



**INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS DA
VIDA E DA NATUREZA - ILACVN**

CURSO DE MEDICINA

**TEMA: DOENÇA DE FABRY COM DIAGNÓSTICO TARDIO: REFLEXÕES
SOBRE OS DESAFIOS DO DIAGNÓSTICO PRECOCE NA ATENÇÃO PRIMÁRIA
À SAÚDE**

MARJHORY GIANELLA CÁRDENAS GUTIERREZ

FOZ DO IGUAÇU - PR

2026



INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS

DA VIDA E DA NATUREZA- ILACVN

CURSO DE MEDICINA

**DOENÇA DE FABRY COM DIAGNÓSTICO TARDIO: REFLEXÕES SOBRE OS
DESAFIOS DO DIAGNÓSTICO PRECOCE NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE**

MARJHORY GIANELLA CÁRDENAS GUTIERREZ

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Medicina

Orientador (a): Prof^ª. Me. Alessandra Pawelec
da Silva.

Co-orientador (a): Prof^ª. Fernanda Evangelista
Ferreira

Foz do Iguaçu - PR

2026

MARJHORY GIANELLA CÁRDENAS GUTIERREZ

**DOENÇA DE FABRY COM DIAGNÓSTICO TARDIO: REFLEXÕES SOBRE OS
DESAFIOS DO DIAGNÓSTICO PRECOCE NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciências da
Vida e da Natureza da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito
parcial à obtenção do título de Bacharel em Medicina

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Ma. Alessandra Pawelec da Silva.

Orientadora

UNILA

Prof^ª. Ma. Rosana Alvarez Callejas

Examinadora 1

UNILA

Prof. Me. Albert Luiz Costa da Costa

Examinador 2

UNILA

Foz do Iguaçu ____ de ____ de ____

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por ter guiado meus passos ao longo desta caminhada, que nos momentos de alegria, dúvida, cansaço e esperança, foi Sua presença que me sustentou e me lembrou o que me trouxe até aqui. A todos que fizeram parte desse processo, meus mais sinceros agradecimentos.

Aos meus pais, por todo o esforço, sacrifício e carinho. Mesmo diante das dificuldades, nunca deixaram de acreditar em mim e de me fazer sentir amada. Ao meu irmão Jaiden, por ser uma razão que me motiva a buscar um futuro melhor. Aos meus avós Ermegilda e Marcelino, exemplos de caráter, união e valores que levarei para a vida. À minha avó Edith, por seu cuidado constante. Ao meu avô Fermín (in memoriam), cuja história inspirou minha escolha pela Medicina e continua presente em cada conquista alcançada. Ao tio Elio, pelo apoio, à tia Gume, pelo coração generoso e acolhedor, e à Débora, por sempre me receber com um sorriso quando retorno para casa.

Dedico também estas palavras àquela Marjory que, ainda muito jovem, deixou sua terra natal com o coração apertado para buscar seus sonhos em outro país. Tenho orgulho da coragem que teve para partir, crescer e recomeçar mas nunca perdeu sua essência.

Às minhas orientadoras, Prof.^a Alessandra e Prof.^a Fernanda, por toda a orientação, paciência, disponibilidade e confiança ao longo deste trabalho. Obrigada por acreditarem neste projeto mesmo nos momentos em que eu mesma duvidei da minha capacidade de realizá-lo.

Aos meus amigos, que tornaram essa jornada mais leve e feliz. Aos que permaneceram próximos mesmo à distância, e também aos que encontrei ao longo da graduação, que transformaram a experiência universitária em uma verdadeira vivência latino-americana. Entre canchita peruana, pão de queijo brasileiro, mbeju paraguaio, arepas colombianas, cevichos equatorianos, chapín guatemalteco e tantos outros sabores compartilhados, aprendi que a integração latino-americana vai muito além das salas de aula.

Por fim, ao senhor Reni, inspiração especial para este trabalho. Sua história, sua trajetória e os desafios enfrentados deram significado humano a esta pesquisa. Que sua experiência, assim como a de tantas outras pessoas que convivem com doenças raras, contribua para despertar maior atenção, sensibilidade e compromisso com o diagnóstico precoce. Que ninguém precise percorrer sozinho uma longa odisseia diagnóstica para ter sua dor reconhecida.

*Entre o Oceano Pacífico, que me viu sonhar e partir,
e o Oceano Atlântico, que me viu continuar,
amadurecer e florescer,
construí a pessoa que estou me tornando hoje.*

Resumo

A Doença de Fabry é uma doença genética rara, hereditária, multissistêmica e progressiva, causada pela deficiência da enzima alfa-galactosidase A, que resulta no acúmulo lisossômico de glicosfingolipídios em diversos tecidos. Apesar de seus sintomas frequentemente se iniciarem na infância ou adolescência, o diagnóstico costuma ocorrer tardiamente, após uma longa trajetória marcada por consultas sucessivas, diagnósticos incorretos e atraso no reconhecimento clínico. Este estudo teve como objetivo identificar e analisar as principais barreiras relacionadas ao diagnóstico precoce da Doença de Fabry e discutir suas implicações para a Atenção Primária à Saúde, com vistas à elaboração de um fluxograma clínico para auxiliar no reconhecimento oportuno da doença. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura conduzida de acordo com as recomendações do PRISMA 2020. Foram realizadas buscas nas bases PubMed, Web of Science, SciELO, LILACS, e de maneira complementar Portal de Periódicos CAPES e Google Scholar, utilizando descritores relacionados à Doença de Fabry, atraso diagnóstico, erros diagnósticos, Atenção Primária à Saúde e barreiras ao acesso ao diagnóstico. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 26 estudos primários foram incluídos na síntese qualitativa. Os resultados demonstraram que o atraso diagnóstico varia frequentemente entre 10 e 20 anos, sendo influenciado por manifestações clínicas inespecíficas, baixa suspeição clínica, fragmentação do cuidado, subutilização da história familiar, desigualdades relacionadas ao sexo e à etnia e dificuldades de acesso à investigação diagnóstica. Entre os diagnósticos incorretos mais frequentes destacaram-se fibromialgia, febre reumática, síndrome do intestino irritável e transtornos psiquiátricos. Conclui-se que o diagnóstico precoce da Doença de Fabry depende do fortalecimento da capacidade da Atenção Primária à Saúde para reconhecer sinais de alerta, valorizar a história familiar e coordenar o encaminhamento oportuno para confirmação diagnóstica. A elaboração de um fluxograma clínico poderá contribuir para reduzir o subdiagnóstico e favorecer o reconhecimento precoce da doença.

209 palavras.

Palavras-chave: Doença de Fabry; Erros inatos do metabolismo; Atraso diagnóstico; Atenção Primária à Saúde; Revisão Sistemática.

Resumen

La Enfermedad de Fabry es una enfermedad genética rara, hereditaria, multisistémica y progresiva, causada por la deficiencia de la enzima alfa-galactosidasa A, que conduce a la acumulación lisosomal de glicosfingolípidos en diversos tejidos. Aunque sus síntomas suelen comenzar durante la infancia o la adolescencia, el diagnóstico generalmente se realiza de forma tardía, tras una larga trayectoria caracterizada por múltiples consultas médicas, diagnósticos erróneos y retraso en el reconocimiento clínico. El objetivo de este estudio fue identificar y analizar las principales barreras relacionadas con el diagnóstico precoz de la Enfermedad de Fabry y discutir sus implicaciones para la Atención Primaria de Salud, con el propósito de elaborar un flujograma clínico que contribuya al reconocimiento oportuno de la enfermedad. Se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones de PRISMA 2020. Las búsquedas se llevaron a cabo en las bases de datos PubMed, Web of Science, SciELO y LILACS, e de forma complementaria en el Portal de Periódicos CAPES, e Google Scholar, utilizando descriptores relacionados con la Enfermedad de Fabry, retraso diagnóstico, errores diagnósticos, Atención Primaria de Salud y barreras para el acceso al diagnóstico. Tras la aplicación de los criterios de elegibilidad, se incluyeron 26 estudios primarios en la síntesis cualitativa. Los resultados demostraron que el retraso diagnóstico suele variar entre 10 y 20 años y está influenciado por manifestaciones clínicas inespecíficas, baja sospecha clínica, fragmentación de la atención, subutilización de la historia familiar, desigualdades relacionadas con el sexo y la etnia, y dificultades de acceso a la investigación diagnóstica. Entre los diagnósticos erróneos más frecuentes se encontraron la fibromialgia, la fiebre reumática, el síndrome del intestino irritable y los trastornos psiquiátricos. Se concluye que el diagnóstico precoz de la Enfermedad de Fabry depende del fortalecimiento de la capacidad de la Atención Primaria de Salud para reconocer señales de alerta, valorar la historia familiar y coordinar la derivación oportuna para la confirmación diagnóstica. La elaboración de un flujograma clínico puede contribuir a reducir el subdiagnóstico y favorecer el reconocimiento temprano de la enfermedad.

Palabras clave: Enfermedad de Fabry; Errores innatos del metabolismo; Retraso diagnóstico; Atención Primaria de Salud; Revisión Sistemática.

Abstract

Fabry disease is a rare, hereditary, multisystemic, and progressive genetic disorder caused by deficiency of the enzyme alpha-galactosidase A, resulting in lysosomal accumulation of glycosphingolipids in multiple tissues. Although symptoms frequently begin during childhood or adolescence, diagnosis is often established only after a prolonged diagnostic journey characterized by multiple medical consultations, misdiagnoses, and delayed clinical recognition. This study aimed to identify and analyze the main barriers related to the early diagnosis of Fabry disease and discuss their implications for Primary Health Care, with the purpose of developing a clinical flowchart to support timely disease recognition. A systematic literature review was conducted according to the PRISMA 2020 guidelines. Searches were performed in PubMed, Web of Science, CAPES Journals Portal, Google Scholar, SciELO, and LILACS using descriptors related to Fabry disease, diagnostic delay, misdiagnosis, Primary Health Care, and barriers to diagnosis. After applying the eligibility criteria, 26 primary studies were included in the qualitative synthesis. The findings showed that diagnostic delay frequently ranges from 10 to 20 years and is influenced by nonspecific clinical manifestations, low clinical suspicion, fragmented care, underutilization of family history, sex- and ethnicity-related disparities, and difficulties in accessing diagnostic investigations. The most common misdiagnoses included fibromyalgia, rheumatic fever, irritable bowel syndrome, and psychiatric disorders. It is concluded that early diagnosis of Fabry disease depends on strengthening the capacity of Primary Health Care to recognize warning signs, value family history, and coordinate timely referral for diagnostic confirmation. The development of a clinical flowchart may contribute to reducing underdiagnosis and promoting earlier recognition of the disease.

Keywords: Fabry Disease; Inborn Errors of Metabolism; Diagnostic Delay; Primary Health Care; Systematic Review.

Lista de figuras

Figura 1: Identificação e registro de estudos via Database

Figura 2: Fluxograma proposto para reconhecimento precoce da Doença de Fabry na Atenção Primária à Saúde.

Figura 3. Ações e atitudes do médico de família. Recursos do SUS e do Paraná para o cuidado de pessoas com doenças raras.

Lista de tabelas

Tabela 1: Características dos estudos primários incluídos na revisão sistemática

Tabela 2: Atraso diagnóstico e diagnósticos incorretos na Doença de Fabry

Tabela 3. Barreiras diagnósticas e estratégias aplicáveis à Atenção Primária à Saúde

Tabela 4: Avaliação metodológica e principais fontes de viés dos estudos incluídos

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
1.1 Contextualização do tema.....	10
1.2 Justificativa.....	13
1.3 Objetivos.....	14
1.3.1 Objetivo geral.....	14
1.3.2 Objetivos específicos.....	14
2. METODOLOGIA.....	15
2.1. Protocolo e Registro.....	15
2.2. Estratégia de Busca e Critérios de Elegibilidade.....	15
PubMed.....	15
LILACS.....	16
Web of Science.....	16
Google Scholar.....	16
Portal de Periódicos CAPES.....	17
2.3 Coleta de Dados e Avaliação da Qualidade.....	18
3. RESULTADOS.....	18
3.1. Seleção de estudos.....	19
3.2. Caracterização descritiva dos estudos incluídos.....	21
3.3. Atraso diagnóstico e odisséia diagnóstica.....	27
3.4. Diagnósticos incorretos mais frequentes.....	28
3.5. Barreiras relacionadas ao sexo, etnia, e acesso.....	29
3.6 Lacunas no reconhecimento clínico na Atenção Primária à Saúde.....	30
3.7 Estratégias para o diagnóstico precoce.....	31
4. DISCUSSÃO.....	32
5. CONCLUSÃO.....	42
REFERÊNCIAS.....	44

1. INTRODUÇÃO

1.1 Contextualização do tema

Dentro das doenças genéticas monogênicas, encontram-se as doenças metabólicas hereditárias (DHM) as quais são definidas como distúrbios genéticos que repercutem em processos bioquímicos complexos. Elas são causadas por variantes patogênicas em genes específicos que codificam proteínas, transportadores e enzimas essenciais na síntese, transporte ou catabolismo de diferentes compostos bioquímicos. As manifestações clínicas são variáveis e dependem do defeito metabólico específico envolvido, grau de comprometimento funcional, sexo e da idade na qual a doença se manifesta. (MOIO *et al.*, 2025).

Na mesma linha, a Doença de Fabry (DF), conhecida também como Doença de Anderson-Fabry, é um distúrbio de depósito lisossômico multissistêmico, progressivo e hereditário, de herança ligada ao cromossomo X. Causada devido a mutações no gene GLA, que leva à deficiência ou ausência da atividade da enzima lisossômica alfa-galactosidase A (a-Gal). O mecanismo descrito leva ao acúmulo e armazenamento lisossômico progressivo de glicosfingolipídios e globotriaosilceramida (Gb3 ou GL3), de forma heterogênea, em diversos tecidos como o endotélio vascular que consequentemente desencadeia isquemia, inflamação e falência de órgãos.

