



CÂMARA DOS DEPUTADOS

*Comissão de  
Seguridade  
Social e  
Família*

*Subcomissão  
Especial de  
Doenças Raras*

*Brasília  
2019*

*Relatório Final*



**CÂMARA DOS DEPUTADOS**  
**Comissão de Seguridade Social e Família**

**Subcomissão Especial de Doenças Raras**

**RELATÓRIO FINAL**

**2019**

**Presidente:** Dep. Sérgio Vidigal (PDT/ES)

**Relator:** Dep. Diego Garcia (PODE/PR)

**Relator Parcial:** Dep. Zacharias Calil (DEM/GO)

**Secretário:** Honejohnny Pereira da Silva

## NOVEMBRO / 2019

### SUMÁRIO

I – DA SUBCOMISSÃO DE DOENÇAS RARAS .....	4
I.1 – Composição .....	4
I.2 – Plano de trabalho da Subcomissão.....	6
I.3 – Atividades realizadas no âmbito da Subcomissão de Doenças Raras .....	9
I.4 – Agradecimentos .....	13
II – RESUMO.....	15
III – INTRODUÇÃO .....	18
IV – ANÁLISE DA SITUAÇÃO.....	22
IV.1 – Transição epidemiológica .....	22
IV.2 – Doenças Raras.....	27
IV.3 – Políticas Públicas de Saúde para Doenças Raras .....	35
IV.4 – A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras.....	44
IV.5 – Profissionais de saúde para assistência a doenças raras .....	55
IV.5.1 – Médicos com especialização em Genética .....	56
IV.5.2 – Formação médica em Genética Médica.....	60
IV.6 – Pesquisas clínicas, incorporação de tecnologias em saúde e assistência farmacêutica para doenças raras.....	63
IV.6.1 – Pesquisas clínicas de medicamentos para doenças raras.....	63
IV.6.2 – Incorporação de Tecnologias em Saúde.....	67
IV.6.3 – Assistência farmacêutica para doenças raras.....	70
IV.7 – Ampliação do teste de triagem neonatal para doenças raras .....	75
IV.7.1 – Programas de triagem populacional de doenças .....	75
IV.7.2 – Triagem neonatal de erros inatos do metabolismo .....	87
V - SÍNTESE DAS CONTRIBUIÇÕES EXTERNAS .....	107
V.1 - Audiências Públicas .....	107
V.1.1 - Audiência Pública sobre a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras .....	107
V.1.2 - Audiência Pública: Debate sobre Doenças Raras com a Sociedade Civil .....	111
V.2 - Respostas a requerimentos de Informações .....	117
V.3 - Contribuições da Sociedade e do Poder Público .....	120
VI – PROPOSIÇÕES EM TRAMITAÇÃO .....	133
VI.1 – Câmara dos Deputados.....	134
VI.1.1 – Projetos de Lei que tratam de doenças raras: .....	134
VI.1.2 – Projetos de Lei que tratam especificamente de uma doença rara, ou grupo de doenças raras: .....	141
VI.1.3 – Projetos de Lei que tratam de doenças genéticas: .....	149
VI.1.4 – Projetos de Lei que tratam de doenças graves ou de deficiência e que podem eventualmente beneficiar pessoas com doenças raras.....	153
VI.2 – Senado Federal.....	160

VII – DISCUSSÃO .....	162
VIII – CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES .....	183
IX – BIBLIOGRAFIA .....	187
ANEXOS	189

## **I – DA SUBCOMISSÃO DE DOENÇAS RARAS**

Constituída em 08 de maio de 2019, atendendo aos Requerimentos nº 02 e 25/2019 - CSSF, subscrito respectivamente pelos Deputados Sérgio Vidigal e Diego Garcia

### **I.1 – Composição**

**Presidente:** Deputado Sérgio Vidigal

**Relator:** Deputado Diego Garcia

**Relator Parcial:** Dep. Zacharias Calil

**Nº de membros:** 8 titulares e 7 suplentes.

#### **TITULARES**

- Dep. Sérgio Vidigal – PDT/ES
- Dep. Célio Silveira – PSDB/GO
- Dep. Celina Leão – PP/DF
- Dep. Alexandre Padilha – PT/SP
- Dep. Diego Garcia – PODE/PR
- Dep. Darcísio Perondi - MDB/RS
- Dep. Policial Katia Sastre – PL/SP
- Dep. Otoni de Paula – PSC/RJ

#### **SUPLENTES**

- Dep. Enéias Reis – PSL/MG
- Dep. Dr. Frederico – PATRIOTA/MG
- Dep. Dr. Zacharias Calil – DEM/GO
- Dep. Dra. Soraya Manato – PSL/GO
- Dep. Lauriete – PL/ES
- Dep. Mauro Nazif – PSB/RO
- Dep. Tereza Nelma – PSDB/AL

**Secretário:** Honejohnny Pereira da Silva

**Local:** Anexo II Pavimento Superior Ala A Sala 145. Telefone: 3216-6791.

**Assessoria técnica:** Consultor Legislativo Eduardo Nozaki Cano

**Assessoria técnica no gabinete do Relator:** Francisco Augusto da Costa Garcia

**Assessoria técnica do Ministério da Mulher, Família e Direitos Humanos:**  
Raphael Rodrigo Correia Santos Rodrigues Trindade – Coordenador-Geral Das  
Pessoas Com Doenças Raras – SNDPD/MMFDH

**Assessoria técnica do Ministério da Saúde:** Jaqueline Silva Misael – Analista  
Técnica de Políticas Sociais da Coordenação-Geral de Atenção Especializada –  
DAET/SAES/MS

**Endereço no sítio da Internet da Câmara dos Deputados:**

[https://www2.camara.leg.br/atividade-legislativa/comissoes/comissoes-permanentes/cssf/conheca-a-comissao/subcomissoes/subcomissoes-2019/subcomissao-especial-de-doencas-raras.](https://www2.camara.leg.br/atividade-legislativa/comissoes/comissoes-permanentes/cssf/conheca-a-comissao/subcomissoes/subcomissoes-2019/subcomissao-especial-de-doencas-raras)

## **I.2 – Plano de trabalho da Subcomissão**

### **POLÍTICAS PÚBLICAS DE DOENÇAS RARAS, QUANTITATIVO, INCORPORAÇÃO E TESTE DE TRIAGEM NEONATAL**

As doenças Raras possuem ocorrência menor que 65 casos por 100 mil habitantes, segundo a Portaria 199/14 do Ministério da Saúde. Estima-se que acometam entre 6 e 8% da população, segundo informações da ALIBER – Aliança Ibero Americana de Doenças Raras. Hoje, estima-se que existam mais de 8.000 tipos de doenças raras.

Hoje temos dificuldades no diagnóstico precoce, no tratamento e no acompanhamento. Para muitas doenças, não há tratamento, restando cuidados paliativos. Faltam informações, faltam especialistas, faltam centros profissionais e especializados.

Apesar do Sistema Único de Saúde, devemos reconhecer as dificuldades de aumentar o escopo para todas as doenças para todas as pessoas. Soma-se a isso a questão da judicialização e a questão da incorporação de novos medicamentos. A falta de medicamentos e insumos básicos para atendimentos de baixa complexidade, a extrema iniquidade da distribuição dos recursos humanos e tecnológicos, a obsolescência dos equipamentos, a deterioração das unidades de saúde e a base de financiamento achatada são fatos que impedem a concretização desse direito. Muitas vezes, vê-se a necessidade de repensar o SUS, inclusive suas formas de financiamento.

O Governo Federal, por intermédio do Ministério da Saúde, tem fator importante de participação quanto à aquisição de medicamentos para o tratamento adequado.

A Subcomissão Especial para tratar de temas relacionados à pesquisa, desenvolvimento e uso de fármacos experimentais para tratamento de doenças raras foi criada mediante a aprovação, pelo Plenário da Comissão de Seguridade Social e Família, do Requerimento nº 2/2019 apresentado pelo Deputado Sérgio Vidigal e outros. Tal providência consiste, de fato, na retomada dos trabalhos e estudos outrora realizados durante a sessão legislativa de 2018,

tendo em vista a atribuição da CSSF no acompanhamento de assuntos relacionados à pesquisa e desenvolvimento de fármacos e no acesso facilitado a tais produtos ainda em fase experimental.

Entendemos ser obrigação desta Casa Legislativa, especialmente desta Comissão Permanente da Seguridade Social e Família, acompanhar o desenvolvimento de tão relevante política pública. Estima-se que mais de 15 milhões de cidadãos brasileiros padeçam de alguma doença rara. Infelizmente, a maior parte de nossos cidadãos não pode acessar as novas terapias e medicamentos, que poderiam minorar seu sofrimento e mesmo lhes garantir uma maior sobrevida.

A Subcomissão terá os meios necessários para atuar em prol de brasileiros com doenças raras, promover audiências públicas, sugerir e votar projetos para facilitar o diagnóstico e tratamento aos pacientes nessas condições.

Em 2014, o Ministério da Saúde instituiu a Política de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde (SUS), por meio da Portaria nº 199/2014. Seu objetivo é reduzir a mortalidade e aumentar a qualidade de vida das pessoas com doenças raras por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento multiprofissional, cuidados paliativos e acesso aos direitos previdenciários e sociais. Apesar disso, dos 47 protocolos clínicos prometidos até 2018, menos de 10 foram publicados.

O Plano de Trabalho, que ora submetemos à apreciação dos demais membros, traça os objetivos e o planejamento inicial para a atuação da Subcomissão, com o objetivo de, ao promover um maior conhecimento sobre o assunto, permitir a proposição de medidas da alçada do Legislativo para que o direito à saúde possa ser concretizado nos moldes idealizados pelo Constituinte, em especial no que tange ao direito de acesso à atenção integral e universal.

## **OBJETIVOS E AÇÕES**

O objetivo geral desta Subcomissão Especial é debater de modo aprofundado os problemas que envolvem a temática de doenças raras, as políticas públicas de doenças raras, o quantitativo de pacientes, por estado, e por

tipo de doença, a possibilidade de incorporação de novos medicamentos e a expansão do teste de triagem neonatal.

Precisamos identificar as doenças raras de maior interesse no Brasil, de acordo com parâmetros como incidência, prognóstico, objeto de estudo e desenvolvimento de medicamentos.

