT, D. W.; GAULT, M. H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. **Nephron**, v. 16, n. 1, p. 31–41, 1976.

COWLAND, J. B.; MUTA, T.; BORREGAARD, N. IL-1 -Specific Up-Regulation of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Is Controlled by I B- . **The Journal of Immunology**, v. 176, n. 9, p. 5559–5566, 2006.

DEEGAN, P. B. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. **Journal of Medical Genetics**, v. 43, n. 4, p. 347–352, 9 set. 2005.

DESNICK, R.; IOANNOU, Y.; ENG, C. **The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases**. 8 ed ed. New York: McGraw-Hill, 2001.

DESNICK, R. J. et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. **Annals of internal medicine**, v. 138, n. 4, p. 338–46, 18 fev. 2003.

DESNICK, R. J.; SCHUCHMAN, E. H. Enzyme replacement and enhancement therapies: lessons from lysosomal disorders. **Nature reviews. Genetics**, v. 3, n. 12, p. 954–66, dez. 2002.

ECHEVARRIA, L. et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. **Clinical Genetics**, v. 89, n. 1, p. 44–54, jan. 2016.

EL DIB, R. et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 7, p. CD006663, 25 jul. 2016.

ENG, C. M. et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. **The New England journal of medicine**, v. 345, n. 1, p. 9–16, 2001.

ENG, C. M. et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. **Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics**, v. 8, n. 9, p. 539–48, set. 2006.

ENG, C. M. et al. Fabry disease: Baseline medical characteristics of a cohort of 1765

- males and females in the Fabry Registry. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 30, n. 2, p. 184–192, 8 abr. 2007.
- FALL, B. et al. Urinary Podocyte Loss Is Increased in Patients with Fabry Disease and Correlates with Clinical Severity of Fabry Nephropathy. **PloS one**, v. 11, n. 12, p. e0168346, 2016.
- FLO, T. H. et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. **Nature**, v. 432, n. 7019, p. 917–21, 16 dez. 2004.
- GAGGL, M. et al. The Renal History of Fabry Disease. **G Ital Nefrol**, v. 33 Suppl 6, p. 33 S66 14, 2016.
- GAL, A.; HUGHES, D. A.; WINCHESTER, B. Toward a consensus in the laboratory diagnostics of Fabry disease - recommendations of a European expert group. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 34, n. 2, p. 509–514, 13 abr. 2011.
- GERMAIN, D. P. [Fabry's disease (alpha-galactosidase-A deficiency): physiopathology, clinical signs, and genetic aspects]. **Journal de la Societe de biologie**, v. 196, n. 2, p. 161–73, 2002.
- GERMAIN, D. P. et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 18, n. 5, p. 1547–57, maio 2007.
- GERMAIN, D. P. Fabry disease. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 5, n. 1, p. 30, 2010.
- GERMAIN, D. P. et al. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase- β : data from the Fabry Registry. **Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics**, v. 15, n. 12, p. 958–65, dez. 2013.
- GERMAIN, D. P. et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. **Journal of medical genetics**, v. 52, n. 5, p. 353–8, maio 2015.
- GHARISHVANDI, F. et al. Comparative assessment of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and cystatin C as early biomarkers for early detection of renal failure in patients with hypertension. **Iranian biomedical journal**, v. 19, n. 2, p. 76–81, 2015.
- GOETZ, D. H. et al. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. **Molecular cell**, v. 10, n. 5, p. 1033–43, nov. 2002.

- GOKER-ALPAN, O. et al. Reduction of Plasma Globotriaosylsphingosine Levels After Switching from Agalsidase Alfa to Agalsidase Beta as Enzyme Replacement Therapy for Fabry Disease. **JIMD reports**, v. 25, p. 95–106, 2016.
- HOPKIN, R. J. et al. Risk factors for severe clinical events in male and female patients with Fabry disease treated with agalsidase beta enzyme replacement therapy: Data from the Fabry Registry. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 119, n. 1–2, p. 151–159, 2016.
- HUGHES, D. A. et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. **Heart (British Cardiac Society)**, v. 94, n. 2, p. 153–8, fev. 2008.
- JIANG, L.; CUI, H. Could Blood Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) be a Diagnostic Marker for Acute Kidney Injury in Neonates? A Systemic Review and Meta-Analysis. **Clinical laboratory**, v. 61, n. 12, p. 1815–20, 2015.
- KANGARI, G. et al. Predictive accuracy of urinary β 2-microglobulin for kidney injury in children with acute pyelonephritis. **Iranian journal of kidney diseases**, v. 9, n. 1, p. 19–24, jan. 2015.
- KDIGO. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney International Supplements**, v. 3, n. 1, p. 4–4, 2013.
- KELLUM, J. A et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. **Kidney international supplements**, v. 2, n. 1, p. 1–138, 2012.
- KITAGAWA, T. et al. Non-invasive screening method for Fabry disease by measuring globotriaosylceramide in whole urine samples using tandem mass spectrometry. **Molecular genetics and metabolism**, v. 85, n. 3, p. 196–202, jul. 2005.
- KJELDSEN, L. et al. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. **The Journal of biological chemistry**, v. 268, n. 14, p. 10425–32, 1993.
- KNIGHT, E. L. et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. **Kidney International**, v. 65, n. 4, p. 1416–1421, 2004.
- KORNREICH, R.; DESNICK, R. J.; BISHOP, D. F. Nucleotide sequence of the human alpha-galactosidase A gene. **Nucleic acids research**, v. 17, n. 8, p. 3301–2, 1989.
- KYHSE-ANDERSEN, J. et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated

particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. **Clinical Chemistry**, v. 40, n. 10, p. 1921–1926, 1994.

LEVEY, A. S. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. **Annals of internal medicine**, v. 130, n. 6, p. 461–70, 16 mar. 1999.

LIM, W. H. et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney function decline and kidney disease-related clinical events in older women. **American journal of nephrology**, v. 41, n. 2, p. 156–64, 2015.

LIN, H.-Y. et al. High Incidence of the Cardiac Variant of Fabry Disease Revealed by Newborn Screening in the Taiwan Chinese Population. **Circulation: Cardiovascular Genetics**, v. 2, n. 5, p. 450–456, 1 out. 2009.

LINTHORST, G. E. et al. Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. **Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry**, v. 353, n. 1–2, p. 201–3, mar. 2005.

MAGACHO, E. J. DE C. et al. [Nomogram for estimation of glomerular filtration rate based on the CKD-EPI formula]. **Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 34, n. 3, p. 313–5, 2012.

MÅRTENSSON, J.; BELLOMO, R. R. The rise and fall of NGAL in acute kidney injury. **Blood Purification**, v. 37, n. 4, p. 304–310, 2014.

MARTINS, A. M. Introduction to Brazilian Guidelines to Diagnosis, Treatment, and Monitoring for Gaucher Disease, Fabry Disease, Mucopolysaccharidosis I, and Pompe Disease. **The Journal of Pediatrics**, v. 155, n. 4, p. S9, 2009.

MARTINS, A. M. et al. Demographic characterization of Brazilian patients enrolled in the Fabry Registry. **Genetics and Molecular Research**, v. 12, n. 1, p. 136–142, 2013.

MASSON, C. et al. Fabry disease: a review. **Joint, bone, spine : revue du rhumatisme**, v. 71, n. 5, p. 381–3, set. 2004.

MEHTA, A. et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 34, n. 3, p. 236–242, mar. 2004.

MEHTA, A. et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS - Fabry Outcome Survey. **Journal of Medical Genetics**, v. 46, n. 8, p. 548–552, 1 ago. 2009.

MEHTA, A.; HUGHES, D. A. **Fabry Disease**. [s.l.: s.n.].

- MEIKLE, P. J. Prevalence of Lysosomal Storage Disorders. **Jama**, v. 281, n. 3, p. 249, 1999.
- MISHRA, J. et al. Amelioration of Ischemic Acute Renal Injury by Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 15, n. 12, p. 3073–3082, 2004.
- MOJIMINIYI, O. A.; ABDELLA, N. Evaluation of cystatin C and beta-2 microglobulin as markers of renal function in patients with type 2 diabetes mellitus. **J Diabetes Complications**, v. 17, n. 3, p. 160–168, 2003.
- MORI, K. et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. **Journal of Clinical Investigation**, v. 115, n. 3, p. 610–621, 2005.
- MÜLLER, K. B. et al. Reference values for lysosomal enzymes activities using dried blood spots samples - a Brazilian experience. **Diagnostic pathology**, v. 5, p. 65, 2010.
- MÜLLER, K. B. et al. Evaluation of oxidative stress markers and cardiovascular risk factors in Fabry Disease patients. **Genetics and Molecular Biology**, v. 35, n. 2, p. 418–423, 2012.
- NAKAO, S. et al. Fabry disease: Detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a “renal variant” phenotype. **Kidney International**, v. 64, n. 3, p. 801–807, 2003.
- NIEMANN, M. et al. Gene mutations versus clinically relevant phenotypes lyso-gb3 defines fabry disease. **Circulation: Cardiovascular Genetics**, v. 7, n. 1, p. 8–16, 2014.
- NOWAK, A. et al. Correlation of Lyso-Gb3 levels in dried blood spots and sera from patients with classic and Later-Onset Fabry disease. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 121, n. 4, p. 320–324, 2017.
- RAMASWAMI, U. et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. **Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)**, v. 95, n. 1, p. 86–92, jan. 2006.
- RODDY, T. P. et al. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry quantification of globotriaosylceramide in plasma for long-term monitoring of Fabry patients treated with enzyme replacement therapy. **Clinical chemistry**, v. 51, n. 1, p. 237–40, jan. 2005.
- ROLFS, A. et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. **The Lancet**, v. 366, n. 9499, p. 1794–1796, nov. 2005.

- ROMBACH, S. M. et al. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Fabry disease. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 8, p. 29, 19 fev. 2013.
- SACHDEV, B. et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. **Circulation**, v. 105, n. 12, p. 1407–1411, 2002.
- SCHÄFER, E. et al. Thirty-four novel mutations of the GLA gene in 121 patients with Fabry disease. **Human Mutation**, v. 25, n. 4, p. 412–412, abr. 2005.
- SCHIFFMANN, R. et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. **JAMA**, v. 285, n. 21, p. 2743–9, 6 jun. 2001.
- SCHIFFMANN, R. et al. Weekly enzyme replacement therapy may slow decline of renal function in patients with Fabry disease who are on long-term biweekly dosing. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, v. 18, n. 5, p. 1576–83, maio 2007.
- SCHIFFMANN, R. et al. Fabry disease: Progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 24, n. 7, p. 2102–2111, 2009.
- SCHIFFMANN, R. et al. A prospective 10-year study of individualized, intensified enzyme replacement therapy in advanced Fabry disease. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 38, n. 6, p. 1129–36, nov. 2015.
- SCHIFFMANN, R. et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “ Kidney Disease: Improving Global Outcomes ” (KDIGO) Controversies Conference. **Kidney International**, p. 284–293, 2016.
- SCHMIDT-OTT, K. M. et al. Dual Action of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 18, n. 2, p. 407–413, 17 jan. 2007.
- SCRIVER, C. R. et al. **The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease**. McGraw-Hil ed. New York: [s.n.].
- SHLIPAK, M. G.; MATTES, M. D.; PERALTA, C. A. Update on cystatin C: Incorporation into clinical practice. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 62, n. 3, p. 595–603, 2013.
- SIRRS, S. M. et al. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. **Molecular genetics and metabolism**, v. 111, n. 4, p. 499–506, abr. 2014.
- SMID, B. E. et al. Consequences of a global enzyme shortage of agalsidase beta in adult Dutch Fabry patients. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 6, p. 69, 31 out. 2011.

