

## DOENÇA DE FABRY: UMA REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA

### FABRY DISEASE: A NARRATIVE LITERATURE REVIEW

### ENFERMEDAD DE FABRY: UNA REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA

Laís Aparecida Rodrigues Morais<sup>1</sup>

Liliam Iwasaki Lourenço<sup>2</sup>

Juliana Dalla Verde Campmann<sup>3</sup>

Ana Clara Caetano de Rosa<sup>4</sup>

**RESUMO:** Esse artigo teve como objetivo investigar as abordagens diagnósticas e terapêuticas mais recentes para a Doença de Fabry (DF), uma desordem lisossômica rara caracterizada pelo acúmulo de glicosfingolipídios em vários órgãos. A metodologia incluiu uma revisão narrativa de literatura, selecionando 8 artigos relevantes, publicados entre 2019 e 2024, com base em critérios de inclusão que abrangiam artigos em inglês, português e espanhol disponíveis gratuitamente no PubMed. A pesquisa focou nos biomarcadores diagnósticos, como GL3 e lyso-GL3, e nas principais terapias, como a terapia de reposição enzimática (ERT), a terapia com chaperonas e os avanços na terapia gênica. Os resultados indicam que, embora a ERT seja o tratamento padrão, ela enfrenta limitações importantes, principalmente em estágios avançados da doença, com fibrose irreversível. A terapia gênica surge como uma solução promissora, mas ainda em fases iniciais de desenvolvimento. A conclusão reforça a necessidade de diagnósticos mais precoces, intervenções personalizadas e ensaios clínicos que combinem múltiplas abordagens terapêuticas para otimizar os resultados clínicos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com DF.

1748

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

**ABSTRACT:** This article aimed to investigate the most recent diagnostic and therapeutic approaches for Fabry Disease (FD), a rare lysosomal disorder characterized by the accumulation of glycosphingolipids in various organs. The methodology included a narrative literature review, selecting 8 relevant articles published between 2019 and 2024, based on inclusion criteria covering articles in English, Portuguese, and Spanish, freely available on PubMed. The research focused on diagnostic biomarkers, such as GL3 and lyso-GL3, and the main therapies, including enzyme replacement therapy (ERT), chaperone therapy, and advances in gene therapy. The results indicate that, although ERT is the standard treatment, it faces significant limitations, especially in advanced stages of the disease with irreversible fibrosis. Gene therapy emerges as a promising solution but is still in the early stages of development. The conclusion reinforces the need for earlier diagnoses, personalized interventions, and clinical trials that combine multiple therapeutic approaches to optimize clinical outcomes and improve the quality of life for patients with FD.

**Keywords:** Fabry Disease. Diagnosis. Therapeutics.

<sup>1</sup>Médica, Universidade Nove de Julho - Campus Vergueiro (UNINOVE).

<sup>2</sup>Médica, Universidade Nove de Julho - Campus Vergueiro (UNINOVE).

<sup>3</sup>Médica, Universidade Nove de Julho - Campus Vergueiro (UNINOVE).

<sup>4</sup>Médica, Universidade Nove de Julho - Campus Vergueiro (UNINOVE).

**RESUMEN:** Este artículo tuvo como objetivo investigar los enfoques diagnósticos y terapéuticos más recientes para la Enfermedad de Fabry (EF), un trastorno lisosómico raro caracterizado por la acumulación de glucoesfingolípidos en varios órganos. La metodología incluyó una revisión narrativa de la literatura, seleccionando 8 artículos relevantes publicados entre 2019 y 2024, basados en criterios de inclusión que abarcaron artículos en inglés, portugués y español, disponibles gratuitamente en PubMed. La investigación se centró en biomarcadores diagnósticos, como GL<sub>3</sub> y lyso-GL<sub>3</sub>, y en las principales terapias, incluyendo la terapia de reemplazo enzimático (ERT), la terapia con chaperonas y los avances en la terapia génica. Los resultados indican que, aunque la ERT es el tratamiento estándar, enfrenta limitaciones significativas, especialmente en las etapas avanzadas de la enfermedad con fibrosis irreversible. La terapia génica surge como una solución prometedora, pero aún en las primeras etapas de desarrollo. La conclusión refuerza la necesidad de diagnósticos más tempranos, intervenciones personalizadas y ensayos clínicos que combinen múltiples enfoques terapéuticos para optimizar los resultados clínicos y mejorar la calidad de vida de los pacientes con EF.