E também temos que oferecer à CSSF um conjunto atualizado de informações sobre pesquisa e desenvolvimento de medicamentos e acesso a fármacos experimentais, para subsidiar a atuação da Comissão e da Câmara dos Deputados.

## **REUNIÃO DA COMISSÃO**

Para a consecução dos objetivos propugnados, a Subcomissão Especial deverá promover reuniões internas, Audiências Públicas e Seminários com a participação de autoridades peritas nos temas a serem trabalhados e instituições sociais com interesse sobre doenças raras. As datas para a realização dessas atividades serão fixadas posteriormente de acordo com a agenda da CSSF e da Câmara dos Deputados.

Além disso, proporemos a realização de reuniões externas para acompanhar as experiências regionais.

Contatemos com apoio técnico de associações de pacientes e entidades relacionadas à temática de doenças raras.

### **I.3 – Atividades realizadas no âmbito da Subcomissão de Doenças Raras**

Foram realizadas pela Subcomissão de Doenças Raras diversas atividades entre reuniões ordinárias, audiências públicas, reuniões técnicas e uma visita técnica.

Abaixo, as principais contribuições de cada uma para este relatório. As audiências públicas, em razão de sua relevância como instrumento de participação da sociedade, serão discutidas mais detalhadamente no capítulo destinado às contribuições externas.

- Primeira Reunião Ordinária (08/05/2019): Instalação da Subcomissão de Doenças Raras e discussão do plano de trabalho.
- Segunda Reunião Ordinária (11/06/2019): Discussão de nota técnica da Consultoria Legislativa da Câmara dos Deputados.
- Terceira Reunião Ordinária (18/06/2019): Discussão sobre as audiências públicas a serem realizadas.
- Quarta Reunião Ordinária (13/08/2019): Audiência Pública sobre a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras.
- Evento Externo (13/09/2019): Fórum de Política de Atenção Integral às pessoas com Doenças Raras, realizado no Plenário Dirceu Cardoso, da Assembleia Legislativa do Estado do Espírito Santo.
- Quinta Reunião Ordinária (25/09/2019): O Deputado Otoni de Paula sugeriu a proposição de Estatuto das Doenças Raras; a confecção de algum documento ou cartão de identificação contendo informações sobre o paciente (diagnóstico, medicamentos em uso, contatos telefônicos do médico assistente para situações de emergência) na forma de um código de barras ou *QR-Code* cujo conteúdo seja acessível apenas a serviços médicos de emergência; e orientações para atendimento pré-hospitalar em casos de atendimentos de emergência acessível a qualquer pessoa; e a formação de um banco de dados único para pacientes com doenças raras no Brasil. Foi sugerida a celebração de um “Termo de Cooperação” com o Ministério da Saúde, para disponibilização de informações epidemiológicas sobre doenças raras, a fim de orientar a proposição de medidas que possam beneficiar essa população.

- Sexta Reunião Ordinária (10/10/2019): Audiência Pública para Debate sobre Doenças Raras com a Sociedade Civil.
- Sétima Reunião Ordinária (30/10/2019): Reunião Técnica sobre Fibrose Cística com o Sr. Jader Baima, Diretor Médico da Vertex Farmacêutica do Brasil. Foram apresentadas informações clínicas e dados epidemiológicos presentes no Registro Brasileiro de Fibrose Cística. Conforme os dados desse registro, há aproximadamente 4.600 pacientes no Brasil, com maior frequência nos Estados das regiões Sul e Sudeste em razão da migração predominantemente europeia, com mediana de expectativa de vida de 14,8 anos. A Vertex realizou um projeto de análise de mutações (genotipagem) do gene relacionado à Fibrose Cística (denominado de CFTR - Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator), encontrando uma maior proporção (44%) da mutação denominada  $\Delta F 508$  (Delta-F 508) conforme a literatura especializada aponta, além de mais de 100 outras mutações, algumas de significado incerto (há uma alteração no genoma, mas não se sabe se essa mutação causa ou não a Fibrose Cística). É interessante notar que existe o que é chamado tecnicamente de “correlação genótipo-fenótipo” – ou seja, conforme a mutação o quadro clínico muda. No caso da Fibrose Cística, é possível explicar simplificada e que algumas mutações geram uma proteína CFTR que não funciona; outras mutações levam ao bloqueio de produção dessa proteína; e para cada uma dessas situações há medicamentos diferentes. Assim, teoricamente há necessidade de realizar a genotipagem de todo paciente para o tratamento adequado.
- Oitava Reunião Ordinária (05/11/2019): Reunião Técnica com o Sr. Denizar Vianna Araújo, Secretário da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, do Ministério da Saúde. Foram discutidos alguns pontos da minuta de relatório final e discutida a possibilidade de celebrar um “Termo de Cooperação” com o Ministério da Saúde para fornecimento de informações demográficas e epidemiológicas a fim de subsidiar a elaboração de políticas de saúde pública.
- Visita Técnica ao Serviço de Referência em Doenças Raras do Hospital de Apoio de Brasília (06/11/2019): Dra. Maria Terezinha Oliveira Cardoso, chefe do Núcleo de Genética do Hospital de Apoio de Brasília, apresentou dados do programa pioneiro no Brasil de ampliação do Teste de Pezinho, implantado com recursos do próprio Distrito Federal. Ela informou que o ponto central do

programa de triagem neonatal ampliado do Distrito Federal é a convocação do paciente, no menor tempo possível, para estabelecer o diagnóstico e iniciar o tratamento precoce, pois de nada adiantaria fazer a triagem neonatal se o paciente só inicia o tratamento – seja por não ter sido localizado para avisar do resultado, seja por não ter conseguido uma avaliação com o especialista – quando já há manifestações clínicas irreversíveis da doença. Segundo informou, o Serviço de Referência em Doenças Raras do Hospital de Apoio de Brasília consegue excelentes resultados pela organização da equipe e do número de médicos especialistas em genética médica nomeados pela Secretaria de Saúde do Distrito Federal. Conforme relatou, apesar da menor dificuldade, quando comparado a outros Estados da Federação, para localizar pacientes em razão do menor território do Distrito Federal, o Serviço de Referência em Doenças Raras do Hospital de Apoio de Brasília realiza exames triagem e atende pessoas doentes não apenas do Distrito Federal, mas também da região do entorno e inclusive de outros Estados. Em sua opinião, antes de haver a ampliação da triagem neonatal pelos Estados, a triagem neonatal para as seis doenças já previstas no Programa Nacional de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde, já deve estar sendo realizada de maneira eficiente. Ainda em sua opinião, em havendo menos recursos financeiros destinados à triagem neonatal, a ampliação deve ser feita de maneira gradual, iniciando, por exemplo, pelas acidúrias orgânicas, leucínose e galactosemia.

- Nona Reunião Ordinária (12/11/2019): Reunião Técnica com o Sr. Rodolfo Duarte Firmino, Coordenador-Geral de Sangue e Hemoderivados, da Secretaria de Atenção Especializada e Temática, do Ministério da Saúde. Discutiu-se a possibilidade de obter informações sobre doenças raras. O Sr. Rodolfo Duarte Firmino afirmou que há dados nacionais dos resultados positivos do teste do pezinho que poderiam ser disponibilizadas para subsidiar os trabalhos da Subcomissão de Doenças Raras. Em sua opinião, a formação de um grupo de trabalho entre os Poderes Executivo e Legislativo seria muito frutífera para a saúde pública no Brasil.
- Décima Reunião Ordinária (20/11/2019): Discussão da minuta de relatório final, que foi disponibilizado para consulta pública.

- Décima primeira Reunião Ordinária (27/11/2019): Aprovação do Relatório Final da Subcomissão de Doenças Raras, por unanimidade, com emenda proposta pelo Deputado Darcísio Perondi para submeter o Programa Nacional de Triagem Neonatal - PNTN à auditoria pelo Tribunal de Contas da União e pelo Departamento Nacional de Auditoria do SUS (Denasus), em razão de notícias sobre a suspensão da realização dos exames em algumas unidades federativas e emendas de redação; e aprovação por unanimidade da inclusão no Relatório e o devido encaminhamento do Ofício nº 0257/2019-GAB/DEP.MN, de 25 de setembro de 2019, do Deputado Mauro Nazif, que trata da habilitação do Hospital Materno Infantil de Brasília como Serviço de Referência em Doenças Raras, nos termos da Portaria MS/GM nº 199, de 30 de janeiro de 2014.

#### **I.4 – Agradecimentos**

Gostaria de agradecer a todos que colaboraram direta ou indiretamente com o trabalho deste relatório. Pretendemos apresentar uma sistematização da temática de doenças raras no Brasil. Trazer mais dados que pudessem refletir a realidade, pelo menos para um conjunto de doenças, e a partir deste relatório, expandir para outras, posteriormente. Suscitar a criação de um cadastro nacional de doenças raras e discutir diagnóstico, tratamento, e políticas públicas para doenças raras em uma perspectiva interministerial.

Assim sendo, gostaria de agradecer especialmente à Ministra Damares Alves, do Ministério da Mulher, da Família e dos Direitos Humanos, e ao Ministro Luiz Henrique Mandetta, do Ministério da Saúde, pelo apoio prestado, designando um servidor de cada ministério que pudesse facilitar a troca de informações com essa subcomissão e com o trabalho do relator. Gostaria de agradecer também aos representantes dos estados da Bahia, Distrito Federal, Espírito Santo, Minas Gerais, Paraíba, Paraná, Rio de Janeiro e Sergipe, por terem prontamente respondido aos ofícios solicitando informações sobre doenças raras em seus Estados.

Por último, gostaria de agradecer às associações de pacientes, grupos de pacientes, grupos em redes sociais, representantes de indústrias e associações de indústrias farmacêuticas que nos ajudaram, nos procuraram, e também contribuíram com os resultados aqui apresentados. Abaixo, gostaríamos de explicitar as principais colaborações que recebemos:

Ministério da Mulher, da Família, e dos Direitos Humanos

Ministério da Saúde

Secretaria de Saúde do Estado da Bahia

Secretaria de Saúde do Distrito Federal

Secretaria de Saúde do Estado do Espírito Santo

Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais

Secretaria de Saúde do Estado da Paraíba

Secretaria de Saúde do Estado do Paraná

Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro

Secretaria de Saúde do Estado de Sergipe

Aliança Distrofia Brasil – ADB

Associação Brasil Huntington

Vertex Farmacêutica Brasil

Roche Farma Brasil

Pfizer Brasil

AInylam Farmacêutica

Novartis Farmacêutica

Interfarma

BCW Global

Observatório de Doenças Raras – Universidade de Brasília

## II – RESUMO

O tema das doenças raras esta ganhando importância na agenda política na área da saúde pública. Isso ocorre em razão do processo de transição epidemiológica que vem ocorrendo nas últimas décadas.