- SPADA, M. et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. **American journal of human genetics**, v. 79, n. 1, p. 31–40, jul. 2006.
- STEVENS, P. E.; LEVIN, A. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline for the Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members* GUIDELINE DEVELOPMENT PROCESS, EVIDENCE GRADING, AND STAKEHOLDER AND PUBLIC CONSULTATION. **Ann Intern Med**, v. 158, p. 825–830, 2013.
- TORRALBA-CABEZA, M. Á. et al. Cystatin C and NT-proBNP as prognostic biomarkers in Fabry disease. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 104, n. 3, p. 301–307, 2011.
- TSUBOI, K.; YAMAMOTO, H. Clinical observation of patients with Fabry disease after switching from agalsidase beta (Fabrazyme) to agalsidase alfa (Replagal). **Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics**, v. 14, n. 9, p. 779–86, set. 2012.
- TURAÇA, L. T. et al. New mutations in the GLA gene in Brazilian families with Fabry disease. **Journal of human genetics**, v. 57, n. 6, p. 347–51, 2012.
- VILLALOBOS, J. et al. Fabry Disease in Latin America: Data from the Fabry Registry. **JIMD Reports**, v. 4, p. 113–116, 2012.
- WALDEK, S. et al. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: Findings from the Fabry Registry. **Genetics in Medicine**, v. 11, n. 11, p. 790–796, 10 nov. 2009.
- WALDEK, S.; FERIOZZI, S. Fabry nephropathy: a review - how can we optimize the management of Fabry nephropathy? **BMC Nephrology**, v. 15, n. 1, p. 72, 2014.
- WATT, T. et al. Agalsidase beta treatment is associated with improved quality of life in patients with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. **Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics**, v. 12, n. 11, p. 703–12, 2010.
- WEIDEMANN, F. et al. Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence for disease progression towards serious complications. **Journal of internal medicine**, v. 274, n. 4, p. 331–41, out. 2013.
- WHYBRA, C. et al. Clinical manifestation in female Fabry disease patients. **Contributions to nephrology**, n. 136, p. 245–50, 2001.
- WILCOX, W. R. et al. Anti- α -galactosidase A antibody response to agalsidase beta

treatment: data from the Fabry Registry. **Molecular genetics and metabolism**, v. 105, n. 3, p. 443–9, mar. 2012.

WOITAS, R. P. et al. Low-molecular weight proteins as markers for glomerular filtration rate. **Clinical chemistry**, v. 47, n. 12, p. 2179–80, 2001.

WRAITH, J. E. et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: an international, open-label study in pediatric patients with Fabry disease. **The Journal of pediatrics**, v. 152, n. 4, p. 563–70, 570.e1, abr. 2008.

XU, S. Y. et al. Purification and characterization of a human neutrophil lipocalin (HNL) from the secondary granules of human neutrophils. **Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation**, v. 54, n. 5, p. 365–376, 1994.

ZIEGLER, R. J. et al. Correction of enzymatic and lysosomal storage defects in Fabry mice by adenovirus-mediated gene transfer. **Human gene therapy**, v. 10, n. 10, p. 1667–82, 1 jul. 1999.

8. ANEXOS

8.1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNIFESP

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO HOSPITAL SÃO PAULO UNIFESP-HSP											
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP												
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA												
Título da Pesquisa: Análise de biomarcadores renais em pacientes com Doença de Fabry												
Pesquisador: Marion Coting Braga												
Área Temática:												
Versão: 2												
CAAE: 49348815.2.1001.5505												
Instituição Proponente: Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/EPM												
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio												
DADOS DO PARECER												
Número do Parecer: 1.367.948												
Apresentação do Projeto:												
Trata-se de resposta de pendência ao parecer n: 1.327.751, de 18 de Novembro de 2015												
Projeto CEP/UNIFESP n:1162/2015 Biomarcadores são substâncias presentes no organismo as quais sua presença ou dosagem indicam se há alteração no órgão relacionado. Um biomarcadores renal comumente utilizado é a creatinina sérica, porém outros biomarcadores descritos na literatura possuem vantagens no monitoramento da função renal e resposta ao tratamento. Como a Doença de Fabry é uma doença genética crônica e progressiva com grande possibilidade de comprometimento dos rins, a identificação de lesão ou perda de função deste órgão tornase fundamental para evitar a falência renal, mesmo para o paciente sob tratamento de reposição enzimática. O objetivo deste estudo é avaliar biomarcadores renais em pacientes com Doença de Fabry.												
Objetivo da Pesquisa:												
-Objetivo Primário: O objetivo deste estudo é avaliar biomarcadores renais em pacientes com Doença de Fabry. -Objetivo Secundário: Quantificar cistatina C, beta-2-microglobulina, NGAL e creatinina em amostras de sangue e urina de pacientes com Doença de Fabry. Correlacionar os dados e exames de rotina do paciente (proteinúria, imagem renal, estatura, peso, taxa de filtração												
<table> <tr> <td>Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14</td> <td>CEP: 04.023-061</td> </tr> <tr> <td>Bairro: VILA CLEMENTINO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>UF: SP</td> <td>Município: SÃO PAULO</td> </tr> <tr> <td>Telefone: (11)5571-1062</td> <td>Fax: (11)5539-7162</td> </tr> <tr> <td colspan="2">E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com</td> </tr> </table>			Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14	CEP: 04.023-061	Bairro: VILA CLEMENTINO		UF: SP	Município: SÃO PAULO	Telefone: (11)5571-1062	Fax: (11)5539-7162	E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com	
Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14	CEP: 04.023-061											
Bairro: VILA CLEMENTINO												
UF: SP	Município: SÃO PAULO											
Telefone: (11)5571-1062	Fax: (11)5539-7162											
E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com												

8.2. Termo De Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

“ANÁLISE DE BIOMARCADORES RENAIIS EM PACIENTES COM DOENÇA DE FABRY”

I. INTRODUÇÃO

Você está sendo convidado a participar voluntariamente de uma pesquisa para a dosagem de biomarcadores renais em pacientes com Doença de Fabry.

Biomarcadores são substâncias presentes no organismo as quais sua presença ou dosagem indicam se há alteração no órgão relacionado. Um biomarcador renal comumente utilizado é a creatinina sérica, porém outros biomarcadores descritos na literatura possuem vantagens no monitoramento da função renal e resposta ao tratamento.

Como a Doença de Fabry é uma doença genética crônica e progressiva com grande possibilidade de comprometimento dos rins, a identificação de lesão ou perda de função deste órgão torna-se fundamental para evitar a falência renal, mesmo para o paciente sob terapia de reposição enzimática.

Por gentileza, leia com atenção as informações a seguir. Em caso de dúvidas, os pesquisadores estão à disposição para quaisquer esclarecimentos.

II. QUAL O OBJETIVO?

O objetivo deste estudo é avaliar biomarcadores renais em pacientes com Doença de Fabry.

III. QUEM SÃO OS VOLUNTÁRIOS?

Serão convidados a participar do estudo pacientes com Doença de Fabry maiores de 18 anos, sendo o diagnóstico comprovado por dosagem enzimática e/ou mutação em DNA, atendidos regularmente no Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo da UNIFESP, estando ou não em terapia de reposição enzimática (TRE).

Para cada paciente incluído no estudo serão recrutados um indivíduo saudável e um indivíduo com doença renal semelhante, porém de etiologia diferente à Doença de Fabry, sendo pareados por idade e sexo, para compor o grupo controle. Os voluntários para ambos os controles serão pacientes ou funcionários provenientes da Universidade Federal de São Paulo, do Hospital São Paulo, ambulatorios de vinculados à Faculdade de Medicina do ABC, do Hospital Estadual Mário Covas, do Hospital de Ensino Anchieta, dos laboratórios de Erros Inatos do Metabolismo e de Análises Clínicas da Faculdade de Medicina do ABC.

Dentre os critérios de exclusão encontram-se os pacientes que possuem morbidades sorológicas (HIV, HCV, Hepatite B), que estiveram internados nos últimos seis meses por qualquer motivo ou causa que não a Doença de Fabry e não forem do Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo da UNIFESP.

IV. O QUE SERÁ FEITO?

Serão consultados prontuário e histórico médico para a coleta de dados, incluindo informações relacionadas à função renal. Amostras de sangue e urina serão coletadas para a análise de beta-2-microglobulina, cistatina C, NGAL (neutrophil gelatinase associated lipocalin) e creatinina sérica como biomarcadores renais.

V. QUAIS SÃO OS DESCONFORTOS E RISCOS?

O desconforto está relacionado com a coleta de sangue, que será feita por punção venosa periférica do antebraço, conforme realizado na maioria dos exames de sangue e envolve risco leve. A urina será coletada conforme procedimento padrão, com risco mínimo ao paciente.

O sigilo de todas as informações relacionadas ao paciente, bem como de resultados está assegurada pelos envolvidos na pesquisa, sendo risco de violação de sigilo classificado como mínimo.

VI. QUAIS SÃO OS BENEFÍCIOS?

Os pacientes poderão ser beneficiados com os desdobramentos deste presente estudo, que inclui a avaliação renal, possibilitando a identificação precoce de alteração renal, comumente ocasionada pela Doença de Fabry.

VII. GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS EM CASO DE DÚVIDA

Todas as informações a respeito do andamento do serão comunicados aos participantes e serão esclarecidas quaisquer outras dúvidas.

Caso existam dúvidas sobre o estudo ou tiver um problema relacionado ao mesmo, entre em contato com o investigador principal, a farmacêutica Marion Coting Braga, do Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo da UNIFESP, localizado na Rua Napoleão de Barros, 925, 3º andar, São Paulo – SP, telefone 2149-0155 (ramal 283).

Haverá orientação da Profa. Dra. Vânia D’Almeida, coordenadora do Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo da UNIFESP.

Haverá colaboração do Profº Dr. Fernando Luiz Affonso Fonseca, do Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Medicina da Fundação do ABC, localizado na Av. Príncipe de Gales, 821, anexo 3, 2º andar, Santo André –SP e da Profa. Dra. Ana Maria Martins, responsável pelo acompanhamento dos pacientes do Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo. O Instituto de Genética e Erros Inatos do Metabolismo localiza-se na Rua Coronel Lisboa, 957, São Paulo – SP, telefone 5081-9620.

Se houver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, deve-se entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNIFESP: Rua Botucatu, 572 – 1º andar – cj. 14, fone: 5571-1062 e FAX: 5539-7162, e-mail: cepunifesp@unifesp.br.

O Comitê de Ética é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos, visando assegurar

a proteção, a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar do participante da pesquisa.

Após receber todas as informações necessárias a respeito do projeto, cada voluntário (ou seu responsável) que aceitar participar do estudo assinará o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, disponibilizados em duas vias originais, sendo uma destinada ao pesquisador e outra ao participante.

VI. POSSO DESISTIR?

A autorização para realização do estudo pode ser retirada a qualquer momento sem que o participante deixe de receber orientação, tratamentos ou resultados já obtidos.

VII. SEGURANÇA DO SIGILO

Toda a informação a respeito do participante e seus exames será mantida em sigilo com o intuito de manter a privacidade do mesmo.

VIII. COMPROMISSO DE ATUALIZAR A INFORMAÇÃO

As informações serão fornecidas de maneira atualizada visando um maior esclarecimento dos familiares e até uma eventual mudança de opinião em continuar ou não participando do projeto.

IX. DISPONIBILIDADE DE TRATAMENTO MÉDICO

Todos os participantes receberão acompanhamento médico necessário, assim como o direito de se manterem atualizados sobre os resultados parciais da pesquisa ou de resultados que sejam de conhecimento dos pesquisadores. Em caso de dano pessoal, diretamente causados pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo, o participante tem direito a tratamento médico na Instituição bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

X. GASTOS

Todos os procedimentos médicos e de diagnóstico laboratorial pertinentes à pesquisa serão pagos pela Instituição sem, portanto, qualquer gasto por parte do participante.

XI. COMPROMISSO DO PESQUISADOR

O pesquisador responsável se compromete a utilizar os dados e o material coletados somente para esta pesquisa.

TERMO DE CONSENTIMENTO

Acredito ter sido suficientemente esclarecido a respeito das informações que li ou que me foram lidas, descrevendo o estudo. Ficaram claros quais são os propósitos desta pesquisa, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu entendimento neste serviço.