**Palabras clave:** Enfermedad de Fabry. Diagnóstico. Terapéuticas.

## INTRODUÇÃO

A Doença de Fabry (DF) é uma doença rara de armazenamento lisossômico ligada ao cromossomo X, resultante de mutações no gene *GLA*, que codifica a enzima  $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ -Gal A). A função inadequada dessa enzima causa o acúmulo de glicoesfingolípídios, particularmente globotriaosilceramida (Gb<sub>3</sub>) e globotriaosilesfingosina (lyso-Gb<sub>3</sub>), nos lisossomos de várias células, incluindo as dos rins, coração e sistemas nervosos central e periférico (Germain DP, et al., 2022). Este acúmulo progressivo desencadeia uma série de processos patológicos, como disfunção celular, lesões microvasculares e inflamação crônica, levando a um espectro clínico variado e complicações graves (Kok K, et al., 2021).

A DF é classificada em dois fenótipos principais: o clássico e o de início tardio. O fenótipo clássico é caracterizado por atividade enzimática mínima ou nula, com sintomas que surgem ainda na infância, como dor neuropática, cornea verticillata, angioceratomas, hipoidrose, e anormalidades cardíacas e renais (Bernardes TP, et al., 2020). Estes pacientes frequentemente apresentam progressão rápida para complicações graves, como insuficiência renal e hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Já o fenótipo de início tardio, mais comum em pacientes do sexo masculino, manifesta-se na vida adulta, com sintomas predominantemente cardíacos e renais, embora o envolvimento sistêmico possa ser observado em fases mais avançadas (Bernardes TP, et al., 2020).

O diagnóstico da DF é desafiador devido à sua variabilidade fenotípica e à sobreposição de sintomas com outras doenças, resultando frequentemente em diagnóstico tardio. Além disso,

mulheres heterozigotas podem exibir desde quadros assintomáticos até sintomas graves, devido à inativação aleatória do cromossomo X (Burlina A, et al., 2023). Estima-se que a prevalência da DF seja subestimada, com estudos recentes sugerindo que o número de indivíduos afetados pode ser significativamente maior do que se pensava, variando entre 1:3.100 a 1:8.500 nas populações rastreadas (Burlina A, et al., 2023).

Biomarcadores como o GL3 e o lyso-GL3 desempenham um papel essencial tanto no diagnóstico quanto no monitoramento da resposta terapêutica. O acúmulo desses glicosíngolipídios é o principal determinante das complicações da DF, incluindo doença renal crônica, miocardiopatia hipertrófica, arritmias e eventos cerebrovasculares, como acidentes vasculares cerebrais (Bernardes TP, et al., 2020; Burlina A, et al., 2023). Esses biomarcadores têm sido usados também para avaliar a eficácia das terapias disponíveis, como a terapia de reposição enzimática (ERT) e as terapias baseadas em chaperonas, ambas direcionadas a reduzir a acumulação de substratos nos lisossomos (Burlina A, et al., 2023).

A intervenção precoce, especialmente em pacientes pediátricos, é crucial para evitar danos irreversíveis aos órgãos e melhorar o prognóstico. No Brasil, as diretrizes para o manejo de doenças raras recomendam o rastreamento familiar para identificar pacientes assintomáticos ou oligosintomáticos, permitindo que o tratamento seja iniciado antes da manifestação de complicações graves (Vaisbich MH, et al., 2022). O envolvimento renal, com proteinúria e glomeruloesclerose, é uma das primeiras manifestações clínicas observadas, justificando a necessidade de monitoramento rigoroso e tratamento precoce (Vaisbich MH, et al., 2022).

1750

Do ponto de vista cardiovascular, a DF está associada a hipertrofia ventricular esquerda, fibrose miocárdica e insuficiência cardíaca. Além disso, a DF promove a disfunção mitocondrial e o estresse oxidativo, contribuindo para a progressão do dano cardíaco (Weissman D, et al., 2024). A fibrose miocárdica, em particular, é um marcador de progressão da doença e está associada a um pior prognóstico, sendo frequentemente observada em estágios mais avançados, mesmo em pacientes em tratamento com ERT (Weissman D, et al., 2024).