Os esforços do Ministério do Ministério de Saúde para reduzir a prevalência e incidência das principais causas de mortalidade e morbidade na população brasileira principalmente a redução da mortalidade infantil.

Como consequência da redução das mortes consideradas “evitáveis” houve um aumento proporcional das mortes por causas chamadas de “não evitáveis” - dentre elas as doenças genéticas, que correspondem a aproximadamente 80% das doenças raras.

Esse mesmo esforço para reduzir a mortalidade infantil, com foco na atenção básica e no cuidado das doenças mais prevalentes, deixou para segundo plano a doenças menos prevalentes - ou seja, as doenças raras, que se reflete tanto na ausência.

O Brasil adota o mesmo conceito de “Doenças Raras” da Organização Mundial de Saúde (OMS): doença que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, havendo cerca de 6.000 a 8.000 diferentes doenças raras.

Não há informações precisas sobre o número de pessoas com doenças raras no Brasil. Usualmente, fala-se que ha 13 milhões de brasileiros com doenças, mas estimativas baseadas em informações epidemiológicas de outros países podem gerar resultados equivocados. Ou seja, embora individualmente raras, como um grupo, essas doenças acometem um percentual significativo da população, o que resulta em um relevante problema de saúde pública.

A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras foi publicada em 2014, prevendo os Serviços de Referência em Doenças Raras. Contudo, atualmente, há apenas 9 Serviços de Referência habilitados pelo Ministério da Saúde, em 8 unidades da federação (BA, DF, GO, PE, PR, SP,

RJ, RS), sendo que apenas BA, DF e PR estão habilitadas para atender todas as doenças raras (doenças raras de causa genética e de causa não-genética).

Essa situação ocorre em parte pela falta de profissionais especializados em genética. Segundo o Conselho Federal de Medicina, a Genética Médica é a especialidade com o menor número de médicos com títulos de especialista no Brasil, com o total de 305 médicos, o que representa 0,1% do total de médicos com algum título de especialização. Esse número representa um médico especialista em Genética Médica para cada 667.000 habitantes – ou seja, menos de 1 médico especialista em Genética Médica para cada meio milhão de habitantes.

Além disso, não é possível saber quantos deles efetivamente trabalham na assistência à saúde, pois alguns se limitam à docência e/ou pesquisa; e desses 305 médicos especialistas em Genética Médica, há 130 médicos que também são especialistas em outra área, não sendo possível saber a qual dessas especialidades se dedica, ou quanto tempo a cada uma.

Esse número reduzido de médicos especialistas em genética não se distribuem de forma proporcional no território brasileiro, se concentrando sobretudo nos locais onde há programas de residência médica em genética. Assim, quatro Estados (AP, TO, RO e RR) não possuem nenhum médico especialista em genética, e outros 6 Estados (AC, AM, MA, MT, PI e RN) um único médico com essa especialização.

Portanto, é possível perceber que a grande maioria dos Estados não tem como oferecer o cuidado integral para doenças raras e a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras não consegue lidar com esse problema que tende a se agravar.

Outra questão abordada por esta Subcomissão foi sobre a avaliação de tecnologias em saúde e sua incorporação ao Sistema Único de Saúde, por meio de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT).

Muitos dos medicamentos de alto custo, que são disponibilizados pelo SUS são para doenças raras. A forma como a avaliação de tecnologias em

saúde é feita não é totalmente transparente e apresenta distorções quando analisadas em conjunto.

Um dos aspectos importantes da incorporação de tecnologias em saúde pelo SUS se refere à incorporação de exames ao Programa Nacional de Triagem Neonatal (ampliação do teste do pezinho).

Os dados obtidos mostram que há Estados com dificuldade para realização dos 6 exames hoje previstos no teste do pezinho, e que uma ampliação não planejada pode resultar em gastos desnecessários.

Tendo em vista esse quadro, a Subcomissão apresenta diversas sugestões, dentre elas a reorganização da atenção às doenças raras, com gestão centralizada de modo a permitir a atenção integral a todos os brasileiros.

### III – INTRODUÇÃO

O Brasil adota o mesmo conceito de “Doenças Raras” da Organização Mundial de Saúde (OMS): doença que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos.

Devido à baixa frequência da ocorrência dessas doenças, as doenças raras muitas vezes são difíceis de serem diagnosticadas, causando elevado sofrimento clínico e psicossocial aos afetados, bem como para suas famílias<sup>1</sup>. De acordo com Luz *et al.* nem sempre as pessoas acometidas recebem o diagnóstico precoce e, além disso, são poucas as opções terapêuticas e as pesquisas científicas nessa área<sup>2</sup>.

A baixa prevalência dessas doenças, associada ao alto custo do tratamento (quando existe), faz com que tanto a noção de integralidade de atendimento, quanto à de universalidade, sejam colocadas em xeque<sup>3</sup>.

Segundo informações do Ministério da Saúde, estima-se que há entre 6.000 a 8.000 diferentes doenças raras em todo o mundo; sendo que 80% delas decorrem de fatores genéticos e, as demais, de causas ambientais, infecciosas, imunológicas, dentre outras.

Muito embora sejam individualmente raras, como um grupo, elas acometem um percentual significativo da população, o que resulta em um relevante problema de saúde pública para o Brasil (BRASIL, s/d)<sup>4</sup>.

Usualmente, fala-se em 13 milhões de pessoas no Brasil com alguma doença rara. Independentemente do número, o impacto de uma única

---

<sup>1</sup> Ministério da Saúde. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

<sup>2</sup> Luz GS, Silva MRS, DeMontigny F. Doenças raras: itinerário diagnóstico e terapêutico das famílias de pessoas afetadas. Revista Acta Paul Enferm. 2015; 28(5):395-400.

<sup>3</sup> Aith F, et al. Os princípios da universalidade e integralidade do sus sob a perspectiva da política de doenças raras e da incorporação tecnológica. Revista Direito Sanitário. São Paulo. 2014; v.15 n.1, p. 10-39, mar./jun.

<sup>4</sup> BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doenças raras: o que são, causas, tratamento, diagnóstico e prevenção [online]. Disponível em: <http://portalsms.saude.gov.br/saude-de-a-z/doencas-raras>. Acesso: 25/04/19.

doença rara pede ser extremamente severo para a pessoa doente, seus familiares e toda a sociedade.

Para a pessoa doente, o impacto pode ser grande, pois algumas doenças raras são neurodegenerativas, progressivas, debilitantes e incuráveis, podendo ocasionar, inclusive, a morte precoce da pessoa.

Para a família, o impacto pode ser ainda maior, pois não raramente alguém tem que deixar de trabalhar para cuidar da pessoa doente, podendo haver, inclusive, mais de uma pessoa com a mesma doença na família, uma vez que em sua maioria essas são doenças genéticas. Os laços familiares frequentemente são rompidos, havendo também casos de abandono do lar ou ainda da própria pessoa doente.

Para a sociedade, o impacto sobre as finanças acaba tendo muita relevância, em razão do alto custo do tratamento, que para alguns casos pode ser maior que o orçamento total da saúde de alguns municípios ou de algumas unidades da federação. É preciso também mencionar o fenômeno da judicialização da saúde associado aos medicamentos de alto custo.

Além disso, é preciso ainda notar que a opção do Sistema Único de Saúde em priorizar as doenças mais comuns é logicamente contrária à priorização das doenças mais raras. Isso pode gerar muitas dificuldades na implementação de políticas públicas especificamente voltadas para as doenças raras, na medida em que os próprios médicos recebem instrução acadêmica com foco nas doenças mais prevalentes, priorizando a atenção básica.

Contudo, é preciso deixar claro que a Atenção Primária à Saúde não exclui a atenção em genética médica, pois há doenças genéticas que podem não ser consideradas raras – ou seja, prevalência menor do que 65 casos por 100.000 habitantes. Assim, poderia haver maior integração entre essas duas áreas, agregando valor ao cuidado prestado na Atenção Primária à Saúde.

Por outro lado, o sucesso da política dirigida à redução das principais causas evitáveis de mortalidade infantil – desnutrição, doenças diarreicas e infecções respiratórias – provoca alteração no perfil epidemiológico,

de modo que as mortes ditas “não-evitáveis<sup>5</sup>” (v.g. anomalias congênitas e/ou genéticas) passam a representar causa crescente de óbito na infância.

Em regiões do mundo onde há melhores condições de atenção à saúde, as mortes “não-evitáveis” já são a principal causa de óbito na infância<sup>6</sup>.

De fato, quando a mortalidade infantil atinge valores reduzidos, abaixo de 15 óbitos de menores de um ano de idade por mil nascidos vivos, é possível esperar que a principal causa de óbito se deva a causas inevitáveis, como as anomalias congênitas/genéticas. O Brasil está caminhando para esse cenário.

Para analisar essa situação, os trabalhos desta Subcomissão se iniciaram pela análise da situação das doenças raras e das políticas públicas já existentes.

Foram realizadas audiências públicas com representantes do Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, representantes de associações de pacientes com doenças raras, professores universitários e pesquisadores.

Adicionalmente, foram solicitadas informações ao Ministério da Saúde e a todas as Secretarias de Estado da Saúde sobre a atenção às doenças raras para subsidiar esse trabalho.

Além disso, foram realizadas reuniões de trabalho com o Ministério da Saúde e com o da Mulher, da Família e dos Direitos Humanos.

Por fim, foi realizada uma visita técnica ao Núcleo de Genética do Hospital de Apoio de Brasília, serviço de referência em doenças raras, a fim de conhecer a experiência pioneira na ampliação do teste do pezinho, bem como a atenção prestada aos pacientes.

---

<sup>5</sup> Em razão da dificuldade de certos termos técnicos, optou-se pela hifenização de algumas palavras, mesmo contra a regra gramatical aplicável, para dar maior clareza e facilitar o entendimento do leitor, uma vez que este Relatório dirige-se à toda a sociedade.

