

# MINISTÉRIO DA SAÚDE

## DOENÇA DE FABRY

PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS/MS  
Nº 2, DE 15 DE JANEIRO DE 2025



### DIAGNÓSTICO

O Quadro I resume os principais sinais e sintomas iniciais da Doença de Fabry (DF) e a idade em que estes surgem mais frequentemente.

#### Quadro I - Principais Sinais e Sintomas Iniciais da DF

Sinais e sintomas	Frequência	Mediana de idade de início
Dor Disestesia/crise episódica de queimação nas mãos ou nos pés	66% (67% meninos, 65% meninas)	Meninos: 10,1 anos (7,2 anos) Meninas: 15 anos (8,3 anos)
Redução da sudorese Hipoidrose ou anidrose	59% (93% meninos, 25% meninas)	<b>Hipoidrose</b> Meninos: 10,1 anos Meninas: 4,2 anos <b>Anidrose</b> Meninos: 7,8 anos Nenhum caso para meninas
Sinais da córnea Córnea verticilata	50,8% (36,1% meninos, 65,5% meninas)	Meninos: 12,1 anos Meninas: 8,9 anos
Sintomas gastrointestinais Náusea, vômito, dor abdominal inespecífica, constipação intestinal, diarreia	17,9% (23,2% meninos, 11,4% meninas)	Meninos: 5 anos Meninas: 9,5 anos
Calor, frio e intolerância ao exercício	<b>Calor:</b> 38,4% (38,9% meninos, 37,9% meninas) <b>Frio:</b> 17% (16,7% meninos, 17,2% meninas)	<b>Calor:</b> Meninos: 7,4 anos Meninas: 15,7 anos <b>Frio:</b> Meninos: 5,0 anos Meninas: 7,7 anos
Problemas de audição Perda auditiva, zumbido e vertigem	<b>Perda auditiva confirmada:</b> 21,8% (19,4% meninos, 24,1% meninas) <b>Zumbido:</b> 40% (22,2% meninos, 41,3% meninas) <b>Vertigem:</b> 30,4% (19,4% meninos, 41,4% meninas)	<b>Zumbido:</b> Meninos: 10 anos Meninas: 13,9 anos <b>Vertigem:</b> Meninos: 11,8 anos Meninas: 13,4 anos <b>Perda auditiva:</b> Meninos: 2,7 anos Meninas: 14,4 anos
Angioqueratomas	14,2% (19,6% meninos, 7,6% meninas)	Meninos: 9,1 anos Meninas: 14,4 anos
Sinais renais Hiperfiltração, albuminúria patológica, proteinúria	<b>Hiperfiltração:</b> desconhecido <b>Microalbuminúria*</b> : 13,2% <b>Proteinúria:</b> 19,7%	<b>Microalbuminúria:</b> Meninos: 16,5 anos Meninas: 15,9 anos <b>Proteinúria:</b> Meninos: 13,8 anos Meninas: 14,1 anos
Sinais cardíacos Anormalidades de condução, disfunção valvar, arritmias	<b>Anormalidades de condução:</b> 7,6% (8,3% meninos, 6,9% meninas) <b>Disfunção valvar:</b> 14,9% (5,6% meninos, 24,1% meninas) <b>Arritmias:</b> 4,9% (7,3% meninos, 2,5% meninas)	<b>Anormalidades de condução</b> <b>Disfunção valvar:</b> Meninos: 8,6 anos Meninas: 14,4 anos <b>Arritmias:</b> Meninos de 9,3 anos

\*Nota: Microalbuminúria representa uma quantidade de albumina entre 30 a 300 mg, na urina de 24 horas. Já a albuminúria corresponde a valores maiores que 300 mg/24 horas.

### DIAGNÓSTICO EM CRIANÇAS

A dor é o sintoma mais marcante, muitas vezes associada com fadiga, ansiedade, depressão e faltas escolares, já que as manifestações gastrointestinais gerais são comuns nessa faixa etária. Os meninos com DF clássica apresentam sintomas mais precocemente, com impacto na qualidade de vida. As manifestações clínicas em meninas geralmente são mais leves e tardias.