Eu, _____,
portador(a) da Cédula de Identidade (RG) nº _____, e inscrito(a)
no CPF nº _____, nascido(a) em ____/____/____, residente
em _____, na cidade de _____
no Estado de _____, telefone: () _____, do sexo () feminino () masculino,
declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o
que me foi explicado, consinto em participar do presente Projeto de Pesquisa:
“Análise de biomarcadores renais em pacientes com Doença de Fabry”

_____	_____ data: ____/____/____
<i>Nome do participante da pesquisa</i>	<i>assinatura</i>

_____	_____ data: ____/____/____
<i>Nome da testemunha</i>	<i>assinatura</i>

_____	_____ data: ____/____/____
<i>Nome do pesquisador principal</i>	<i>assinatura</i>

Local: _____

8.3. Características clínicas dos pacientes com Doença de Fabry obtidos dos prontuários médicos no CREIM.

CLÍNICA	Sim	Não	Desco- nhecido	%Sim	%Não	%Desco- nhecido
Acidente Isquêmico Transitorio	0	39	1	0	97,5	2,5
Acidente Vascular Encefálico	1	38	1	2,5	95	2,5
Acroparestesia/Dor Neuropática	30	10	0	75	25	0
Alteração Gastrointestinal	18	22	0	45	55	0
Alteração Cardíaca	25	14	1	62,5	35	2,5
Alteração Neurológica	30	8	2	75	20	5
Alteração Ocular	9	18	13	22,5	45	32,5
Angioqueratoma	12	28	0	30	70	0
Arritmia	8	17	15	20	42,5	37,5
Atual Hemodiálise	3	37	0	7,5	92,5	0
Catarata	2	26	12	5	65	30
Cefaleia	22	16	2	55	40	5
Cornea verticillata	8	19	13	20	47,5	32,5
Crise De Dor	12	28	0	30	70	0
Demencia	0	40	0	0	100	0
Depressão	10	30	0	25	75	0
Diarreia	10	29	1	25	72,5	2,5
Dor Abdominal	4	36	0	10	90	0
Fadiga	24	16	0	60	40	0

CLÍNICA	Sim	Não	Desco- nhecido	%Sim	%Não	%Desco- nhecido
Hiperidrose	5	34	1	12,5	85	2,5
Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE)	9	15	16	22,5	37,5	40
Hipoidrose	18	21	1	45	52,5	2,5
Histórico De Doença Renal	22	18	0	55	45	0
Histórico Hemodiálise	8	32	0	20	80	0
Hospitalização Por Dor	8	32	0	20	80	0
Infarto Agudo Do Miocárdio	3	37	0	7,5	92,5	0
Intolerancia Ao Calor	23	16	1	57,5	40	2,5
Intolerancia Ao Frio	13	23	4	32,5	57,5	10
Medicamentos Para Dor	25	15	0	62,5	37,5	0
Microangiopatia	6	13	21	15	32,5	52,5
Obstipação/ Constipação	13	27	0	32,5	67,5	0
Perda Auditiva/ Surdez/ Diminuição Da Audição	15	17	8	37,5	42,5	20
Perda De Visão Por Vaculopatia	0	28	12	0	70	30
Tinnitus	14	26	0	35	65	0
Tortuosidade Dos Vasos Retinianos	1	27	12	2,5	67,5	30
Transplante Renal	5	35	0	12,5	87,5	0
Vertigem	3	37	0	7,5	92,5	0

8.4. Coordenadas da Curva ROC para os grupos Doença de Fabry e Controles Sem Doença Renal e Com Doença Renal

Cálculo de sensibilidade e 1-especificidade para os resultados de Cistatina C com relação aos resultados de creatinina sérica dos três grupos: Doença de Fabry e controles com e sem doença renal (n=117)

Positivo é maior ou igual a	Sensibilidade	1 - Especificidade
2,0000	1,000	1,000
3,3100	1,000	,986
3,6250	1,000	,972
3,6950	1,000	,958
3,7750	1,000	,944
3,9050	1,000	,931
4,0350	1,000	,917
4,0850	1,000	,903
4,1400	1,000	,889
4,2000	1,000	,875
4,3400	1,000	,861
4,4650	1,000	,847
4,4950	1,000	,833
4,5100	1,000	,819
4,5250	1,000	,806
4,5500	1,000	,778
4,5750	1,000	,764
4,6100	1,000	,722
4,6650	1,000	,708
4,7100	1,000	,694
4,7350	1,000	,681
4,7650	1,000	,667
4,7950	1,000	,653
4,8050	1,000	,639
4,8350	,978	,625
4,8750	,978	,611
4,8950	,978	,583
4,9150	,978	,569
4,9450	,978	,556
4,9650	,978	,542
4,9850	,978	,528
5,0900	,978	,514
5,4050	,978	,500
5,6700	,956	,486
5,7200	,956	,472
5,7800	,956	,458
5,8350	,933	,444
5,8500	,933	,431
5,9200	,933	,417
5,9850	,933	,403
6,0050	,933	,389
6,0350	,933	,375
6,0750	,933	,361
6,1100	,933	,347
6,1250	,933	,333
6,1550	,933	,319
6,2900	,933	,306
6,5250	,933	,292
6,7000	,933	,278
6,7950	,933	,264
6,8900	,911	,264
6,9900	,911	,250
7,0950	,911	,236
7,1800	,889	,236
7,2800	,889	,222
7,4650	,889	,208
7,7250	,867	,208

7,9500	,867	,194
8,0400	,867	,181
8,1800	,867	,167
8,3150	,867	,153
8,3600	,867	,139
8,5650	,867	,125
8,7850	,867	,111
8,8700	,844	,111
9,0400	,844	,097
9,2400	,844	,083
9,4600	,844	,069
9,7550	,844	,056
10,3350	,844	,042
10,8450	,844	,028
14,9200	,844	,014
18,9950	,844	,000
19,2200	,822	,000
20,8100	,800	,000
23,4300	,778	,000
25,7200	,756	,000
26,9900	,733	,000
30,1100	,711	,000
33,6100	,689	,000
34,6200	,667	,000
35,1200	,644	,000
35,6900	,622	,000
36,4400	,600	,000
36,8050	,578	,000
37,3050	,556	,000
37,6750	,533	,000
37,7250	,511	,000
37,8100	,489	,000
37,9800	,467	,000
38,1300	,444	,000
38,6400	,422	,000
39,3200	,400	,000
39,5750	,378	,000
39,7050	,356	,000
39,8700	,311	,000
40,0800	,289	,000
40,5250	,267	,000
40,8800	,244	,000
41,0950	,222	,000
41,8700	,200	,000
42,4900	,178	,000
42,6200	,156	,000
43,2250	,133	,000
44,1150	,111	,000
44,9450	,089	,000
45,6700	,067	,000
46,2300	,044	,000
47,6450	,022	,000
49,7800	,000	,000

Cálculo de sensibilidade e 1-especificidade para os resultados de Cistatina C com relação aos resultados de TFG pelo método MDRD dos três grupos: Doença de Fabry e controles com e sem doença renal (n=117)

Positivo é maior ou igual a	Sensibilidade	1 - Especificidade
2,0000	1,000	1,000
3,3100	1,000	,986
3,6250	1,000	,972
3,6950	1,000	,958
3,7750	1,000	,944
3,9050	1,000	,931
4,0350	1,000	,917
4,0850	1,000	,903
4,1400	1,000	,889
4,2000	1,000	,875
4,3400	1,000	,861
4,4650	1,000	,847
4,4950	1,000	,833
4,5100	1,000	,819
4,5250	1,000	,806
4,5500	1,000	,778
4,5750	1,000	,764
4,6100	1,000	,722
4,6650	1,000	,708
4,7100	1,000	,694
4,7350	1,000	,681
4,7650	1,000	,667
4,7950	1,000	,653
4,8050	1,000	,639
4,8350	,978	,625
4,8750	,978	,611
4,8950	,978	,583
4,9150	,978	,569
4,9450	,978	,556
4,9650	,978	,542
4,9850	,978	,528
5,0900	,956	,528
5,4050	,956	,514
5,6700	,956	,486
5,7200	,956	,472
5,7800	,956	,458
5,8350	,933	,444
5,8500	,933	,431
5,9200	,933	,417
5,9850	,933	,403
6,0050	,933	,389
6,0350	,933	,375
6,0750	,933	,361
6,1100	,933	,347
6,1250	,933	,333
6,1550	,933	,319
6,2900	,933	,306
6,5250	,933	,292
6,7000	,933	,278
6,7950	,933	,264
6,8900	,911	,264
6,9900	,911	,250
7,0950	,911	,236
7,1800	,889	,236
7,2800	,889	,222
7,4650	,889	,208
7,7250	,867	,208
7,9500	,867	,194
8,0400	,867	,181
8,1800	,867	,167
8,3150	,867	,153
8,3600	,867	,139
8,5650	,867	,125
8,7850	,867	,111

8,8700	,844	,111
9,0400	,844	,097
9,2400	,844	,083
9,4600	,844	,069
9,7550	,844	,056
10,3350	,844	,042
10,8450	,844	,028
14,9200	,844	,014
18,9950	,844	,000
19,2200	,822	,000
20,8100	,800	,000
23,4300	,778	,000
25,7200	,756	,000
26,9900	,733	,000
30,1100	,711	,000
33,6100	,689	,000
34,6200	,667	,000
35,1200	,644	,000
35,6900	,622	,000
36,4400	,600	,000
36,8050	,578	,000
37,3050	,556	,000
37,6750	,533	,000
37,7250	,511	,000
37,8100	,489	,000
37,9800	,467	,000
38,1300	,444	,000
38,6400	,422	,000
39,3200	,400	,000
39,5750	,378	,000
39,7050	,356	,000
39,8700	,311	,000
40,0800	,289	,000
40,5250	,267	,000
40,8800	,244	,000
41,0950	,222	,000
41,8700	,200	,000
42,4900	,178	,000
42,6200	,156	,000
43,2250	,133	,000
44,1150	,111	,000
44,9450	,089	,000
45,6700	,067	,000
46,2300	,044	,000
47,6450	,022	,000
49,7800	,000	,000

Cálculo de sensibilidade e 1-especificidade para os resultados de beta-2-microglobulina com relação aos resultados de creatinina sérica dos três grupos: Doença de Fabry e controles com e sem doença renal (n=117)

Positivo é maior ou igual a	Sensibilidade	1 - Especificidade
301,0000	1,000	1,000
306,0000	1,000	,986
325,0000	1,000	,972
342,5000	1,000	,958
348,0000	1,000	,944
359,5000	1,000	,931
374,0000	1,000	,917
382,5000	1,000	,903
388,0000	1,000	,875
392,0000	1,000	,833
395,0000	1,000	,819
399,5000	1,000	,806
403,0000	1,000	,792
408,5000	1,000	,778
423,5000	1,000	,764
435,0000	1,000	,750
438,5000	1,000	,736
442,0000	1,000	,722
449,0000	1,000	,708
455,5000	1,000	,694
458,0000	1,000	,681
461,5000	1,000	,667
466,0000	1,000	,653
471,0000	1,000	,639
474,5000	1,000	,625
478,0000	1,000	,611
483,5000	1,000	,597
488,0000	1,000	,569
490,0000	1,000	,556
492,5000	1,000	,542
499,5000	1,000	,528
508,0000	1,000	,514
513,0000	1,000	,500
521,5000	1,000	,486
534,0000	1,000	,472
541,5000	1,000	,458
547,5000	1,000	,444
558,5000	1,000	,431
565,5000	1,000	,417
575,5000	1,000	,403
585,5000	1,000	,389
586,5000	1,000	,375
591,5000	1,000	,361
603,0000	1,000	,347
611,5000	1,000	,333
636,0000	1,000	,319
660,5000	1,000	,306
663,5000	1,000	,292
668,5000	1,000	,278
682,5000	1,000	,264
701,5000	1,000	,250
723,0000	1,000	,236
740,0000	1,000	,222
748,0000	1,000	,208
771,5000	1,000	,194
813,5000	,978	,194
855,0000	,978	,181
882,0000	,978	,167
896,0000	,978	,153
905,0000	,978	,139
914,5000	,978	,125
923,5000	,978	,111
946,0000	,978	,097
979,0000	,978	,083

