



## ARTIGO NOTA PRÉVIA

### PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO DE PACIENTES COM DOENÇA DE FABRY

#### EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL PROFILE OF PATIENTS WITH FABRY DISEASE

#### PERFIL EPIDEMIOLÓGICO Y CLÍNICO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE FABRY

Rafael Lemes de Aquino<sup>1</sup>, Lorena Silva Vargas<sup>2</sup>, Anaísa Filmiano Andrade Lopes<sup>3</sup>,  
Adriana Lemos de Sousa Neto<sup>4</sup>, Douglas Ataniel Alves Xavier<sup>5</sup>, Aline Maria Santos Maganhoto<sup>6</sup>, Núbia Fernandes  
Teixeira<sup>7</sup>, Elaine Gomes do Amaral<sup>8</sup>

#### RESUMO

**Objetivo:** analisar o perfil epidemiológico, clínico e terapêutico de pacientes com Doença de Fabry, com ênfase na atenção à família. **Método:** trata-se de um estudo quantitativo, epidemiológico, tipo transversal. Elencar-se-ão, como cenários, uma cidade mineira de grande porte e um hospital universitário. Fundamentar-se-á o estudo em fases e, no primeiro momento, serão analisados os pacientes que fazem acompanhamento ambulatorial. Realizar-se-á, em um segundo momento, utilizando um banco de dados e a aplicação de questionários, um estudo comparativo com dois grupos, um com manifestações de sintomas e em tratamento da doença e outro grupo assintomático e sem tratamento. Levantar-se-ão, nas partes clínica e terapêutica, questões dos antecedentes familiares, alimentação e hidratação, sono/repouso, eliminações (urinária e intestinal), histórico médico da consulta, presença de sinais e sintomas, data do diagnóstico, alergias, regime de tratamento, queixas, dentre outras variáveis presentes. **Resultados esperados:** deve-se contribuir, pelos resultados da pesquisa, para a identificação de fragilidades, dificuldades e possíveis soluções, possibilitando a divulgação dos dados e achados em conformidade científica, além de permitir revelar a prevalência dos casos, tornando-os visíveis, estatisticamente. **Descritores:** Doenças Raras; Doença de Fabry; Evolução Clínica; Rim; Família; Doença Renal.

#### ABSTRACT

**Objective:** to analyze the epidemiological, clinical and therapeutic profile of patients with Fabry disease, with emphasis on family care. **Method:** this is a quantitative, epidemiological, cross-sectional study. A large mining town and a university hospital will be listed as scenarios. The study will be based in phases and, at the first moment, will be analyzed the patients who follow the outpatient clinic. In a second moment, using a database and the application of questionnaires, a comparative study with two groups, one with manifestations of symptoms and in treatment of the disease and another group asymptomatic and without treatment will be carried out. Questions about family history, feeding and hydration, sleep / rest, eliminations (urinary and intestinal), medical history of the consultation, presence of signs and symptoms, date of diagnosis, allergies, regimen of treatment, complaints, among other variables present. **Expected results:** the results of the research should contribute to the identification of fragilities, difficulties and possible solutions, allowing the dissemination of data and findings in scientific compliance, besides revealing the prevalence of the cases, making them statistically visible. **Descriptors:** Rare Diseases; Fabry Disease; Clinical Evolution; Kidney; Family; Kidney Diseases.

#### RESUMEN

**Objetivo:** analizar el perfil epidemiológico, clínico y terapéutico de pacientes con enfermedad de Fabry, con énfasis en la atención a la familia. **Método:** se trata de un estudio cuantitativo, epidemiológico, tipo transversal. Se enumerarán, como escenarios, una ciudad minera de gran porte y un hospital universitario. Se fundamentará el estudio en fases y, en el primer momento, serán analizados los pacientes que realizan seguimiento ambulatorio. Se realizará en un segundo momento utilizando un banco de datos y la aplicación de cuestionarios, un estudio comparativo con dos grupos, uno con manifestaciones de síntomas y en tratamiento de la enfermedad y otro grupo asintomático y sin tratamiento. En las partes clínicas y terapéuticas, se plantean, en las partes clínica y terapéutica, cuestiones de antecedentes familiares, alimentación e hidratación, sueño/repouso, eliminaciones (urinaria e intestinal), historial médico de la consulta, presencia de signos y síntomas, fecha del diagnóstico, alergias, régimen de tratamiento, quejas, entre otras variables presentes. **Resultados esperados:** se deben contribuir, por los resultados de la investigación, para la identificación de fragilidades, dificultades y posibles soluciones, posibilitando la divulgación de los datos y hallazgos en conformidad científica, además de permitir revelar la prevalencia de los casos, haciéndolos visibles, estadísticamente. **Descriptores:** Enfermedades Raras; Enfermedad de Fabry; Evolución Clínica; Riñón; Familia; Enfermedades Renales