### INTRODUÇÃO

A **Doença de Fabry** (DF) é um erro inato do metabolismo (EIM), uma esfingolipidose, de herança ligada ao X (Xq22.1), ocasionada pela deficiência da enzima lisossômica α-galactosidase A (αGAL-A). A DF é a glicosfingolipidose mais comum no mundo. A incidência de indivíduos hemizigotos para a doença situa-se em 1 para cada 117.000 indivíduos nascidos vivos.

A DF tem um alto grau de penetrância em homens, sendo que quase 100% deles apresentam complicações da doença. Já em mulheres, a penetrância é considerada intermediária e em torno de 50 a 70% das mulheres com mutações no gene apresentam manifestações de DF.

A deficiência da αGAL-A leva ao acúmulo de glicosfingolipídios, principalmente a globotriaosilceramida (GL-3 ou Gb3), em todo o organismo.

A GL-3 acumula-se, especialmente, nas células do epitélio renal, nas células endoteliais vasculares, células do músculo liso, cardiomiócitos e neurônios do sistema nervoso autônomo.

A doença é sistêmica e se manifesta com insuficiência renal, doença cardíaca, doença cerebrovascular, neuropatia periférica, perdas sensoriais, perda auditiva, lesões de pele típicas (angioqueratomas), distúrbios gastrointestinais, como diarreia e dor abdominal.

A DF é dividida nas formas clássica e tardia. Já na forma tardia, os sintomas iniciam no início da vida adulta e podem evoluir gradativamente.

### CID 10

#### E75.2 Outras esfingolipidoses

### CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

A Terapia de Reposição Enzimática (TRE) deve ser utilizada continuamente. Caso o paciente apresente pelo menos uma das seguintes situações, seu uso deve ser interrompido:

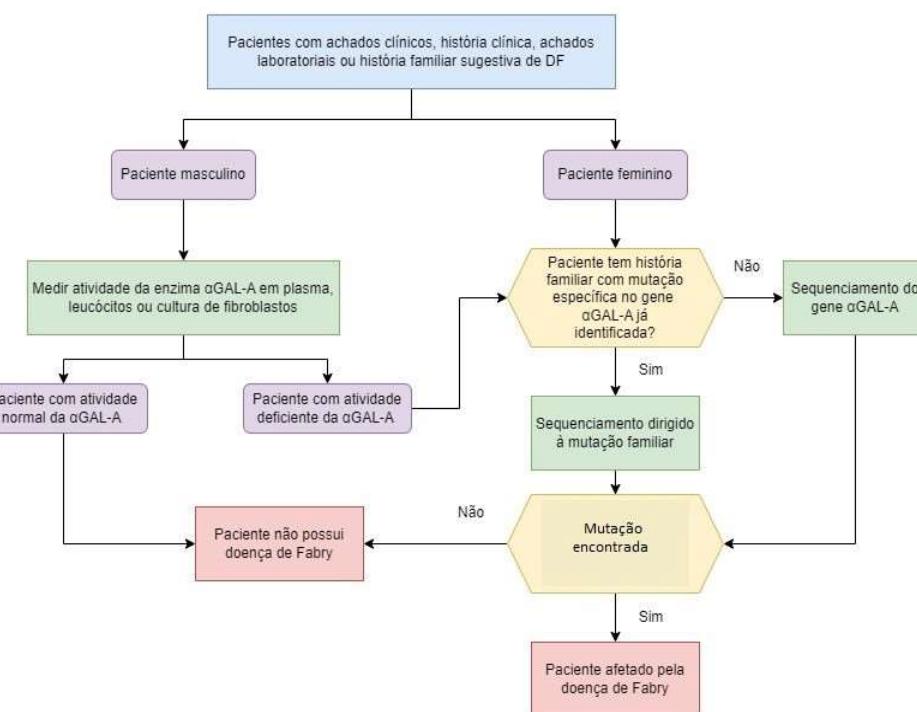
- Paciente com adesão inadequada ao tratamento, definida por falta em mais de 50% das sessões de infusão do medicamento;
- Redução grave na qualidade de vida e no estado funcional, apesar do tratamento específico para a doença, definidas por condição clínica que se associe a uma expectativa de vida menor que 1 ano;
- Surgimento de contraindicação ao medicamento.