Quanto à epidemiologia da Doença de Fabry, sua prevalência e incidência variam consideravelmente conforme a população estudada, os critérios diagnósticos adotados e os métodos de rastreamento empregados. Segundo Laney *et al.* (2015), a incidência global estimada varia entre 1:17.000 e 1:117.000 nascidos vivos do sexo masculino, enquanto a prevalência da forma clássica da doença situa-se entre 1:22.000 e 1:140.000 indivíduos. Entretanto, evidências provenientes de programas de triagem neonatal têm demonstrado frequências substancialmente superiores às estimativas históricas, sobretudo em decorrência da identificação de variantes de início tardio e fenótipos não clássicos da doença. Nesses estudos, foram observadas prevalências variando entre 1:3.000 e 1:4.000 em algumas populações europeias, além de frequências entre 1:3.100 e 1:8.500 recém-nascidos do sexo masculino. De forma semelhante, um estudo realizado no Reino Unido identificou uma prevalência de variantes comprovadamente patogênicas de aproximadamente 1:5.573 indivíduos (LERARIO *et al.*, 2024). Em conjunto, esses dados sugerem que a Doença de Fabry pode ser significativamente mais frequente do que indicavam as estimativas tradicionais, reforçando a hipótese de que um número expressivo de casos permanece sem diagnóstico, especialmente entre pacientes com apresentações atípicas, fenótipos tardios ou acometimento limitado a órgãos específicos.

No contexto latino-americano, o Brasil ocupa posição de destaque na produção de dados clínicos relacionados à Doença de Fabry. Martins et al. (2019), ao analisarem o perfil de mulheres incluídas no *Fabry Registry* da América Latina, identificaram 169 pacientes registradas, das quais 104 eram brasileiras, correspondendo a 61,5% da amostra. Esse achado evidencia a importante participação do país na caracterização clínica e epidemiológica da doença na região. Adicionalmente, estudos conduzidos em centros de referência brasileiros têm contribuído para ampliar o conhecimento sobre as manifestações clínicas e o perfil genético da população afetada. Em uma coorte acompanhada em um centro de reumatologia de São Paulo, Rosa Neto et al. (2020) avaliaram 56 pacientes com Doença de Fabry, identificando 37 mutações clássicas e 19 variantes genéticas de significado incerto. Em conjunto, esses dados reforçam a relevância do Brasil para a compreensão da variabilidade clínica e genética da Doença de Fabry na América Latina.

Embora seja considerada uma doença rara, evidências recentes sugerem que sua frequência pode ser superior à estimada em estudos mais antigos, especialmente quando estratégias de rastreamento são aplicadas em populações de maior risco. Nesse contexto, Braga Silva et al. (2024) identificaram prevalência de 0,4% (7 casos em 1.874 mulheres) em uma população brasileira composta por pacientes com doença renal crônica. Embora esses resultados não sejam representativos da população geral, demonstram o potencial de estratégias de busca ativa para identificar casos previamente não diagnosticados. Esses achados reforçam a importância do fortalecimento das ações de rastreamento, do reconhecimento precoce das manifestações clínicas e da ampliação da capacidade diagnóstica dos serviços de saúde, particularmente em grupos de maior risco (MARTINS et al., 2019; BRAGA SILVA et al., 2024).

Os fenótipos da Doença de Fabry podem ser classificados de acordo com a idade de início das manifestações clínicas e com o grau de atividade residual da enzima alfa-galactosidase A (α -Gal A). O fenótipo clássico, mais frequentemente observado em homens hemizigotos, caracteriza-se por atividade enzimática ausente ou inferior a 1% dos valores normais, resultando em manifestações multissistêmicas que geralmente se iniciam na infância ou adolescência. Em contraste, o fenótipo não clássico ou de início tardio apresenta atividade residual da enzima, habitualmente entre 5% e 30%, e tende a manifestar-se entre a quarta e a sétima décadas de vida, frequentemente com acometimento predominante de órgãos específicos, especialmente coração e rins. Nas mulheres, a expressão clínica é mais heterogênea devido ao fenômeno de inativação aleatória do cromossomo X (lionização), podendo variar desde formas assintomáticas até quadros graves semelhantes aos observados no fenótipo clássico masculino (MEHTA; HUGHES, 2024).

A evolução clínica da doença ocorre de forma progressiva e relativamente previsível. As manifestações iniciais costumam surgir ainda na infância e adolescência, com predomínio de sinais neurológicos, autonômicos e dermatológicos. Nessa fase, destacam-se as chamadas crises de Fabry, caracterizadas por episódios recorrentes de dor em queimação ou lancinante nas extremidades (acroparestesias), frequentemente desencadeados por febre, exercício físico, estresse ou exposição ao calor. Outros sinais precoces incluem hipohidrose ou anidrose, intolerância ao calor, angioqueratomas e córnea verticilata, além de manifestações gastrointestinais recorrentes, como dor abdominal, náuseas e episódios de diarreia, que podem impactar significativamente a qualidade de vida dos pacientes desde as primeiras décadas de vida (NASCIMENTO et al., 2025; LANEY et al., 2015).

Com a progressão da doença, o acúmulo lisossômico de glicosfingolipídios promove comprometimento estrutural e funcional de múltiplos órgãos. No sistema renal, manifestações iniciais como microalbuminúria e proteinúria podem evoluir para doença renal crônica progressiva e insuficiência renal terminal (GIUGLIANI et al., 2022). No sistema cardiovascular, destacam-se hipertrofia ventricular esquerda sem causa aparente, arritmias, fibrose miocárdica e insuficiência cardíaca, alterações que representam importantes causas de morbidade e mortalidade nesses pacientes (LERARIO et al., 2024). Já no sistema nervoso central, observa-se aumento do risco de acidentes vasculares cerebrais e ataques isquêmicos transitórios em indivíduos jovens, tornando a Doença de Fabry uma etiologia relevante a ser considerada na investigação de eventos cerebrovasculares criptogênicos (LERARIO et al., 2024).

A ampla variabilidade clínica e a progressão gradual das manifestações contribuem para que diferentes sintomas sejam interpretados de forma isolada ao longo da trajetória assistencial. Consequentemente, muitos pacientes recebem diagnósticos alternativos antes da confirmação definitiva da doença, o que favorece o atraso no início do acompanhamento especializado e das terapias modificadoras da doença. Nesse contexto, o reconhecimento dos sinais precoces e das diferentes formas de apresentação clínica torna-se fundamental para reduzir a carga de complicações associadas à Doença de Fabry (KURDI et al., 2024; DEMONTIS, 2010).

A Atenção Primária à Saúde (APS) desempenha papel estratégico no reconhecimento precoce da Doença de Fabry, por constituir o primeiro nível de contato da população com o sistema de saúde e por oferecer acompanhamento longitudinal, integral e centrado na pessoa, na família e na comunidade. Considerando que as manifestações iniciais da doença frequentemente surgem ainda na infância e adolescência, cabe ao médico generalista identificar e valorizar sinais clínicos precoces que, muitas vezes, são interpretados como condições comuns da prática clínica. Nesse contexto, a

investigação sistemática da história familiar assume especial relevância, incluindo a ocorrência de insuficiência renal, cardiomiopatias, arritmias cardíacas e acidentes vasculares cerebrais em idades precoces, elementos que podem aumentar a suspeição diagnóstica para doenças hereditárias raras, como a Doença de Fabry (GAFFNEY et al., 2025; BOYLAN et al., 2024).

Apesar desse potencial, estudos demonstram que muitos pacientes ainda percorrem uma longa trajetória assistencial antes da confirmação diagnóstica. No Brasil, Giugliani et al. (2022) observaram atraso mediano de 20,3 anos entre os homens e 14,3 anos entre as mulheres, evidenciando oportunidades perdidas para reconhecimento precoce da doença ao longo dos diferentes níveis de atenção. Esses achados reforçam a necessidade de fortalecer a capacidade diagnóstica da APS por meio de estratégias de educação permanente, ampliação do conhecimento sobre doenças raras e incorporação de ferramentas de apoio à decisão clínica.

Além disso, a utilização de fluxogramas de investigação, a definição de critérios claros para encaminhamento e a articulação com serviços especializados, especialmente em genética médica, podem contribuir para reduzir o subdiagnóstico e qualificar o cuidado desses pacientes. Uma vez identificado um caso-índice, a APS também exerce papel fundamental no rastreamento familiar em cascata, possibilitando a identificação de indivíduos em risco antes do desenvolvimento de manifestações irreversíveis. Dessa forma, o fortalecimento da APS não apenas favorece o diagnóstico oportuno, mas também amplia as possibilidades de intervenção precoce, acompanhamento longitudinal e melhoria dos desfechos clínicos relacionados à Doença de Fabry (LERARIO et al., 2024; BATTAGLIA et al., 2021; WDOWIAK et al., 2024)

1.2 Justificativa

Embora o conhecimento sobre a Doença de Fabry tenha se ampliado nas últimas décadas, o reconhecimento clínico precoce dessa enfermidade ainda representa um importante desafio. A heterogeneidade das manifestações clínicas, a raridade da doença e a semelhança de seus sintomas com condições mais prevalentes contribuem para dificuldades diagnósticas e atrasos na identificação dos pacientes. Como consequência, muitos indivíduos recebem o diagnóstico apenas após o desenvolvimento de comprometimentos irreversíveis em órgãos-alvo, como rins, coração e sistema nervoso central.

Nesse contexto, a Atenção Primária à Saúde (APS) ocupa posição estratégica por constituir o primeiro nível de contato da população com os serviços de saúde e por possibilitar uma abordagem

longitudinal, integral e centrada na pessoa e em sua família. As características desse nível de atenção favorecem a identificação precoce de sinais e sintomas sugestivos de doenças raras, bem como a investigação de antecedentes familiares relevantes e o encaminhamento oportuno para avaliação especializada.

Apesar da crescente produção científica sobre a Doença de Fabry, observa-se escassez de materiais voltados para a prática clínica na APS que sistematizem os principais sinais de alerta, fatores associados ao atraso diagnóstico e estratégias para o reconhecimento precoce da doença. Dessa forma, torna-se relevante reunir e analisar criticamente as evidências disponíveis sobre as barreiras ao diagnóstico oportuno da Doença de Fabry, visando subsidiar a elaboração de um fluxograma clínico aplicável ao médico da Atenção Primária à Saúde.

Espera-se que esse instrumento contribua para ampliar a suspeição diagnóstica entre médicos generalistas, qualificar o processo de encaminhamento aos serviços especializados e fortalecer o papel da APS no cuidado às pessoas com Doença de Fabry.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo geral

Identificar e analisar os fatores associados ao atraso diagnóstico da Doença de Fabry e os desafios para seu reconhecimento precoce na Atenção Primária à Saúde, por meio de uma revisão sistemática da literatura, visando subsidiar a elaboração de um fluxograma clínico baseado em evidências para apoiar a identificação precoce, a investigação diagnóstica inicial e o encaminhamento oportuno de pacientes com suspeita da doença.

1.3.2 Objetivos específicos

- Caracterizar o atraso diagnóstico e a trajetória percorrida pelos pacientes até a confirmação da Doença de Fabry.
- Identificar os principais fatores associados ao subdiagnóstico e ao diagnóstico tardio da doença, incluindo aspectos clínicos, sociodemográficos e relacionados ao sistema de saúde.
- Sintetizar as evidências sobre sinais de alerta, estratégias de reconhecimento precoce e abordagens que favoreçam a suspeição diagnóstica da Doença de Fabry na Atenção Primária à Saúde.
- Elaborar um fluxograma clínico baseado em evidências para apoiar profissionais da Atenção Primária à Saúde na identificação e no encaminhamento adequado de pacientes com suspeita de Doença de Fabry.

2. METODOLOGIA

2.1. Protocolo e Registro

Esta revisão sistemática foi conduzida e reportada de acordo com as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020).

A pergunta norteadora da revisão foi: "Quais fatores estão associados ao atraso diagnóstico da Doença de Fabry e quais estratégias podem favorecer seu reconhecimento precoce no contexto da Atenção Primária à Saúde?"

Para a formulação da questão de pesquisa e definição dos critérios de elegibilidade, utilizou-se a estratégia PEO (Population, Exposure, Outcome). A população (P) foi composta por indivíduos com diagnóstico confirmado de Doença de Fabry. A exposição (E) correspondeu aos aspectos relacionados ao reconhecimento da doença no contexto da Atenção Primária à Saúde e aos fatores envolvidos no processo diagnóstico. Os desfechos (O) incluíram atraso diagnóstico, subdiagnóstico, barreiras ao reconhecimento precoce, diagnósticos incorretos, fatores associados à demora diagnóstica e estratégias voltadas à identificação precoce da doença.

A revisão teve como objetivo identificar e sintetizar as evidências disponíveis sobre os fatores relacionados ao atraso diagnóstico da Doença de Fabry e as estratégias capazes de favorecer seu reconhecimento precoce, subsidiando a elaboração de um fluxograma clínico direcionado aos profissionais da Atenção Primária à Saúde.

2.2. Estratégia de Busca e Critérios de Elegibilidade

Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed, LILACS e Web of Science, complementadas por consultas ao Portal de Periódicos CAPES e ao Google Scholar, em março de 2026, sem restrição de período de publicação. A estratégia de busca foi construída a partir de descritores relacionados à Doença de Fabry, atraso diagnóstico, diagnóstico precoce, subdiagnóstico, barreiras diagnósticas e Atenção Primária à Saúde, utilizando combinações de termos controlados e palavras-chave.

PubMed

Tomando em base aos descritores MeSH (Medical subject Headings)

("Fabry Disease" OR "Anderson-Fabry Disease" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency")
AND ("Diagnosis, Early" OR "Mass Screening" OR "Diagnostic Errors" OR "Delayed Diagnosis"
OR "Diagnostic Delay" OR Misdiagnosis OR Underdiagnosis OR "Missed Diagnosis" OR "Late

Diagnosis" OR "Patient Journey" OR "Diagnostic Odyssey" OR "Cascade Screening" OR "Clinical Recognition" OR "Red Flags")

AND ("Primary Health Care" OR "Family Practice" OR "General Practice" OR "Primary Care" OR "Family Physicians")

AND ("Health Services Accessibility" OR "Clinical Competence" OR "Education, Medical, Continuing" OR "Professional Competence" OR Barriers OR Challenges OR Awareness OR Knowledge OR Underrecognition OR "Professional Education" OR "Medical Education")

LILACS

Foram usados descritores em Ciências da saúde: DeCS

("Fabry Disease" OR "Anderson-Fabry Disease" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency")

AND ("Early Diagnosis" OR "Delayed Diagnosis" OR "Diagnostic Delay" OR Misdiagnosis OR Underdiagnosis OR "Diagnostic Odyssey" OR "Patient Journey" OR "Cascade Screening" OR "Clinical Recognition" OR "Red Flags") AND ("Primary Health Care" OR "Primary Care" OR "Family Practice" OR "General Practice") AND ("Health Services Accessibility" OR "Clinical Competence" OR "Medical Education" OR Barriers OR Challenges OR Awareness OR Knowledge))

Web of Science

Estrategicamente foram utilizados termos livres pesquisados no campo Topic (TS) e reaproveitando termos anteriormente usados em Pubmed e Lilacs, incluindo título, resumo, e palavras chave dos autores.