998,5000	,978	,069
1009,0000	,956	,069
1021,0000	,956	,056
1063,0000	,956	,042
1105,5000	,933	,042
1115,0000	,933	,028
1146,0000	,933	,014
1485,0000	,911	,014
2816,5000	,911	,000
3938,0000	,889	,000
4045,0000	,867	,000
4125,5000	,844	,000
4368,0000	,822	,000
4549,5000	,800	,000
4582,0000	,778	,000
4654,0000	,756	,000
4706,0000	,733	,000
4754,5000	,711	,000
4823,5000	,689	,000
5194,0000	,667	,000
5687,5000	,644	,000
5854,5000	,622	,000
6069,5000	,600	,000
6410,5000	,578	,000
6588,5000	,556	,000
7447,5000	,533	,000
8342,0000	,511	,000
8431,0000	,489	,000
8662,5000	,467	,000
8894,5000	,444	,000
9394,5000	,422	,000
9901,0000	,400	,000
10145,0000	,378	,000
10760,5000	,356	,000
11671,0000	,333	,000
12185,0000	,311	,000
12222,5000	,289	,000
12775,0000	,267	,000
13738,0000	,244	,000
14353,5000	,222	,000
14847,5000	,200	,000
15267,5000	,178	,000
15489,5000	,156	,000
15810,0000	,133	,000
16391,5000	,111	,000
18387,5000	,089	,000
20001,0000	,000	,000

Cálculo de sensibilidade e 1-especificidade para os resultados de beta-2-microglobulina com relação aos resultados de TFG pelo método de MDRD para os três grupos: Doença de Fabry e controles com e sem doença renal (n=117)

Positivo é maior ou igual a	Sensibilidade	1 - Especificidade
301,0000	1,000	1,000
306,0000	1,000	,986
325,0000	1,000	,972
342,5000	1,000	,958
348,0000	1,000	,944
359,5000	1,000	,931
374,0000	1,000	,917
382,5000	1,000	,903
388,0000	1,000	,875
392,0000	1,000	,833
395,0000	1,000	,819
399,5000	1,000	,806
403,0000	1,000	,792
408,5000	1,000	,778
423,5000	1,000	,764
435,0000	1,000	,750
438,5000	1,000	,736
442,0000	1,000	,722
449,0000	1,000	,708
455,5000	1,000	,694
458,0000	1,000	,681
461,5000	1,000	,667
466,0000	1,000	,653
471,0000	1,000	,639
474,5000	1,000	,625
478,0000	1,000	,611
483,5000	1,000	,597
488,0000	1,000	,569
490,0000	1,000	,556
492,5000	1,000	,542
499,5000	1,000	,528
508,0000	1,000	,514
513,0000	1,000	,500
521,5000	1,000	,486
534,0000	1,000	,472
541,5000	1,000	,458
547,5000	1,000	,444
558,5000	1,000	,431
565,5000	1,000	,417
575,5000	1,000	,403
585,5000	1,000	,389
586,5000	1,000	,375
591,5000	1,000	,361
603,0000	1,000	,347
611,5000	1,000	,333
636,0000	1,000	,319
660,5000	1,000	,306
663,5000	1,000	,292
668,5000	1,000	,278
682,5000	1,000	,264
701,5000	1,000	,250
723,0000	1,000	,236
740,0000	1,000	,222
748,0000	1,000	,208
771,5000	1,000	,194
813,5000	,978	,194
855,0000	,978	,181
882,0000	,978	,167
896,0000	,978	,153
905,0000	,978	,139
914,5000	,978	,125
923,5000	,978	,111
946,0000	,956	,111

979,0000	,956	,097
998,5000	,956	,083
1009,0000	,933	,083
1021,0000	,933	,069
1063,0000	,933	,056
1105,5000	,933	,042
1115,0000	,933	,028
1146,0000	,933	,014
1485,0000	,911	,014
2816,5000	,911	,000
3938,0000	,889	,000
4045,0000	,867	,000
4125,5000	,844	,000
4368,0000	,822	,000
4549,5000	,800	,000
4582,0000	,778	,000
4654,0000	,756	,000
4706,0000	,733	,000
4754,5000	,711	,000
4823,5000	,689	,000
5194,0000	,667	,000
5687,5000	,644	,000
5854,5000	,622	,000
6069,5000	,600	,000
6410,5000	,578	,000
6588,5000	,556	,000
7447,5000	,533	,000
8342,0000	,511	,000
8431,0000	,489	,000
8662,5000	,467	,000
8894,5000	,444	,000
9394,5000	,422	,000
9901,0000	,400	,000
10145,0000	,378	,000
10760,5000	,356	,000
11671,0000	,333	,000
12185,0000	,311	,000
12222,5000	,289	,000
12775,0000	,267	,000
13738,0000	,244	,000
14353,5000	,222	,000
14847,5000	,200	,000
15267,5000	,178	,000
15489,5000	,156	,000
15810,0000	,133	,000
16391,5000	,111	,000
18387,5000	,089	,000
20001,0000	,000	,000

Cálculo de sensibilidade e 1-especificidade para os resultados de NGAL com relação aos resultados de creatinina sérica dos três grupos: Doença de Fabry e controles com e sem doença renal (n=117)

Positivo é maior ou igual a	Sensibilidade	1 - Especificidade
1,3200	1,000	1,000
3,2900	1,000	,986
4,3700	1,000	,972
4,6300	1,000	,958
4,8900	1,000	,944
5,0700	1,000	,931
5,2550	1,000	,917
5,4250	1,000	,903
5,4950	1,000	,889
5,6600	1,000	,875
5,8550	1,000	,861
5,9400	1,000	,847
6,0750	,978	,847
6,2700	,978	,833
6,4350	,978	,819
6,5050	,978	,806
6,6000	,978	,792
6,7050	,978	,778
6,7300	,978	,764
6,7700	,956	,764
6,9400	,956	,750
7,1450	,933	,750
7,2250	,933	,736
7,2800	,911	,736
7,3300	,889	,736
7,3700	,889	,722
7,4100	,867	,722
7,5050	,867	,708
7,6150	,867	,694
7,6950	,844	,694
7,7550	,844	,681
7,7750	,822	,681
7,8050	,822	,667
7,8900	,800	,667
7,9800	,778	,667
8,0500	,756	,667
8,1750	,733	,667
8,2550	,733	,653
8,2800	,711	,653
8,3300	,689	,653
8,3700	,667	,653
8,4200	,644	,653
8,5000	,622	,653
8,5550	,600	,653
8,5750	,600	,639
8,6100	,600	,625
8,6450	,600	,611
8,6850	,600	,583
8,7350	,578	,583
8,7550	,578	,569
8,7700	,556	,569
8,8000	,511	,569
8,8250	,511	,556
8,8450	,489	,542
8,8650	,444	,542
8,9350	,444	,528
9,0100	,422	,514
9,0750	,400	,514
9,1350	,400	,500
9,1500	,400	,486
9,1750	,378	,486
9,2050	,378	,472
9,2550	,356	,472
9,2950	,356	,458

9,3150	,289	,458
9,3350	,289	,444
9,4100	,267	,444
9,5250	,244	,431
9,5950	,222	,431
9,6250	,200	,431
9,6550	,178	,431
9,6900	,156	,417
9,7450	,156	,403
9,8200	,156	,389
9,8750	,156	,375
9,9250	,156	,361
9,9650	,156	,347
9,9900	,156	,319
10,0200	,133	,319
10,1400	,111	,319
10,2500	,111	,306
10,2700	,111	,292
10,5550	,111	,278
11,0700	,111	,264
11,3950	,111	,250
11,7100	,111	,236
12,0300	,111	,222
12,3400	,111	,208
12,5800	,089	,208
12,6800	,089	,194
12,9600	,089	,181
13,1700	,067	,181
13,2350	,044	,181
13,4000	,044	,167
14,4250	,044	,153
15,4200	,044	,139
15,5850	,044	,125
15,7900	,044	,111
16,0200	,022	,111
16,1400	,022	,097
16,2800	,022	,083
16,5400	,022	,069
16,8350	,022	,056
17,1500	,000	,056
17,4400	,000	,042
18,0750	,000	,028
18,9850	,000	,014
20,4000	,000	,000

Cálculo de sensibilidade e 1-especificidade para os resultados de NGAL com relação aos resultados de TFG pelo método MDRD para os três grupos: Doença de Fabry e controles com e sem doença renal (n=117)

Positivo é maior ou igual a	Sensibilidade	1 - Especificidade
1,3200	1,000	1,000
3,2900	1,000	,986
4,3700	1,000	,972
4,6300	1,000	,958
4,8900	1,000	,944
5,0700	1,000	,931
5,2550	1,000	,917
5,4250	1,000	,903
5,4950	1,000	,889
5,6600	1,000	,875
5,8550	1,000	,861
5,9400	1,000	,847
6,0750	,978	,847
6,2700	,978	,833
6,4350	,978	,819
6,5050	,978	,806
6,6000	,978	,792
6,7050	,978	,778
6,7300	,978	,764
6,7700	,956	,764
6,9400	,956	,750
7,1450	,933	,750
7,2250	,933	,736
7,2800	,911	,736
7,3300	,889	,736
7,3700	,889	,722
7,4100	,867	,722
7,5050	,867	,708
7,6150	,867	,694
7,6950	,844	,694
7,7550	,844	,681
7,7750	,822	,681
7,8050	,822	,667
7,8900	,800	,667
7,9800	,778	,667
8,0500	,756	,667
8,1750	,733	,667
8,2550	,733	,653
8,2800	,711	,653
8,3300	,689	,653
8,3700	,667	,653
8,4200	,644	,653
8,5000	,622	,653
8,5550	,600	,653
8,5750	,600	,639
8,6100	,600	,625
8,6450	,600	,611
8,6850	,600	,583
8,7350	,578	,583
8,7550	,578	,569
8,7700	,556	,569
8,8000	,511	,569
8,8250	,511	,556
8,8450	,489	,542
8,8650	,444	,542
8,9350	,444	,528
9,0100	,422	,514
9,0750	,400	,514
9,1350	,400	,500
9,1500	,400	,486
9,1750	,378	,486
9,2050	,378	,472
9,2550	,356	,472
9,2950	,356	,458

9,3150	,289	,458
9,3350	,289	,444
9,4100	,267	,444
9,5250	,244	,431
9,5950	,244	,417
9,6250	,222	,417
9,6550	,200	,417
9,6900	,178	,403
9,7450	,178	,389
9,8200	,178	,375
9,8750	,178	,361
9,9250	,178	,347
9,9650	,178	,333
9,9900	,178	,306
10,0200	,156	,306
10,1400	,133	,306
10,2500	,133	,292
10,2700	,133	,278
10,5550	,133	,264
11,0700	,133	,250
11,3950	,133	,236
11,7100	,133	,222
12,0300	,133	,208
12,3400	,133	,194
12,5800	,111	,194
12,6800	,111	,181
12,9600	,111	,167
13,1700	,089	,167
13,2350	,067	,167
13,4000	,067	,153
14,4250	,067	,139
15,4200	,067	,125
15,5850	,067	,111
15,7900	,067	,097
16,0200	,044	,097
16,1400	,022	,097
16,2800	,022	,083
16,5400	,022	,069
16,8350	,022	,056
17,1500	,000	,056
17,4400	,000	,042
18,0750	,000	,028
18,9850	,000	,014
20,4000	,000	,000

Cálculo de sensibilidade e 1-especificidade para os resultados de microalbuminúria com relação aos resultados de creatinina sérica dos dois grupos: Doença de Fabry e controle sem doença renal (n=79)