<sup>1,2,3,4,5,6,7,8</sup>Universidade Federal de Uberlândia/UFU, Uberlândia (MG), Brasil. ORCID : <http://orcid.org/0000-0002-6955-1121> E-mail: [rafael.aquino@ufu.br](mailto:rafael.aquino@ufu.br) ORCID : <http://orcid.org/0000-0002-7965-3498> E-mail: [lorena.vargas@ufu.br](mailto:lorena.vargas@ufu.br) ORCID : <http://orcid.org/0000-0001-7325-6574> E-mail: [ana\\_isaandrade@ufu.br](mailto:ana_isaandrade@ufu.br) ORCID : <http://orcid.org/0000-0002-2389-927X> E-mail: [adrianasneto@ufu.br](mailto:adrianasneto@ufu.br) ORCID : <http://orcid.org/0000-0002-3785-6641> E-mail: [douglas.xavier@ufu.br](mailto:douglas.xavier@ufu.br) ORCID : <http://orcid.org/0000-0002-9920-1317> E-mail: [aline.maganhoto@ufu.br](mailto:aline.maganhoto@ufu.br) ORCID : <http://orcid.org/0000-0003-4586-0074> E-mail: [nubiaft@hotmail.com](mailto:nubiaft@hotmail.com) ORCID : <http://orcid.org/0000-0002-5251-2898> E-mail: [elainegamaral@ufu.br](mailto:elainegamaral@ufu.br)

#### Como citar este artigo

Aquino RL de, Vargas LS, Lopes AFA, Sousa Neto AL de, Xavier DAA, Maganhoto AMS, *et al.* Perfil epidemiológico e clínico de pacientes com doença de fabry. Rev enferm UFPE on line. 2019;13:e241389. DOI: <https://doi.org/10.5205/1981-8963.2019.241389>

O manuscrito não foi extraído de um projeto de tese, dissertação e afins.

## INTRODUÇÃO

Apresenta-se o conceito de doenças raras de difícil entendimento e unanimidade, não só do ponto de vista conceitual, mas, também, do seu perfil epidemiológico e políticas públicas. Caracterizam-se as doenças raras, de modo geral, pelo acometimento de uma doença que afeta uma pequena parcela da população, e estima-se que existam cerca de 7000 doenças raras em todo mundo e que em torno de 80% delas têm origem genética.<sup>1-2</sup>

Acrescenta-se, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), que, para uma doença ser considerada rara, é preciso ter uma incidência de 65 casos a cada 100 mil habitantes.<sup>2</sup> Pergunta-se, nesse contexto, como quantificar e categorizar uma doença, se não há estudos epidemiológicos nacionais para conhecer a realidade desses casos?

Compreende-se, certamente, que, de fato, não há estimativas, pois essas doenças não são notificadas e diagnosticadas, muito menos, há o mapeamento dos seus portadores, tornando, muitas vezes, invisíveis e negligenciados os acometidos com uma enfermidade rara. Torna-se a prevalência exata de cada doença rara difícil em razão do baixo nível de consistência entre os estudos, e as estimativas de indicação de prevalência são presumidas e não podem ser precisas na realidade brasileira.

Questiona-se, diante disso: mas, no Brasil, não se tem uma política específica e os pacientes não recebem cuidados e tratamento? Sabe-se que, mesmo não tendo uma política específica, os tratamentos e medicamentos ocorrem por via judicial, e o Sistema Único de Saúde (SUS), de uma maneira ou de outra, atende os usuários, porém, de forma fragmentada, sem planejamento, gerando custos e grandes desperdícios de recursos públicos em decorrência da falta de planejamento e de políticas públicas específicas.

Provoca-se, assim, pela identificação do perfil demográfico, epidemiológico e clínico de uma doença, um impacto substancial no custeio da operação do setor saúde, no cenário das doenças raras, em específico, a DF, considerada como uma das “doenças órfãs”, na qual a vigilância epidemiológica não está centrada apenas em desfechos da morbidade e mortalidade dos pacientes, pois foca, também, ao associar os fatores de risco modificáveis com as principais causas de morte.

Descreve-se, além disso, que estudos e levantamentos de base populacional são muito importantes para monitorar os riscos de doenças e seus comprometimentos, o que permite identificar e categorizar subgrupos populacionais expostos a maior risco e auxiliar no desenvolvimento de intervenções mais eficientes.