("Fabry Disease" OR "Anderson-Fabry Disease" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency") AND ("Early Diagnosis" OR "Delayed Diagnosis" OR "Diagnostic Delay" OR Misdiagnosis OR Underdiagnosis OR "Missed Diagnosis" OR "Late Diagnosis" OR "Patient Journey" OR "Diagnostic Odyssey" OR "Cascade Screening" OR "Clinical Recognition" OR "Red Flags") AND ("Primary Health Care" OR "Primary Care" OR "Family Practice" OR "General Practice" OR "Family Physicians") AND ("Health Services Accessibility" OR "Clinical Competence" OR "Medical Education" OR "Professional Competence" OR Barriers OR Challenges OR Awareness OR Knowledge OR Underrecognition))

Google Scholar

"Fabry Disease" AND ("Diagnostic Delay" OR Misdiagnosis OR Underdiagnosis OR "Diagnostic Odyssey" OR "Patient Journey") AND ("Primary Care" OR "Primary Health Care" OR "Family

Practice") AND (Barriers OR Challenges OR Awareness OR Knowledge OR "Medical Education")
 Filtros aplicados: ordenação por relevância e seleção manual dos resultados mais pertinentes.

Portal de Periódicos CAPES

A estratégia utilizou termos livres em inglês, adaptados conforme a sintaxe e os filtros disponíveis na base acessada

("Fabry Disease" OR "Anderson-Fabry Disease" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency")
 AND ("Early Diagnosis" OR "Delayed Diagnosis" OR "Diagnostic Delay" OR Misdiagnosis OR Underdiagnosis OR "Patient Journey" OR "Diagnostic Odyssey" OR "Cascade Screening" OR "Clinical Recognition" OR "Red Flags") AND ("Primary Health Care" OR "Primary Care" OR "Family Practice" OR "General Practice") AND ("Health Services Accessibility" OR "Clinical Competence" OR "Medical Education" OR Barriers OR Challenges OR Awareness OR Knowledge)

Os critérios de inclusão foram: (1) estudos originais com delineamento observacional ou descritivo, incluindo estudos transversais, estudos de coorte prospectivos ou retrospectivos, estudos baseados em registros, surveys, estudos familiares, programas de rastreamento e análises da trajetória diagnóstica; (2) estudos envolvendo pacientes com diagnóstico confirmado de Doença de Fabry ou populações investigadas para a doença; e (3) estudos que apresentassem dados relacionados ao atraso diagnóstico, subdiagnóstico, diagnósticos incorretos, jornada diagnóstica, barreiras ao reconhecimento clínico, fatores associados ao diagnóstico precoce ou estratégias para sua identificação.

Foram excluídos: (1) revisões sistemáticas, revisões narrativas, meta-análises, editoriais, cartas ao editor e artigos de opinião; (2) relatos de caso isolados e pequenas séries de casos sem análise sistemática dos aspectos diagnósticos; (3) estudos cujo foco principal fosse exclusivamente tratamento, prognóstico ou manifestações clínicas sem relação com o processo diagnóstico; (4) estudos que não apresentassem dados específicos sobre a Doença de Fabry; e (5) publicações duplicadas.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Inicialmente, procedeu-se à leitura dos títulos e resumos para exclusão dos trabalhos que não atendiam aos critérios de elegibilidade. Posteriormente, os textos completos dos estudos potencialmente relevantes foram avaliados de forma detalhada. Quando necessário, os artigos foram reavaliados para confirmação de sua elegibilidade.

Foram considerados estudos provenientes de diferentes contextos assistenciais, incluindo atenção

primária, serviços especializados, registros nacionais e internacionais, programas de rastreamento e pesquisas com pacientes, desde que contribuíssem para a compreensão dos fatores relacionados ao atraso diagnóstico, ao subdiagnóstico e ao reconhecimento precoce da Doença de Fabry, bem como suas implicações para a Atenção Primária à Saúde.

Além dos estudos incluídos na revisão sistemática, foram consultadas referências complementares para fundamentação teórica, contextualização clínica da doença e aprofundamento da discussão dos resultados. Essas referências não integraram a síntese dos estudos incluídos nem foram consideradas na análise dos resultados da revisão, sendo utilizadas exclusivamente para subsidiar a construção do referencial teórico e a interpretação crítica dos achados.

2.3 Coleta de Dados e Avaliação da Qualidade

Para cada estudo incluído, foram extraídas informações referentes ao primeiro autor, ano de publicação, país ou região de realização, delineamento metodológico, tamanho da amostra, perfil da população estudada, tempo até o diagnóstico, diagnósticos incorretos mais frequentemente relatados, fatores associados ao atraso diagnóstico, barreiras identificadas para o reconhecimento precoce da doença e principais implicações para a Atenção Primária à Saúde. Os dados foram organizados em tabela síntese elaborada para esta revisão.

A análise dos estudos foi realizada de forma descritiva e comparativa, buscando identificar convergências e divergências entre os achados relacionados ao atraso diagnóstico, aos fatores associados ao subdiagnóstico e às estratégias de reconhecimento precoce da Doença de Fabry. Também foram consideradas as características metodológicas dos estudos, incluindo delineamento, população analisada e contexto assistencial, de modo a subsidiar a interpretação crítica dos resultados.

A seleção, extração e análise dos dados foram conduzidas pela autora principal, com supervisão e discussão periódica junto às orientadoras da pesquisa. Nos casos de dúvida quanto à elegibilidade dos estudos ou à interpretação dos resultados, as decisões foram tomadas por consenso entre as pesquisadoras.

3. RESULTADOS

Devido à heterogeneidade dos delineamentos metodológicos, das populações estudadas e dos

desfechos investigados, não foi realizada meta-análise. Os estudos foram analisados por meio de síntese narrativa, permitindo a integração e interpretação crítica das evidências disponíveis.

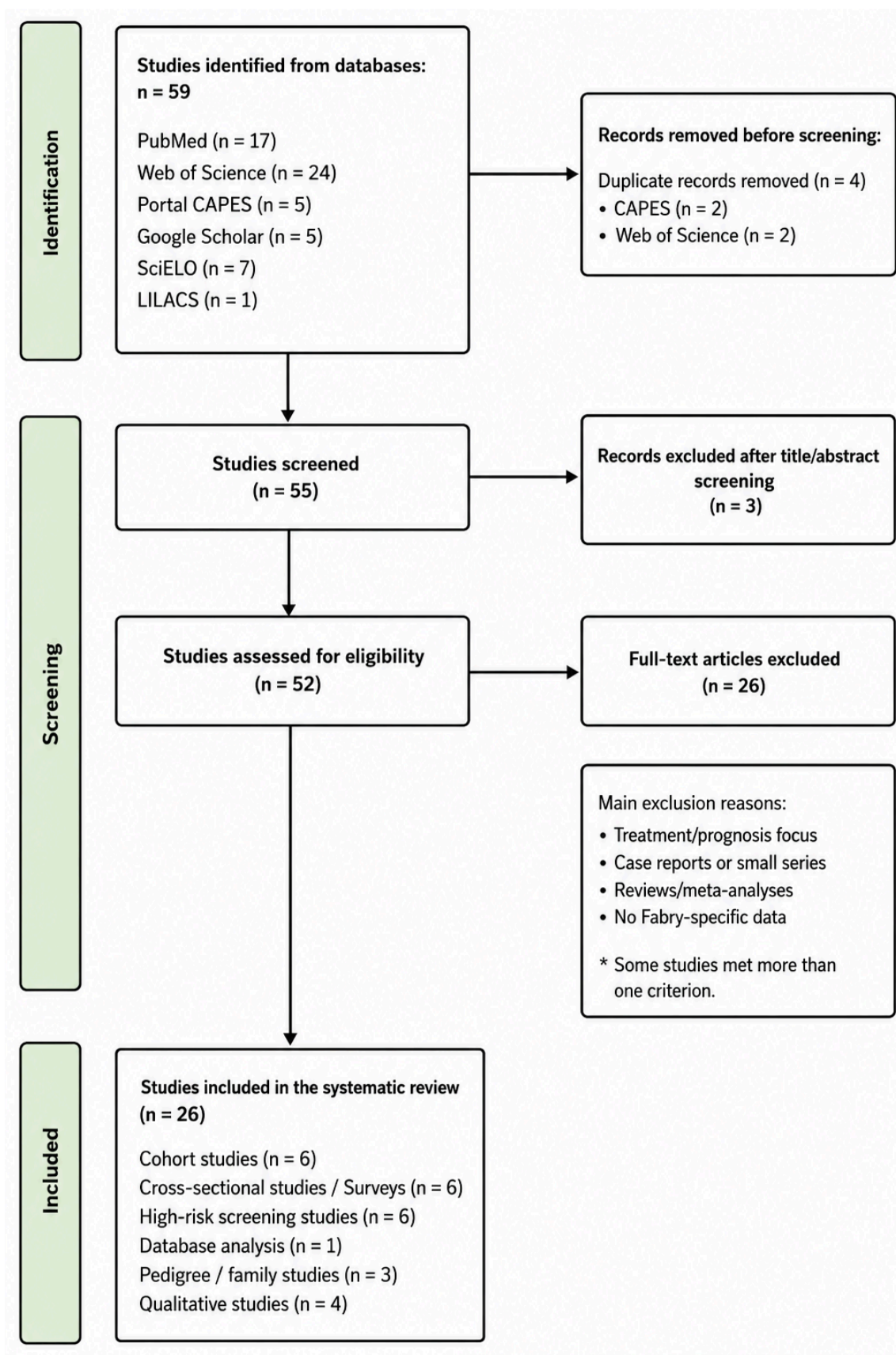
Para organização dos resultados, os achados foram agrupados em categorias temáticas previamente definidas: (1) atraso diagnóstico e odisseia diagnóstica; (2) diagnósticos incorretos mais frequentemente atribuídos aos pacientes; (3) barreiras relacionadas ao sexo, etnia e acesso aos serviços diagnósticos; (4) lacunas no reconhecimento clínico da doença na Atenção Primária à Saúde; e (5) estratégias voltadas ao reconhecimento e diagnóstico precoce da Doença de Fabry.

Essa abordagem possibilitou reunir evidências provenientes de diferentes contextos assistenciais e delineamentos metodológicos, favorecendo a identificação de fatores recorrentes associados ao subdiagnóstico e ao atraso diagnóstico da doença. Adicionalmente, permitiu discutir suas implicações para a prática clínica e para o fortalecimento da Atenção Primária à Saúde como nível estratégico para o reconhecimento precoce, coordenação do cuidado e encaminhamento oportuno de pacientes com suspeita de Doença de Fabry.

O processo de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão dos estudos encontra-se representado na Figura 1, elaborado de acordo com as recomendações do PRISMA 2020.

3.1. Seleção de estudos

Figura 1: Identificação e registro de estudos via Database



Fonte: Elaborado pela autora a partir dos dados da revisão sistemática, com auxílio do ChatGPT (OpenAI, 2026).

Aplicando os termos de busca, 59 estudos foram inicialmente considerados e triados (Figura 1). Após a remoção de duplicatas (n=4), 55 artigos potencialmente relevantes foram avaliados por meio da análise de título, resumo, 52 foram posteriormente triados considerando-se o texto completo. Destes, 26 foram excluídos porque os resultados eram revisões sistemáticas, revisões narrativas, editoriais, ou resumo de estudo (7), relatos de caso isolados sem análise sistemática de barreiras diagnósticas (8); estudos cujo foco principal fosse tratamento, prognóstico ou manifestações clínicas, sem discussão sobre atraso diagnóstico, subdiagnóstico ou barreiras ao reconhecimento clínico (10); estudos sem dados específicos relacionados à Doença de Fabry (1). Vinte e seis estudos foram finalmente selecionados de acordo com os critérios de inclusão nessa síntese qualitativa. Para melhor compreensão, toda a informação foi sintetizada na Tabela 1.

3.2. Caracterização descritiva dos estudos incluídos

Na presente revisão sistemática, foram incluídos 26 estudos publicados entre 2006 e 2025, abrangendo diferentes regiões do mundo, incluindo Europa, América Latina, América do Norte, Ásia e Oceania. Os estudos apresentaram considerável diversidade metodológica, contemplando estudos de coorte, estudos transversais, surveys com pacientes, programas de rastreamento em populações de alto risco, análises de bancos de dados, estudos qualitativos e investigações familiares baseadas em pedigree (MARTINS et al., 2019; LANEY et al., 2015; TSURUMI et al., 2022; GAFFNEY et al., 2025).

As amostras avaliadas variaram amplamente entre os estudos incluídos, desde pesquisas qualitativas com aproximadamente 20 a 30 participantes até grandes registros internacionais com milhares de pacientes. Destaca-se o Fabry Outcome Survey (FOS), um dos maiores registros mundiais da doença, que reúne dados de milhares de indivíduos com Doença de Fabry acompanhados em diferentes países, permitindo a caracterização da história natural da enfermidade e dos fatores associados ao diagnóstico e à evolução clínica (MARTINS et al., 2019; SCHIFFMANN et al., 2019).