Positivo é maior ou igual a	Sensibilidade	1 - Especificidade
7,6800	1,000	1,000
8,6950	1,000	,986
8,8550	1,000	,972
9,0150	1,000	,958
9,0650	1,000	,944
9,2950	1,000	,930
9,6850	1,000	,915
9,9700	1,000	,901
10,1200	1,000	,887
10,3050	1,000	,873
10,5500	,857	,873
10,7300	,857	,859
10,9500	,857	,845
11,1250	,857	,831
11,2850	,857	,817
11,4600	,857	,803
11,6000	,857	,789
11,7400	,857	,775
11,9200	,857	,761
12,1300	,857	,746
12,2150	,857	,732
12,2950	,857	,718
12,4550	,857	,704
12,6250	,857	,690
12,7450	,857	,676
12,9000	,857	,662
13,1600	,857	,648
13,3450	,857	,634
13,4800	,857	,620
13,6400	,857	,606
13,7550	,857	,592
13,8300	,857	,577
13,8550	,857	,563
13,9550	,857	,549
14,2300	,857	,535
14,4750	,857	,521
14,7600	,857	,493
15,1050	,857	,479
15,3150	,857	,465
15,4650	,857	,451
15,5400	,857	,437
15,7000	,857	,423
15,8550	,714	,423
15,9500	,714	,408
16,0750	,714	,394
16,1900	,714	,380
16,4600	,714	,366
16,7200	,714	,352
17,4650	,714	,338
18,3150	,714	,324
18,8650	,714	,310
20,5700	,714	,296
22,0600	,714	,282
22,3600	,714	,268
22,6050	,714	,254
23,6850	,714	,239
24,8250	,714	,225
25,1050	,714	,211
25,3850	,714	,197
26,1000	,714	,183
27,8250	,714	,169
31,3450	,714	,155
34,7900	,714	,141
37,1100	,714	,127

38,7600	,714	,113
41,6750	,714	,099
45,1150	,714	,085
51,9450	,714	,070
58,2650	,714	,056
65,8200	,571	,056
79,0500	,429	,056
107,3050	,286	,056
135,7800	,286	,042
142,7950	,143	,042
149,2250	,143	,028
156,8650	,143	,014
163,8500	,143	,000
169,9600	,000	,000

Cálculo de sensibilidade e 1-especificidade para os resultados de microalbuminúria com relação aos resultados de TFG pelo método MDRD nos dois grupos: Doença de Fabry e controle sem doença renal (n=79)

Positivo é maior ou igual a	Sensibilidade	1 - Especificidade
7,6800	1,000	1,000
8,6950	1,000	,986
8,8550	1,000	,972
9,0150	1,000	,958
9,0650	1,000	,944
9,2950	1,000	,930
9,6850	1,000	,915
9,9700	1,000	,901
10,1200	1,000	,887
10,3050	1,000	,873
10,5500	1,000	,859
10,7300	1,000	,845
10,9500	1,000	,831
11,1250	1,000	,817
11,2850	1,000	,803
11,4600	1,000	,789
11,6000	1,000	,775
11,7400	1,000	,761
11,9200	1,000	,746
12,1300	1,000	,732
12,2150	1,000	,718
12,2950	1,000	,704
12,4550	1,000	,690
12,6250	1,000	,676
12,7450	1,000	,662
12,9000	1,000	,648
13,1600	1,000	,634
13,3450	1,000	,620
13,4800	1,000	,606
13,6400	1,000	,592
13,7550	1,000	,577
13,8300	1,000	,563
13,8550	1,000	,549
13,9550	1,000	,535
14,2300	1,000	,521
14,4750	1,000	,507
14,7600	1,000	,479
15,1050	1,000	,465
15,3150	1,000	,451
15,4650	1,000	,437
15,5400	1,000	,423
15,7000	1,000	,408
15,8550	,857	,408
15,9500	,857	,394
16,0750	,857	,380
16,1900	,857	,366
16,4600	,857	,352
16,7200	,857	,338
17,4650	,857	,324
18,3150	,857	,310
18,8650	,857	,296
20,5700	,857	,282
22,0600	,857	,268
22,3600	,857	,254
22,6050	,857	,239
23,6850	,857	,225
24,8250	,857	,211
25,1050	,857	,197
25,3850	,857	,183
26,1000	,857	,169
27,8250	,857	,155
31,3450	,857	,141
34,7900	,857	,127
37,1100	,857	,113

38,7600	,857	,099
41,6750	,857	,085
45,1150	,857	,070
51,9450	,857	,056
58,2650	,857	,042
65,8200	,714	,042
79,0500	,571	,042
107,3050	,429	,042
135,7800	,429	,028
142,7950	,286	,028
149,2250	,143	,028
156,8650	,143	,014
163,8500	,143	,000
169,9600	,000	,000

Cálculo de sensibilidade e 1-especificidade para os resultados de proteinúria com relação aos resultados de creatinina sérica dos dois grupos: Doença de Fabry e controle sem doença renal (n=79)

Positivo é maior ou igual a	Sensibilidade	1 - Especificidade
,7300	1,000	1,000
1,8950	,857	1,000
2,1450	,714	1,000
2,3900	,714	,986
2,5800	,714	,972
2,6300	,714	,958
2,6750	,714	,944
2,8150	,714	,930
2,9450	,714	,915
3,0200	,714	,901
3,0850	,714	,887
3,1000	,714	,873
3,1300	,714	,859
3,1950	,714	,845
3,3400	,714	,831
3,5700	,714	,817
3,7450	,714	,803
3,8250	,714	,789
3,9800	,714	,775
4,1650	,714	,746
4,3500	,714	,718
4,5000	,714	,704
4,5450	,714	,690
4,5900	,714	,648
4,6500	,714	,634
4,6900	,714	,620
4,7250	,714	,606
4,7600	,714	,592
4,8050	,714	,577
4,8450	,714	,563
4,9850	,714	,549
5,1300	,714	,535
5,1950	,714	,521
5,3000	,714	,507
5,4400	,714	,493
5,5750	,714	,479
5,7700	,714	,465
6,0050	,714	,451
6,1050	,714	,437
6,1750	,714	,423
6,3250	,714	,394
6,4750	,714	,380
6,6350	,714	,366
6,7900	,714	,352
7,0600	,714	,338
7,2850	,714	,324
7,3800	,714	,296
7,8450	,714	,282
8,3250	,714	,268
8,4350	,714	,254
8,6600	,714	,239
8,9950	,714	,225
9,1800	,714	,211
9,2850	,714	,197
9,5600	,714	,183
10,1450	,714	,169
10,5700	,714	,155
11,8600	,714	,141
13,4300	,571	,141
15,2950	,571	,127
16,8300	,429	,127
17,7250	,429	,113
21,6350	,429	,099
27,2200	,429	,085

48,1300	,429	,070
67,1650	,429	,056
79,8150	,286	,056
92,9600	,286	,042
94,7100	,286	,028
102,8400	,286	,014
164,2650	,286	,000
233,1750	,143	,000
249,2000	,000	,000

Cálculo de sensibilidade e 1-especificidade para os resultados de proteinúria com relação aos resultados de TFG pelo método de MDRD dos dois grupos: Doença de Fabry e controle sem doença renal (n=79)

Positivo é maior ou igual a	Sensibilidade	1 - Especificidade
,7300	1,000	1,000
1,8950	,857	1,000
2,1450	,857	,986
2,3900	,857	,972
2,5800	,857	,958
2,6300	,857	,944
2,6750	,857	,930
2,8150	,857	,915
2,9450	,857	,901
3,0200	,857	,887
3,0850	,857	,873
3,1000	,857	,859
3,1300	,857	,845
3,1950	,857	,831
3,3400	,857	,817
3,5700	,857	,803
3,7450	,857	,789
3,8250	,857	,775
3,9800	,857	,761
4,1650	,857	,732
4,3500	,857	,704
4,5000	,857	,690
4,5450	,857	,676
4,5900	,857	,634
4,6500	,857	,620
4,6900	,857	,606
4,7250	,857	,592
4,7600	,857	,577
4,8050	,857	,563
4,8450	,857	,549
4,9850	,857	,535
5,1300	,857	,521
5,1950	,857	,507
5,3000	,857	,493
5,4400	,857	,479
5,5750	,857	,465
5,7700	,857	,451
6,0050	,857	,437
6,1050	,857	,423
6,1750	,857	,408
6,3250	,857	,380
6,4750	,857	,366
6,6350	,857	,352
6,7900	,857	,338
7,0600	,857	,324
7,2850	,857	,310
7,3800	,857	,282
7,8450	,857	,268
8,3250	,857	,254
8,4350	,857	,239
8,6600	,857	,225
8,9950	,857	,211
9,1800	,857	,197
9,2850	,857	,183
9,5600	,857	,169
10,1450	,857	,155
10,5700	,857	,141
11,8600	,857	,127
13,4300	,714	,127
15,2950	,714	,113
16,8300	,571	,113
17,7250	,571	,099
21,6350	,571	,085
27,2200	,571	,070

48,1300	,571	,056
67,1650	,571	,042
79,8150	,429	,042
92,9600	,429	,028
94,7100	,429	,014
102,8400	,429	,000
164,2650	,286	,000
233,1750	,143	,000
249,2000	,000	,000

Cálculo de sensibilidade e 1-especificidade para os resultados de creatinina urinária com relação aos resultados de creatinina sérica dos dois grupos: Doença de Fabry e controle sem doença renal (n=79)

Positivo é maior ou igual a	Sensibilidade	1 - Especificidade
16,5000	1,000	1,000
18,0500	1,000	,986
19,2000	1,000	,972
20,1000	,857	,972
21,1500	,857	,958
22,6000	,857	,944
25,0000	,857	,930
27,6000	,857	,915
29,2000	,857	,901
30,0500	,857	,887
30,6500	,857	,873
31,6500	,714	,873
32,5500	,714	,859
33,4500	,714	,845
34,0500	,714	,831
34,2500	,714	,817
35,3500	,714	,803
36,6000	,571	,789
36,9500	,571	,775
37,2500	,571	,761
37,6000	,571	,746
38,3500	,571	,732
39,3500	,571	,718
39,7500	,571	,704
39,8500	,571	,690
40,9500	,571	,676
43,5000	,571	,662
45,2000	,571	,648
45,5000	,571	,634
45,6500	,429	,634
45,8500	,429	,620
46,1500	,286	,620
47,3500	,286	,606
48,7000	,286	,592
49,1500	,286	,577
49,5500	,286	,563
50,1000	,286	,549
50,9500	,286	,535
51,6000	,286	,521
51,7500	,286	,507
51,9500	,286	,493
52,4000	,286	,479
52,9500	,286	,465
53,3500	,286	,451
53,7000	,286	,437

54,1000	,286	,423
54,3500	,143	,423
54,9000	,143	,408
55,4500	,143	,394
55,8500	,143	,380
56,3500	,143	,366
57,6500	,143	,352
58,8500	,143	,338
59,0500	,143	,324
59,3500	,143	,310
59,6000	,143	,296
60,5000	,143	,268
61,6500	,143	,254
62,1000	,143	,239
62,2500	,143	,225
62,4000	,143	,197
62,7500	,143	,169
63,0500	,143	,155
63,2500	,143	,127
63,5500	,143	,113
64,1500	,143	,099
64,6500	,143	,085
65,1500	,000	,085
66,1500	,000	,070
66,8000	,000	,056
67,1500	,000	,042
67,5000	,000	,028
68,0000	,000	,014
69,4000	,000	,000

Cálculo de sensibilidade e 1-especificidade para os resultados de proteinúria com relação aos resultados de TFG pelo método de MDRD dos dois grupos: Doença de Fabry e controle sem doença renal (n=79)

Positivo é maior ou igual a	Sensibilidade	1 - Especificidade
16,5000	1,000	1,000
18,0500	1,000	,986
19,2000	1,000	,972
20,1000	,857	,972
21,1500	,857	,958
22,6000	,857	,944
25,0000	,857	,930
27,6000	,857	,915
29,2000	,857	,901
30,0500	,857	,887
30,6500	,857	,873
31,6500	,714	,873
32,5500	,714	,859
33,4500	,714	,845
34,0500	,714	,831
34,2500	,714	,817
35,3500	,714	,803
36,6000	,571	,789
36,9500	,571	,775
37,2500	,571	,761
37,6000	,571	,746
38,3500	,571	,732
39,3500	,571	,718
39,7500	,571	,704
39,8500	,571	,690
40,9500	,571	,676
43,5000	,571	,662
45,2000	,571	,648
45,5000	,571	,634
45,6500	,429	,634
45,8500	,429	,620
46,1500	,286	,620
47,3500	,286	,606
48,7000	,286	,592
49,1500	,286	,577
49,5500	,286	,563
50,1000	,286	,549
50,9500	,286	,535
51,6000	,286	,521
51,7500	,286	,507
51,9500	,286	,493
52,4000	,286	,479
52,9500	,286	,465
53,3500	,286	,451
53,7000	,286	,437