<sup>6</sup> FRANCA, E.B. *et al.* Principais causas da mortalidade na infância no Brasil, em 1990 e 2015: estimativas do estudo de Carga Global de Doença. *Revista Brasileira de Epidemiologia* (São Paulo), v.20, supl.1, p.46-60, 2017.

Todos que nos procuraram receberam convite para contribuir com o relatório, e vários colaboraram.

Foi ainda realizada a pesquisa de projetos de lei sobre doenças raras em tramitação na Câmara dos Deputados e no Senado Federal.

Após análise de todas essas informações, os resultados foram discutidos por esta Subcomissão que, baseada nas conclusões, encerra este relatório com a apresentação de recomendações pertinentes.

O Relatório foi publicado e encaminhado à comunidade científica, associações de pacientes e para o Poder Público para críticas, elogios, e sobretudo sugestões, no período de 19 a 25 de novembro. Por meio dessa Consulta Pública recebemos vários comentários e contribuições (cf. item IV.3).

A versão final do Relatório foi apresentada à Subcomissão de Doenças Raras na décima-primeira reunião ordinária (27/11/2019), sendo aprovada por unanimidade, com emenda proposta pelo Deputado Darcísio Perondi para submeter o programa de triagem neonatal à auditoria pelo Tribunal de Contas da União.

Ao final, foi e a versão 'final', foi encaminhada para a Comissão de Seguridade Social e Família, da Câmara dos Deputados, para ser apreciado na forma regimental.

Anexos, encontram-se os documentos e as contribuições da sociedade recebidas por esta Subcomissão de Doenças Raras (Anexos I e II respectivamente).

## IV – ANÁLISE DA SITUAÇÃO

### IV.1 – Transição epidemiológica

Ainda que sejam doenças individualmente raras, e mesmo sem saber precisamente qual seu número exato, como um grupo, acredita-se que elas acometem um percentual significativo da população, o que resulta em um relevante e crescente problema de saúde pública (BRASIL, s/d)<sup>7</sup>.

Conforme já mencionado anteriormente, em razão dos sucessos das políticas de saúde pública adotadas nas últimas décadas para redução da mortalidade infantil (tecnicamente, refere-se ao número de óbitos de crianças menores de 1 ano de idade), o Brasil vem passando por um processo de transição epidemiológica com clara mudança nos padrões de mortalidade e morbidade.

Sabe-se há muito tempo que, em decorrência da melhora de condições de saneamento básico e de acesso a serviços de saúde, há uma mudança no padrão da mortalidade infantil.

Em locais com condições precárias de saúde, a mortalidade infantil é alta, e ocorre principalmente devido a doenças gastrointestinais, como a doença diarreica aguda associada à desnutrição. Conforme há melhora nas condições de saneamento básico, a proporção de mortes infantis decorrentes dessas doenças cai, e as mortes por infecções respiratórias passam a ser a principal causa de morte infantil<sup>8</sup>. Com a melhora progressiva do acesso à saúde, a proporção de mortes evitáveis recua, surgindo as causas não-evitáveis (principalmente anomalias genéticas) como a principal causa de morte infantil.

De fato, diversas pesquisas confirmam essa tendência:

Em países desenvolvidos, a proporção de óbitos no primeiro ano de vida relacionada às malformações congênitas é elevada,

---

<sup>7</sup> BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doenças raras: o que são, causas, tratamento, diagnóstico e prevenção [online]. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/doencas-raras>. Acesso: 25/04/19.

<sup>8</sup> BORGES, G.M. Health transition in Brazil: regional variations and divergence/convergence in mortality. *Cadernos de Saúde Pública* (Rio de Janeiro), v.33, n.8, p.e00080316, 2017.

mesmo havendo declínio da mortalidade por estes defeitos nas últimas décadas. Nos Estados Unidos, os defeitos congênitos representam a principal causa de morte no primeiro ano de vida, visto que em 1997 representavam 22,1% dos óbitos, em comparação com 15,1% no ano de 1970. Em outros países, como Inglaterra e País de Gales, as malformações congênitas ocupam a segunda posição como causa de óbitos infantis. Panorama semelhante foi demonstrado em alguns estudos regionais no Brasil, onde as malformações congênitas também corresponderam à segunda causa de mortalidade infantil. Em relação aos dados disponíveis em âmbito nacional, um estudo baseado no banco de dados do DATASUS constatou dados parecidos, evidenciando que as anomalias congênitas passaram da quinta causa de morte infantil no ano de 1980 para a segunda causa em 2000, correspondendo a 13% do total de óbitos neste último ano. Naquele estudo foram excluídas as causas mal definidas de óbitos infantis, o que pode ter levado a superestima da proporção de mortes atribuídas às malformações congênitas comparada com os resultados obtidos no presente estudo (11,4% em 2000). Outra limitação daquele estudo foi a demonstração apenas do número absoluto de óbitos e não do coeficiente de mortalidade, impedindo a adequada representação da magnitude do problema. As anomalias ao nascimento ganham expressividade sobre a saúde infantil à medida que as outras causas de morte no primeiro ano de vida diminuem, tendo em vista que as políticas de redução da mortalidade infantil priorizam principalmente as doenças infecciosas e nutricionais<sup>9</sup>.

Segundo a Organização Panamericana de Saúde, as anomalias congênitas já são a 2ª causa de morte de recém-nascidos e crianças com menos de 5 anos no continente americano<sup>10</sup>.

As informações de mortalidade infantil obtidas do DATASUS confirmam essas observações (Quadro 1).

---

<sup>9</sup> GOMES, M.R.R.; COSTA, J.S.D. Mortalidade infantil e as malformações congênitas no Município de Pelotas, Estado do Rio Grande do Sul, Brasil: estudo ecológico no período 1996-2008. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v.21, n. 1, p.119-128, 2012.

<sup>10</sup> ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. OPAS: Anomalias congênitas são 2a causa de morte de recém-nascidos e crianças com menos de 5 anos [online]. Publicado em 03/03/2016. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/opas-anomalias-congenitas-sao-2a-causa-de-morte-de-recem-nascidos-e-criancas-menos-5-anos/>. Acesso: 18/10/2019.

Quadro 1. Óbitos de crianças menores de 1 ano de idade, segundo capítulos da Classificação Internacional de Doenças, Brasil (1980-2017)

CID	1980		1990		2000		2010		2017	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
I. Algumas doenças infecciosas e parasitárias	38.768	22	14.043	15	5.351	8	1.950	5	1.395	4
II. Neoplasias (tumores)	239	0	152	0	158	0	133	0	117	0
III. Doenças sangue órgãos hemat e transt imunitár	779	0	379	0	402	1	178	0	197	1
IV. Doenças endócrinas nutricionais e metabólicas	8.776	5	3.368	4	1.547	2	493	1	384	1
V. Transtornos mentais e comportamentais	2	0	2	0	1	0	2	0	2	0
VI. Doenças do sistema nervoso	3.091	2	1.608	2	944	1	534	1	397	1
VII. Doenças do olho e anexos					-	0	6	0	4	0
VIII. Doenças do ouvido e da apófise mastóide					22	0	6	0	9	0
IX. Doenças do aparelho circulatório	991	1	560	1	497	1	399	1	342	1
X. Doenças do aparelho respiratório	20.814	12	10.803	11	4.710	7	1.936	5	1.477	4
XI. Doenças do aparelho digestivo	845	0	487	1	382	1	319	1	280	1
XII. Doenças da pele e do tecido subcutâneo	98	0	40	0	39	0	29	0	25	0
XIII. Doenças sist osteomuscular e tec conjuntivo	586	0	284	0	21	0	12	0	12	0
XIV. Doenças do aparelho geniturinário	25	0	28	0	116	0	95	0	118	0
XVI. Algumas afec originadas no período perinatal	51.706	29	38.269	40	36.586	54	23.664	59	21.341	59
XVII. Malf cong deformid e anomalias cromossômicas	7.191	4	6.424	7	7.798	11	7.709	19	8.216	23
XVIII. Sint sinais e achad anorm ex clín e laborat	45.194	25	18.427	19	8.388	12	1.440	4	891	2
XX. Causas externas de morbidade e mortalidade	943	1	1.064	1	1.237	2	965	2	1.016	3
Total	180.048	100	95.938	100	68.199	100	39.870	100	36.223	100

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE. Tabnet.

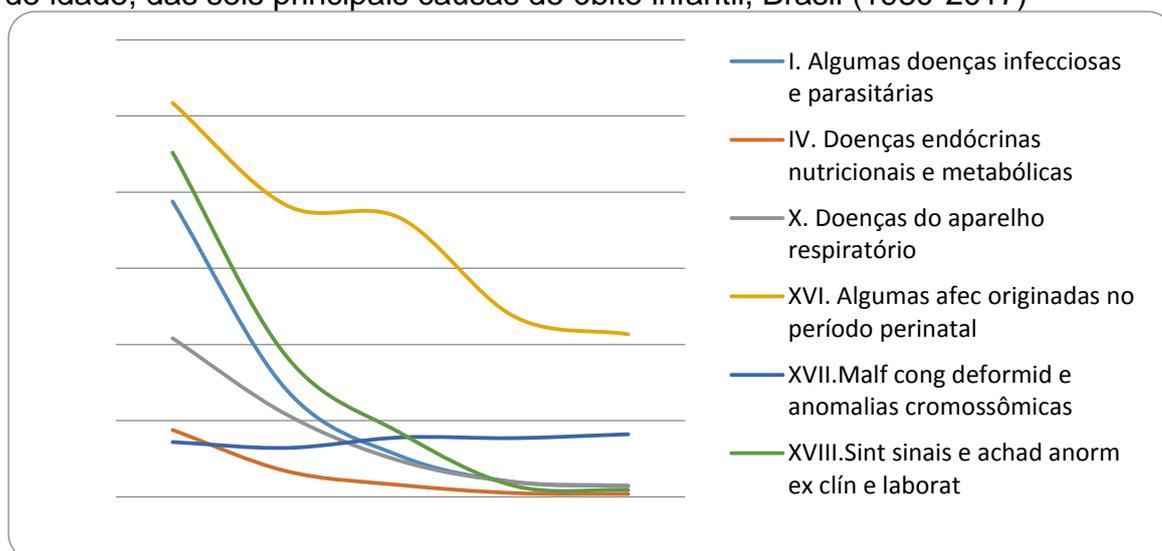
Legenda: CID = Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – Nona Revisão (para os anos de 1980 e 1990) e Décima Revisão (para os anos de 2000, 2010 e 2017).