Além das complicações cardíacas e renais, os pacientes com DF têm um risco aumentado de acidentes vasculares cerebrais, especialmente em indivíduos mais jovens. O envolvimento neurológico pode incluir episódios recorrentes de dor neuropática, além de déficits neurológicos focais, que podem ser confundidos com outras condições, retardando o diagnóstico adequado (Ilie-Robert Dinu e Ștefan-Georg Firu, 2021). O manejo precoce com ERT tem demonstrado

reduzir a progressão dessas manifestações, embora muitos pacientes permaneçam em risco de eventos graves devido à detecção tardia da doença (Ilie-Robert Dinu e Ștefan-Georg Firu, 2021).

A relação entre DF e hipertensão também é um ponto de crescente interesse. A ativação crônica do sistema renina-angiotensina (SRA) e o papel do receptor Toll-like (TLR<sub>4</sub>) têm sido implicados na indução de inflamação e estresse oxidativo, exacerbando as complicações cardiovasculares e renais na DF (Del Pinto R e Ferri C, 2020). O controle rigoroso da pressão arterial, aliado ao uso de bloqueadores do SRA, não só ajuda a retardar a progressão da doença renal, mas também desempenha um papel crucial na redução do risco cardiovascular (Del Pinto R e Ferri C, 2020). Estratégias terapêuticas futuras que visam a imunomodulação e a redução da inflamação também estão sendo exploradas como opções promissoras para melhorar o prognóstico de longo prazo nesses pacientes (Del Pinto R e Ferri C, 2020).

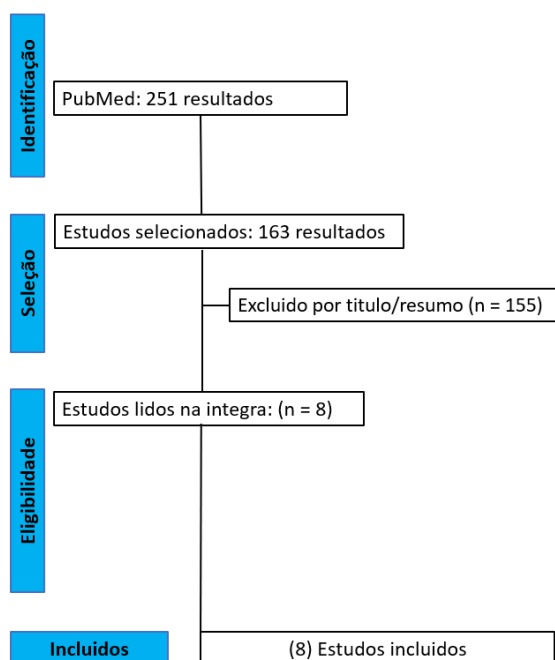
## MÉTODOS

Esta revisão narrativa de literatura foi conduzida com o objetivo de investigar as abordagens diagnósticas e terapêuticas da Doença de Fabry (DF). Os critérios de inclusão abrangeram artigos publicados na íntegra, disponibilizados gratuitamente na base de dados U.S. National Library of Medicine (PubMed), redigidos em inglês. Os critérios de exclusão incluíram estudos envolvendo animais, pacientes com outras comorbidades, artigos pagos ou aqueles que não apresentavam relação direta com o tema proposto.

Os descritores utilizados na busca foram “Fabry Disease”, “Diagnosis” e “Therapeutics”, de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). A pesquisa foi realizada em setembro de 2024, limitando-se a artigos publicados nos últimos 5 anos, com o intuito de garantir uma revisão atualizada sobre o tema.

A busca no PubMed resultou inicialmente em 251 artigos. Desses, 163 artigos eram gratuitos e foram incluídos para leitura de título e resumo. Após a leitura dos títulos e resumos, 155 artigos foram excluídos por não abordarem a temática de forma direta e não está disponível de forma integral. Ao final, foram selecionados 8 artigos para leitura completa e inclusão nesta revisão. Esta pesquisa não envolveu seres humanos ou animais, dispensando, assim, a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), conforme as diretrizes vigentes. Além disso, todas as normas relacionadas a direitos autorais foram seguidas, em conformidade com a legislação brasileira (BRASIL, 2013).