54,1000	,286	,423
54,3500	,143	,423
54,9000	,143	,408
55,4500	,143	,394
55,8500	,143	,380
56,3500	,143	,366
57,6500	,143	,352
58,8500	,143	,338
59,0500	,143	,324
59,3500	,143	,310
59,6000	,143	,296
60,5000	,143	,268
61,6500	,143	,254
62,1000	,143	,239
62,2500	,143	,225
62,4000	,143	,197
62,7500	,143	,169
63,0500	,143	,155
63,2500	,143	,127
63,5500	,143	,113
64,1500	,143	,099
64,6500	,143	,085
65,1500	,000	,085
66,1500	,000	,070
66,8000	,000	,056
67,1500	,000	,042
67,5000	,000	,028
68,0000	,000	,014
69,4000	,000	,000

8.5. Curvas ROC para o grupo Doença de Fabry

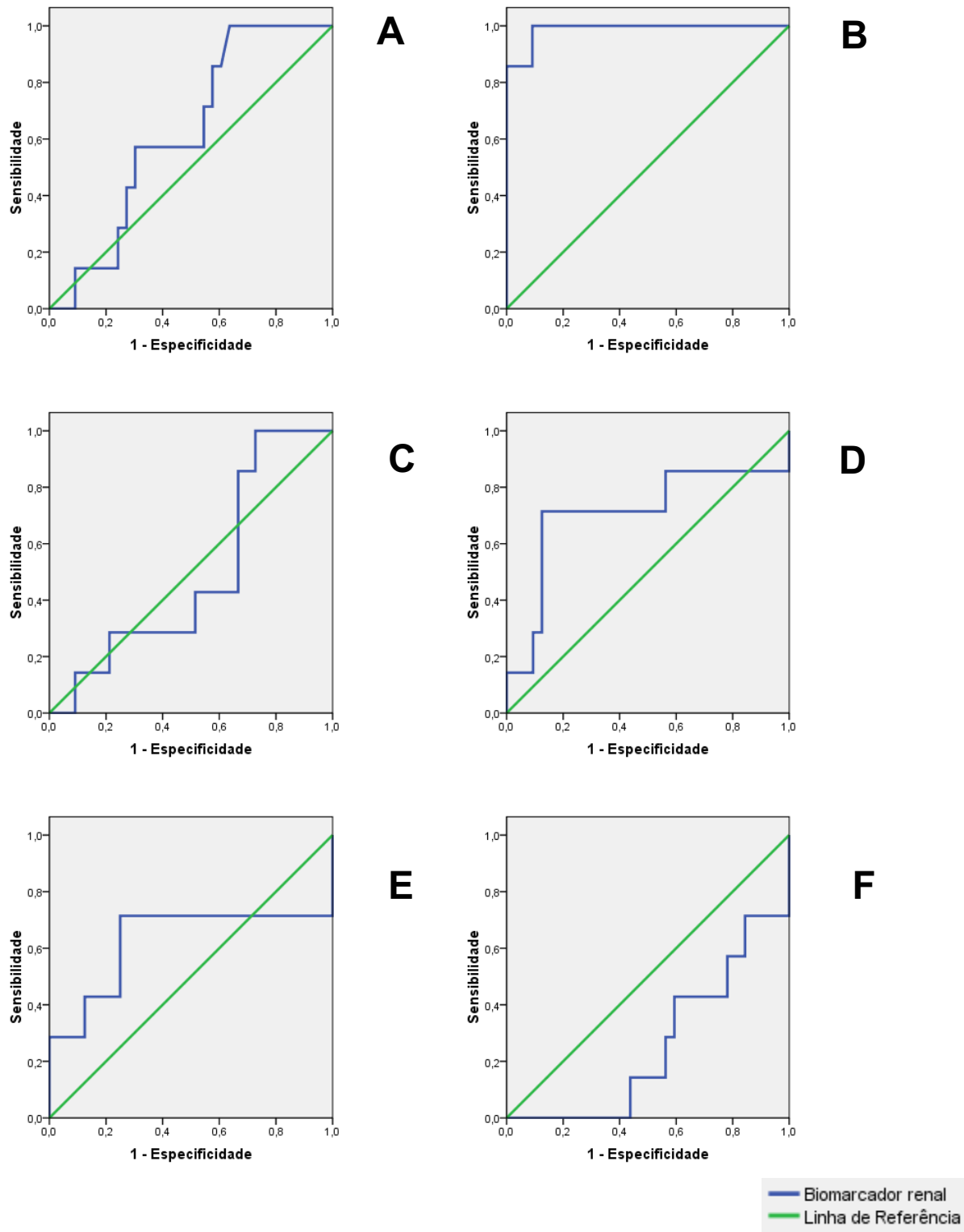


Figura 6. Curvas ROC dos biomarcadores renais para o grupo Doença de Fabry em relação à creatinina sérica. **A:** cistatina C; **B:** beta-2-microglobulina; **C:** NGAL; **D:** microalbuminúria; **E:** proteinúria; **F:** creatinina urinária

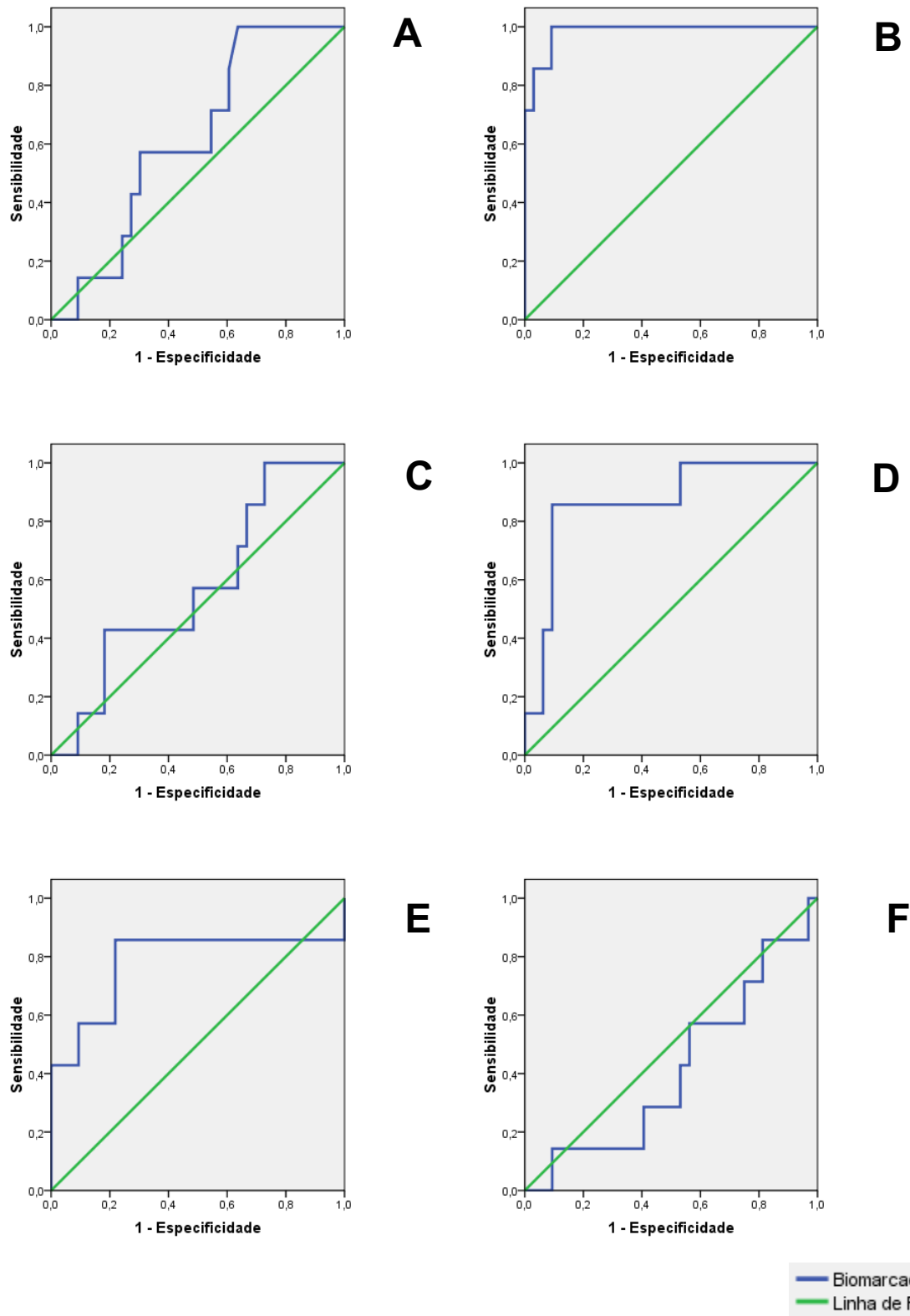


Figura 7. Curvas ROC dos biomarcadores renais para o grupo Doença de Fabry em relação ao MDRD. **A:** cistatina C; **B:** beta-2-microglobulina; **C:** NGAL; **D:** microalbuminúria; **E:** proteinúria; **F:** creatinina urinária

Tabela 20. Resultados da curva ROC relação à creatinina sérica para pacientes com Doença de Fabry.

	Biomarcador renal	AUC	IC95%	Positivos (n)	Negativos (n)	Total (n)
A	Cistatina C	0,621	0,432 - 0,810	7	33	40
B	Beta-2-microglobulina	0,987	0 - 1	7	33	40
C	NGAL	0,494	0,278 - 0,709	7	33	40
D	Microalbuminúria	0,710	0,450 - 0,970	7	32	39
E	Proteinúria	0,625	0,38 - 0,932	7	32	39
F	Creatinina urinária	0,254	0,072 - 0,436	7	32	39

Abreviaturas: ROC (do inglês *Receiver Operating Characteristic*); AUC (Área sob a Curva ROC); IC95% (Intervalo de Confiança de 95%)

Tabela 21. Resultados da curva ROC relação ao MDRD para pacientes com Doença de Fabry.

	Biomarcador renal	AUC	IC95%	Positivos (n)	Negativos (n)	Total (n)
A	Cistatina C	0,617	0,426 - 0,808	7	33	40
B	Beta-2-microglobulina	0,983	0 - 1	7	33	40
C	NGAL	0,576	0,25 -; 0,793	7	33	40
D	Microalbuminúria	0,866	0,702 - 1	7	32	39
E	Proteinúria	0,781	0,454 - 1	7	32	39
F	Creatinina urinária	0,411	0,183 -0,638	7	32	39

Abreviaturas: ROC (do inglês *Receiver Operating Characteristic*); AUC (Área sob a Curva ROC); IC95% (Intervalo de Confiança de 95%)

Cálculo de sensibilidade e 1-especificidade para os resultados de Cistatina C com relação aos resultados de creatinina sérica para o grupo Doença de Fabry (n=40)

Positivo é maior ou igual a	Sensibilidade	1 - Especificidade
2,6200	1,000	1,000
3,6250	1,000	,970
3,6950	1,000	,939
3,7750	1,000	,909
3,9050	1,000	,879
4,0700	1,000	,848
4,1400	1,000	,818
4,3250	1,000	,788
4,5050	1,000	,758
4,6050	1,000	,727
4,7400	1,000	,697
4,7950	1,000	,667
4,8050	1,000	,636
4,9050	,857	,606
5,3150	,857	,576
5,6800	,714	,576
5,7800	,714	,545
5,8350	,571	,545
5,8500	,571	,515
5,9400	,571	,485
6,0600	,571	,455
6,1100	,571	,424
6,1250	,571	,394
6,2650	,571	,364
6,5750	,571	,333
6,7950	,571	,303
6,9400	,429	,303
7,0950	,429	,273
7,1800	,286	,273
7,3950	,286	,242
7,7250	,143	,242
7,9500	,143	,212
8,1700	,143	,182
8,3150	,143	,152
8,5250	,143	,121
8,7850	,143	,091
8,8700	,000	,091
9,3950	,000	,061
10,3350	,000	,030
11,7800	,000	,000