Como é possível ver, não há aumento estatisticamente significativo no número de óbitos por anomalias congênitas, mas a redução do número de óbitos por causas evitáveis (principalmente doenças infecciosas e parasitárias, doenças do aparelho circulatório e doenças do aparelho respiratório) fez com que os óbitos por anomalias congênitas se tornem proporcionalmente importantes.

Mesmo em queda, persiste um número expressivo de óbitos infantis por afecções originadas no período neonatal (principalmente prematuridade e asfixia perinatal), que demonstra a necessidade de melhoria na atenção à gestante; além de óbitos por causas mal definidas ou desconhecidas, o que também significa de alguma forma deficiências na atenção à saúde.

O gráfico seguinte (Figura 1) mostra a variação das seis principais causas de óbito infantil nos últimos 37 anos.

Figura 1. Evolução temporal do número de óbitos em crianças menores de 1 ano de idade, das seis principais causas de óbito infantil, Brasil (1980-2017)

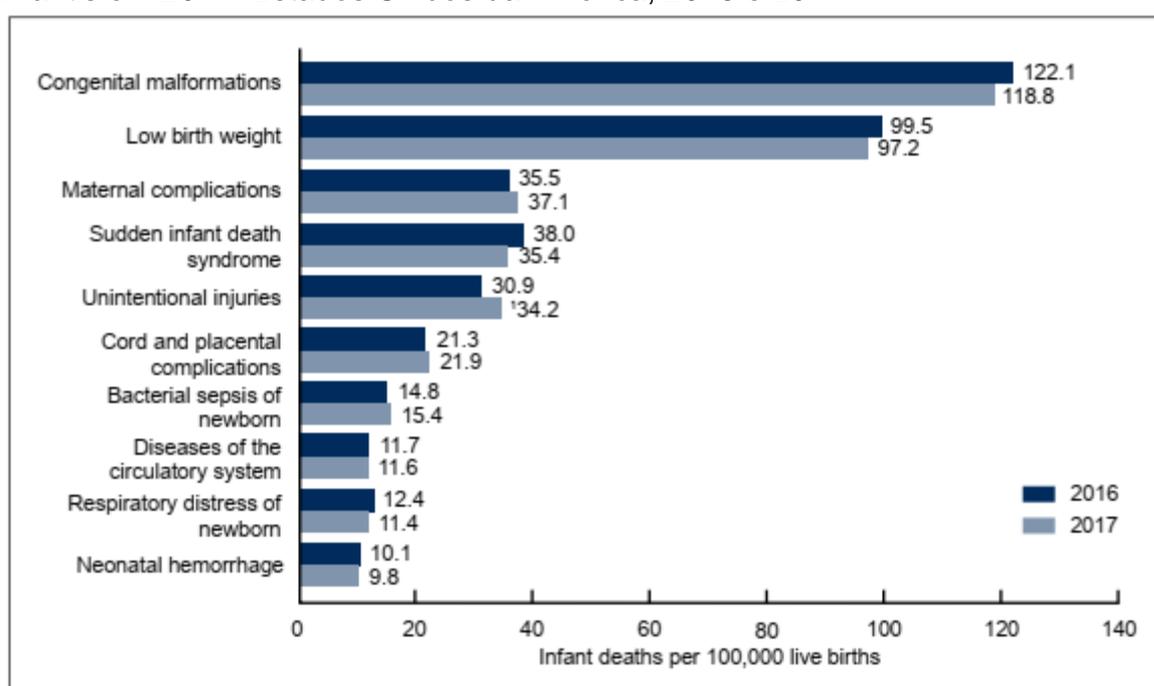


Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE. Tabnet.

Nele, é possível notar que o grupo de causas evitáveis vem apresentando queda nos últimos 37 anos, enquanto as anomalias congênitas, consideradas causas “não-evitáveis” de óbito, permanecem estáveis, permitindo concluir que em permanecendo essa tendência, a principal causa de mortalidade infantil será por anomalias congênitas – ou seja: doenças genéticas.

Esse padrão de predomínio de anomalias congênitas na mortalidade infantil já é o observado em países desenvolvidos, como por exemplo, nos Estados Unidos (Figura 2).

Figura 2. Taxa de mortalidade infantil para as 10 maiores causas de óbitos infantis em 2017. Estados Unidos da América, 2016 e 2017.



Fonte: CDC CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Mortality in the United States, 2017. Disponível em: <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db328.htm>.

Apenas para mostrar a proximidade do Brasil com essa tendência, o Município brasileiro com melhor Índice de Desenvolvimento Humano – IDH (PNUD, 2010), São Caetano do Sul – SP, apresenta os seguintes dados de mortalidade infantil:

Quadro 2. Óbitos de crianças menores de 1 ano de idade, segundo capítulo da CID-10. São Caetano do Sul (SP), 2017.

Capítulo CID-10	2017
IX. Doenças do aparelho circulatório	1
X. Doenças do aparelho respiratório	1
XVI. Algumas afec originadas no período perinatal	4
XVII. Malf cong deformid e anomalias cromossômicas	6
XX. Causas externas de morbidade e mortalidade	-
TOTAL	12

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE. Tabnet.

Por essa tabela, não é possível ainda concluir estatisticamente se o número de óbitos por anomalias congênitas é maior que por outras causas,

consolidando uma tendência, ou se ocorreu apenas uma variação ao acaso, mas mostra que é possível ocorrer essa mudança de padrão de mortalidade no Brasil.

## **IV.2 – Doenças Raras**

O Brasil adota o mesmo conceito de “Doença Rara” da Organização Mundial de Saúde (OMS): doença que afeta até 65 pessoas a cada 100.000 indivíduos. Os Estados Unidos usam um valor absoluto: doenças que afetam menos de 200.000 pessoas (considerando uma população aproximada de 320.000.000 de habitantes, resultaria em 62,5 pessoas doentes a cada 100.000 habitantes – algo muito próximo do Brasil). A União Europeia usa o conceito de 50 pessoas em cada 100.000 indivíduos<sup>25</sup>.

Em consequência de uma definição baseada exclusivamente em estatísticas, independentemente de qual o valor de prevalência adotado, as doenças raras formam um grupo bastante heterogêneo de doenças, sendo que a única coisa em comum a todas é sua baixa frequência na população.

A partir dessas informações é preciso refletir que:

a) A adoção de um conceito (“doença rara”) que depende de estatísticas para ser verificado pode ser um problema no Brasil, pois não há informações precisas sobre a frequência na população brasileira da grande maioria das doenças, e isso não apenas de doenças raras, como também das doenças mais frequentes.

b) Embora se estime haver até 8.000 tipos diferentes de doenças raras em todo o mundo, é possível crer que muitas delas não ocorram no Brasil, pois, se 80% delas decorrem de fatores genéticos, muitas delas estariam principalmente ligadas a grupos étnicos específicos ou em isolados populacionais onde a frequência de casamentos consanguíneos (ou seja: casamento entre parentes, como por exemplo, o casamento entre primos) é elevada<sup>11</sup>. No Brasil,

---

<sup>11</sup> BEIGUELMAN, B. Genética de populações humanas. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética, 2008. Disponível em: [https://www.sbg.org.br/sites/default/files/genetica\\_de\\_populacoes\\_humanas.pdf](https://www.sbg.org.br/sites/default/files/genetica_de_populacoes_humanas.pdf). Acesso: 21/10/19.

até o momento já foram identificadas doenças genéticas/raras em isolados populacionais (Quadro 3).

Quadro 3 – Exemplos de doenças monogênicas em isolados geográficos no Brasil.

UF	Região	Doença
MA	Ilha dos Lençóis	Albinismo
BA	Sudeste da Bahia	Acondrogenese tipo Grebbe
	Monte Santo	Mucopolissacaridose tipo VI (Maroteaux-Lamy)
MG	Sudeste do Estado	Acheiropodia
RN	Serrinha dos Pintos	SPOAN (spastic paraplegia, optic atrophy, and neuropathy)
CE	Tabuleiro do Norte	Doença de Gaucher

**Fonte:** Modificado de Horovitz *et al.* 2013.

c) Por formar um grupo bastante heterogêneo de doenças, sendo que a única coisa em comum a todas elas é sua baixa frequência na população, há maiores dificuldades na formulação de políticas públicas e a organização dos serviços de saúde, pois não se trata de um grupo de doenças que afetam determinado grupo populacional, como por exemplo, as doenças da infância que são estudadas pela Pediatria, e são objeto da Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Criança; ou doenças que acometem apenas um órgão ou sistema, como por exemplo, as doenças renais que são estudadas pela Nefrologia e objeto da Política Nacional de Atenção ao Portador de Doença Renal.

Não há estatísticas consolidadas acerca do número de pessoas com doenças raras no Brasil, mesmo porque não se conhece o número exato de doenças.

Usualmente, fala-se em 13 milhões de pessoas no Brasil com alguma doença rara, mas não há informações precisas de como se chegou a este número.

A Interfarma informa esse número, mas sem citar a fonte<sup>12</sup>.

<sup>12</sup> ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA - INTERFARMA. Doenças raras: a urgência do acesso à saúde [online]. Interfarma: São Paulo, 2018. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/doencas-raras--a-urgencia-do-acesso-a-saude-interfarma.pdf>. Acesso: 15/10/19.

Silva e Sousa (2015<sup>13</sup>) afirmam que seria a aplicação no Brasil de estimativas da União Europeia onde 6% a 8% da população teria alguma doença rara, citando a EURODIS – Rare Diseases Europe, uma aliança de associações de pacientes com doenças raras de 71 países. De fato, este valor de 13 milhões seria equivalente a aproximadamente 6% da população brasileira.

Contudo, a EURODIS<sup>14</sup> cita como fonte destes valores um documento da Organização Mundial da Saúde: “Background Paper on Orphan Diseases for the ‘WHO Report on Priority Medicines for Europe and the World’ – 7 October 2004”.

Não foi possível o acesso à versão de 2004 desse documento; mas a atualização de 2013<sup>15</sup>, bem como seu documento de suporte<sup>16</sup>, afirmam que a origem dessa informação seria a EURODIS, criando, assim, uma referência circular.

