

DOENÇA DE FABRY

PORTARIA CONJUNTA SAES/SCTIE/MS
Nº 20, DE 06 DE DEZEMBRO DE 2021

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Manifestações iniciais.

DF Clássica (em homens com manifestações clínicas mais graves):

- Primeiros sintomas surgem durante a infância, incluindo dor neuropática crônica e crises de dor episódica intensa;
- Manifestações iniciais comuns: hipoidrose, anormalidades cutâneas (angioqueratomas), distúrbios gastrointestinais (dor, distensão abdominal e diarreia) e uma opacidade corneana assintomática característica, a chamada córnea verticilata;
- Atividade da α GAL-A ausente ou muito reduzida (<1% da média normal), com acúmulo de GL-3 em células endoteliais vasculares, cardiomiócitos, células musculares lisas e podócitos;
- Sintomas de início na infância ou na adolescência são seguidos de insuficiência múltipla de órgãos e, eventualmente, óbito.

Entre pacientes que apresentam a forma de início tardio, as manifestações clínicas variam de acordo com o nível de atividade residual da α GAL-A.

- **Manifestações renais, cardíacas e pulmonares.**
- **Manifestações cutâneas** (Angioqueratomas).
- **Complicações** (Manifestações inespecíficas, geralmente iniciando-se na infância com progressão ao longo da vida).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: Devem ser consideradas no diagnóstico diferencial diversas doenças e condições de saúde.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL: deve ser confirmado de acordo com o sexo do indivíduo:

Sexo masculino

- Realizar medida da atividade da enzima α GAL-A em plasma ou leucócitos a partir do sangue periférico ou cultura de fibroblastos.
- Casos suspeitos com atividade superior a 3% dos valores normais deverão ter seu diagnóstico confirmado por **análise molecular**.
- **Possível método de diagnóstico de escolha:** Análise de ácido desoxirribonucleico (DNA), com a identificação de mutações específicas, de caráter reconhecidamente patogênicas, no gene da α GAL-A.

Sexo feminino

- Necessária a identificação de mutações específicas no gene da α GAL-A.
- Níveis de GL-3 plasmáticos ou no sedimento urinário de 24 horas geralmente estão aumentados. Entretanto, em alguns pacientes com mutações específicas (por exemplo, a mutação p.N215S), tais alterações bioquímicas podem não ocorrer.
- Em alguns casos, achados histopatológicos de biópsias em diferentes tecidos (por exemplo rim ou pele) são característicos:
 - À microscopia de luz: presença de vacúolos citoplasmáticos contendo os lipídeos acumulados;
 - À microscopia eletrônica: presença de inclusões lisossômicas, com a configuração lamelar concêntrica, chamados de corpos de inclusão zebra-simil.
- A detecção do probando (caso índice) torna obrigatória a investigação de outros membros da família e o aconselhamento genético.

DIAGNÓSTICO DE CRIANÇAS

A dor é o sintoma mais marcante nas crianças que têm DF, manifestando-se com fadiga, ansiedade, depressão e faltas escolares.

Os meninos com DF clássica apresentam sintomas mais precocemente. Meninas geralmente têm manifestações mais leves, com início dos sintomas tardio.

O diagnóstico e o tratamento precoces são prioritários para diminuir as lesões em órgãos-alvo, a morbidade e a mortalidade.

INTRODUÇÃO

A Doença de Fabry (DF) ou Doença de Anderson Fabry é a glicosíngolipidose mais comum no mundo. Devido a um erro inato ligado ao X, ocasionada pela deficiência da enzima lisossômica α -galactosidase A (α GAL-A) afeta todo o organismo devido ao acúmulo de glicosíngolipídios, principalmente o globotriaosilceramida (GL-3 ou Gb3).

Alterações na concentração do GL-3 provocam manifestações clínicas, de caráter evolutivo, sobretudo no endotélio vascular da pele, coração, fígado, rins e sistema nervoso central, além de alterações auditivas, vestibulares, oftalmológicas e do trato gastrointestinal.

As principais causas de morbidade e mortalidade são ocasionadas por insuficiência renal e cardíaca.

Comparadas aos homens com mutações semelhantes, as mulheres apresentam manifestações clínicas menos graves e com início mais tardio, e por vezes são identificadas apenas quando um paciente masculino é diagnosticado na família.