Tabela 1. Características dos estudos primários incluídos na revisão sistemática

Autor e Ano	País/Região	Delineamento	Amostra
Lidove et al. (2011/2012)	França	Observacional retrospectivo multicêntrico	58 pacientes
Ramaswami et al. (2006)	11 países europeus	Registro FOS pediátrico	82 crianças
Barba Romero et al. (2012)	Espanha	Análise comparativa do FOS	92 pacientes

Martins et al. (2019)	América Latina	Fabry Registry	169 mulheres
Ramaswami et al. (2019)	25 países	Análise de rotas diagnósticas	2.842 pacientes
Lawson et al. (2025)	Internacional	Registro Fabry Registry	1.068 pacientes
Mengel et al. (2020)	Alemanha	Estudo transversal	39 pacientes
Tsurumi et al. (2022)	Japão	Questionário nacional	40 pacientes
Gaffney et al. (2025)	Reino Unido	Survey + entrevistas	20 pacientes + 6 especialistas
Mayer et al. (2025)	Alemanha/Áustria	Estudo transversal	103 pacientes
Morand et al. (2019)	Internacional	Pesquisa online	367 pacientes
Kobayashi et al. (2025)	Japão	Pesquisa com mulheres e cuidadores	62 participantes
Rosa Neto et al. (2020)	Brasil	Estudo transversal reumatológico	56 pacientes
Rekova et al. (2024)	República Tcheca	Triagem prospectiva	160 pacientes
Verrecchia et al. (2016)	Itália	Estudo retrospectivo	Não informado
Zizzo et al. (2012)	Itália	Estudo em pacientes com FMF	42 pacientes
Nagai-Sangawa et al. (2022)	Japão	Triagem dermatológica	Não informado
Marchesoni et al. (2010)	Argentina	Entrevistas com pacientes	45 pacientes
Dumitriu et al. (2025)	EUA	Banco de dados (claims data)	1.124 pacientes
Lyn et al. (2024/2025)	EUA	Revisão de prontuários	41 pacientes
Lavery et al. (2014)	Reino Unido	Estudo de pedigree	3 famílias
Brady et al. (2013)	Reino Unido	Relato familiar	3 irmãos
Church Smith et al. (2025)	Reino Unido	Auditoria de registros	123 famílias
Bouwman et al. (2013)	Países Baixos	Estudo qualitativo	30 pacientes
Bodamer (2008)	Áustria/Itália/Taiwan	Triagem neonatal	Projetos-piloto
Lim & Laney (2025)	EUA	Revisão de prontuários	Não informado

Fonte: Elaborado pela autora (2026)

Tabela 2: Atraso diagnóstico e diagnósticos incorretos na Doença de Fabry

Autor (Ano)	Tempo até o diagnóstico	Diagnósticos incorretos mais frequentes
Lidove et al. (2011/2012)	27,6 anos (H) e 42,2 anos (M)	Esclerose múltipla, febre mediterrânea familiar, lúpus, febre reumática, doença de Crohn
Ramaswami et al. (2006)	Atraso médio de 3 anos	Dores de crescimento
Barba Romero et al. (2012)	Média de 10 anos	35% dos homens e 20% das mulheres receberam diagnósticos incorretos
Martins et al. (2019)	10,3 anos	Não especificados
Mengel et al. (2020)	Mediana de 21 anos	Gastrite, transtornos mentais, reumatismo, esclerose múltipla
Tsurumi et al. (2022)	Média de 18,7 anos	Febre reumática, dores de crescimento, transtornos neuropsicológicos
Gaffney et al. (2025)	Mediana de 10,1 anos	Síndrome do intestino irritável, fibromialgia, artrite reumatoide, fadiga crônica
Kobayashi et al. (2025)	Média de 37,7 anos em mulheres	Não especificados
Rosa Neto et al. (2020)	Mediana de 16 anos	Febre reumática, fibromialgia e reumatismos inespecíficos
Verrecchia et al. (2016)	Média de 15,6 anos	Febre de origem indeterminada
Zizzo et al. (2012)	Não informado	Febre mediterrânea familiar
Marchesoni et al. (2010)	Média de 19,7 anos	Febre reumática, intoxicação alimentar e interpretação equivocada de angioqueratomas
Lyn et al. (2024/2025)	29 dias a 39,6 anos	Uso recorrente de analgésicos e antidepressivos antes do diagnóstico
Brady et al. (2013)	35 anos (caso índice)	Hipertensão arterial e insuficiência renal idiopática

Fonte: Elaborado pela autora (2026)

Tabela 3. Barreiras diagnósticas e estratégias aplicáveis à Atenção Primária à Saúde

Autor (Ano)	Barreira identificada	Implicações para APS
Lidove et al. (2011/2012)	Natureza multissistêmica da doença	Incluir DF nos diagnósticos diferenciais de doenças sistêmicas

Ramaswami et al. (2006)	Sintomas atribuídos a condições comuns da infância	Reconhecer dor neuropática, sintomas gastrointestinais e zumbido como sinais de alerta
Martins et al. (2019)	Mulheres consideradas apenas portadoras	Valorizar manifestações femininas e ampliar rastreamento familiar
Ramaswami et al. (2019)	Baixa suspeição clínica; dependência do rastreamento familiar	Construção de heredogramas e investigação familiar sistemática
Lawson et al. (2025)	Dor neuropática frequentemente negligenciada	Dor periférica deve ser considerada red flag
Mengel et al. (2020)	Apenas 5,1% dos casos suspeitados inicialmente na APS	Educação continuada para médicos generalistas
Tsurumi et al. (2022)	Múltiplas especialidades antes do diagnóstico	Melhor coordenação do cuidado
Gaffney et al. (2025)	Sintomas inespecíficos e encaminhamentos inadequados	Ampliação da suspeição clínica
Mayer et al. (2025)	Baixa familiaridade dos clínicos gerais	Fortalecimento da APS como porta de entrada
Rekova et al. (2024)	Falta de investigação de red flags extra-neurológicos	Considerar DF em pacientes com suspeita de esclerose múltipla
Nagai-Sangawa et al. (2022)	Hipohidrose e intolerância ao calor subvalorizadas	Reconhecimento de sinais dermatológicos precoces
Dumitriu et al. (2025)	Fragmentação do cuidado	Integração entre níveis assistenciais
Lavery et al. (2014)	História familiar subutilizada	Uso rotineiro do heredograma
Church Smith et al. (2025)	Barreiras culturais e linguísticas	Estratégias inclusivas para grupos minoritários
Bouwman et al. (2013)	Pacientes não se sentem levados a sério	Validação dos sintomas relatados
Bodamer (2008)	Limitações na triagem neonatal	Necessidade de protocolos de seguimento
Lim & Laney (2025)	Menor acesso a testes genéticos em minorias	Redução de desigualdades no acesso ao diagnóstico

Fonte: Elaborado pela autora (2026)

Tabela 4: Avaliação metodológica e principais fontes de viés dos estudos incluídos

Autor (ano)	Delineamento	Principal fonte de viés identificada	Classificação geral
Lidove et al. (2011/2012)	Observacional retrospectivo multicêntrico	Viés de seleção e viés de informação retrospectiva	Moderado
Ramaswami et al. (2006)	Registro observacional (FOS)	Viés de recordação (recall bias) e viés de registro	Moderado
Barba Romero et al. (2012)	Análise de registro	Viés de seleção por centro de referência	Moderado
Martins et al. (2019)	Registro multicêntrico	Viés de seleção e viés de informação secundária	Baixo a moderado
Ramaswami et al. (2019)	Registro internacional	Viés de seleção e heterogeneidade entre centros	Baixo a moderado
Lawson et al. (2025)	Registro internacional	Viés de seleção e potencial viés de sobrevivência	Baixo a moderado
Mengel et al. (2020)	Survey retrospectivo	Viés de recordação (recall bias)	Moderado
Tsurumi et al. (2022)	Questionário nacional	Viés de recordação e viés de não resposta	Moderado
Gaffney et al. (2025)	Survey e entrevistas	Viés de seleção e viés de resposta voluntária	Moderado
Mayer et al. (2025)	Estudo transversal	Viés de seleção e viés de participação	Moderado
Morand et al. (2019)	Pesquisa online	Viés de autorrelato e viés de participação voluntária	Moderado
Kobayashi et al. (2025)	Survey com pacientes	Viés de não resposta e viés de recordação	Moderado
Rosa Neto et al. (2020)	Estudo transversal	Viés de seleção por centro especializado	Moderado
Rekova et al. (2024)	Triagem prospectiva	Viés de seleção decorrente da população-alvo específica	Moderado
Verrecchia et al. (2016)	Retrospectivo	Viés de seleção e descrição incompleta da amostra	Alto
Zizzo et al. (2012)	Estudo observacional	Viés de seleção decorrente de população altamente específica	Moderado

Nagai-Sangawa et al. (2022)	Triagem direcionada	Viés de seleção e viés de espectro clínico	Alto
Marchesoni et al. (2010)	Entrevistas retrospectivas	Viés de recordação (recall bias)	Moderado
Dumitriu et al. (2025)	Banco de dados administrativo	Viés de classificação (misclassification bias) e dependência de códigos diagnósticos	Baixo a moderado
Lyn et al. (2024/2025)	Revisão de prontuários	Viés de seleção e viés de informação retrospectiva	Moderado
Lavery et al. (2014)	Estudo de pedigree	Viés de seleção e limitada validade externa	Alto
Brady et al. (2013)	Estudo familiar	Viés de seleção e reduzida generalização dos resultados	Alto
Church Smith et al. (2025)	Auditoria de registros	Viés de seleção regional e validade externa limitada	Moderado
Bouwman et al. (2013)	Estudo qualitativo	Viés de seleção e viés de desejabilidade social	Moderado
Bodamer (2008)	Programa de triagem neonatal	Viés de seleção e incerteza diagnóstica relacionada ao seguimento longitudinal	Alto
Lim e Laney (2025)	Revisão de prontuários	Viés de seleção e possível viés de acesso aos serviços especializados	Moderado

Fonte: Elaborado pela autora (2026)

A avaliação metodológica evidenciou predomínio de estudos com risco de viés moderado. As principais fontes de viés identificadas foram o viés de seleção, observado especialmente em estudos realizados em centros de referência, registros especializados e populações de alto risco (BARBA ROMERO et al., 2012; ROSA NETO et al., 2020; REKOVA et al., 2024; CHURCH SMITH et al., 2025); o viés de recordação, presente em estudos que investigaram retrospectivamente a trajetória diagnóstica dos pacientes por meio de entrevistas ou questionários (MENGEL et al., 2020; MARCHESONI et al., 2010; TSURUMI et al., 2022; KOBAYASHI et al., 2025); e o viés de

informação, relacionado à utilização de dados secundários provenientes de registros clínicos e bancos de dados administrativos (MARTINS et al., 2019; RAMASWAMI et al., 2019; DUMITRIU et al., 2025).

Adicionalmente, alguns estudos apresentaram limitações relacionadas à validade externa, decorrentes do pequeno tamanho amostral ou da inclusão de populações altamente específicas, como estudos familiares, análises de pedigree e coortes restritas a determinados contextos clínicos (LAVERY et al., 2014; BRADY et al., 2013; ZIZZO et al., 2012). Apesar dessas limitações, observou-se notável consistência entre os diferentes delineamentos metodológicos quanto à magnitude do atraso diagnóstico, à elevada frequência de diagnósticos incorretos prévios e ao papel da baixa suspeição clínica como importante barreira ao reconhecimento precoce da Doença de Fabry (RAMASWAMI et al., 2006; MARTINS et al., 2019; TSURUMI et al., 2022; GAFFNEY et al., 2025; DUMITRIU et al., 2025).

Dessa forma, considera-se que o conjunto das evidências apresenta robustez suficiente para sustentar as conclusões desta revisão, embora os resultados devam ser interpretados à luz das limitações inerentes aos estudos observacionais incluídos, conforme recomendado pelas diretrizes PRISMA 2020 para síntese crítica da evidência.

3.3. Atraso diagnóstico e odisseia diagnóstica

Os estudos analisados demonstram que a Doença de Fabry permanece associada a atraso diagnóstico significativo. Entre crianças, o intervalo entre o surgimento dos primeiros sintomas e a confirmação diagnóstica foi estimado em aproximadamente três anos, enquanto em adultos, especialmente mulheres e indivíduos com fenótipos não clássicos, esse período frequentemente ultrapassou uma década, alcançando mais de 20 anos em diversas coortes (DUMITRIU et al., 2024; MARTINS et al., 2019; LENZINI et al., 2026). Em alguns casos, foram descritas trajetórias diagnósticas extremas, variando desde poucos meses até mais de três décadas de evolução clínica antes do diagnóstico definitivo (TSURUMI et al., 2022; KOBAYASHI et al., 2025; GAFFNEY et al., 2025).

A complexidade dessa trajetória também foi evidenciada pelo número de profissionais e especialidades consultados antes da confirmação da doença. Tsurumi et al. (2022) relataram média de 2,4 especialidades médicas consultadas por paciente, enquanto Gaffney et al. (2025) observaram que muitos indivíduos percorreram múltiplos serviços especializados antes de receberem o diagnóstico correto. Em contraste, Ramaswami et al. (2019) demonstraram que mais da metade dos diagnósticos ocorreu por rastreamento familiar, evidenciando a relevância da identificação de casos-índice e da

investigação sistemática de familiares em risco.

Diferenças relacionadas ao sexo também foram observadas. Estudos recentes demonstraram que mulheres frequentemente apresentam maior atraso diagnóstico em razão da ampla variabilidade fenotípica decorrente da inativação aleatória do cromossomo X (fenômeno de Lyon), característica que pode resultar em manifestações clínicas muito heterogêneas, desde formas assintomáticas até quadros graves e multissistêmicos. Soma-se a isso a persistente percepção histórica de que mulheres seriam apenas portadoras da mutação, o que contribuiu para menor suspeição clínica e subvalorização de seus sintomas (MARTINS et al., 2019; LENZINI et al., 2026). Nesse contexto, Kobayashi et al. (2025) identificaram média de 37,7 anos até o diagnóstico em mulheres japonesas, associando esse resultado à baixa suspeição clínica e às dificuldades relacionadas ao reconhecimento das manifestações femininas da Doença de Fabry.

3.4. Diagnósticos incorretos mais frequentes

Os estudos incluídos demonstraram que pacientes com Doença de Fabry frequentemente recebem diagnósticos alternativos antes da confirmação diagnóstica definitiva. Entre os diagnósticos incorretos mais frequentemente relatados destacaram-se febre reumática, fibromialgia, esclerose múltipla, síndrome do intestino irritável, febre mediterrânea familiar, gastrite, transtornos mentais, lúpus, doença de Crohn, hipertensão arterial, insuficiência renal idiopática e reumatismos inespecíficos (LIDOVE et al., 2011/2012; MENGEL et al., 2020; TSURUMI et al., 2022; ROSA NETO et al., 2020; BRADY et al., 2013).

A frequência desses diagnósticos incorretos foi expressiva em alguns estudos. Rosa Neto et al. (2020) observaram que 64,8% dos pacientes avaliados em contexto reumatológico haviam recebido diagnósticos prévios equivocados, principalmente febre reumática, fibromialgia e reumatismos inespecíficos. De forma semelhante, Barba Romero et al. (2012) relataram diagnósticos incorretos em 35% dos homens e 20% das mulheres antes da confirmação da Doença de Fabry. Gaffney et al. (2025) identificaram que 45% dos participantes receberam diagnósticos como síndrome do intestino irritável, fadiga crônica, artrite reumatoide ou fibromialgia durante sua trajetória diagnóstica.