Ainda que fosse identificada uma fonte fidedigna para esses valores, sua aplicação para o Brasil seria apenas uma estimativa. Há, porém, pesquisas internacionais que tentam estimar a prevalência das doenças raras no mundo, apesar das dificuldades metodológicas.

Uma pesquisa recente (Nguengang Wakap *et al.*, 2019) estimou a prevalência populacional de doenças raras entre 3,5 e 5,9%, o que equivale a 263 a 446 milhões de pessoas afetadas no mundo.

Contudo, esta pesquisa usa uma metodologia que convém analisar para compreensão das dificuldades de se dimensionar a magnitude do problema das doenças raras no Brasil. Cumpre antes ressaltar que não se questiona o excelente trabalho realizado, mas sim a possibilidade de inferência de seus resultados para outras regiões do mundo, em particular o Brasil.

---

<sup>13</sup> SILVA, E.N.; SOUSA, T.R.V. Avaliação econômica no âmbito das doenças raras: isto é possível? Cadernos de Saúde Pública (Rio de Janeiro), v.31, n.3, p.496-506, 2015.

<sup>14</sup> EURODIS. Rare Diseases: understanding this Public Health Priority. 2005. Disponível em: [https://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps\\_document-EN.pdf](https://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps_document-EN.pdf). Acesso: 04/11/19.

<sup>15</sup> WHO Report on Priority Medicines for Europe and the World 2013 Update. Disponível em: [https://www.who.int/medicines/areas/priority\\_medicines/MasterDocJune28\\_FINAL\\_Web.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/MasterDocJune28_FINAL_Web.pdf). Acesso: 04/11/19.

<sup>16</sup> WHO Background Paper 6.19 Rare Diseases (2013). Disponível em: [https://www.who.int/medicines/areas/priority\\_medicines/BP6\\_19Rare.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_19Rare.pdf). Acesso: 04/11/19.

Basicamente, o trabalho utilizou o banco de dados europeu sobre doenças raras. Foram inicialmente excluídas neoplasias e doenças infecciosas, além de doenças decorrentes de causas externas (intoxicação/contaminação) e as doenças que não se encaixavam no critério europeu de doenças raras (50 casos a cada 100.000 pessoas). Finda esta etapa, resultaram 5.304 doenças raras.

Aqui, já é possível perceber algumas dificuldades para a generalização dos resultados para outros locais. Conforme já mencionado, o Brasil adota como definição de doenças raras aquela que acomete até 65 casos a cada 100.000 pessoas, o que significa que essa pesquisa não considerou diversas doenças que são consideradas raras aqui. Além disso, o Brasil considera como doença rara não apenas as doenças genéticas, embora essas correspondam a cerca de 80% delas. É preciso notar que quando se abaixa o valor de corte de 65 para 50 casos a cada 100.000 pessoas, as doenças que são excluídas do cálculo são justamente as que apresentam maior prevalência dentre as doenças raras – ou seja, aquelas cuja prevalência se encontra entre 50 e 65 casos por 100.000 habitantes, o que impacta significativamente no resultado.

Dessas 5.304 doenças raras, 1.719 doenças (cerca de um terço das doenças raras remanescentes) não têm dados disponíveis que permitam calcular o número de pessoas doentes, restando o número final de 3.585 doenças, das quais: 2.496 doenças só haviam sido descritas em uma única pessoa no mundo, 344 doenças só haviam sido descritas em pessoas restritas a uma única família no mundo, 745 doenças acometiam mais de uma pessoa em diferentes famílias.

Abrindo um parêntese aqui, nos perguntamos qual o critério utilizado para considerar essas 2.496 doenças que só foram descritas em uma única pessoa como uma doença “nova”, distinta das demais doenças, e não como uma variante ou forma atípica de uma doença já conhecida. Ou ainda, quais os critérios diagnósticos para essas doenças que só atingem uma única pessoa; e se em vez de criar critérios novos para essa única doença, diferentes daqueles para doenças já existentes, não seria melhor reformular os critérios

diagnóstico de doenças com alguma similaridade já existentes, para incluir esse caso único? Em outras palavras, questionar quando um conjunto de malformações associadas pode ser considerado ontologicamente uma “síndrome” (ou “doença”) nova, ou deve ser considerada apenas uma variante de outra doença já conhecida (fenômeno conhecido em genética clínica como “expressividade variável” de uma síndrome).

Por fim, cabe ainda questionar se o fato de haver um único caso descrito ou uma única família acometida por uma doença, em um dos países que fornecem informações para esse banco de dados, permitiria inferir que também haja outras pessoas ou famílias no mundo com essas doenças. Nesse sentido, os próprios autores discutem essa possibilidade:

The inclusion of only worldwide, European or American point prevalence values in our study could have a significant effect on our estimate of global point prevalence – **either to underestimate** the contribution of RD [rare diseases] that are not prevalent in Europe or the US but are prevalent elsewhere, **or to overestimate** the generalizability of European and American RDs to the rest of the world. [...] Geographic or population variability is recognised in many RDs, and is relevant among the almost 72% of RDs that we have shown to have a genetic basis. Our model that one-point prevalence can represent a RD is an overgeneralization. In addition, the complex nature of RDs may lead to variation in epidemiological estimates, for example by the lack of diagnostic consensus for many RDs. Late onset, reduced penetrance, under-recognition, and variable presentations of some RDs, as well as the lack of population screening tools for many RDs, can affect the recorded point prevalence. [grifos meus]

Em tradução livre:

A inclusão de valores de prevalência apenas da Europa ou Estados Unidos em nosso estudo pode ter um efeito significativo na estimativa de prevalência global – **tanto para subestimar** a contribuição de doenças raras que não são prevalentes na Europa ou nos EUA, mas que são prevalentes em outros locais; **quanto para superestimar o número de casos** ao generalizar as prevalências europeias e americanas de doenças raras para o resto do mundo. [...] A existência de variabilidade geográfica ou populacional é reconhecida em muitas doenças raras, e é relevante entre as quase 72% de doenças raras que demonstramos ter causa genética. Nosso modelo no qual a prevalência em um ponto do tempo pode representar uma doença raras é uma generalização excessiva. Além disso, a natureza complexa das doenças raras pode levar a variações nas estimativas epidemiológicas, por exemplo, pela falta de consenso diagnóstico para muitas doenças raras. O início tardio, a

penetrância reduzida, subdiagnóstico e as apresentações variáveis de algumas doenças raras, bem como a falta de ferramentas de triagem populacional para muitas delas, podem afetar a prevalência no ponto em que foi coletada a informação.

A possibilidade de haver uma superestimativa do número de doenças raras ao utilizar estatísticas europeias é considerável. Não se pode olvidar o fato de que muitas doenças genéticas registradas no Brasil estão relacionadas à imigração europeia (como por exemplo, a Fibrose Cística, a Doença de Machado-Joseph e a Polineuropatia Amiloidótica Familiar) e assim, seria lícito supor que há muito mais pessoas doentes no país de origem desses imigrantes do que nos países que os acolheram.

Portanto, os valores obtidos para a União Europeia, se aplicados a outras regiões do mundo, poderia resultar resultados diferentes, não sendo possível afirmar se o resultado seria maior ou menor que o calculado.

Desse modo, retornando à análise da prevalência de doenças raras no Brasil, o número de pessoas afetadas pode ser de 13 milhões de pessoas, mas pode ser (muito) maior ou (muito) menor.

Outra observação feita à definição de “doença rara” decorre do que é considerado “doença” pelo Ministério da Saúde, quando analisada a priorização na elaboração de PCDT, que resultou na Portaria SCTIE-MS nº 19, de 26 de maio de 2015.

Nota-se que na Portaria SCTIE-MS nº 19, de 2015, foram consideradas “doenças raras” a vasculite associada à hepatite C, que na verdade é **uma manifestação rara de uma doença comum**, e a “BCG-ite” (adenite pela vacina BCG) que embora seja uma infecção, trata-se de **reação rara adversa à vacina BCG**, e que ninguém normalmente a adquire sem ter sido vacinada antes.

Diversos fatores podem contribuir para a falta de informações estatísticas e epidemiológicas sobre pessoas com doenças, como por exemplo, a subnotificação por profissionais de saúde, que atinge todas as doenças com maior ou menor intensidade; a falta de critérios diagnósticos precisos para muitas doenças raras; a falta de um diagnóstico etiológico acurado (por exemplo, um caso de erro inato do metabolismo com comprometimento cognitivo severo é

registrado simplesmente como “retardo mental grave”); a dificuldade no resgate de informações sobre doenças raras nos sistemas de informação brasileiros (uma vez que os códigos da CID-10 contemplam apenas parcialmente a diversidade de doenças raras existentes), dentre outros motivos.

O Brasil não dispõe de um registro de pessoas que vivem com doenças raras, apesar de existirem registros epidemiológicos de outras naturezas que podem contribuir para a compreensão do tema, tais como o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) e o Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), porém, com algumas limitações.

O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) registra apenas casos de doenças e agravos de notificação compulsória. Atualmente, não há obrigatoriedade em notificar doenças raras, embora algumas doenças transmissíveis de notificação compulsória eventualmente possam ser consideradas raras, por estarem dentro do limite de 65 casos por 100.000 indivíduos.

Sobre a possibilidade de incluir as doenças raras na lista de notificação compulsória, em tese é possível. Isso pode ser feito inserindo um inciso III no art. 7º da Lei nº 6.259/1975<sup>17</sup>, a fim de contemplar esta possibilidade.

Art. 7º São de notificação compulsória às autoridades sanitárias os casos suspeitos ou confirmados:

I - de doenças que podem implicar medidas de isolamento ou quarentena, de acordo com o Regulamento Sanitário Internacional.

II - de doenças constantes de relação elaborada pelo Ministério da Saúde, para cada Unidade da Federação, a ser atualizada periodicamente.

[Sugestão de alteração: “III - doenças cuja prevalência for menor que 65 casos por 100.000 habitantes”]

Contudo, tal inclusão deveria ser bastante ponderada, pois de um lado, iria contra a lógica do sistema de vigilância epidemiológica, uma vez que a

---

<sup>17</sup> Dispõe sobre a organização das ações de Vigilância Epidemiológica, sobre o Programa Nacional de Imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças, e dá outras providências.

notificação compulsória visa otimizar o fluxo de informações referentes a doenças e agravos que demandam respostas rápidas – por exemplo, a realização de vacinação de bloqueio em casos de surto epidêmico detectado pelo aumento de notificação de determinada doença infectocontagiosa em uma localidade.