Decorre-se, nesse sentido, a escolha da DF, dentre milhares de outras doenças raras, em

função da livre demanda de admissões de alguns casos índices e seus familiares, já com comprometimentos sérios, que fizeram questionar algumas inquietudes: a DF não é uma doença rara?; do ponto de vista epidemiológico, a incidência e prevalência são muito pequenas, mas como, a cada semana, é admitido um novo paciente ou familiar para tratar alguma complicação ou sintomatologia?; se ela é rara, por que tanta demanda e busca por tratamento?; serão em função da população de risco, os pacientes renais crônicos? Alerta-se que são muitas questões que balizam esse tema e contexto e tais desdobramentos, por si só, justificam o estudo desse grupo.

Tem-se, nesse contexto, a Doença de Fabry (DF) como rara e genética. Define-se essa doença como sendo um erro inato do metabolismo com padrão de herança ligado ao cromossomo X e secundário a mutações no gene da enzima lisossômica  $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ -GAL).<sup>3-5</sup>

Reflete-se, além disso, o resultado fenotípico na incapacidade total ou parcial de catabolizar lipídeos com resíduos terminais de  $\alpha$ -galactosil, principalmente globotriaosilceramida (Gb-3), que se acumulam progressivamente em lisossomos no endotélio, podócitos, células epiteliais tubulares, células miocárdicas, fibroblastos valvares, neurônios das raízes de gânglios dorsais e sistema nervoso autônomo, o que pode levar a complicações renais, cardíacas e cerebrovasculares.<sup>5-7</sup>

Estima-se ainda mais a prevalência da doença de Fabry entre 1: 17,000 a 1: 117,000 homens em populações caucasianas. Vê-se, no entanto, a doença em todos os grupos étnicos e raciais. Subestima-se, provavelmente, a prevalência da doença de Fabry em razão da falta de estudos, uma vez que as manifestações da doença são inespecíficas e o diagnóstico, muitas vezes, não é considerado pelos clínicos, dada a raridade da doença.<sup>6-8</sup>

Reduz-se, por outro lado, a expectativa de vida em decorrência do comprometimento, que pode ser cardiovascular, neurológico e renal, pois, na maioria dos diagnósticos, estes são geralmente tardios. Torna-se, contudo, a sua detecção importante para o diagnóstico precoce e o início do tratamento correto, a fim de evitar complicações tardias, reduzindo a morbidade e a mortalidade da patologia.<sup>9-10</sup>

## OBJETIVO

- Analisar o perfil epidemiológico, clínico e terapêutico de pacientes com Doença de Fabry, com ênfase na atenção à família.

## MÉTODO

Trata-se de um estudo quantitativo, epidemiológico, tipo transversal. Elencar-se-ão, como cenários do desenvolvimento do estudo, uma

Aquino RL de, Vargas LS, Lopes AFA, Sousa Neto AL de, *et al.*

cidade mineira de grande porte e um hospital universitário. Levantar-se-ão, como participantes da pesquisa, usuários do SUS, podendo ser também por “livre demanda”, via convênio ou consulta particular, em razão da raridade do diagnóstico e tratamento, independentemente da mutação ou sintomas.

Analisar-se-ão, no primeiro momento, todos os pacientes que fazem acompanhamento ambulatorial. Realizar-se-á, em um segundo momento, utilizando um banco de dados e os questionários, um estudo comparativo com dois grupos, um com manifestações de sintomas e em tratamento da doença e outro assintomático e sem tratamento. Estabeleceram-se, como critérios de inclusão do estudo, pacientes com o diagnóstico de DF, independente que seja caso-índice ou familiar, de ambos os sexos, cadastrados e atendidos no ambulatório e que fazem acompanhamento/tratamento no mesmo; e, como critérios de exclusão, os casos de óbitos e pacientes que se recusarem a participar do estudo.

Contemplar-se-á, quanto aos procedimentos éticos e legais, no desenvolvimento da pesquisa, a Resolução 466/2012, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), sendo a pesquisa submetida à apreciação de um Comitê de Ética, via Plataforma Brasil, aguardando parecer. Pretende-se um contato com os potenciais sujeitos da pesquisa para os convidar a participar após uma explicação dos objetivos, do método proposto e das implicações decorrentes da sua participação, bem como da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Definir-se-ão, para aqueles que aceitarem participar da pesquisa, horários e datas para a aplicação dos questionários pelos pesquisadores, sem que haja comprometimento do atendimento e da rotina de seus serviços. Ressalta-se que se aproveitará o momento do acompanhamento ambulatorial mensal de rotina desses pacientes para realizar a coleta de dados do estudo. Prevê-se que esta coleta seja realizada em um local que garanta a privacidade dos sujeitos em uma sala privativa.