Também foram observados erros diagnósticos relacionados a apresentações clínicas específicas. Rekova et al. (2024) demonstraram que a Doença de Fabry pode mimetizar alterações neurológicas sugestivas de esclerose múltipla, enquanto Zizzo et al. (2012) identificaram pacientes inicialmente diagnosticados com febre mediterrânea familiar. Em crianças, Marchesoni et al. (2010) relataram diagnósticos de febre reumática, intoxicação alimentar e interpretações equivocadas de

angioqueratomas, ao passo que Ramaswami et al. (2006) observaram que sintomas precoces eram frequentemente atribuídos a dores de crescimento.

Em conjunto, os estudos evidenciaram que a ampla variabilidade clínica e o acometimento multissistêmico da Doença de Fabry favorecem interpretações fragmentadas dos sintomas, contribuindo para a elevada frequência de diagnósticos alternativos antes do reconhecimento da doença.

3.5. Barreiras relacionadas ao sexo, etnia, e acesso

Os estudos incluídos evidenciaram que fatores relacionados ao sexo, à etnia e ao acesso aos serviços de saúde exercem influência significativa sobre o tempo até o diagnóstico da Doença de Fabry. Entre essas variáveis, o sexo feminino emergiu como uma das principais condições associadas ao atraso diagnóstico. Dos 26 estudos incluídos, quatro identificaram fatores relacionados ao sexo como barreiras relevantes ao reconhecimento precoce da doença (MARTINS et al., 2019; LAVERY et al., 2014; KOBAYASHI et al., 2025; LENZINI et al., 2026). Embora a Doença de Fabry apresente herança ligada ao cromossomo X, mulheres heterozigotas podem manifestar amplo espectro clínico em decorrência da inativação aleatória do cromossomo X (fenômeno de Lyon). Essa variabilidade fenotípica resulta em apresentações que variam desde formas oligossintomáticas até quadros multissistêmicos graves, dificultando o reconhecimento clínico e contribuindo para atrasos diagnósticos prolongados.

Essa tendência refletiu-se nos intervalos observados entre o surgimento dos sintomas e a confirmação diagnóstica. Em mulheres latino-americanas registradas no Fabry Registry, o atraso médio foi de 10,3 anos (MARTINS et al., 2019), enquanto um estudo realizado no Japão identificou média de 37,7 anos até o diagnóstico, associada não apenas à heterogeneidade clínica da doença, mas também ao estigma relacionado às doenças hereditárias e ao limitado reconhecimento da Doença de Fabry nos diferentes níveis de atenção à saúde (KOBAYASHI et al., 2025). Além disso, estudos familiares demonstraram que mulheres permanecem subdiagnosticadas mesmo quando existe histórico familiar previamente conhecido, evidenciando limitações na utilização do rastreamento em cascata e na interpretação do padrão de herança ligada ao cromossomo X (LAVERY et al., 2014; MARTINS et al., 2019).

Barreiras relacionadas à etnia e à representatividade populacional também foram identificadas. Estudos recentes demonstraram que indivíduos pertencentes a grupos étnicos minoritários apresentam menor probabilidade de serem encaminhados para investigação diagnóstica ou de acessar centros especializados, contribuindo para a perpetuação do subdiagnóstico. No Reino Unido, Church

Smith et al. (2025) observaram importante sub-representação de minorias étnicas nos serviços especializados para Doença de Fabry, enquanto Lim e Laney (2025) relataram atrasos diagnósticos mais prolongados nesses grupos, frequentemente associados a barreiras linguísticas, culturais e ao menor acesso a testes genéticos.

Além dos fatores individuais, aspectos estruturais dos sistemas de saúde mostraram-se determinantes para a trajetória diagnóstica dos pacientes. Diversos estudos relataram dificuldades de encaminhamento para centros de referência, acesso limitado a exames enzimáticos e genéticos, distribuição desigual de especialistas e escassez de protocolos direcionados à suspeição diagnóstica de doenças raras (GAFFNEY et al., 2025; CHOI et al., 2023; BATTAGLIA et al., 2021). Tais limitações são particularmente relevantes em regiões distantes dos grandes centros urbanos, onde a disponibilidade de recursos diagnósticos especializados tende a ser mais restrita.

Em conjunto, os achados sugerem que o atraso diagnóstico da Doença de Fabry não decorre apenas da complexidade clínica da enfermidade. Pelo contrário, trata-se de um fenômeno multifatorial, influenciado por desigualdades de gênero, barreiras socioculturais, fatores étnicos e limitações estruturais dos sistemas de saúde, que atuam de forma interdependente e contribuem para a manutenção do subdiagnóstico em diferentes contextos populacionais.

3.6 Lacunas no reconhecimento clínico na Atenção Primária à Saúde

Os estudos evidenciaram importantes lacunas no reconhecimento clínico da Doença de Fabry na Atenção Primária à Saúde (APS). De maneira geral, observou-se baixo nível de familiaridade dos profissionais com a doença, resultando em reduzida suspeição diagnóstica e frequente interpretação dos sintomas iniciais como manifestações de condições mais prevalentes. Mengel et al. (2020) observaram que apenas 5,1% dos pacientes relataram suspeita inicial da doença nesse nível de atenção, enquanto Mayer et al. (2025) identificaram limitada familiaridade dos clínicos gerais com a enfermidade. Resultados semelhantes foram observados por Gaffney et al. (2025), que relataram dificuldades recorrentes dos pacientes para obter reconhecimento precoce dos sintomas nos primeiros contatos com os serviços de saúde.

As manifestações iniciais mais frequentemente negligenciadas incluíram dor neuropática acral, hipohidrose, intolerância ao calor, sintomas gastrointestinais recorrentes, zumbido e angioqueratomas. Em crianças e adolescentes, esses sinais foram frequentemente interpretados como condições benignas ou inespecíficas da infância. Ramaswami et al. (2006) relataram que episódios dolorosos eram frequentemente classificados como “dores de crescimento”, enquanto Marchesoni et

al. (2010) descreveram interpretações equivocadas de angioqueratomas, episódios febris recorrentes e manifestações dolorosas. De forma semelhante, Tsurumi et al. (2022) observaram que sintomas precoces, como hipohidrose e dor acral, raramente despertavam suspeita diagnóstica, contribuindo para o prolongamento da jornada até a confirmação da doença.

Outra barreira recorrente identificada foi a fragmentação do cuidado. Dumitriu et al. (2024) demonstraram elevada utilização dos serviços de saúde nos anos que antecederam o diagnóstico, sem que os diferentes achados clínicos fossem integrados em uma hipótese diagnóstica única. Os pacientes frequentemente transitavam entre múltiplas especialidades médicas, enquanto manifestações neurológicas, gastrointestinais, dermatológicas, renais e cardiovasculares eram avaliadas de forma isolada. Achados semelhantes foram descritos por Boylan et al. (2024) e Gaffney et al. (2025), que destacaram a dificuldade de correlacionar sintomas aparentemente desconexos pertencentes ao mesmo processo patológico.

A subutilização da história familiar também foi identificada como importante lacuna diagnóstica. Martins et al. (2019) observaram que a investigação familiar permaneceu insuficientemente explorada mesmo após a confirmação diagnóstica de casos-índice, enquanto Lavery et al. (2014) demonstraram que a análise sistemática de pedigrees familiares favorece significativamente a identificação de novos indivíduos afetados. De forma complementar, Laney et al. (2015) e Dobbins et al. (2018) ressaltaram que estratégias de rastreamento familiar contribuem para o reconhecimento de casos assintomáticos ou oligossintomáticos, reduzindo o atraso diagnóstico em gerações subsequentes.

Em conjunto, os estudos sugerem que as dificuldades de reconhecimento da Doença de Fabry na APS resultam da combinação entre baixa familiaridade dos profissionais com a doença, interpretação isolada dos sintomas, fragmentação do cuidado e utilização insuficiente da história familiar como ferramenta de investigação clínica.

3.7 Estratégias para o diagnóstico precoce

Os estudos incluídos identificaram diversas estratégias potencialmente capazes de reduzir o atraso diagnóstico da Doença de Fabry. Entre as mais frequentemente relatadas destacaram-se ações educacionais voltadas aos profissionais de saúde, especialmente da Atenção Primária à Saúde, com foco no reconhecimento dos sinais e sintomas precoces da doença e na ampliação da suspeição clínica (MENGEL et al., 2020; GAFFNEY et al., 2025; MAYER et al., 2025).

Entre os principais sinais de alerta (“red flags”) descritos na literatura destacaram-se dor neuropática acral, hipohidrose ou anidrose, intolerância ao calor, angioqueratomas, sintomas gastrointestinais recorrentes, zumbido, proteinúria inexplicada, hipertrofia ventricular esquerda sem causa definida e histórico familiar sugestivo da doença. Em crianças, a associação entre dor neuropática, manifestações gastrointestinais e alterações autonômicas foi frequentemente apontada como um padrão clínico que deveria despertar suspeita diagnóstica precoce (RAMASWAMI et al., 2006; TSURUMI et al., 2022; NAGAI-SANGAWA et al., 2022).

Outra estratégia amplamente relatada foi a utilização da história familiar e do rastreamento em cascata entre familiares. Ramaswami et al. (2019) demonstraram que 50,3% dos diagnósticos ocorreram por investigação familiar, enquanto estudos baseados em pedigree ressaltaram a importância da reconstrução detalhada da história familiar para identificação de novos casos em diferentes gerações (LAVERY et al., 2014; MARTINS et al., 2019).

Os estudos também destacaram a importância da integração entre os diferentes níveis de atenção à saúde. Mayer et al. (2025) ressaltaram que a Atenção Primária frequentemente representa a principal porta de entrada desses pacientes no sistema de saúde, porém necessita de melhor articulação com serviços especializados para investigação diagnóstica e seguimento adequado. Da mesma forma, Dumitriu et al. (2025) evidenciaram que muitos pacientes apresentavam múltiplos contatos com os serviços de saúde antes da confirmação diagnóstica, sugerindo que estratégias de coordenação do cuidado poderiam contribuir para reduzir a fragmentação assistencial.

Em conjunto, os estudos demonstraram que o diagnóstico precoce da Doença de Fabry depende da combinação entre maior conhecimento dos profissionais de saúde, reconhecimento dos sinais de alerta, valorização da história familiar, rastreamento de familiares em risco e fortalecimento da coordenação do cuidado entre a Atenção Primária à Saúde e os serviços especializados.

4. DISCUSSÃO

Os estudos incluídos identificaram diversas estratégias potencialmente capazes de reduzir o atraso diagnóstico da Doença de Fabry, abrangendo intervenções voltadas à capacitação profissional, ao reconhecimento de sinais de alerta, ao fortalecimento da investigação familiar e à melhoria da coordenação do cuidado. De maneira geral, os autores destacaram que o reconhecimento precoce da doença depende não apenas da disponibilidade de testes diagnósticos, mas também da capacidade dos

profissionais de suspeitar da enfermidade diante de manifestações clínicas aparentemente inespecíficas (MENGEL et al., 2020; GAFFNEY et al., 2025; MAYER et al., 2025).

Entre as estratégias mais frequentemente relatadas, destacaram-se ações educacionais direcionadas aos profissionais da Atenção Primária à Saúde e de outras especialidades frequentemente envolvidas na trajetória desses pacientes. Os estudos sugerem que o aumento da familiaridade com a doença pode favorecer o reconhecimento de padrões clínicos característicos e reduzir interpretações fragmentadas dos sintomas, especialmente durante a infância e adolescência (GAFFNEY et al., 2025; BOYLAN et al., 2024).

Os principais sinais de alerta (“red flags”) descritos na literatura incluíram dor neuropática acral, hipohidrose ou anidrose, intolerância ao calor, angioqueratomas, sintomas gastrointestinais recorrentes, zumbido, proteinúria inexplicada, hipertrofia ventricular esquerda sem etiologia definida e histórico familiar sugestivo. Em crianças, a associação entre dor neuropática, alterações autonômicas e manifestações gastrointestinais foi frequentemente apontada como um padrão clínico capaz de aumentar a suspeição diagnóstica em fases precoces da doença (RAMASWAMI et al., 2006; TSURUMI et al., 2022; NAGAI-SANGAWA et al., 2022).

Outra estratégia amplamente descrita foi a valorização da história familiar e a realização do rastreamento em cascata. Ramaswami et al. (2019) demonstraram que mais da metade dos diagnósticos ocorreu por investigação familiar, enquanto estudos baseados em pedigree evidenciaram que a identificação de um caso-índice possibilita o reconhecimento de múltiplos indivíduos afetados em gerações subsequentes (LAVERY et al., 2014; MARTINS et al., 2019). De forma complementar, Laney et al. (2015) e Dobbins et al. (2018) ressaltaram que o rastreamento familiar representa uma das estratégias mais eficazes para identificar pacientes em fases assintomáticas ou oligossintomáticas, permitindo intervenções antes do desenvolvimento de danos irreversíveis em órgãos-alvo.

Os estudos também enfatizaram a importância da integração entre os diferentes níveis de atenção à saúde. Mayer et al. (2025) destacaram que a Atenção Primária frequentemente constitui o primeiro ponto de contato desses pacientes com o sistema de saúde, desempenhando papel central na identificação dos sinais iniciais e no encaminhamento oportuno para investigação especializada. De forma semelhante, Dumitriu et al. (2024) observaram que muitos pacientes realizaram múltiplas consultas e exames antes da confirmação diagnóstica, sugerindo que estratégias de coordenação do cuidado e comunicação entre os serviços poderiam reduzir a fragmentação assistencial e acelerar o processo diagnóstico.

Além disso, alguns estudos destacaram o potencial de algoritmos clínicos, protocolos de triagem e ferramentas de apoio à decisão para auxiliar profissionais não especialistas na identificação de pacientes com maior probabilidade de apresentar a doença, especialmente em cenários de Atenção Primária à Saúde e em grupos considerados de maior risco (LERARIO et al., 2024; BOYLAN et al., 2024).

Em conjunto, os achados demonstram que a redução do atraso diagnóstico da Doença de Fabry depende de uma abordagem multifatorial, envolvendo capacitação profissional, reconhecimento dos principais sinais de alerta, utilização sistemática da história familiar, rastreamento em cascata e fortalecimento da coordenação do cuidado entre a Atenção Primária à Saúde e os serviços especializados.