## DIAGNÓSTICO (continuação)

### DIAGNÓSTICO CLÍNICO DIFERENCIAL

Doenças reumatológicas (febre reumática e artrite); doenças neuropsicológicas; fibromialgia; dermatomiosite; neuropatia por outras doenças genéticas (amiloidose e doenças mitocondriais); neuropatia por doenças metabólicas (diabete melito); esclerose múltipla; leucoesfenocefalopatia de causa não especificada; vasculite sistêmica ou do sistema nervoso central; Acidente Vascular Cerebral (AVC) juvenil criptogênico; AVC juvenil associado a outros fatores de risco conhecidos; eritromelgia; teleangiectasia hemorrágica hereditária; doença de Ménétre; síndrome do intestino irritável; cardiomiopatia hipertrófica idiopática e insuficiência renal de causa desconhecida. A Figura I, ao lado, mostra o algoritmo de investigação diagnóstica. O diagnóstico da DF é, portanto, uma combinação de aspectos clínicos, laboratoriais e moleculares apresentados no Quadro II abaixo.

**FIGURA I - ALGORITMO COM EXAMES LABORATORIAIS E/OU MOLECULARES PARA DIAGNÓSTICO DA DF DE ACORDO COM ACHADOS, HISTÓRICO E SEXO DO CASO SUSPEITO.**



**Quadro II - Critérios clínicos, laboratoriais e moleculares para diagnóstico definitivo de DF.**

Pacientes Masculinos		Pacientes Femininos	
Presença de mutação patogênica ou provavelmente patogênica no gene αGAL-A + Deficiência da enzima αGAL-A (atividade ≤5%)		Presença de mutação patogênica ou provavelmente patogênica no gene αGAL-A + Mensuração da enzima αGAL-A desnecessária	
+ A ou B ou C ou D*		+ A ou B ou C ou D*	
A (clínica)	B (bioquímica)	C (familiar)	D (histológica)
Presença de um ou mais: dor neuropática, córnea verticillata, angioqueratoma.	Elevação plasmática ou urinária GL-3 ou liso-GL-3* (> 1,8 ng/mL).	Membro da família com diagnóstico definitivo de DF portando a mesma mutação.	Alterações histológicas sugestivas de depósitos lisossomais em órgãos-alvo (rins, pele, coração).

**Legenda:** DF (doença de Fabry); α-GAL (α-galactosidase A); GL-3 (globotriaosilceramida); liso-GL-3 (globotriaosilesgingosina). **Nota 1:** Há pacientes do sexo masculino com mutação patogênica, atividade da enzima α-GAL ≤ 5%, mas sem presença de nenhum critério A/B/C/D. **Nota 2:** A despeito dos critérios A, B, C, D estarem na tabela abaixo da atividade enzimática e alterações do gene, é importante ressaltar que na maioria dos pacientes estes antecedem a suspeita e, portanto, a realização estes exames. Casos sem sintomas (no sexo masculino) costumam ser diagnosticados devido à existência de outros casos na família. **Nota 3:** Como apresentado na figura 1, naqueles pacientes que já tem uma mutação familiar identificada, preconiza-se sequenciar esta mutação e não o gene completo. **Nota 4:** A dosagem da enzima αGAL-A deverá ser realizada em plasma ou leucócitos a partir do sangue periférico ou cultura de fibroblastos. Dosagens realizadas em papel filtro não devem ser utilizadas como critério diagnóstico.

\*O exame é um dos critérios internacionais para diagnóstico de DF. Contudo, a quantificação de GL-3 não é amplamente disponível, mesmo internacionalmente, e não está disponível no SUS.

## CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos nesse Protocolo todos os pacientes com diagnóstico confirmado de DF de acordo com um dos seguintes critérios:

### Ser do sexo masculino e apresentar:

- atividade da enzima αGAL-A inferior a 5% dos valores normais ou;
- análise do DNA que demonstre mutação patogênica do gene que codifica a enzima αGAL-A;

### Ser do sexo feminino e apresentar:

- análise do DNA que demonstre mutação patogênica do gene que codifica a enzima αGAL-A ou;
- situação de heterozigota portadora de mutação patogênica no gene da αGAL-A, confirmada por história familiar (por exemplo: paciente que apresente filho e irmão, ambos do sexo masculino, com diagnóstico confirmado de DF) ou;
- ao menos uma destas alterações bioquímicas extremamente sugestivas do diagnóstico de DF: (au-

mento 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 (angioqueratoma confirmado por biópsia ou córnea verticilata).

**Os critérios de inclusão, naqueles com diagnóstico estabelecido de DF, para realização de terapia de reposição enzimática (TRE) com alfa-galactosidase ou beta-agalsidase, são:**

- Paciente deve ter o diagnóstico de doença de Fabry clássica, idade igual ou superior a sete anos e apresentar ao menos um dos seguintes critérios para seu grupo populacional.

### Para homens com 18 anos ou mais de idade:

- Fenótipo clássico, com sintomas ou sinais precoces de envolvimento de órgãos-alvo OU;
- Albuminúria ou proteinúria, alteração histológica renal (apagamento dos pedicelos ou sinais moderados ou graves de inclusões de GL-3 e sinais de glomeruloesclerose no tecido renal), TFG entre 60 a 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, mesmo que outros sintomas estejam ausentes.

**Para mulheres com 18 anos ou mais de idade:**

- Fenótipo clássico, com sintomas ou sinais precoces de envolvimento de órgãos-alvo OU;
- Albuminúria ou proteinúria, alteração histológica renal (apagamento dos pedicelos ou sinais moderados ou graves de inclusões de GL-3 e sinais de glomeruloesclerose no tecido renal), TFG entre 60 a 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Para crianças (7 a 17 anos):

- Sintomáticos (independentemente do sexo), mesmo na presença de sintomas leves OU;
- Lesão podocitária em biópsia renal.

## CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos os pacientes que apresentarem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicações absolutas ao uso dos respectivos medicamentos e procedimentos preconizados neste Protocolo.

## TRATAMENTO

### TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

Muitos pacientes com DF desenvolvem sintomas depressivos. O acompanhamento psicológico destes pacientes é importante, bem como o acompanhamento em grupos de apoio.

No tratamento não farmacológico em crianças a terapia cognitivo-comportamental é essencial no tratamento da dor, sendo muito importante evitar gatilhos de dor.

Crianças com DF precisam de orientação sobre atividades físicas. Medidas para evitar o superaquecimento corporal, que incluem a remoção de sapatos e meias quando a dor começar, o tratamento rápido da febre, o uso de spray de água como substituto do suor quando houver hipodrose e o hábito de evitar alguns tipos de atividades extenuantes (como corrida de longa distância), que vão além do nível de tolerância e capacidade do paciente.

### TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

#### Quadro III - Principais manifestações clínicas da DF e opções de tratamentos de suporte ou sintomáticos.

Classificação	Manifestação	Conduta
Aconselhamento Genético	Não se aplica	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, 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.
Neurológica	Dor neuropática	Uso de analgésicos durante as crises; uso de anticonvulsivantes para controle da dor crônica
	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 IECA 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 os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da Anemia na Doença Renal Crônica e do Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica.
Cardiovascular	Hipertensão arterial sistêmica	Uso de IECA 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, abuso de fármacos	Encaminhamento ao psiquiatra, centro especializado em tratamento de dor ou uso de antidepressivos, conforme critérios usuais
Otorrinolaringológica	Náusea relacionada 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	Não se aplica	Aos pacientes que necessitarem, como por exemplo, àqueles com sequelas neurológicas.