Usar-se-ão, ainda assim, dados primários, secundários e suas fontes para o alcance dos objetivos propostos: na primeira etapa, serão utilizadas variáveis do banco de dados da pesquisa, que está em fase de construção, com variáveis sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas e terapêuticas, via análise de prontuário; as variáveis sociodemográficas utilizadas serão sexo, idade, estado civil, religião, naturalidade, ocupação, escolaridade, renda, profissão, características do domicílio, condições quanto ao saneamento e meio de transporte utilizado; quanto às variáveis epidemiológicas, podem-se enumerar os fatores de risco (tabagista, etilista, se pratica atividades físicas, presença de doenças

Perfil epidemiológico e clínico de pacientes...

pré-existent, questões sobre óbitos, na casa, nos últimos 12 meses, etc.).

Citar-se-ão, nas partes clínica e terapêutica: questões dos antecedentes familiares; a alimentação e hidratação; sono/repouso; eliminações (urinária e intestinal); histórico médico da consulta; presença de sinais e sintomas; data do diagnóstico; alergias e regime de tratamento; queixas, dentre outras variáveis presentes.

Realizar-se-á, no segundo momento, uma avaliação tipo inquérito de dados agrupados, em especial, as variáveis domicílio, local de nascimento e local de tratamento, usando o *software* ArcGis para mapear os locais de cada caso índice e seus familiares, georreferenciando, no mapa, os locais e seus deslocamentos para o tratamento. Empregar-se-á a técnica da análise baseada na localização espacial de cada paciente (caso) e seus familiares, cruzando as variáveis demográficas do domicílio x casos e domicílio x local de tratamento. Encontram-se, com isso, mapeamentos para localizar e definir padrões de análise.

Entrevistar-se-ão, na terceira etapa, os pacientes com DF, mas, antes, será lido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Espera-se que o respondente gaste, em média, 30 minutos para responder ao questionário em situação de privacidade. Aplicar-se-á o instrumento por um entrevistador treinado. Far-se-á, nessa etapa, uma análise exploratória da parte clínica aplicada, diretamente, aos portadores de DF, fazendo uso de questionários sobre a percepção da doença (Questionário de Percepção de Doenças-Brief IPQ), do Inventário Resumido da Dor e classificação do impacto da dor na sua vida diária, aplicando o Índice de Incapacidade Relacionada com a Dor. Aplicar-se-á o questionário SF-36 para mensurar a qualidade de vida e, inicialmente, todos responderão ao mesmo. Comparar-se-ão, na sequência, os resultados de 50 pacientes que apresentam sintomas e estão em tratamento com outros 50 que não apresentam sintomas e nem fazem uso de tratamento.

Escolher-se-ão os participantes por conveniência, por se tratar de uma doença rara. Realizar-se-á, após as etapas anteriores, com os dados levantados e tabulados, outro comparativo, agora, de acordo com os tipos de mutações dos casos índices, correlacionando com os heredogramas frente ao aconselhamento genético familiar.

Analisar-se-ão os dados, inicialmente, por meio de estatística descritiva, que permitirá a classificação dos pacientes quanto aos aspectos epidemiológicos e clínicos, com ênfase nas características, estágio e sintomas da doença. Tabular-se-ão, assim, os mesmos em planilhas eletrônicas, resumindo-os e apresentando-os em tabelas e em figuras, na forma de média  $\pm$  desvio-

Aquino RL de, Vargas LS, Lopes AFA, Sousa Neto AL de, *et al.* padrão (dados quantitativos) ou frequência absoluta e porcentuais para variáveis categóricas. Usar-se-ão os questionários, bem como o banco de dados, na confecção dos mesmos programas específicos como o Epi Info e o *software Survey Monkey*, específicos para o tratamento de dados de questionários e variáveis epidemiológicas. Far-se-á, também, a análise estatística por intermédio do pacote estatístico *Statistical Package for the Social Science (SPSS)*, versão 23.0.

## RESULTADOS ESPERADOS

Contribuir-se-á, pelo estudo, com dados epidemiológicos e do perfil dos pacientes com DF, e os resultados servirão para a análise e o planejamento de estratégias na questão do acolhimento e atendimento no SUS e revisão de políticas públicas de saúde e, também, na revisão do processo de judicialização para os pacientes e familiares. Cita-se que 100% desses pacientes fazem uso dos seus direitos para requer tratamento em razão do alto custo do mesmo.