Os achados da presente revisão corroboram observações anteriores da literatura ao demonstrar que a Doença de Fabry permanece associada a uma longa odisseia diagnóstica, caracterizada por múltiplos diagnósticos alternativos, consultas sucessivas e atraso na suspeição clínica. Em um estudo francês que analisou a trajetória diagnóstica de pacientes com Doença de Fabry, 18 indivíduos receberam diagnósticos incorretos antes da confirmação da doença, incluindo um paciente que acumulou quatro hipóteses diagnósticas distintas ao longo do acompanhamento. Esses resultados ilustram como a Doença de Fabry frequentemente permanece fora do raciocínio clínico inicial, sendo considerada apenas após anos de evolução e progressão silenciosa do comprometimento renal, cardíaco e neurológico (LIDOVE et al., 2012).

Dessa forma, o reconhecimento precoce da doença depende não apenas do conhecimento dos sinais e sintomas clássicos, mas também da capacidade do profissional de integrar manifestações aparentemente desconexas, valorizar sintomas recorrentes frequentemente banalizados e investigar sistematicamente a história familiar. Nesse contexto, a Atenção Primária à Saúde (APS) ocupa posição privilegiada por possibilitar acompanhamento longitudinal, conhecimento do contexto familiar e coordenação do cuidado, atributos que favorecem a identificação de padrões clínicos sugestivos da doença e o encaminhamento oportuno para confirmação diagnóstica.

Outro aspecto relevante identificado nesta revisão foi a influência do baixo conhecimento da doença entre os profissionais de saúde sobre a suspeição diagnóstica. Essa dificuldade mostra-se particularmente importante na APS, principal porta de entrada do sistema de saúde e nível assistencial potencialmente mais capaz de reconhecer manifestações multissistêmicas ao longo do tempo. Os resultados sugerem que o atraso diagnóstico da Doença de Fabry não decorre

exclusivamente da raridade da enfermidade, mas também de falhas no reconhecimento clínico durante a trajetória assistencial dos pacientes.

Essa interpretação é reforçada por uma análise retrospectiva de bancos de dados norte-americanos, na qual os pacientes já apresentavam elevada frequência de manifestações cardiovasculares, neurológicas, gastrointestinais e relacionadas à saúde mental nos anos anteriores ao diagnóstico, além de múltiplos contatos com os serviços de saúde. Apesar da presença de sinais potencialmente sugestivos de uma doença sistêmica, a hipótese diagnóstica raramente foi considerada, evidenciando oportunidades perdidas para reconhecimento precoce da enfermidade (DUMITRIU et al., 2025).

De forma semelhante, os estudos incluídos nesta revisão demonstraram que os pacientes frequentemente percorrem diferentes especialidades médicas antes da confirmação diagnóstica. Gaffney et al. (2025) relataram uma mediana de 13 anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico definitivo, período durante o qual muitos pacientes receberam diagnósticos alternativos como síndrome do intestino irritável, artrite reumatoide e fibromialgia. Da mesma forma, Tsurumi, Ozaki e Eto (2022) observaram que pacientes japoneses consultaram, em média, 2,4 especialidades diferentes ao longo da jornada diagnóstica.

Apesar das diferenças metodológicas, geográficas e populacionais entre os estudos analisados, observou-se notável convergência dos resultados. Independentemente do país ou contexto assistencial investigado, os pacientes frequentemente apresentavam múltiplas manifestações clínicas sugestivas da doença antes da confirmação diagnóstica, evidenciando a existência de oportunidades perdidas para seu reconhecimento precoce. Esses achados sugerem que o problema não está apenas na natureza inespecífica dos sintomas, mas também na fragmentação do cuidado, que favorece a avaliação isolada das manifestações clínicas sem a integração necessária para reconhecer o caráter multissistêmico da Doença de Fabry

Nesse contexto, a APS apresenta potencial estratégico para interromper essa trajetória diagnóstica. A continuidade do cuidado, o conhecimento longitudinal do paciente e de sua família e a coordenação entre diferentes níveis assistenciais favorecem a identificação de padrões clínicos recorrentes e a valorização de antecedentes familiares sugestivos da doença. Além disso, a APS constitui um cenário privilegiado para o reconhecimento de manifestações precoces que, quando avaliadas de forma isolada, frequentemente não despertam suspeita diagnóstica. Dessa forma, ampliar o conhecimento dos profissionais sobre os principais sinais de alerta da Doença de Fabry e incorporar ferramentas de

apoio à decisão clínica pode contribuir para aumentar a suspeição diagnóstica em fases mais precoces da doença, reduzindo o subdiagnóstico e possibilitando intervenções antes do desenvolvimento de lesões irreversíveis em órgãos-alvo.

Outro achado relevante refere-se às desigualdades observadas entre diferentes grupos populacionais. Embora a Doença de Fabry seja tradicionalmente descrita como uma enfermidade ligada ao cromossomo X, os resultados desta revisão sugerem que as diferenças observadas entre homens e mulheres não podem ser explicadas exclusivamente por aspectos biológicos. A persistência de atrasos diagnósticos mais prolongados em mulheres sugere que a variabilidade fenotípica da Doença de Fabry continua representando um desafio para o reconhecimento clínico. A ausência de um padrão clínico uniforme e a maior frequência de apresentações atípicas podem reduzir a suspeição diagnóstica e contribuir para trajetórias assistenciais mais longas quando comparadas às observadas em homens (MURSA et al., 2024; LENZINI et al., 2026).

Esse cenário ilustra como conceitos historicamente consolidados podem influenciar o processo diagnóstico e perpetuar desigualdades no reconhecimento da doença. De maneira semelhante, as disparidades observadas entre grupos étnicos sugerem que o subdiagnóstico da Doença de Fabry não depende exclusivamente da raridade da enfermidade, mas também da forma como os sistemas de saúde identificam, encaminham e acompanham pacientes com suspeita de doenças raras. A menor representação de determinados grupos nos registros e centros de referência provavelmente reflete barreiras de acesso ao diagnóstico, e não necessariamente menor ocorrência da doença. Esse aspecto é particularmente relevante em uma condição cuja confirmação depende de exames especializados e avaliação genética, recursos que frequentemente permanecem concentrados em centros terciários (CHURCH SMITH et al., 2025).

Em conjunto, esses achados sugerem que o enfrentamento do subdiagnóstico da Doença de Fabry exige não apenas avanços tecnológicos ou ampliação da oferta de testes diagnósticos, mas também estratégias voltadas à redução de desigualdades no acesso aos serviços de saúde. Nesse sentido, a APS pode desempenhar papel fundamental ao ampliar a suspeição clínica em populações historicamente sub-representadas, favorecer a identificação precoce de casos suspeitos e reduzir a dependência exclusiva dos serviços especializados para o reconhecimento inicial da doença.

A presente revisão sistemática evidenciou que a Doença de Fabry permanece amplamente subdiagnosticada em diferentes contextos assistenciais, sendo caracterizada por manifestações clínicas iniciais heterogêneas e frequentemente inespecíficas, que favorecem atrasos substanciais no

reconhecimento da enfermidade. A consequência desse processo é a manutenção de uma longa odisseia diagnóstica, frequentemente superior a uma década, período durante o qual ocorre progressão silenciosa do comprometimento renal, cardíaco e neurológico, com impacto significativo na morbidade e na qualidade de vida dos pacientes.

Entre os principais fatores associados ao atraso diagnóstico destacaram-se a variabilidade fenotípica da doença, a reduzida suspeição clínica, a fragmentação do cuidado, a investigação insuficiente da história familiar e as desigualdades relacionadas ao acesso aos serviços de saúde e aos recursos diagnósticos especializados. Os achados também demonstraram que mulheres, indivíduos com apresentações não clássicas e populações historicamente sub-representadas apresentam maior vulnerabilidade ao subdiagnóstico e ao reconhecimento tardio da doença.

As evidências analisadas reforçam a relevância da Atenção Primária à Saúde como componente essencial para o reconhecimento precoce da Doença de Fabry. Por meio do acompanhamento longitudinal, da abordagem centrada na pessoa e na família e da coordenação do cuidado, esse nível de atenção apresenta potencial para identificar sinais de alerta clínicos, valorizar antecedentes familiares sugestivos e promover encaminhamento oportuno para investigação especializada. Além disso, o rastreamento familiar em cascata destacou-se como uma das estratégias mais efetivas para ampliação da detecção de novos casos e redução do atraso diagnóstico.

Com base nos resultados obtidos, recomenda-se o fortalecimento das ações de educação permanente voltadas aos profissionais da Atenção Primária à Saúde, com ênfase no reconhecimento das manifestações precoces da doença, na utilização sistemática da história familiar e na valorização dos principais sinais de alerta clínicos. Nesse contexto, o fluxograma proposto neste estudo constitui uma ferramenta prática de apoio à tomada de decisão clínica, desenvolvida para auxiliar a identificação de casos suspeitos e orientar o encaminhamento adequado dentro da rede de atenção à saúde.

Conclui-se que a redução da odisseia diagnóstica da Doença de Fabry depende da combinação entre maior conhecimento profissional, fortalecimento da coordenação do cuidado, ampliação do rastreamento familiar e melhor integração entre os diferentes níveis assistenciais. Ao contribuir para a sistematização desses elementos em uma ferramenta aplicável à prática clínica, este estudo busca apoiar o reconhecimento oportuno da doença e favorecer intervenções precoces capazes de minimizar o desenvolvimento de complicações irreversíveis associadas ao diagnóstico tardio.

Esses achados convergem com os resultados observados na presente revisão e sugerem que abordagens estruturadas, baseadas na combinação de sinais de alerta clínicos, antecedentes familiares

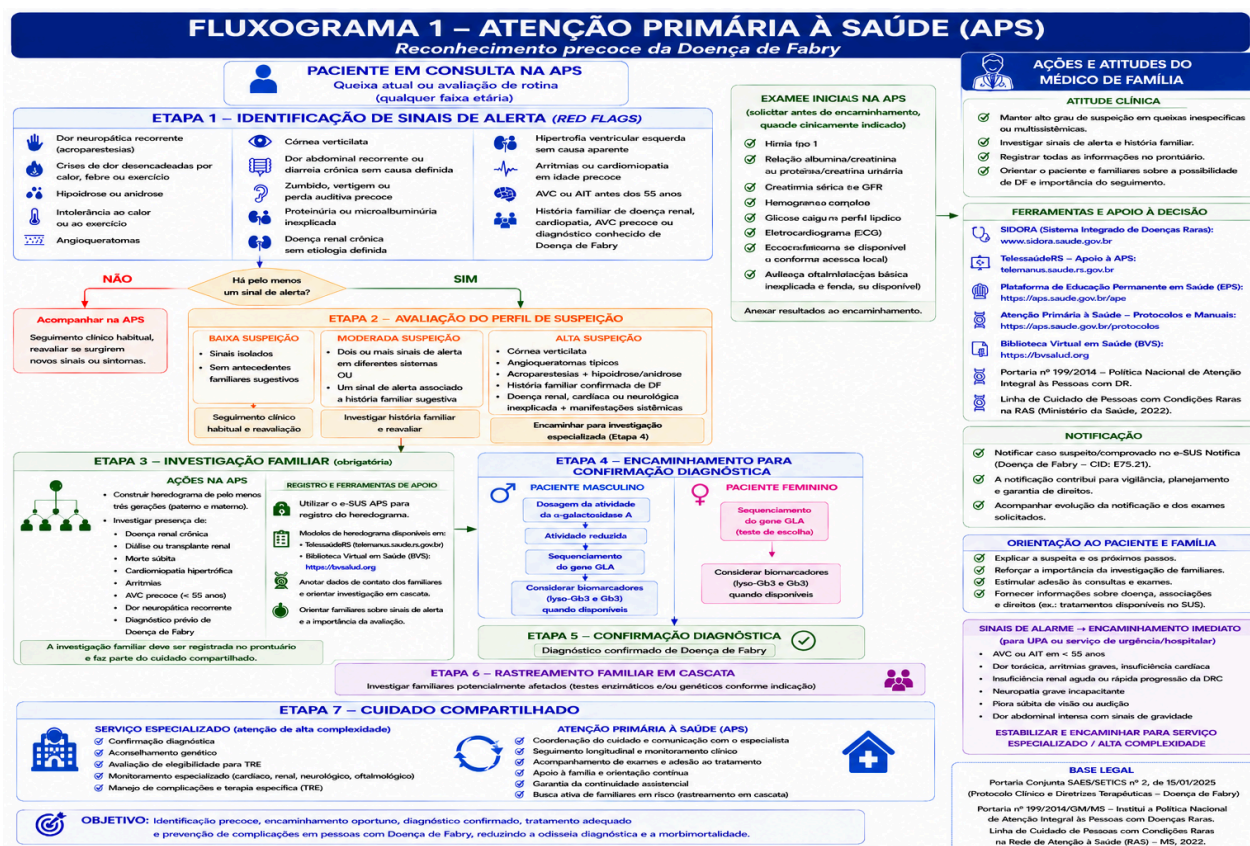
e avaliação integrada das manifestações multissistêmicas, podem contribuir para reduzir atrasos diagnósticos e favorecer o reconhecimento da doença antes do desenvolvimento de comprometimento irreversível de órgãos-alvo. É justamente nesse contexto que se insere a proposta do fluxograma elaborado neste estudo, concebido como uma ferramenta de apoio à tomada de decisão clínica e à ampliação da suspeição diagnóstica da Doença de Fabry no âmbito da Atenção Primária à Saúde.

Os achados desta revisão apresentam importante convergência com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Fabry do Ministério da Saúde, publicado em 2025. O documento reconhece que o diagnóstico permanece frequentemente tardio em decorrência da natureza inespecífica das manifestações clínicas, destacando que os sintomas podem surgir ainda na infância, enquanto o diagnóstico muitas vezes ocorre apenas anos depois. Além disso, o protocolo atribui à Atenção Primária à Saúde papel central na identificação precoce dos casos suspeitos e no encaminhamento oportuno para serviços especializados, reforçando a necessidade de integração entre os diferentes níveis de atenção.