Por outro lado, não seria a primeira doença ou agravo presente na lista de notificação compulsória de que não demande nenhuma resposta imediata da vigilância sanitária ou epidemiológica – por exemplo, casos de violência doméstica ou de acidentes de trabalho (este último inclusive tem dupla notificação, pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN, e por Comunicação de Acidente de Trabalho – CAT), que são coletados apenas para elaboração de indicadores de saúde (daí a chamada “notificação negativa”, para confirmar a ausência de casos).

A vantagem do SINAN é que as fichas podem trazer mais detalhe da doença e conter informações relevantes sobre o caso notificado (por exemplo, outros familiares com a mesma doença). No entanto, mesmo nos casos em que há obrigação de se notificar, persiste o problema crônico da subnotificação de doenças e agravos.

O Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) também ajuda na compreensão do problema, mas é bastante restrito, pois registra apenas pessoas mortas devido à determinada doença ou agravo, quando em algumas circunstâncias – por exemplo, o dimensionamento de um serviço de referência para doenças raras – o que se deseja saber é justamente o contrário: o número de pessoas vivas com a doença.

O Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) utiliza informações da declaração de nascido-vivo. Além do sub-registro, já mencionado, há o problema de doenças que não são diagnosticáveis logo ao nascimento. Um exemplo típico são aquelas diagnosticadas no teste do pezinho, que no melhor dos casos, o resultado final do exame só chega algum tempo depois da criança sair da maternidade, pela própria natureza do exame.

Outro fator que dificulta a suspeita diagnóstica de doenças raras é o fato dos quadros clínicos, dos sintomas e das manifestações, serem bastante

diversos e variarem tanto de doença para doença quanto de pessoa para pessoa. As manifestações podem ser facilmente confundidas com doenças comuns, como por exemplo, infecções e, para dificultar ainda mais o diagnóstico, podem ser justamente desencadeadas por infecções.

### **IV.3 – Políticas Públicas de Saúde para Doenças Raras**

Conforme mencionado anteriormente, o Brasil adota o conceito de “Doença Rara” como objeto de uma política de saúde pública.

Aqui são necessárias duas observações.

Primeiro, que esta definição, ao abarcar diversas doenças muito diferentes entre si, provoca a fragmentação da assistência à saúde e também das políticas de saúde pública, havendo lacunas e sobreposições.

A fragmentação das ações e serviços de saúde não se restringe às doenças raras, mas afeta todo o Sistema Único de Saúde.

Afirma o Anexo I da Portaria de Consolidação MS/GM nº 3, de 2017, que trata das Diretrizes para Organização de Redes de Atenção à Saúde do SUS<sup>18</sup>:

Conseqüentemente, a organização da atenção e da gestão do SUS expressa o cenário apresentado e se caracteriza por intensa fragmentação de serviços, programas, ações e práticas clínicas demonstrado por: (1) lacunas assistenciais importantes; (2) financiamento público insuficiente, fragmentado e baixa eficiência no emprego dos recursos, com redução da capacidade do sistema de prover integralidade da atenção à saúde; (3) configuração inadequada de modelos de atenção, marcada pela incoerência entre a oferta de serviços e a necessidade de atenção, não conseguindo acompanhar a tendência de declínio dos problemas agudos e de ascensão das condições crônicas; (4) fragilidade na gestão do trabalho com o grave problema de precarização e carência de profissionais em número e alinhamento com a política pública; (5) a pulverização dos serviços nos municípios; e (6) pouca inserção da Vigilância e Promoção em Saúde no cotidiano dos serviços de atenção, especialmente na Atenção Primária em Saúde (APS).

---

<sup>18</sup> Portaria de Consolidação MS/GM nº 3, de 28 de setembro de 2017 - Consolidação das normas sobre as redes do Sistema Único de Saúde. Anexo I.

No caso das doenças raras, a falta de conhecimento dos profissionais de saúde e a carência de serviços especializados são agravantes dessa fragmentação de ações e serviços de saúde.

Para superar a fragmentação da atenção e avançar na qualidade da atenção e da gestão, essa portaria orienta organizar o sistema de saúde por meio de “Redes de Atenção à Saúde”:

A Rede de Atenção à Saúde [RAS] é definida como arranjos organizativos de ações e serviços de saúde, de diferentes densidades tecnológicas, que integradas por meio de sistemas de apoio técnico, logístico e de gestão, buscam garantir a integralidade do cuidado.

O objetivo da RAS é promover a integração sistêmica, de ações e serviços de saúde com provisão de atenção contínua, integral, de qualidade, responsável e humanizada, bem como incrementar o desempenho do Sistema, em termos de acesso, equidade, eficácia clínica e sanitária; e eficiência econômica.

[...]

A Rede de Atenção à Saúde organiza-se a partir de um processo de gestão da clínica associado ao uso de critérios de eficiência microeconômica na aplicação de recursos, mediante planejamento, gestão e financiamento intergovernamentais cooperativos, voltados para o desenvolvimento de soluções integradas de política de saúde.

[...]

A gestão clínica dispõe de ferramentas de microgestão que permitem integrar verticalmente os pontos de atenção e conformar a RAS. As ferramentas de microgestão partem das tecnologias-mãe, as diretrizes clínicas, para, a partir delas, desenhar a RAS e ofertar outras ferramentas como a gestão da condição de saúde, gestão de casos, auditoria clínica e as listas de espera.

Diretrizes clínicas - entendidas como recomendações que orientam decisões assistenciais, de prevenção e promoção, como de organização de serviços para condições de saúde de relevância sanitária, elaboradas a partir da compreensão ampliada do processo saúde-doença, com foco na integralidade, incorporando as melhores evidências da clínica, da saúde coletiva, da gestão em saúde e da produção de autonomia. As diretrizes desdobram-se em Guias de Prática Clínica/Protocolos Assistenciais, orientam as Linhas de Cuidado e viabilizam a comunicação entre as equipes e serviços, programação de ações e padronização de determinados recursos.

Linhas de Cuidado (LC) - uma forma de articulação de recursos e das práticas de produção de saúde, orientadas por diretrizes clínicas, entre as unidades de atenção de uma dada região de

saúde, para a condução oportuna, ágil e singular, dos usuários pelas possibilidades de diagnóstico e terapia, em resposta às necessidades epidemiológicas de maior relevância. Visa à coordenação ao longo do contínuo assistencial, através da pactuação/contratualização e a conectividade de papéis e de tarefas dos diferentes pontos de atenção e profissionais. Pressupõem uma resposta global dos profissionais envolvidos no cuidado, superando as respostas fragmentadas. A implantação de LC deve ser a partir das unidades da APS, que têm a responsabilidade da coordenação do cuidado e ordenamento da rede. Vários pressupostos devem ser observados para a efetivação das LC, como garantia dos recursos materiais e humanos necessários à sua operacionalização; integração e coresponsabilização das unidades de saúde; interação entre equipes; processos de educação permanente; gestão de compromissos pactuados e de resultados. Tais aspectos devem ser de responsabilidade de grupo técnico, com acompanhamento da gestão regional.

Conforme mencionado anteriormente, há uma grande carência de profissionais e serviços especializados no atendimento de pessoas com doenças raras. Portanto, mesmo havendo uma Rede de Atenção à Saúde organizada, a falta de pontos de atenção especializados em doenças raras, torna esse modelo insuficiente para atender às necessidades dessa população.

Mesmo havendo pontos de atenção, a falta de conhecimento e a dificuldade inerente ao diagnóstico das doenças raras dificultam o encaminhamento dessas pessoas aos pontos de atenção especializados. E se o profissional de saúde da atenção primária tem na prática a função de *gate-keeper*<sup>19</sup> (responsável pelo encaminhamento das pessoas para os níveis de atenção secundária e terciária), o desconhecimento sobre doenças raras do médico generalista provoca atraso no diagnóstico de doenças raras, encaminhamentos equivocados, exames desnecessários e sofrimento para o paciente.

Em outro sentido, há a fragmentação de políticas públicas para a atenção das doenças raras. Aqui, não se trata de ausência de pontos de atenção

---

<sup>19</sup> BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Saúde da Família: avaliação da implementação em dez grandes centros urbanos: síntese dos principais resultados [2. ed. atual.]. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. Disponível em: [http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude\\_familia\\_avaliacao\\_implantacao\\_dez\\_grandes\\_entros\\_urbanos.pdf](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_familia_avaliacao_implantacao_dez_grandes_entros_urbanos.pdf). Acesso: 05/11/19.

ou fragmentação das ações e serviços de saúde, mas sim da forma que o objeto da política pública é definido, analisado e encaminhado.

Quando se fala que uma pessoa com doença renal necessita seguir uma linha de cuidado, outra pessoa também com doença renal muito provavelmente vai seguir essa mesma linha de cuidado. Contudo, o fato de uma pessoa com doença rara seguir uma determinada linha de cuidado não necessariamente significa que outro paciente com doença rara vá seguir essa mesma linha de cuidado. Ao contrário de outras doenças, as doenças raras, por serem bastante diversas entre si em razão da própria definição, vão exigir múltiplas linhas de cuidado, o que faz com que pacientes com doenças raras acabem trilhando caminhos diversos dentro das Redes de Assistência à Saúde.

Assim, elaborar uma política de saúde dirigida a determinada doença (por exemplo, cuidado do diabetes) ou grupo populacional (por exemplo, assistência pré-natal) espera-se haver tratamento uniforme à grande maioria das pessoas.

Contudo, ao “eleger” as doenças raras como objeto de uma política de saúde, surge o problema de doenças (ou grupo de doenças) que são atendidas por políticas distintas sobrepostas à Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, que apresentam diferentes graus de efetividade, o que quebra a equidade do sistema.

Por exemplo, o hipotireoidismo congênito, considerado uma doença rara, faz parte do teste do pezinho há mais de 20 anos, integra o Programa Nacional de Triagem Neonatal, há tratamento eficaz bem estabelecido há décadas (reposição precoce de hormônio tireoidiano) disponível gratuitamente no SUS, e desde 2015, há um Protocolo Clínico com Diretrizes Terapêuticas publicado pelo Ministério da Saúde.

Outro exemplo é a talassemia, que na forma grave (anemia de Cooley) necessita de transfusões frequentes. Essa necessidade é contemplada pela Política Nacional de Sangue, Componentes e Hemoderivados, publicada em 2001; que visa justamente fornecer um produto de qualidade para esses pacientes.