Cálculo de sensibilidade e 1-especificidade para os resultados de Cistatina C com relação aos resultados de TFG pelo método MDRD para o grupo Doença de Fabry (n=40)

Positivo é maior ou igual a	Sensibilidade	1 - Especificidade
2,6200	1,000	1,000
3,6250	1,000	,970
3,6950	1,000	,939
3,7750	1,000	,909
3,9050	1,000	,879
4,0700	1,000	,848
4,1400	1,000	,818
4,3250	1,000	,788
4,5050	1,000	,758
4,6050	1,000	,727
4,7400	1,000	,697
4,7950	1,000	,667
4,8050	1,000	,636
4,9050	,857	,606
5,3150	,714	,606
5,6800	,714	,576
5,7800	,714	,545
5,8350	,571	,545
5,8500	,571	,515
5,9400	,571	,485
6,0600	,571	,455
6,1100	,571	,424
6,1250	,571	,394
6,2650	,571	,364
6,5750	,571	,333
6,7950	,571	,303
6,9400	,429	,303
7,0950	,429	,273
7,1800	,286	,273
7,3950	,286	,242
7,7250	,143	,242
7,9500	,143	,212
8,1700	,143	,182
8,3150	,143	,152
8,5250	,143	,121
8,7850	,143	,091
8,8700	,000	,091
9,3950	,000	,061
10,3350	,000	,030
11,7800	,000	,000

Cálculo de sensibilidade e 1-especificidade para os resultados de beta-2-microglobulina com relação aos resultados de creatinina sérica para o grupo Doença de Fabry (n=40)

Positivo é maior ou igual a	Sensibilidade	1 - Especificidade
309,0000	1,000	1,000
325,0000	1,000	,970
342,5000	1,000	,939
356,5000	1,000	,909
374,0000	1,000	,879
382,5000	1,000	,848
388,0000	1,000	,788
392,0000	1,000	,727
395,0000	1,000	,697
415,5000	1,000	,667
435,0000	1,000	,636
445,5000	1,000	,606
455,5000	1,000	,576
458,0000	1,000	,545
466,5000	1,000	,515
474,5000	1,000	,485
481,5000	1,000	,455
488,0000	1,000	,394
502,0000	1,000	,364
521,5000	1,000	,333
534,0000	1,000	,303
563,0000	1,000	,273
598,0000	1,000	,242
611,5000	1,000	,212
637,5000	1,000	,182
663,5000	1,000	,152
704,5000	1,000	,121
767,5000	1,000	,091
813,5000	,857	,091
878,5000	,857	,061
923,5000	,857	,030
1011,5000	,857	,000
1136,5000	,714	,000
2868,5000	,571	,000
4634,0000	,429	,000
4754,5000	,286	,000
6604,5000	,143	,000
8408,0000	,000	,000

Cálculo de sensibilidade e 1-especificidade para os resultados de beta-2-microglobulina com relação aos resultados de TFG pelo método MDRD para o grupo Doença de Fabry (n=40)

Positivo é maior ou igual a	Sensibilidade	1 - Especificidade
309,0000	1,000	1,000
325,0000	1,000	,970
342,5000	1,000	,939
356,5000	1,000	,909
374,0000	1,000	,879
382,5000	1,000	,848
388,0000	1,000	,788
392,0000	1,000	,727
395,0000	1,000	,697
415,5000	1,000	,667
435,0000	1,000	,636
445,5000	1,000	,606
455,5000	1,000	,576
458,0000	1,000	,545
466,5000	1,000	,515
474,5000	1,000	,485
481,5000	1,000	,455
488,0000	1,000	,394
502,0000	1,000	,364
521,5000	1,000	,333
534,0000	1,000	,303
563,0000	1,000	,273
598,0000	1,000	,242
611,5000	1,000	,212
637,5000	1,000	,182
663,5000	1,000	,152
704,5000	1,000	,121
767,5000	1,000	,091
813,5000	,857	,091
878,5000	,857	,061
923,5000	,857	,030
1011,5000	,714	,030
1136,5000	,714	,000
2868,5000	,571	,000
4634,0000	,429	,000
4754,5000	,286	,000
6604,5000	,143	,000
8408,0000	,000	,000

Cálculo de sensibilidade e 1-especificidade para os resultados de NGAL com relação aos resultados de creatinina sérica para o grupo Doença de Fabry (n=40)

Positivo é maior ou igual a	Sensibilidade	1 - Especificidade
3,4800	1,000	1,000
4,6300	1,000	,970
4,8900	1,000	,939
5,1850	1,000	,909
5,7700	1,000	,879
6,2700	1,000	,848
6,9800	1,000	,818
7,6700	1,000	,788
8,1650	1,000	,758
8,7050	1,000	,727
8,9150	,857	,727
9,0650	,857	,697
9,1750	,857	,667
9,3950	,714	,667
9,6000	,571	,667
9,6550	,429	,667
9,6900	,429	,636
9,7450	,429	,606
9,8450	,429	,576
9,9400	,429	,545
10,0100	,429	,515
10,1500	,286	,515
10,5450	,286	,485
11,1550	,286	,455
11,7100	,286	,424
12,2700	,286	,394
12,6800	,286	,364
13,1350	,286	,333
14,4250	,286	,303
15,4200	,286	,273
15,5850	,286	,242
15,7900	,286	,212
16,0200	,143	,212
16,1400	,143	,182
16,2800	,143	,152
16,5400	,143	,121
16,8350	,143	,091
17,2900	,000	,091
18,0750	,000	,061
18,9850	,000	,030
20,4000	,000	,000

Cálculo de sensibilidade e 1-especificidade para os resultados de NGAL com relação aos resultados de TFG pelo método MDRD para o grupo Doença de Fabry (n=40)

Positivo é maior ou igual a	Sensibilidade	1 - Especificidade
3,4800	1,000	1,000
4,6300	1,000	,970
4,8900	1,000	,939
5,1850	1,000	,909
5,7700	1,000	,879
6,2700	1,000	,848
6,9800	1,000	,818
7,6700	1,000	,788
8,1650	1,000	,758
8,7050	1,000	,727
8,9150	,857	,727
9,0650	,857	,697
9,1750	,857	,667
9,3950	,714	,667
9,6000	,714	,636
9,6550	,571	,636
9,6900	,571	,606
9,7450	,571	,576
9,8450	,571	,545
9,9400	,571	,515
10,0100	,571	,485
10,1500	,429	,485
10,5450	,429	,455
11,1550	,429	,424
11,7100	,429	,394
12,2700	,429	,364
12,6800	,429	,333
13,1350	,429	,303
14,4250	,429	,273
15,4200	,429	,242
15,5850	,429	,212
15,7900	,429	,182
16,0200	,286	,182
16,1400	,143	,182
16,2800	,143	,152
16,5400	,143	,121
16,8350	,143	,091
17,2900	,000	,091
18,0750	,000	,061
18,9850	,000	,030
20,4000	,000	,000

Cálculo de sensibilidade e 1-especificidade para os resultados de microalbuminúria com relação aos resultados de creatinina sérica para o grupo Doença de Fabry (n=39)

Positivo é maior ou igual a	Sensibilidade	1 - Especificidade
9,4300	1,000	1,000
10,5500	,857	1,000
10,7300	,857	,969
10,9650	,857	,938
11,6050	,857	,906
12,1550	,857	,875
12,5200	,857	,844
13,0600	,857	,813
13,4550	,857	,781
13,7050	,857	,750
13,9300	,857	,719
14,2850	,857	,688
14,8750	,857	,656
15,3150	,857	,625
15,4850	,857	,594
15,7000	,857	,563
16,0500	,714	,563
16,4600	,714	,531
17,4050	,714	,500
18,3150	,714	,469
20,1850	,714	,438
23,2700	,714	,406
25,6450	,714	,375
27,8250	,714	,344
31,3450	,714	,313
36,0000	,714	,281
38,7600	,714	,250
41,6750	,714	,219
45,1150	,714	,188
51,9450	,714	,156
58,2650	,714	,125
65,8200	,571	,125
79,0500	,429	,125
107,3050	,286	,125
135,7800	,286	,094
142,7950	,143	,094
149,2250	,143	,063
156,8650	,143	,031
163,8500	,143	,000
169,9600	,000	,000

Cálculo de sensibilidade e 1-especificidade para os resultados de microalbuminúria com relação aos resultados de TFG pelo método MDRD para o grupo Doença de Fabry (n=39)

Positivo é maior ou igual a	Sensibilidade	1 - Especificidade
9,4300	1,000	1,000
10,5500	1,000	,969
10,7300	1,000	,938
10,9650	1,000	,906
11,6050	1,000	,875
12,1550	1,000	,844
12,5200	1,000	,813
13,0600	1,000	,781
13,4550	1,000	,750
13,7050	1,000	,719
13,9300	1,000	,688
14,2850	1,000	,656
14,8750	1,000	,625
15,3150	1,000	,594
15,4850	1,000	,563
15,7000	1,000	,531
16,0500	,857	,531
16,4600	,857	,500
17,4050	,857	,469
18,3150	,857	,438
20,1850	,857	,406
23,2700	,857	,375
25,6450	,857	,344
27,8250	,857	,313
31,3450	,857	,281
36,0000	,857	,250
38,7600	,857	,219
41,6750	,857	,188
45,1150	,857	,156
51,9450	,857	,125
58,2650	,857	,094
65,8200	,714	,094
79,0500	,571	,094
107,3050	,429	,094
135,7800	,429	,063
142,7950	,286	,063
149,2250	,143	,063
156,8650	,143	,031
163,8500	,143	,000
169,9600	,000	,000

Cálculo de sensibilidade e 1-especificidade para os resultados de proteinúria com relação aos resultados de creatinina sérica para o grupo Doença de Fabry (n=39)

Positivo é maior ou igual a	Sensibilidade	1 - Especificidade
,7300	1,000	1,000
1,8950	,857	1,000
2,3350	,714	1,000
2,6300	,714	,969
2,7900	,714	,938
3,1850	,714	,906
3,9550	,714	,875
4,5450	,714	,844
4,6600	,714	,813
4,7350	,714	,781
4,8050	,714	,750
5,0950	,714	,719
5,4400	,714	,688
5,7250	,714	,656
6,0750	,714	,625
6,3250	,714	,594
6,4750	,714	,563
6,9050	,714	,531
7,2850	,714	,500
7,3800	,714	,438
7,8450	,714	,406
8,5500	,714	,375
8,9950	,714	,344
9,8000	,714	,313
10,5700	,714	,281
11,8600	,714	,250
14,9350	,571	,250
17,6950	,429	,250
21,6350	,429	,219
27,2200	,429	,188
48,1300	,429	,156
67,1650	,429	,125
79,8150	,286	,125
92,9600	,286	,094
94,7100	,286	,063
102,8400	,286	,031
164,2650	,286	,000
233,1750	,143	,000
249,2000	,000	,000

Cálculo de sensibilidade e 1-especificidade para os resultados de proteinúria com relação aos resultados de TFG pelo método MDRD para o grupo Doença de Fabry (n=39)

Positivo é maior ou igual a	Sensibilidade	1 - Especificidade
,7300	1,000	1,000
1,8950	,857	1,000
2,3350	,857	,969
2,6300	,857	,938
2,7900	,857	,906
3,1850	,857	,875
3,9550	,857	,844
4,5450	,857	,813
4,6600	,857	,781
4,7350	,857	,750
4,8050	,857	,719
5,0950	,857	,688
5,4400	,857	,656
5,7250	,857	,625
6,0750	,857	,594
6,3250	,857	,563
6,4750	,857	,531
6,9050	,857	,500
7,2850	,857	,469
7,3800	,857	,406
7,8450	,857	,375
8,5500	,857	,344
8,9950	,857	,313
9,8000	,857	,281
10,5700	,857	,250
11,8600	,857	,219
14,9350	,714	,219
17,6950	,571	,219
21,6350	,571	,188
27,2200	,571	,156
48,1300	,571	,125
67,1650	,571	,094
79,8150	,429	,094
92,9600	,429	,063
94,7100	,429	,031
102,8400	,429	,000
164,2650	,286	,000
233,1750	,143	,000
249,2000	,000	,000