Nesse contexto, considerando as evidências sintetizadas nesta revisão e as recomendações estabelecidas pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Fabry do Ministério da Saúde, propõe-se um fluxograma para auxiliar o reconhecimento precoce da doença em dois cenários assistenciais frequentemente envolvidos na trajetória dos pacientes: a Atenção Primária à Saúde e os serviços de urgência, representados pela Unidade de Pronto Atendimento. A proposta busca sistematizar a identificação de sinais de alerta clínicos e familiares, orientar a estratificação da suspeição diagnóstica, favorecer o encaminhamento adequado para confirmação diagnóstica e fortalecer o rastreamento familiar em cascata.

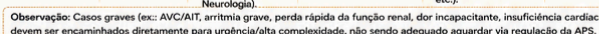
Embora não constitua instrumento validado e não substitua o julgamento clínico, o fluxograma foi elaborado com base nas evidências identificadas nesta revisão e nas recomendações nacionais vigentes, apresentando potencial para apoiar profissionais de saúde no reconhecimento de casos suspeitos, reduzir o subdiagnóstico e contribuir para o encurtamento da odisseia diagnóstica da Doença de Fabry. Destaca-se que a inclusão do cenário de urgência justifica-se pelo fato de muitos pacientes procurarem assistência durante episódios agudos relacionados às manifestações da doença, representando oportunidades adicionais para suspeição diagnóstica e encaminhamento oportuno para investigação especializada.

Figura 2. Fluxograma proposto para reconhecimento precoce da Doença de Fabry na Atenção Primária à Saúde.



Fonte: Elaborado pela autora com base nos estudos incluídos nesta revisão e no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Fabry (BRASIL, 2025).

Figura 3. Ações e atitudes do médico de família. Recursos do SUS e do Paraná para o cuidado de pessoas com doenças raras.

AÇÕES E ATITUDES DO MÉDICO DE FAMÍLIA			
Ferramentas e recursos do SUS e do Paraná para o cuidado de pessoas com Doenças Raras			
FERRAMENTA / SITE	QUAL A INTENÇÃO?	AÇÕES DO MÉDICO DE FAMÍLIA (PASSO A PASSO)	O QUE FAZER COM O PACIENTE
 SIDORA PARANÁ (Sistema para Notificação de Síndromes e Doenças Raras do Paraná) www.saude.pr.gov.br/SIDORA	Cadastrar e mapear pessoas com doenças raras no Paraná, apoiando a vigilância em saúde, o planejamento de políticas públicas e a organização da rede de atenção. Possibilita ao paciente ter uma carteirinha com QR Code para atendimentos em emergências.	1 Acessar o site do SIDORA e verificar critérios de inclusão. 2 Orientar o paciente/família sobre o cadastro e a documentação necessária. 3 Auxiliar no preenchimento do formulário de cadastro. 4 Acompanhar a validação do cadastro e atualizar informações quando necessário. 5 Orientar sobre a carteirinha com QR Code e sua utilização em atendimentos de urgência. 6 Manter os dados do paciente atualizados no sistema.	- Informar que o cadastro fortalece o acesso a políticas públicas, tratamentos e benefícios. - Estimular o uso da carteirinha com QR Code em atendimentos de urgência e serviços de saúde. - Manter contato e dados atualizados para facilitar a comunicação.
 TELESSAÚDE PARANÁ (Programa Estadual de Telessaúde) www.telessaude.pr.gov.br	Oferecer apoio à APS por meio de teleconsultoria, teleeducação, telediagnóstico e segunda opinião formativa, qualificando o cuidado e fortalecendo a articulação com a Atenção Especializada.	1 Acessar o Telessaúde Paraná com usuário da unidade. 2 Escolher a modalidade: teleconsultoria, segunda opinião formativa, telediagnóstico ou teleeducação. 3 Registrar e enviar a solicitação com descrição clínica, exames e dúvidas. 4 Acompanhar e aplicar as recomendações recebidas do especialista apoiador. 5 Registrar no prontuário as orientações e condutas acordadas.	- Explicar que o caso foi discutido com especialistas via Telessaúde Paraná. - Reforçar que isso melhora a qualidade do cuidado e evita deslocamentos desnecessários. - Manter o paciente informado sobre os próximos passos e condutas.
 PLATAFORMA DE EDUCAÇÃO PERMANENTE EM SAÚDE (EPS) https://aps.saude.gov.br/ape	Oferecer cursos, trilhas e materiais educativos para qualificar os profissionais da APS em temas prioritários, incluindo doenças raras.	1 Acessar a plataforma EPS com login GOV.BR. 2 Buscar cursos e materiais sobre doenças raras e genética clínica. 3 Realizar cursos e atividades sugeridas. 4 Aplicar o conhecimento na prática clínica e compartilhar com a equipe.	- Explicar que a equipe está em constante atualização para oferecer um cuidado mais seguro e qualificado. - Esclarecer dúvidas e orientar com base em informações confiáveis estudadas pela equipe.
 PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) www.gov.br/conitec/pt-br	Disponibilizar protocolos e diretrizes baseados em evidências para padronizar e qualificar o cuidado no SUS.	1 Acessar o site da CONITEC para localizar o PCDT da Doença de Fabry e de doenças raras. 2 Ler as recomendações sobre diagnóstico, tratamento e acompanhamento. 3 Utilizar os fluxos e critérios para investigação, encaminhamento e manejo. 4 Registrar as condutas conforme o protocolo.	- Explicar ao paciente que o cuidado segue diretrizes oficiais do SUS. - Orientar sobre direitos, acesso a tratamentos e benefícios previstos nos protocolos. - Disponibilizar informações sobre fluxos e serviços de referência.
 BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE (BVS) https://bvsaud.org	Oferecer acesso gratuito a literatura científica, guias, revisões e bases de dados para apoiar a decisão clínica e a educação permanente.	1 Acessar o portal da BVS. 2 Pesquisar evidências atualizadas sobre Doença de Fabry e doenças raras. 3 Utilizar filtros e bases de dados (LILACS, SciELO, MEDLINE, etc.). 4 Aplicar as evidências na prática clínica e na tomada de decisão.	- Traduzir informações científicas em linguagem clara para o paciente e familiares. - Compartilhar materiais educativos confiáveis quando apropriado. - Promover decisão compartilhada baseada em evidências.
 PORTARIA Nº 199/2014 E LINHA DE CUIDADO PARA PESSOAS COM DOENÇAS RARAS (MINISTÉRIO DA SAÚDE) www.gov.br/saude	Estabelecer a Política Nacional de Atenção Integral e a linha de cuidado na RAS, definindo papéis da APS e da Atenção Especializada.	1 Conhecer a Portaria nº 199/2014 e a Linha de Cuidado vigente. 2 Organizar o cuidado conforme a RAS: APS como porta de entrada e coordenação. 3 Articular com serviços especializados e de referência quando necessário. 4 Garantir continuidade do cuidado ao longo da rede.	- Informar sobre direitos assegurados pela política. - Orientar sobre serviços e centros de referência disponíveis. - Acompanhar o paciente ao longo da linha de cuidado, garantindo continuidade.
 MAPA DE ESTABELECIMENTOS HABILITADOS EM DOENÇAS RARAS (Ministério da Saúde) https://www.gov.br/saude/mapa-de-estabelecimentos	Permitir a localização dos serviços e centros de referência habilitados para atenção a pessoas com doenças raras em todo o Brasil.	1 Acessar o Mapa de Estabelecimentos Habilitados no site do Ministério da Saúde. 2 Filtrar por estado (Paraná) e tipo de serviço (genética, nefrologia, cardiologia etc.). 3 Verificar contatos, endereços e fluxos de acesso. 4 Utilizar as informações para encaminhamento adequado do paciente.	- Informar ao paciente sobre o serviço de referência selecionado. - Explicar o motivo do encaminhamento e o local onde será atendido. - Acompanhar o agendamento e o retorno das informações após avaliação especializada.
NOTIFICAÇÃO – COMO NOTIFICAR/SOLICITAR ENCAMINHAMENTO NO SISREG (PASSO A PASSO)			
 Acessar o SISREG com login da unidade (UBS).	 Clicar em "Solicitação de Consulta Especializada".	 Selecionar a especialidade adequada ao caso (ex: Genética Médica, Nefrologia, Cardiologia, Neurologia).	 Preencher a justificativa com os sinais de alerta, história familiar e a suspeita diagnóstica. Solicitar investigação conforme PCDT.
 Anexar ou descrever exames já realizados (urina, creatinina, eTFG, ECG, ecocardiograma, etc).	 Definir a prioridade: • Eletivo/Prioritário • Urgente (conforme gravidade clínica).	 Revisar dados e confirmar a solicitação.	 Acompanhar a situação da solicitação no SISREG.
 Registrar no prontuário a solicitação, orientações e acompanhamento.	 Orientar o paciente: • Manter acompanhamento na APS enquanto aguarda. • Levar documentos e exames nas consultas. • Informar mudanças no quadro clínico.		
 Observação: Casos graves (ex: AVC/AIT, arritmia grave, perda rápida da função renal, dor incapacitante, insuficiência cardíaca) devem ser encaminhados diretamente para urgência/alta complexidade, não sendo adequado aguardar via regulação da APS.			
 Cuidado integral, humanizado e baseado em evidências para pessoas com Doenças Raras.			 SUS

Fonte: Elaborado pela autora com auxílio do ChatGPT (OpenAI, 2026).

Esses achados convergem com os resultados observados na presente revisão e sugerem que abordagens estruturadas, baseadas na combinação de sinais de alerta clínicos, antecedentes familiares

e avaliação integrada das manifestações multissistêmicas, podem contribuir para reduzir atrasos diagnósticos e favorecer o reconhecimento da doença antes do desenvolvimento de comprometimento irreversível de órgãos-alvo.

Os achados desta revisão apresentam importante convergência com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Fabry do Ministério da Saúde, publicado em 2025. O documento reconhece que o diagnóstico permanece frequentemente tardio em decorrência da natureza inespecífica das manifestações clínicas, destacando que os sintomas podem surgir ainda na infância, enquanto a confirmação diagnóstica muitas vezes ocorre apenas anos depois. Além disso, o protocolo atribui à Atenção Primária à Saúde papel central na identificação precoce de casos suspeitos e no encaminhamento oportuno para serviços especializados, reforçando a necessidade de integração entre os diferentes níveis de atenção.

Considerando as evidências sintetizadas nesta revisão e as recomendações estabelecidas pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Fabry, propõe-se um fluxograma destinado a apoiar o reconhecimento precoce da doença em dois cenários frequentemente envolvidos na trajetória assistencial desses pacientes: a Atenção Primária à Saúde e os serviços de urgência e emergência, representados pelas Unidades de Pronto Atendimento. A proposta busca sistematizar a identificação de sinais de alerta clínicos e familiares, orientar a estratificação da suspeição diagnóstica, favorecer o encaminhamento adequado para confirmação diagnóstica e fortalecer o rastreamento familiar em cascata.

Embora não constitua instrumento validado e não substitua o julgamento clínico, o fluxograma foi elaborado com base nas evidências identificadas nesta revisão e nas recomendações nacionais vigentes, apresentando potencial para apoiar profissionais de saúde no reconhecimento de casos suspeitos, reduzir o subdiagnóstico e contribuir para o encurtamento da odisseia diagnóstica da Doença de Fabry. A inclusão do cenário de urgência justifica-se pelo fato de muitos pacientes procurarem assistência durante episódios agudos relacionados às manifestações da doença, representando oportunidades adicionais para suspeição diagnóstica e encaminhamento oportuno para investigação especializada.

Adicionalmente, o fluxograma incorpora e incentiva a utilização de ferramentas institucionais já disponíveis no Sistema Único de Saúde, capazes de apoiar a tomada de decisão clínica e qualificar o cuidado às pessoas com doenças raras. Entre elas, destaca-se o Sistema Integrado de Doenças Raras (SIDORA), que disponibiliza informações técnicas atualizadas sobre manifestações clínicas, critérios

diagnósticos e fluxos assistenciais. De forma complementar, o TelessaúdeRS oferece suporte especializado à Atenção Primária por meio de teleconsultorias, permitindo a discussão de casos suspeitos e orientação quanto à necessidade de investigação complementar ou encaminhamento. A Plataforma de Educação Permanente em Saúde (EPS) disponibiliza cursos e materiais educativos voltados à qualificação profissional, enquanto os Protocolos e Manuais do Ministério da Saúde fornecem recomendações baseadas em evidências para a condução clínica e organização da rede assistencial. Além disso, a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) constitui importante fonte de atualização científica para subsidiar a prática clínica.

Em conjunto, essas ferramentas podem auxiliar os profissionais da Atenção Primária à Saúde na construção do heredograma, na valorização da história familiar, na identificação de sinais de alerta clínicos e no encaminhamento oportuno para confirmação diagnóstica, fortalecendo a coordenação do cuidado e contribuindo para reduzir a odisseia diagnóstica observada em pacientes com Doença de Fabry (BRASIL, 2014; BRASIL, 2022; BRASIL, 2025).

5. CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática evidenciou que a Doença de Fabry permanece amplamente subdiagnosticada em diferentes contextos assistenciais, sendo caracterizada por manifestações clínicas iniciais heterogêneas e frequentemente inespecíficas, que favorecem atrasos substanciais no reconhecimento da enfermidade. A consequência desse processo é a manutenção de uma longa odisseia diagnóstica, frequentemente superior a uma década, período durante o qual ocorre progressão silenciosa do comprometimento renal, cardíaco e neurológico, com impacto significativo na morbidade e na qualidade de vida dos pacientes.

Entre os principais fatores associados ao atraso diagnóstico destacaram-se a variabilidade fenotípica da doença, a reduzida suspeição clínica, a fragmentação do cuidado, a investigação insuficiente da história familiar e as desigualdades relacionadas ao acesso aos serviços de saúde e aos recursos diagnósticos especializados. Os achados também demonstraram que mulheres, indivíduos com apresentações não clássicas e populações historicamente sub-representadas apresentam maior vulnerabilidade ao subdiagnóstico e ao reconhecimento tardio da doença.

As evidências analisadas reforçam a relevância da Atenção Primária à Saúde como componente essencial para o reconhecimento precoce da Doença de Fabry. Por meio do acompanhamento longitudinal, da abordagem centrada na pessoa e na família e da coordenação do cuidado, esse nível de atenção apresenta potencial para identificar sinais de alerta clínicos, valorizar antecedentes

familiares sugestivos e promover encaminhamento oportuno para investigação especializada. Além disso, o rastreamento familiar em cascata destacou-se como uma das estratégias mais efetivas para ampliação da detecção de novos casos e redução do atraso diagnóstico.