**Figura 1:** Artigos encontrados no PubMed



**Fonte:** Lima, AJ, et al., 2024

## RESULTADOS

### Diagnóstico: Desafios e Avanços na Identificação da Doença de Fabry

1752

A Doença de Fabry (DF) permanece como um dos maiores desafios diagnósticos entre as doenças lisossômicas, particularmente por sua variabilidade fenotípica. A literatura revisada enfatiza que o diagnóstico precoce é essencial para melhorar o prognóstico dos pacientes (Germain DP, et al., 2022). No entanto, devido à ampla gama de manifestações clínicas — desde dor neuropática até insuficiência renal e cardiomiopatia — muitos pacientes permanecem sem diagnóstico por anos, o que compromete a eficácia das intervenções terapêuticas. A subnotificação e o diagnóstico incorreto são problemas recorrentes, principalmente devido à semelhança dos sintomas da DF com outras doenças renais e cardíacas mais prevalentes, como a nefropatia diabética e a hipertensão essencial (Kok K, et al., 2021).

A utilização de biomarcadores como o GL3 e o lyso-GL3 tem revolucionado o diagnóstico da DF, permitindo uma avaliação mais precisa do acúmulo de glicosíngolipídios (Burlina A, et al., 2023). Esses marcadores são essenciais não apenas para confirmar o diagnóstico, mas também para monitorar a resposta à terapia de reposição enzimática (ERT). No entanto, há limitações significativas no uso desses biomarcadores. Primeiro, o acesso a esses testes pode ser limitado em várias regiões, especialmente em países com menos recursos. Além disso, embora

os níveis de GL<sub>3</sub> e lyso-GL<sub>3</sub> forneçam informações sobre a carga da doença, eles não capturam completamente a extensão do dano tecidual, como a fibrose renal ou cardíaca, que frequentemente precede alterações significativas nos níveis de biomarcadores (Bernardes TP, et al., 2020).

Adicionalmente, um desafio ainda maior reside no diagnóstico em mulheres heterozigotas. A inativação aleatória do cromossomo X pode resultar em uma ampla gama de manifestações clínicas, o que frequentemente retarda o diagnóstico ou leva a diagnósticos errados (Burlina A, et al., 2023). Mulheres portadoras da mutação *GLA* podem ser erroneamente consideradas portadoras assintomáticas, subestimando-se a gravidade da doença em comparação com pacientes do sexo masculino, onde os sintomas tendem a ser mais severos e rapidamente progressivos.

Estudos recentes também apontam para o uso de tecnologias avançadas de imagem, como a ressonância magnética cardíaca com realce tardio de gadolínio, que tem o potencial de detectar a fibrose miocárdica em estágios muito precoces, antes da manifestação de sintomas cardíacos graves (Weissman D, et al., 2024). Isso é particularmente relevante para o diagnóstico de envolvimento cardíaco em pacientes com DF de início tardio, onde as manifestações extracardíacas podem ser mínimas ou ausentes. No entanto, a disponibilidade e o custo dessas tecnologias permanecem como barreiras significativas para sua implementação rotineira em todos os centros.

### **Terapias: Eficácia, Limitações e a Necessidade de Novas Abordagens**

A terapia de reposição enzimática (ERT) continua a ser o padrão-ouro no tratamento da DF, sendo amplamente recomendada para pacientes com deficiência de  $\alpha$ -galactosidase A (Germain DP, et al., 2022). No entanto, a eficácia da ERT é amplamente dependente da fase em que o tratamento é iniciado. Pacientes que iniciam a ERT em estágios avançados da doença, especialmente aqueles com fibrose renal ou cardíaca estabelecida, têm uma resposta menos robusta à terapia (Bernardes TP, et al., 2020). Isso ocorre porque a ERT é eficaz em reduzir os níveis de GL<sub>3</sub> e lyso-GL<sub>3</sub> no plasma e nos lisossomos, mas não pode reverter a fibrose e os danos teciduais que já ocorreram devido ao acúmulo prolongado de glicosíngolipídios.

Um dos principais desafios da ERT é a sua incapacidade de penetrar adequadamente em certos tecidos, particularmente o coração, onde o acúmulo de glicosíngolipídios é um fator crítico para a cardiomiopatia associada à DF (Weissman D, et al., 2024). A baixa permeabilidade

da barreira endotelial no miocárdio limita a distribuição da enzima nesses tecidos, resultando em uma progressão contínua da doença cardíaca, mesmo em pacientes em tratamento. Estudos sugerem que o desenvolvimento de terapias mais eficazes que melhorem a biodistribuição da enzima ou que utilizem abordagens combinadas com chaperonas farmacológicas pode ajudar a superar essas limitações (Burlina A, et al., 2023).