CID 10

E75.2 Outras esfingolipidoses

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com diagnóstico confirmado de DF:

- **Sexo masculino:**
 - a) atividade da enzima α GAL-A inferior a 3% dos valores normais; **OU**
 - (b) análise do DNA que demonstre mutação patogênica do gene que codifica a enzima α GAL-A.
- **Sexo feminino:**
 - (a) análise do DNA que demonstre mutação patogênica do gene que codifica a enzima α GAL-A; **OU**
 - (b) situação de heterozigota portadora de mutação patogênica no gene da α GAL-A confirmada por história familiar (por exemplo: paciente que apresente filho e irmão, ambos do sexo masculino, com diagnóstico confirmado de DF); **OU**
 - (c) ao menos uma das seguintes alterações bioquímicas sugestivas de DF: aumento na excreção urinária de GL-3 ou evidência histológica de acúmulo de GL-3, associada a, ao menos, uma das manifestações clínicas altamente sugestivas de DF a seguir, angioqueratoma (confirmado por biópsia) ou córnea *verticilata*.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos aqueles pacientes com diagnóstico confirmado de outras esfingolipidoses, segundo Diagnóstico diferencial.

Intolerância, hipersensibilidade ou contra-indicação serão os critérios de exclusão para o uso do respectivo medicamento preconizado nestas Diretrizes.

*Ver item 3.2 - Diagnóstico diferencial - Diretrizes Brasileiras / Nacionais da Doença de Fabry, PC nº 20, de 06/12/2021).

TRATAMENTO

Prevenção de complicações ocasionadas pela doença

Tratamento Sintomático

Terapia de reabilitação

TRATAMENTO DE ADULTOS

As complicações decorrentes desta doença são inespecíficas e indistinguíveis das que ocorrem na população geral, assim, espera-se que respondam adequadamente ao tratamento usual de cada uma delas, conforme quadro abaixo.

Principais manifestações clínicas da Doença de Fabry e opções de tratamentos de suporte ou sintomáticos

	MANIFESTAÇÃO	CONDUTA
Aconselhamento genético	–	Deve estar disponível para todos os indivíduos e seus familiares.
Prevenção	Crises dolorosas	Orientação quanto aos possíveis desencadeantes como, por exemplo, exercícios físicos, mudanças de temperatura e estresse emocional.
	Alto risco de eventos cardiovasculares	Como ocorre na população geral, tanto pacientes masculinos ou femininos devem ter fatores de risco como hipertensão, dislipidemia e diabetes, tratados adequadamente. Ver o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 1 e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2, do Ministério da Saúde, disponíveis em http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes .
Sistema Nervoso	Dor neuropática	Uso de analgésicos durante as crises; uso de anticonvulsivantes para tratamento da dor crônica. Tratamento do evento deve ocorrer de acordo com o preconizado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica, do Ministério da Saúde.
	Doença neurovascular, Acidente Vascular Encefálico.	Instituição do tratamento padrão, considerando o uso de antiagregantes plaquetários e estatinas. Tratamento do evento deve ocorrer de acordo com o preconizado nas linhas de cuidado de Acidente Vascular Cerebral (AVC) na Rede de Atenção às Urgências e Emergências do Ministério da Saúde.
Renal	Proteinúria	Uso de IECAs nos estágios iniciais e nos pacientes sem estenose da artéria renal. O uso de antagonistas do receptor da angiotensina também deve ser considerado como opção de tratamento.
	Insuficiência renal crônica	Diálise e transplante para doença avançada e conforme as indicações usuais. Consultar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia na doença Renal Crônica - reposição de ferro, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia na doença Renal Crônica – alfaepoetina e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica, disponíveis em http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes .
Cardiovascular	Hipertensão arterial sistêmica	Uso de IECAs e antagonistas do receptor da angiotensina.
	Dislipidemia	Uso de estatinas
	Arritmias	Uso de medicamentos, marca-passo e desfibrilador conforme tratamento padrão.
	Insuficiência cardíaca	Tratamento padrão.
Psiquiátrica	Depressão, ansiedade e abuso de fármacos.	Encaminhamento ao psiquiatra, centro especializado em tratamento de dor ou uso antidepressivos conforme critérios usuais.
Otorrinolaringológica	Náusea relacionadas à vertigem.	Uso de metoclopramida.
Gastrointestinal	Dispepsia	Orientações dietéticas; uso de inibidor da bomba de prótons.
	Retardo do esvaziamento gástrico	Orientações dietéticas; uso de metoclopramida.
Reabilitação	–	Aos pacientes que necessitarem, como por exemplo, àqueles com sequelas neurológicas.

* IECAs = inibidores da enzima conversora de angiotensina. Adaptado de Ortiz et al (2018); Mehta et al (2010); Schiffmann et al (2015); Hughes et al (2005); Sirrs et al (2018); Department of Health and Ageing - Australian Government (2017); Mehta (2010) et al; Lidove et al (2010); Tahir et al (2007); Jain et al (2011); Neumann P et al (2013).