Afirma-se, contudo, em estudos recentes, a importância do diagnóstico, do tratamento precoce e do aconselhamento familiar, na tentativa de evitar a ocorrência de danos ou complicações tardias irreversíveis, seja nos rins ou em outros órgãos, para reduzir a morbidade, mortalidade e aumentar a qualidade e expectativa de vida de pacientes acometidos.

Devem-se, portanto, os resultados da pesquisa contribuir para a identificação de fragilidades, dificuldades e possíveis soluções, possibilitando a divulgação dos dados e achados em conformidade científica, além de permitir revelar a prevalência dos casos, tornando-os visíveis estatisticamente, pois faltam estimativas e estudos epidemiológicos nacionais para demonstrar a realidade que os pacientes e familiares vivenciam todos os dias.

Produzir-se-á, por fim, conhecimento sobre o tema, o que poderá gerar benefícios diretos a uma grande parcela de usuários do SUS que necessita de cuidados específicos, tanto na atenção primária quanto nos demais níveis de atenção à saúde.

## REFERÊNCIAS

1. Saito O, Kusano E, Akimoto T, Asano Y, Kitagawa T, Suzuki K, et al. Prevalence of Fabry disease in dialysis patients: Japan Fabry disease screening study (J-FAST). *Clin Exp Nephrol*. 2016 Apr; 20(2):284-93. Doi: [10.1007 / s10157-015-1146-7](https://doi.org/10.1007/s10157-015-1146-7)
2. Wagner W, Krämer J, Blohm E, Vergho D, Weidemann F, Breunig F, et al. Kidney function as an underestimated factor for reduced health related quality of life in patients with Fabry disease. *BMC Nephrol* 2014 Nov; 15:188. Doi: [10.1186 / 1471-2369-15-188](https://doi.org/10.1186/1471-2369-15-188)
3. Brady M, Montgomery E, Brennan P, Mohindra R, Sayer JA. Diagnosing Fabry disease-delays and

Perfil epidemiológico e clínico de pacientes...

- difficulties within discordant siblings. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2015 July; 108(7):585-90. Doi: [10.1093 / qjmed / hct024](https://doi.org/10.1093/qjmed/hct024)
4. Trimarchi H. The Kidney in fabry disease: more than mere sphingolipids overload. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2016 May;4:01-05. Doi: [10.1177/2326409816648169](https://doi.org/10.1177/2326409816648169)
  5. Trachoo O, Jittorntam P, Pibalyart S, Kajanachumphol S, Suvachittanont N, Patputthipong P, et al. Screening of Fabry disease in patients with end-stage renal disease of unknown etiology: the first Thailand study. *J Biomed Res*. 2016 Oct;31(1):17-24. Doi: [10.7555 / JBR.31.20160063](https://doi.org/10.7555/JBR.31.20160063)
  6. Yılmaz M, Uçar SK, Aşçı G, Canda E, Tan FA, Hoşçoşkun C, et al. Preliminary screening results of fabry disease in kidney transplantation patients: a single-center study. *Transplant Proc*. 2017 Apr; 49(3):420-4. Doi: [10.1016/j.transproceed.2017.01.025](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.01.025).
  7. Graziani F, Laurito M, Pieroni M, Pennestr F, Lanza GA, Coluccia V, et al. Right ventricular hypertrophy, systolic function and disease severity in Anderson-Fabry disease: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017 Mar; 30(3):282-91. Doi: [10.1016/ j.echo.2016.11.014](https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.11.014).
  8. Pereira EM, Silva AS, Labilloy A, Monte Neto JT, Monte SJH. Podocyturia in Fabry disease. *J Bras Nefrol*. 2016 Jan/Mar; 38(1):49-53. Doi: [10.5935 / 0101-2800.20160008](https://doi.org/10.5935/0101-2800.20160008).
  9. Baptista A, Magalhães P, Leão S, Carvalho S, Mateus P, Moreira I. Screening for Fabry disease in left ventricular hypertrophy: documentation of a novel mutation. *Arq Bras Cardiol*. 2015 Aug;105(2):139-44. Doi: [10.5935 / abc.20150090](https://doi.org/10.5935/abc.20150090)
  10. Silva LBN, Badiz TCMT, Enokihara MMSS, Porro AM. Fabry disease: clinical and genotypic aspects of three cases in first degree relatives. *An Bras Dermatol* 2014 Jan/Feb; 89(1):141-3. Doi: [10.1590/abd1806-4841.20142785](https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142785)

Submissão: 02/06/2019

Aceito: 06/06/2019

Publicado: 00/00/2019

## Correspondência

Rafael Lemes de Aquino

E-mail: [rafael.aquino@ufu.br](mailto:rafael.aquino@ufu.br)



Todo conteúdo desse artigo foi licenciado com uma Licença [Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)