A terapia com chaperonas, como a migalastat, oferece uma alternativa promissora para pacientes com mutações que resultam em atividade residual da enzima  $\alpha$ -Gal A. Essa abordagem permite que a enzima seja dobrada corretamente e transportada para os lisossomos, onde pode desempenhar sua função (Burlina A, et al., 2023). No entanto, a aplicabilidade da terapia com chaperonas é limitada a mutações específicas, e sua eficácia a longo prazo ainda está sendo investigada. Além disso, a terapia com chaperonas não é capaz de abordar diretamente a fibrose ou os danos irreversíveis que já ocorreram, destacando a necessidade de diagnósticos e intervenções precoces.

A terapia gênica representa um avanço empolgante no tratamento da DF, com o potencial de corrigir a deficiência enzimática de forma permanente (Ilie-Robert Dinu e Ștefan-Georg Firu, 2021). Ensaios clínicos em andamento estão avaliando a segurança e eficácia dessa abordagem, que visa inserir uma cópia funcional do gene *GLA* nas células do paciente, restaurando a produção de  $\alpha$ -Gal A. A terapia gênica pode revolucionar o tratamento da DF, eliminando a necessidade de infusões frequentes de ERT e proporcionando uma solução de longo prazo para a deficiência enzimática. No entanto, a terapia gênica ainda enfrenta vários desafios, incluindo o risco de reações imunológicas e a dificuldade em garantir que a expressão da enzima seja sustentada ao longo do tempo (Ilie-Robert Dinu e Ștefan-Georg Firu, 2021).

### **Complicações Cardíacas e Renais: Impacto Significativo e Necessidade de Manejo Integrado**

As complicações cardíacas e renais representam as principais causas de morbidade e mortalidade na DF, sendo essas manifestações frequentemente associadas a um pior prognóstico (Weissman D, et al., 2024). A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é uma das manifestações cardíacas mais comuns e está diretamente relacionada ao acúmulo de glicoesfingolipídios nos cardiomiócitos. Com o tempo, a HVE pode evoluir para insuficiência cardíaca, arritmias graves e morte súbita. Embora a ERT possa retardar a progressão da HVE, sua eficácia em reverter a fibrose cardíaca é limitada. Estudos sugerem que a combinação de

ERT com terapias antifibróticas pode ser uma estratégia promissora para pacientes com envolvimento cardíaco avançado (Weissman D, et al., 2024).

No que diz respeito às complicações renais, a DF é uma das principais causas de insuficiência renal crônica em pacientes com doença lisossômica. A proteinúria é um marcador precoce de envolvimento renal, e sua presença está associada a uma pior evolução para insuficiência renal terminal (Vaisbich MH, et al., 2022). O uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) tem mostrado eficácia na redução da proteinúria e na preservação da função renal. No entanto, a progressão para fibrose glomerular e intersticial pode continuar, mesmo com o uso dessas terapias, especialmente em pacientes que não recebem ERT de forma precoce (Del Pinto R e Ferri C, 2020).

Além disso, a inflamação crônica e o estresse oxidativo desempenham papéis fundamentais na patogênese das complicações cardíacas e renais na DF. O sistema renina-angiotensina (SRA) está intimamente envolvido na mediação da inflamação e na ativação de vias fibrogênicas, exacerbando a progressão da doença (Del Pinto R e Ferri C, 2020). A utilização de bloqueadores do SRA não só ajuda a controlar a pressão arterial, mas também tem efeitos antifibróticos e anti-inflamatórios, o que pode ser benéfico na prevenção de complicações graves. No entanto, a resposta a esses tratamentos varia entre os pacientes, destacando a necessidade de abordagens terapêuticas personalizadas que levem em consideração o estágio da doença e o envolvimento multissistêmico (Del Pinto R e Ferri C, 2020).

1755

### **Perspectivas Futuras e Necessidade de Abordagens Multidisciplinares**

A Doença de Fabry representa um desafio clínico multifacetado que requer uma abordagem terapêutica integrada e multidisciplinar. Embora os avanços nas terapias, como a ERT, chaperonas e terapia gênica, tenham melhorado o prognóstico de muitos pacientes, ainda existem lacunas significativas no manejo da doença. A implementação de novas terapias, como agentes antifibróticos e estratégias imunomoduladoras, pode desempenhar um papel importante na redução da progressão da fibrose e na prevenção de complicações graves (Del Pinto R e Ferri C, 2020). Além disso, a combinação de diferentes terapias, como ERT e chaperonas, pode oferecer uma abordagem mais robusta para o tratamento de pacientes com manifestações avançadas da DF.