TRATAMENTO DE CRIANÇAS

As principais manifestações clínicas e opções de tratamentos da DF na criança são descritas no quadro abaixo.

Principais manifestações clínicas da Doença de Fabry e opções de tratamentos de suporte ou sintomáticos

	MANIFESTAÇÃO	CONDUTA
Aconselhamento genético	–	Deve estar disponível para todos os indivíduos e seus familiares.
Prevenção	Crises dolorosas	Orientação quanto aos possíveis desencadeantes como, por exemplo, exercícios físicos, mudanças de temperatura e estresse emocional.
Sistema Nervoso	Dor neuropática	Uso de analgésicos durante as crises; uso de anticonvulsivantes para tratamento da dor crônica. Tratamento do evento deve ocorrer de acordo com o preconizado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica, do MS.
Psiquiátrica	Depressão, ansiedade e abuso de fármacos.	Encaminhamento ao psiquiatra, centro especializado em tratamento de dor ou uso antidepressivos conforme critérios usuais.
Gastrointestinal	Dispepsia	Orientações dietéticas; uso de inibidor da bomba de prótons.
	Retardo do esvaziamento gástrico	Orientações dietéticas; uso de metoclopramida.
Reabilitação	–	Aos pacientes que necessitarem, como por exemplo, àqueles com sequelas neurológicas.

Adaptado de Schiffmann et al (2015); Hughes et al (2005); Sirrs et al (2018); Department of Health and Ageing - Australian Government (2017); Mehta (2010) et al; Lidove et al (2010); Tahir et al (2007)45; Jain et al (2011); Neumann P et al (2013).

MONITORIZAÇÃO

Indivíduos com DF devem ser acompanhados por equipe multidisciplinar. O programa de acompanhamento mínimo destes pacientes, deve ser realizado de acordo com suas necessidades.

AVALIAÇÕES	AVALIAÇÃO INICIAL BASAL	ANUAL	OUTROS
Consulta clínica completa (anamnese, exame neurológico e exame físico completo).	X	X	–
Exames laboratoriais de sangue: hemograma com plaquetas, eletrólitos, ureia, rastreio de fatores de risco cardiovasculares, como por exemplo perfil lipídico (HDL, colesterol total, triglicerídeos, LDL-C*), glicemia de jejum.	X	X	–
Exames laboratoriais de urina: exame qualitativo, coleta de urina de 24h para determinação da proteinúria, albuminúria e depuração da creatinina.	X	–	De acordo com a função renal (ver abaixo).
Eletrocardiograma	X	X	–
Exame oftalmológico (acuidade visual, fundo de olho, exame com lâmpada de fenda)	X	–	–
Ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC) cerebral.	X	–	Podem ser repetidas na ocorrência de um novo evento cerebrovascular.
Ecocardiograma	X	–	Anual se ≥ 35 anos ou a bi-anual se < 35 anos.
Questionários validados para avaliação de qualidade de vida.	X	X	–

* O LDL-C deve ser estimado pela fórmula de Friedewald:

$LDL-C = \text{Colesterol Total} - HDL - (\text{Triglicerídeos}/5)$.

Esta fórmula torna-se imprecisa na vigência de hipertrigliceridemia (triglicerídeos $> 400\text{mg/dL}$).

A avaliação da função renal varia de acordo com o estágio da doença renal:

- Se proteinúria $< 1\text{g/dia}$: anual.
- Se doença renal crônica em estágio 1 ou 2: anual.
- Se doença renal crônica em estágio 3 (TFG 30-59 mL/min/1,73m²): semestral.
- Se doença renal crônica em estágio 4 (TFG 15-29 mL/min/1,73m²): trimestral.
- Se proteinúria $\geq 1\text{g/dia}$ E doença renal crônica em estágio 1 (TFG $> 90\text{ mL/min/1,73m}^2$) OU estágio 2 (TFG 60-89 mL/min/1,73m²): trimestral.

REGULAÇÃO E CONTROLE

O atendimento de pacientes com doenças raras é feito prioritariamente na Atenção Primária à Saúde.

Se houver necessidade o paciente deverá ser encaminhado para atendimento especializado de média ou alta complexidade.

O aconselhamento genético é fundamental na atenção às famílias e pacientes com doenças raras.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes nestas Diretrizes, assim como a duração e o monitoramento dos tratamentos clínico e de reabilitação necessários.

As informações inseridas neste material tem a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados no PCDT. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta nº 20, de 06 de dezembro de 2021 e pode ser acessada em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/diretrizes/20211230_portal-portaria-conjunta-no-20_diretrizes_doenca-de-fabry.pdf