Com base nos resultados obtidos, recomenda-se o fortalecimento das ações de educação permanente voltadas aos profissionais da Atenção Primária à Saúde, com ênfase no reconhecimento das manifestações precoces da doença, na utilização sistemática da história familiar e na valorização dos principais sinais de alerta clínicos. Nesse contexto, o fluxograma proposto neste estudo constitui uma ferramenta prática de apoio à tomada de decisão clínica, desenvolvida para auxiliar a identificação de casos suspeitos e orientar o encaminhamento adequado dentro da rede de atenção à saúde.

Conclui-se que a redução da odisseia diagnóstica da Doença de Fabry depende da combinação entre maior conhecimento profissional, fortalecimento da coordenação do cuidado, ampliação do rastreamento familiar e melhor integração entre os diferentes níveis assistenciais. Ao contribuir para a sistematização desses elementos em uma ferramenta aplicável à prática clínica, este estudo busca apoiar o reconhecimento oportuno da doença e favorecer intervenções precoces capazes de minimizar o desenvolvimento de complicações irreversíveis associadas ao diagnóstico tardio.

REFERÊNCIAS

- BARBA ROMERO, Miguel Ángel; RIVERA GALLEGU, Alberto; PINTOS MORELL, Guillem; GRUPO ESPAÑOL DE ESTUDIO DEL FOS. Comparación de los pacientes de un registro español de enfermedad de Fabry en dos períodos de tiempo. *Medicina Clínica*, Barcelona, v. 139, n. 9, p. 379–384, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2011.11.026>.
- BODAMER, Olaf A. Newborn screening in Fabry disease: what can be achieved with early diagnosis? *Clinical Therapeutics*, New York, v. 30, Suppl. B, p. S41, 2008. ISSN 0149-2918.
- BOUWMAN, Machtelt G.; DE RU, Minke H.; LINTHORST, Gabor E.; HOLLAK, Carla E. M.; WIJBURG, Frits A.; VAN ZWIETEN, Marja C. B. Fabry patients' experiences with the timing of diagnosis relevant for the discussion on newborn screening. *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 109, n. 2, p. 201–207, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.03.008>.
- BRADY, M.; MONTGOMERY, E.; BRENNAN, P.; MOHINDRA, R.; SAYER, J. A. Diagnosing Fabry disease—delays and difficulties within discordant siblings. *QJM: An International Journal of Medicine*, v. 108, n. 7, p. 585–590, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hct024>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde. Acesso em: 15 mai. 2026.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde; Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Fabry. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2025. Disponível em: CONITEC – PCDT Doença de Fabry. Acesso em: 15 mai. 2026.
- CHURCH SMITH, Claudia L.; ROY, Ashwin; STEEDS, Sarah; TUZCUOGLU, Natalie; WINGROVE, Christopher; AITCHISON, Katherine; RADFORD, Claire; BOYES, Laura A.; STEWART, Fiona; GEBERHIWOT, Tarekegn; STEEDS, Richard P. Underdiagnosis of Fabry disease in minority ethnic groups. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, v. 42, art. 101194, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2025.101194>.
- DUMITRIU, Alexandra et al. Patient journey to Fabry disease diagnosis in the United States: an observational retrospective analysis of two United States claims databases. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, London, v. 20, n. 1, p. 613, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-025-04041-3>.
- DUMITRIU, Alexandra; MILES, Gandarvaka; CRESPO, Ana; MAKSIMOVA, Irina; LEIRAS, Claudia; OLIVERI, David; YU, Tiange; PETRUSKI-IVLEVA, Natalia. Pre- and post-diagnosis journey among commercially insured male and female Fabry disease patients in the United States. *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 138, Suppl. 1, p. S73, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107812>.
- GAFFNEY, Stuart; IQBAL, Kamran; DAWSON, Phil; KENNY, Thomas. Medical education gaps in the diagnosis of Fabry disease in the UK: descriptive findings from a patient survey and specialists' interviews. *Rare*, v. 3, art. 100113, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rare.2025.100113>.

GAFFNEY, Stuart; IQBAL, Kamran; DAWSON, Phil; KENNY, Thomas. Medical education needs to improve diagnosis of Fabry disease in the UK. *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 140, Suppl. 1, p. S151, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107833>.

GAFFNEY, Stuart et al. *Medical education gaps in the diagnosis of Fabry disease in the UK: descriptive findings from a patient survey and specialists' interviews*. *Rare*, v. 3, 100113, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rare.2025.100113>.

GERMAIN, Dominique P. et al. *Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients*. *Clinical Genetics*, v. 96, n. 2, p. 107-117, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/cge.13546>.

GIUGLIANI, Roberto et al. *Aspectos clínicos e diagnósticos do manejo da doença de Fabry: uma revisão narrativa com foco particular nas perspectivas de especialistas brasileiros*. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*, v. 10, e20210028, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1590/2326-4594-JIEMS-2021-0028>.

KOBAYASHI, Masahisa; KAKU, Ikuko; GOTO, Nanae; TSUCHIYA, Mio; SAKAI, Norio. Exploring the burdens of women living with Fabry disease in Japan: a patient survey of 62 respondents. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, v. 43, art. 101231, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2025.101231>.

KURDI, Hibba et al. *Inflamação na doença de Fabry: estágios, vias moleculares e implicações terapêuticas*. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 11, 1420067, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1420067>

LANEY, Dawn A. et al. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review. *Genetics in Medicine*, New York, v. 17, n. 5, p. 323-330, 2015. DOI: 10.1038/gim.2014.120.

LANEY, Dawn A.; LIM, Alaena; KISTENBERG, Erin; BOTHA, Eleanor G.; MORI, Mari; WILCOX, William R.; UNIVERSITY, Emory. Changing natural history: A case series of causes of death in individuals with classic Fabry disease who began primary therapy later in disease progression. *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 149, p. 109515, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2025.109515>.

LAVERY, Christine; HUGHES, Derralynn; RAMASWAMI, Uma; HENDRIKSZ, Chris; HIWOT, Tarek. Pedigree analysis in patients with Fabry disease: evaluating changes in referral and diagnosis over successive generations. *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 111, Suppl. 1, p. S73–S74, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.12.149>.

LERARIO, Sarah et al. Doença de Fabry: uma doença rara que exige medicina personalizada. *International Urology and Nephrology*, Dordrecht, v. 56, n. 10, p. 3161-3172, 2024. DOI: 10.1007/s11255-024-04042-4.

LIDOVE, Olivier; KAMINSKY, Pierre; HACHULLA, Eric; LEGUY-SEGUIN, Véronique; LAVIGNE, Christine; MARIE, Isabelle; MAILLOT, François; SERRATRICE, Jacques; MASSEAU, Alain; CHÉRIN, Patrick; CABANE, Jacques; NOEL, Eric; FIMeD INVESTIGATORS. Fabry disease ‘The New Great Imposter’: results of the French Observatoire in Internal Medicine Departments (FIMeD). *Clinical Genetics*, Copenhagen, v. 81, n. 6, p. 571–577, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01718.x>.

LIM, Alaena; LANEY, Dawn A. Barriers and carriers: A chart review investigating the ethnoracial disparities of the diagnosis, testing, and treatment for Fabry disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 147, Suppl. 1, p. S226, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2025.109524>.

LYN, Nicole; PONCE, Elvira; UMARJE, Siddhi; MADZIVA, Duane; GARNFELDT, Victoria; MILES, Gandarvaka. The lengthy and burdensome journey to diagnosis for female patients with Fabry disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 144, Suppl. 1, p. S250, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2024.108843>.

MARCHESONI, Cintia L.; ROA, Norma; PARDAL, Ana María; NEUMANN, Pablo; CÁCERES, Guillermo; MARTÍNEZ, Pablo; KISINOVSKY, Isaac; BIANCHI, Silvia; TARABUSO, Ana Lía; REISIN, Ricardo C. Misdiagnosis in Fabry disease. *The Journal of Pediatrics*, St. Louis, v. 156, n. 5, p. 828–831, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.02.012>.

MARTINS, Ana M.; CABRERA, Gustavo; MOLT, Fernando; SUÁREZ-OBANDO, Fernando; VALDÉS, Régulo A.; VARAS, Carmen; YANG, Meng; POLITEI, Juan M. The clinical profiles of female patients with Fabry disease in Latin America: A Fabry Registry analysis of natural history data from 169 patients based on enzyme replacement therapy status. *JIMD Reports*, v. 49, n. 1, p. 107–117, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmd2.12071>.

MARTINS, Ana M. et al. The clinical profiles of female patients with Fabry disease in Latin America: a Fabry Registry analysis of natural history data from 169 patients based on enzyme replacement therapy status. *JIMD Reports*, v. 49, n. 1, p. 107-117, 2019. DOI: 10.1002/jmd2.12071.

MAYER, Oliver; KAEMMERER, Harald; EWERT, Peter; FREIBERGER, Annika; LAGLER, Florian B.; REGENBOGEN, Claudia; TRENKWALDER, Teresa; VON SCHEIDT, Fabian; KURSCHAT, Christine; FREILINGER, Sebastian. “Real world” medical care of patients with Fabry disease by primary care physicians, internists or general practitioners. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, v. 15, n. 2, p. 350–361, 2025. DOI: <https://doi.org/10.21037/cdt-24-483>.

MEHTA, Atul; HUGHES, Derralynn A. *Fabry disease*. In: ADAM, Margaret P. et al. (ed.). *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2024. Atualizado em: 11 abr. 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1292/>. Acesso em: 7 jun. 2025.

MENGEL, Eugen; GAEDEKE, Jens; GOTHE, Holger; KRUPKA, Simon; LACHMANN, Anja; REINKE, Jörg; OHLMEIER, Christoph. The patient journey of patients with Fabry disease, Gaucher disease and Mucopolysaccharidosis type II: a German-wide telephone survey. *PLoS ONE*, San Francisco, v. 15, n. 12, e0244279, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244279>.

MITCHELL, P. C.; TAAFFE, A. Delayed diagnosis in angiokeratoma corporis diffusum (Anderson-Fabry's disease). *British Medical Journal*, London, v. 1, n. 6053, p. 83–84, 1977. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.1.6053.83>.

MOIO, Maria-Rita et al. Diagnosis of Inherited Metabolic Disease in Older Patients: A Systematic Literature Review. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, [S. l.], v. 48, n. 3, e70038, 2025. DOI: 10.1002/jimd.70038.

MORAND, Olivier; JOHNSON, Jack; WALTER, Jerry; ATKINSON, Leone; KLINE, Gregory; FREY, Aline; POLITEI, Juan; SCHIFFMANN, Raphael. Symptoms and Quality of Life in Patients with Fabry Disease: Results from an International Patient Survey. *Advances in Therapy*, v. 36, n. 10, p. 2866–2880, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01061-x>.

NAGAI-SANGAWA, Megumi et al. Beneficial screening of Fabry disease in patients with hypohidrosis. *The Journal of Dermatology*, Tokyo, v. 49, n. 2, p. 308–312, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16237>.

NASCIMENTO, Janaína Justino do et al. Dos sintomas inespecíficos ao diagnóstico oportuno da Doença de Fabry: estratégias práticas para detecção e tratamento precoce. *ARACÊ*, v. 7, n. 8, 2025. DOI: <https://doi.org/10.56238/arev7n8-249>.

OPENAI. ChatGPT (modelo GPT-5) [software]. San Francisco: OpenAI, 2026. Disponível em: <https://chatgpt.com>. Acesso em: 31 mai. 2026.

RAMASWAMI, Uma; WHYBRA, Catharina; PARINI, Rosella; PINTOS-MORELL, Guillem; MEHTA, Atul; SUNDER-PLASSMANN, Gere; WIDMER, Urs; BECK, Michael; FOS EUROPEAN INVESTIGATORS. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatrica*, v. 95, n. 1, p. 86–92, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1080/08035250500275022>.

RAMASWAMI, Uma; TORRAS, Joan; CYBULLA, Markus; BARBA ROMERO, Miguel-Ángel; GUREVICH, Andrey; KALAMPOKI, Vasiliki; WEST, Michael L. Routes to diagnosis of Fabry disease according to patient age and geographic distribution. *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 129, Suppl. 1, p. S145, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.11.351>.

REKOVÁ, Petra et al. Missed diagnosis of Fabry disease: should we screen patients with multiple sclerosis? *Neurological Sciences*, Milano, v. 45, n. 1, p. 231–239, 2024. DOI: [10.1007/s10072-023-06962-y](https://doi.org/10.1007/s10072-023-06962-y).

ROSA NETO, Nilton Salles; BENTO, Judith Campos de Barros; PEREIRA, Rosa Maria Rodrigues. Higher rate of rheumatic manifestations and delay in diagnosis in Brazilian Fabry disease patients. *Advances in Rheumatology*, v. 60, art. 7, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s42358-019-0111-7>.

TSURUMI, Mina; OZAKI, Asuka; ETO, Yoshikatsu. A survey on the patient journey in Fabry disease in Japan. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, Amsterdam, v. 33, p. 100909, 2022. DOI: [10.1016/j.ymgmr.2022.100909](https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2022.100909).

VERRECCHIA, Elena; ZAMPETTI, Anna; ANTUZZI, Daniela; RICCI, Roberta; FERRI, Lorenzo; MORRONE, Amelia; FELICIANI, Claudio; DANA, Lorenzo; MANNA, Raffaele. The impact of fever/hyperthermia in the diagnosis of Fabry: a retrospective analysis. *European Journal of Internal Medicine*, v. 32, p. 26–30, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2016.03.015>.

WDOWIAK, Krystian; MACIOCHA, Agnieszka; WĄŻ, Julia; WITAS, Aleksandra; MUZYKA, Adrian; RYDZEK, Julia; GARDOCKA, Ewa. Fabry Disease – literature review. *Journal of Education, Health and Sport*, v. 71, p. 56177, 2024. DOI: [10.12775/JEHS.2024.71.56177](https://doi.org/10.12775/JEHS.2024.71.56177).

ZIZZO, C.; COLOMBA, P.; ALBEGGIANI, G.; GALLIZZI, R.; IEMOLO, F.; NUZZO, D.; VASTO, S.; CARUSO, C.; DURO, G. Misdiagnosis of familial Mediterranean fever in patients with

Anderson–Fabry disease. *Clinical Genetics*, Copenhagen, v. 82, n. 6, p. 555–559, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2012.01940.x>.