Cálculo de sensibilidade e 1-especificidade para os resultados de creatinina urinária com relação aos resultados de creatinina sérica para o grupo Doença de Fabry (n=39)

Positivo é maior ou igual a	Sensibilidade	1 - Especificidade
17,6000	1,000	1,000
19,2000	,857	1,000
20,1000	,714	1,000
21,1500	,714	,969
22,6000	,714	,938
25,0000	,714	,906
28,3000	,714	,875
30,5000	,714	,844
32,5500	,571	,844
34,0500	,571	,813
35,2000	,571	,781
36,6500	,429	,781
37,2500	,429	,750
37,6000	,429	,719
38,3500	,429	,688
39,4500	,429	,656
42,6500	,429	,625
45,5000	,429	,594
45,6500	,286	,594
45,8500	,286	,563
46,1500	,143	,563
47,3500	,143	,531
48,8500	,143	,500
51,4000	,143	,469
53,9000	,143	,438
54,3500	,000	,438
54,9500	,000	,406
55,8500	,000	,375
57,7000	,000	,344
59,4500	,000	,313
60,8500	,000	,281
62,1000	,000	,250
62,3500	,000	,219
62,7500	,000	,188
63,0500	,000	,156
63,9000	,000	,125
65,8000	,000	,094
67,2500	,000	,063
68,0000	,000	,031
69,4000	,000	,000

Cálculo de sensibilidade e 1-especificidade para os resultados de creatinina urinária com relação aos resultados de TFG pelo método MDRD para o grupo Doença de Fabry (n=39)

Positivo é maior ou igual a	Sensibilidade	1 - Especificidade
17,6000	1,000	1,000
19,2000	1,000	,969
20,1000	,857	,969
21,1500	,857	,938
22,6000	,857	,906
25,0000	,857	,875
28,3000	,857	,844
30,5000	,857	,813
32,5500	,714	,813
34,0500	,714	,781
35,2000	,714	,750
36,6500	,571	,750
37,2500	,571	,719
37,6000	,571	,688
38,3500	,571	,656
39,4500	,571	,625
42,6500	,571	,594
45,5000	,571	,563
45,6500	,429	,563
45,8500	,429	,531
46,1500	,286	,531
47,3500	,286	,500
48,8500	,286	,469
51,4000	,286	,438
53,9000	,286	,406
54,3500	,143	,406
54,9500	,143	,375
55,8500	,143	,344
57,7000	,143	,313
59,4500	,143	,281
60,8500	,143	,250
62,1000	,143	,219
62,3500	,143	,188
62,7500	,143	,156
63,0500	,143	,125
63,9000	,143	,094
65,8000	,000	,094
67,2500	,000	,063
68,0000	,000	,031
69,4000	,000	,000

9. Curriculum Vitae – Plataforma Lattes

DADOS PESSOAIS

Nome	Marion Coting Braga
Filiação	Marcio de Almeida Braga e Marise Coting Braga
Nascimento	01/09/1987 - São Paulo/SP - Brasil
Carteira de Identidade	348933150 SSP - SP - 04/08/2005
CPF	352.807.728-01
Endereço residencial	Rua Democratas 691 apto 82 São Judas - São Paulo 04305000, SP – Brasil Telefone: 11 55813727
Endereço profissional	Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Pediatria Rua Napoleão de Barros – 925 Vila Clementino - São Paulo 04024002, SP – Brasil Telefone: 11 21490155
Endereço eletrônico	E-mail para contato: marioncoting@gmail.com E-mail alternativo marioncoting@hotmail.com

FORMAÇÃO ACADÊMICA/TITULAÇÃO

2016	Mestrado em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria. Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo, Brasil Título: Análise de Biomarcadores Renais em Pacientes com Doença de Fabry Orientador: Vânia D'Almeida Co-orientador: Fernando Luiz Affonso Fonseca Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
2013 - 2015	Especialização em Administração Financeira. Fundação Getúlio Vargas, FGV, Rio De Janeiro, Brasil Título: Política Empresarial De Tratamento De Resíduos Orientador: Fernando Pirajá
2007 - 2011	Graduação em Ciências Farmacêuticas. Faculdade de Medicina do ABC, FMABC, Brasil

FORMAÇÃO COMPLEMENTAR

- 2012 - 2012** Curso de curta duração em Gestão da Qualidade em Saúde. (Carga horária: 90h).
Fundação Getúlio Vargas, FGV, Rio De Janeiro, Brasil
- 2007 - 2007** Curso de curta duração em I Curso Teórico e Prático de Cultivo Celular. (Carga horária: 36h).
Faculdade de Medicina do ABC, FMABC, Brasil
- 2007 - 2007** Curso de curta duração em Pesquisa Bibliográfica.
Faculdade de Medicina do ABC, FMABC, Brasil
-

ATUAÇÃO PROFISSIONAL

1. Faculdade de Medicina do ABC - FMABC

- 2007 - 2010** Vínculo: Bolsista, Enquadramento funcional: Iniciação Científica, Carga horária: 10, Regime: Dedicação exclusiva
Outras informações:
Determinação Espectrofotométrica In Vitro De Fármacos Anti-inflamatórios Não Esteróides (Aines) Do Grupo Dos Oxicams. 2008. Iniciação Científica. (Graduando em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Medicina da Fundação do ABC, Núcleo de Estudo e Pesquisa e Assessoria à Saúde da FMABC. Orientador: Horacio Dorigan Moya.

2. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São paulo - CRF-SP

- 2016 - Atual** Vínculo: Voluntário, Enquadramento funcional: Membro da Comissão de Análises Clínicas, Regime: Parcial

3. Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

- 2016 - Atual** Vínculo: Bolsista, Enquadramento funcional: Mestrado, Carga horária: 20, Regime: Parcial
-

IDIOMAS

Inglês	Compreende Bem, Fala Bem, Escreve Bem, Lê Bem
Espanhol	Compreende Razoavelmente , Fala Razoavelmente , Escreve Razoavelmente , Lê Razoavelmente
Português	Compreende Bem , Fala Bem , Escreve Bem , Lê Bem

PRODUÇÃO

Produção bibliográfica

Artigos completos publicados em periódicos

1. KYOSEN, SANDRA; MULLER, KAREN; **BRAGA, MARION**; YAMAMOTO, JOYCE; MARTINS, ANA MARIA; D'ALMEIDA, VANIA. Experience of a Brazilian laboratory on acid alpha-glucosidase enzyme assay in dried blood spots on filter paper (DBS) and leukocytes samples. MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM. , v.108, p.S57 - , 2013.

2. **BRAGA, M. C.**; REQUEIJO, T. B.; FRANCO, A. M. C.; COICHEV, Nina; MOYA, H. D. Quantification of some nonsteroidal anti-inflammatory drugs as reducing agents of Cu(ii)/4,4--dicarboxy-2,2--biquinoline complexes in cationic micellar medium. Analytical Methods. , v.3, p.1637 - , 2011.

Capítulos de livros publicados

BRAGA, M. C.; SANTOS, P. C. J. L.; MARCATTO, L. R. Atenção farmacêutica: contexto atual, exames laboratoriais e acompanhamento farmacoterapêutico. In: Importância dos exames laboratoriais na atenção farmacêutica..1 ed.São Paulo : Atheneu, 2016, v.1, p. 1-.

Trabalhos publicados em anais de eventos (completo)

MOYA, H. D.; **BRAGA, M. C.**; REQUEIJO, T. B.; FRANCO, A. M. C. Determinação espectrofotométrica do antiinflamatório Meloxicam com o sistema Cu(II)/Cu(I)/BCA em meio aquoso. In: XLIX Congresso Brasileiro de Química, 2009, Porto Alegre. XLIX Congresso Brasileiro de Química. , 2009.

Apresentação/Palestras

1. SANTOS, P. C. J. L. ; MARCATTO, L. R. ; **BRAGA, MARION** ; PINTO, P. A. B. ; SILVA, V. C. M. ; MENEGASSO, P. E. ; GRECCHI, R. C. D. R. ; SANTOS JUNIOR, A. G. R. ; FERREIR, M. M. ; SILVA, N. C. D. . Projeto de Educação Continuada em Análises Clínicas e Toxicológicas do CRF-SP. 2017.

2. **BRAGA, MARION**. O papel do farmacêutico no aconselhamento genético. 2016. Projeto Educasus promovido pela Federação das Santas Casas e Hospitais Beneficentes (Fehosp), em parceria com o Ministério da Saúde, a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, a Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo
3. **BRAGA, MARION**. Armazenamento e Envio de Amostra para Diagnóstico. 2016, Jornada Regional da Enfermagem, promovido pela BioMarin Brasil Farmacêutica, Hotel Radisson Blu, Belo Horizonte, MG.
4. **BRAGA, MARION**. Armazenamento e Envio de Amostra para Diagnóstico. 2016, Jornada Regional da Enfermagem, promovido pela BioMarin Brasil Farmacêutica, Hotel Pullman Ibirapuera, São Paulo, SP.

Trabalhos publicados em anais de eventos (completo)

MOYA, H. D. ; **BRAGA, M. C.** ; REQUEIJO, T. B. ; FRANCO, A. M. C. . , 2009, Porto Alegre. XLIX Congresso Brasileiro de Química, 2009.

Trabalhos publicados em anais de eventos (resumo)

1. **BRAGA, MARION**; PEREIRA, V. G. ; YAMAMOTO, JOYCE ; ESTEVES, A. R. ; OLIVEIRA, B. S. ; MARTINS, ANA MARIA ; D'ALMEIDA, VANIA . Screening For Fabry Disease: More Than 50,000 Samples Of Dbs During Seven Years Of Experience In 13th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Rio de Janeiro, Brazil.. 2017.
2. **BRAGA, MARION**; FONSECA, F. L. A. ; MARTINS, ANA MARIA ; D'ALMEIDA, VANIA . Renal Function in Fabry Disease: The Importance of the Evaluation of Multiple Parameters. In 13th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Rio de Janeiro, Brazil.. 2017.
3. **BRAGA, MARION** ; YAMAMOTO, JOYCE ; ESTEVES, A. R. ; PEREIRA, V. G. ; MARTINS, ANA MARIA ; D'ALMEIDA, VANIA . VALIDATION OF DIFFERENT BLOOD COLLECTION METHODS FOR GAUCHER DISEASE DIAGNOSIS, 2015, São Paulo. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. São Paulo : Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP, 2015. v. 51. p. 111-111.
4. MARTINS, ANA MARIA ; D'ALMEIDA, VANIA ; YAMAMOTO, JOYCE ; **BRAGA, M. C.** ; PEREIRA, V. G. ; QUEIROZ, M. T. . , 2014, Sauipe, Bahia. Abstracts of Free Communications Accepted for Presentation at the 13th International Symposium on Mucopolysaccharidoses and Related Diseases, Sauipe, Bahia, Brazil, August 13-17, 2014, 2014.
5. MOYA, H. D. ; **BRAGA, M. C.** ; REQUEIJO, T. B. ; FRANCO, A. M. C. ; COICHEV, Nina . , 2010, Cóncon. IV Congreso Iberoamericano de Química Analítica (X Encuentro Nacional de Química Analítica y Ambiental), 2010.
6. MOYA, H. D. ; **BRAGA, M. C.** ; FRANCO, A. M. C. ; REQUEIJO, T. B. . , 2010, São Paulo. XVI Congresso Paulista de Farmacêuticos e VIII Seminário Internacional de Farmacêuticos, 2010.

7. COICHEV, Nina ; MOYA, H. D. ; FRANCO, A. M. C. ; **BRAGA, M. C.** ; REQUEIJO, T. B. . , 2010, Águas de Lindóia. 33 Reunião da Sociedade Brasileira de Química, 2010.

8. MOYA, H. D. ; REQUEIJO, T. B. ; FRANCO, A. M. C. ; **BRAGA, M. C.**, 2009, Salvador. XV Encontro Nacional de Química Analítica, 2009.