Legenda: IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina.

#### Quadro IV - Principais manifestações clínicas da DF na criança e opções de tratamentos de suporte ou sintomáticos

Classificação	Manifestação	Conduta
Aconselhamento Genético	Não se aplica	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, estresse emocional.
Neurológica	Dor neuropática	Uso de analgésicos durante as crises; uso de anticonvulsivantes para controle da dor crônica
Psiquiátrica	Depressão, ansiedade, abuso de fármacos	Encaminhamento ao psiquiatra, centro especializado em tratamento de dor ou uso de 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	Não se aplica	Aos pacientes que necessitarem, como por exemplo, àqueles com sequelas neurológicas.

### TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA (TRE)

Este Protocolo recomenda a TRE para o tratamento primário da DF clássica em pacientes a partir dos sete anos de idade, com o uso de alfadalsidase ou beta-agalsidase

Os benefícios potenciais da TRE para DF envolvem: estabilização da nefropatia (estabilização da proteinúria e da taxa de filtração glomerular); estabilização da cardiomiopatia (manutenção ou declínio do índice de massa ventricular esquerdo e da espessura da parede do VE); melhora dos sintomas gastrointestinais (redução da diarreia, cólicas ou dores abdominais, náuseas, vômitos e sintomas dispépticos).

TER não é recomendado para alguns grupos, independentemente dos aspectos de idade e sexo: pacientes com doença renal crônica (DRC) estágios 4 ou 5; pacientes inelegíveis para transplante renal; pacientes com IC classe IV da NYHA ou com qualquer doença avançada que leve a uma expectativa de vida inferior a um ano. Já a gravidez é uma contraindicação relativa para TRE

#### Uso de alfadalsidase ou beta-agalsidase em adultos

##### Grupos nos quais a TRE é recomendada, por evidência de benefício (grau de evidência IA):

- Homens e mulheres com doença de fenótipo clássico devem ser tratados quando sinais precoces de envolvimento de órgãos-alvo, relacionados à DF, estiverem presentes.

##### Grupos nos quais a TRE deve ser considerada, por provável benefício (evidência nível IIB):

- Mulheres sintomáticas;
- Mulheres assintomáticas, se houver evidência de lesão renal (TFG inferior a 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, relação albumina/creatinina urinária persistentemente >30 mg/g ou alterações renais histológicas).

##### Grupos nos quais a TRE baseia-se unicamente no envolvimento renal (homens e mulheres - evidências de níveis IA e IIA, respectivamente):

- Albuminúria ou proteinúria (na ausência de outras possíveis causas), alteração histológica, TFG entre 60-90 mL/min/1,73m<sup>2</sup> ou TFG entre 60-90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Aqui existe diferença entre homens e mulheres em termos de certeza do benefício. Enquanto em homens considera-se que há benefício definido, em mulheres o benefício é provável.

##### Grupos nos quais não há consenso, devido à incerteza de benefício:

- Homens assintomáticos com DF clássica.

##### Grupos sem indicação de TRE devido à inexistência de benefício plausível:

- Pacientes masculinos e femininos com variantes de significado indefinido (VUS) com polimorfismos benignos bem caracterizados.

A seguir é apresentado o Quadro V que apresenta os medicamentos, as doses recomendadas e as contraindicações.