Estudos futuros devem focar na avaliação de terapias combinadas e na busca por biomarcadores mais sensíveis que possam prever melhor a resposta ao tratamento e identificar pacientes em risco de complicações graves. Além disso, o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que abordem não apenas o acúmulo de glicosíngolipídios, mas também as vias inflamatórias e fibrogênicas subjacentes, será essencial para melhorar os resultados de longo prazo desses pacientes.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Doença de Fabry (DF) permanece como um dos maiores desafios no campo das doenças lisossômicas, apresentando elevada morbidade devido às suas manifestações multissistêmicas e progressivas. A literatura revisada demonstra avanços substanciais na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da DF, especialmente em relação ao acúmulo de glicosíngolipídios e suas consequências nos sistemas renal e cardiovascular. O desenvolvimento de biomarcadores, como GL<sub>3</sub> e lyso-GL<sub>3</sub>, tem potencial para aprimorar o diagnóstico precoce e o acompanhamento terapêutico. Entretanto, as opções terapêuticas atuais, como a terapia de reposição enzimática (ERT) e a terapia com chaperonas, embora eficazes em estágios iniciais, enfrentam limitações importantes, particularmente nos casos com fibrose avançada e danos irreversíveis.

1756

A terapia gênica surge como uma esperança promissora, oferecendo a possibilidade de uma correção mais duradoura e eficiente da deficiência enzimática subjacente, mas ainda se encontra em fases iniciais de investigação clínica. O manejo das complicações cardíacas e renais, como hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e doença renal crônica, continua a representar uma grande barreira ao tratamento, com a necessidade de controle rigoroso da hipertensão e de estratégias que abordem o estresse oxidativo e a inflamação subjacentes.

É evidente que a detecção precoce e o tratamento imediato são essenciais para melhorar o prognóstico dos pacientes com DF. No entanto, a variabilidade fenotípica, especialmente entre mulheres heterozigotas, e as limitações dos tratamentos atuais reforçam a necessidade de novas abordagens terapêuticas. A combinação de terapias, incluindo ERT, chaperonas e agentes antifibróticos, pode oferecer uma solução mais robusta para o manejo de pacientes com doença avançada.

Futuras pesquisas devem se concentrar em ensaios clínicos multicêntricos e randomizados que avaliem a eficácia de novas abordagens terapêuticas, incluindo a terapia

gênica e tratamentos combinados que abordem não apenas o acúmulo de glicosfingolipídios, mas também os processos inflamatórios e fibrogênicos associados à DF. Somente através do avanço contínuo da pesquisa será possível otimizar o tratamento e melhorar os desfechos clínicos dos pacientes, proporcionando melhores prognósticos e qualidade de vida. O refinamento dessas estratégias não apenas reduzirá a morbidade associada à DF, mas também promoverá uma abordagem mais personalizada e eficaz no manejo dessa doença debilitante.

## REFERÊNCIAS

BERNARDES TP, et al. Fabry disease: genetics, pathology, and treatment. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2020; 66(Suppl 1): s10-s16.

BURLINA A, et al. An expert consensus on the recommendations for the use of biomarkers in Fabry disease. *Mol Genet Metab*, 2023; 139(2): 107585.

DEL PINTO R, et al. The role of Immunity in Fabry Disease and Hypertension: A Review of a Novel Common Pathway. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2020; 27(6): 539-546.

DINU IR, et al. Fabry disease - current data and therapeutic approaches. *Rom J Morphol Embryol*, 2021; 62(1): 5-11.

GERMAIN DP, et al. An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease. *Mol Genet Metab*, 2022; 137(1-2): 49-61.

KOK K, et al. Fabry Disease: Molecular Basis, Pathophysiology, Diagnostics and Potential Therapeutic Directions. *Biomolecules*, 2021; 11(2): 271.

VAISBICH MH, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Fabry disease in pediatric patients: a document from the Rare Diseases Committee of the Brazilian Society of Nephrology (Comdora-SBN). *J Bras Nefrol*, 2022; 44(2): 268-280.

WEISSMAN D, et al. Fabry Disease: Cardiac Implications and Molecular Mechanisms. *Curr Heart Fail Rep*, 2024; 21(2): 81-100.