## TRATAMENTO (continuação)

**Quadro V - Medicamentos no tratamento da DF, doses recomendadas e contraindicações.**

Medicamento	Dose recomendada	Contraindicações
Alfagalsidase Solução injetável de 1 mg/mL;	0,2 mg/kg de peso em administração intravenosa (IV) a cada duas semanas.  • Diluir volume total da alfa-galsidase em 100 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% para infusão.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes com DRC avançada (estágios 4 e 5), com contraindicação ao transplante renal;</li> <li>Pacientes com insuficiência cardíaca avançada (classe IV da NYHA);</li> <li>Declínio cognitivo grave por qualquer causa;</li> <li>DF avançada ou outras comorbidades com uma expectativa de vida inferior a um ano;</li> <li>Reações infusionais graves ou reação anafilática prévia à TRE com presença de IgE. É importante ressaltar que a idade por si só não é uma contraindicação à TRE, no entanto, não há estudos avaliando os benefícios em pacientes com 65 anos ou mais.</li> </ul>
Beta-agalsidase Pó para solução injetável de 35 mg.	1 mg/kg de peso em administração IV a cada duas semanas.  O pó para solução injetável deve ser reconstituído com água estéril para solução, diluído com solução intravenosa de cloreto de sódio 0,9%. O medicamento beta-agalsidase deve ser diluído entre 50 e 500 mL de cloreto de sódio 0,9% para dose usual.  Para doses menores que 35 mg deverá ser usado um mínimo de 50 mL; para doses de 35 a 70 mg, utilizar um mínimo de 100 mL; para doses de 70 a 100 mg, utilizar um mínimo de 250 mL; e para doses maiores que 100 mg, utilizar 500 mL.	

## CASOS ESPECIAIS

### Uso de alfagalsidase ou beta-agalsidase em crianças

- Inexiste consenso universal quanto à indicação do início da TRE em crianças. Em geral, recomenda-se o início da TER em crianças a partir de 7 anos de idade, nas seguintes situações:
- Pacientes sintomáticos: devem iniciar TRE, independentemente do sexo, ainda que os sintomas sejam leves;
- A histologia renal poderia ser um critério para auxiliar a decisão de iniciar o tratamento precoce ou não.

### Uso de alfagalsidase e beta-agalsidase em gestantes e lactantes

Não se sabe se a alfagalsidase é excretada no leite humano. Em relação à beta-agalsidase há dados limitados que sugerem sua presença no leite humano.

**Recomenda-se cautela ao prescrever a TRE às gestantes ou lactantes.** A gravidez é uma contraindicação relativa para TRE. Inexistem estudos controlados em mulheres grávidas em uso de TRE, seja com alfagalsidase ou com beta-agalsidase.



## MONITORAMENTO

**Quadro VI - Avaliação inicial e período de acompanhamento clínico mínimo sugerido para pacientes com Doença de Fabry.**

Avaliações	Avaliação basal	Avaliação Anual	Observações
Consulta clínica completa (anamnese, exame neurológico e exame físico completo).	X	X	
Exames laboratoriais: hemograma com plaquetas, eletrólitos, creatinina, ureia, rastreio de fatores de risco cardiovasculares, como 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		Varia de acordo com a função renal*
Eletrocardiograma (ECG)	X	X	
Exame oftalmológico (acuidade visual, fundo de olho, exame com lâmpada de fenda).	X		Repetido se for identificado sintomas específicos (avaliação caso a caso).
Ressonância magnética nuclear (RM) ou tomografia computadorizada (TC) cerebral.	X		Repetida se houver evento cerebrovascular ou sintomas neurológicos específicos (avaliação caso a caso).
Ecocardiograma	X		Anual a partir dos 35 anos ou bianual se menor de 35 anos.
Questionários validados para avaliação de qualidade de vida e dor.	X	X	

\*A avaliação da função renal varia de acordo com o estágio da doença renal: Se proteinúria < 1 g/dia: anual; Se doença renal crônica em estágio 1 ou 2: anual; Se doença renal crônica em estágio 4 (TFG 15 a 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>): trimestral; Se proteinúria 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup> ou 2 (TFG 60 a 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>): trimestral.



## REGULAÇÃO E CONTROLE

O atendimento de pacientes com doenças raras é feito prioritariamente na Atenção Primária, principal porta de entrada para o SUS e, se houver necessidade, o paciente será encaminhado para atendimento especializado em unidade de média ou alta complexidade. A linha de cuidados de pacientes com Doenças Raras é estruturada pela Atenção Primária e Atenção Especializada, em conformidade com a Rede de Atenção à Saúde e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde.

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 SAES/SECTICS/MS nº 2, de 15 de janeiro de 2025 e pode ser acessada em <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-da-doenca-de-fabry>