Mas no caso de doenças raras, há uma carência reconhecida de pontos de atenção, além de não haver ainda protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas para diversas doenças.

Conforme a Portaria de Consolidação MS/GM nº 2, de 2017, do Ministério da Saúde (consolidação das normas sobre as políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde) há hoje no Brasil 58 políticas nacionais em Saúde Pública, divididas em 7 categorias:

A) Políticas gerais de promoção, proteção e recuperação da Saúde:

1. Política Nacional de Promoção da Saúde (PNPS);
2. Política Nacional de Vigilância em Saúde;
3. Política Nacional de Sangue, Componentes e Hemoderivados;
4. Política de Saúde Mental;
5. Política Nacional de Alimentação e Nutrição (PNAN);
6. Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos;
7. Política Nacional de Educação Popular em Saúde (PNEPS-SUS).

B) Políticas de controle de doenças e enfrentamento de agravos de saúde:

1. Diretrizes para Vigilância, Atenção e Eliminação da Hanseníase como Problema de Saúde Pública;
2. Política Nacional de Redução da Morbimortalidade por Acidentes e Violência;
3. Diretrizes Nacionais para Prevenção do Suicídio;
4. Política Nacional para Prevenção e Controle do Câncer (PNPCC).

C) Políticas voltadas à saúde de segmentos populacionais:

1. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Criança (PNAISC);
2. Diretrizes Nacionais para a Atenção Integral à Saúde de Adolescentes e Jovens na Promoção, Proteção e Recuperação da Saúde;
3. Política Nacional de Saúde da Pessoa Idosa;

4. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde das Mulheres (PNAISM);
5. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde do Homem;
6. Política Nacional de Saúde da Pessoa com Deficiência;
7. Política Nacional de Atenção à Saúde dos Povos Indígenas;
8. Política Nacional de Saúde do Trabalhador e da Trabalhadora;
9. Política Nacional para a População em Situação de Rua;
10. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde de Adolescentes em Conflito com a Lei, em Regime de Internação e Internação Provisória;
11. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde das Pessoas Privadas de Liberdade no Sistema Prisional no Âmbito do SUS (PNAISP).

D) Políticas de promoção da equidade em saúde:

1. Política Nacional de Saúde Integral da População Negra;
2. Política Nacional de Saúde Integral das Populações do Campo, da Floresta e das Águas (PNSIPCFA);
3. Política Nacional de Saúde Integral de Lésbicas, Gays, Bissexuais, Travestis e Transexuais.

E) Políticas gerais de organização da atenção à saúde:

1. Política Nacional de Atenção Básica (PNAB);
2. Política Nacional de Saúde Bucal (Brasil Sorridente);
3. Política Nacional para os Hospitais de Pequeno Porte;
4. Política Nacional de Atenção Hospitalar (PNHOSP);
5. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC);
6. Política Nacional de Regulação do Sistema Único de Saúde;
7. Política Nacional de Medicamentos (PNM);
8. Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF).

F) Políticas de atenção a agravos específicos:

1. Política de Atenção à Saúde das Pessoas com Transtornos do Espectro do Autismo;
2. Política Nacional de Atenção Integral em Reprodução Humana Assistida;
3. Política Nacional de Atenção Cardiovascular de Alta Complexidade;
4. Política Nacional de Atenção ao Portador de Doença Neurológica;
5. Política Nacional de Atenção ao Portador de Doença Renal;
6. Política Nacional de Atenção de Alta Complexidade em Traumatologia-Ortopedia;
7. Política Nacional de Atenção em Oftalmologia (PNAO);
8. Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias;
9. Política Nacional de Atenção Integral em Genética Médica;
10. Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras.

G) Políticas de organização do Sistema Único de Saúde (SUS):

1. Política Nacional de Gestão Estratégica e Participativa (ParticipaSUS);
2. Política Nacional de Educação Permanente em Saúde;
3. Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde;
4. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde;
5. Política Nacional de Informação e Informática em Saúde (PNIIS).

Além disso, a Portaria de Consolidação MS/GM nº 5, de 2017 (consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde) especifica ainda diversos programas e ações de Saúde Pública dentro da promoção, proteção e recuperação da saúde:

1. Programa Academia da Saúde;
2. Programa De Volta Para Casa;
3. Programa de Desinstitucionalização (integrante do componente estratégias de desinstitucionalização da Rede de Atenção Psicossocial – RAPS);

4. Programa de Atenção Integral a Usuários de Álcool e Outras Drogas;
5. Programa Nacional de Atenção Comunitária Integrada a Usuários de Álcool e Outras Drogas;
6. Programa Permanente de Organização e Acompanhamento das Ações Assistenciais em Saúde Mental;
7. Programa Nacional de Avaliação do Sistema Hospitalar/Psiquiatria;
8. Programa Nacional de Suplementação de Ferro (PNSF);
9. Programa Nacional de Suplementação de Vitamina A;
10. Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN);
11. Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP);
12. Programa Nacional de Controle e Eliminação da Hanseníase e de Outras Dermatoses de Interesse Sanitário;
13. Projeto de Vida no Trânsito;
14. Projeto de Redução de Morbimortalidade por Acidentes de Trânsito;
15. Programa de Mamografia e Programa Nacional de Qualidade em Mamografia (PNQM);
16. Programa Nacional de Combate ao Câncer de Colo Uterino;
17. Programa de Controle de Pênfigo Foliáceo Endêmico;
18. Ações e serviços de saúde voltados para vigilância, prevenção e controle de zoonoses e de acidentes causados por animais peçonhentos e venenosos, de relevância para a Saúde Pública;
19. Plano Nacional de Contenção do Poliovírus;
20. Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD);
21. Programa Nacional de Vigilância, Prevenção e Controle das IST [Infecções Sexualmente Transmissíveis] e do HIV/AIDS;
22. Programa Nacional para Prevenção e Controle das Hepatites Virais;
23. Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária (PNCM);

24. Programa Nacional de Prevenção e Controle dos Distúrbios por Deficiência de Iodo (Pró-Iodo);

25. Plano Nacional de Assistência à Criança com Cardiopatia Congênita.

Assim, é possível haver várias doenças raras contempladas dentro dos objetivos específicos de algumas dessas políticas ou programas nacionais.

Contudo, é preciso verificar se essas políticas de saúde pública vigentes – em especial a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras – são suficientes para atender a todas as necessidades dos pacientes com doenças raras e, em sendo, se são fielmente executadas.

A existência de políticas públicas não significa garantia de acesso ao tratamento porventura existente. Como se sabe, há falta de recursos para a saúde como um todo, que em maior ou menor grau atinge todas as pessoas que necessitam de cuidados do SUS, incluindo as pessoas com doenças crônicas, doenças infectocontagiosas e também aquelas com doenças raras.

Como consequência, há uma grande variedade de situações, sendo que algumas doenças raras já são atendidas por outras políticas públicas há bastante tempo, de forma integral, com protocolos bem estabelecidos, embora não necessariamente sob a égide da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, enquanto outras doenças raras ainda aguardam protocolos de tratamento.

Aqui, é preciso ressaltar que essas políticas fragmentadas para o cuidado de pessoas com doenças raras, havendo lacunas ou sobreposições em relação a algumas doenças, não necessariamente decorrem de falhas do gestor, mas antes refletem as sucessivas conquistas dos cidadãos usuários do SUS que se acumularam ao longo do tempo.

Nesse sentido, quando se fala em “eleger” as doenças raras como objeto de uma política de saúde, não se trata de uma decisão exclusiva do gestor de saúde, mas sim uma construção coletiva resultado de forças políticas em um determinado contexto socioeconômico e epidemiológico.

A segunda observação é que ao se falar de uma “política nacional” está se analisando como o Ministério da Saúde induz, mediante incentivos financeiros, a organização dos serviços de saúde para atender às determinadas doenças.

Entretanto, em razão das diferentes atribuições e competências dos gestores das três esferas de governo, os gestores estaduais e municipais do Sistema Único de Saúde podem responder de maneiras diferentes a esses incentivos, conforme as especificidades de seu território (por exemplo: perfil epidemiológico, estabelecimentos de saúde disponíveis, compatibilidade com políticas de saúde locais, etc).

Em termos práticos, o que o gestor local do SUS tem que decidir, por exemplo, é se um médico reumatologista vai ser lotado em um serviço especializado de reumatologia e atender todas as doenças reumatológicas, tanto as mais comuns como aquelas classificadas como doenças raras, e dessa forma não habilitar esse serviço como “serviço de referência em doenças raras”; ou se vai ser lotado em um serviço de doenças raras (a fim de conseguir a habilitação como serviço de referência e o respectivo incentivo financeiro) e lá só atender doenças raras inflamatórias ou autoimunes.

É preciso ainda lembrar que, quando se fala na lotação do médico reumatologista, está se pressupondo toda a infraestrutura que deve ser montada para o atendimento adequado, incluídos outros profissionais de saúde, como fisiatras, fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais.

#### **IV.4 – A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras**

O marco da atenção às doenças raras foi a Portaria MS/GM nº 199, de 30 de janeiro de 2014, que instituiu 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.

Contudo, mesmo antes dessa portaria, as doenças raras já eram atendidas no Sistema Único de Saúde, com ações fragmentadas e isoladas,

sendo que algumas já estavam contempladas em outras políticas públicas de âmbito nacional.

Em 2009, o Ministério da Saúde publicou a Portaria nº 81, de 20 de janeiro de 2009, que instituiu, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Médica. Tal portaria, embora um marco na assistência a pacientes com doenças genéticas – lembrando que 80% das doenças raras são de origem genética – não trouxe o resultado esperado em termos de saúde pública.

As disposições, muitas vezes genéricas e dependentes de regulamentação, e a falta de previsão de recursos financeiros impediram que houvesse melhora significativa na assistência do SUS nessa área, o que poderia resultar indiretamente na melhora da atenção à saúde das pessoas com doenças raras.

Estabelecia a Portaria nº 81, de 20 de janeiro de 2009<sup>20</sup>:

Art. 1º Instituir, no âmbito do SUS a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Médica.

Parágrafo único. A Política Nacional de Atenção Integral em Genética Médica será implantada de forma articulada nas três esferas de gestão do SUS.

Art. 2º São objetivos da Política Nacional de Atenção Integral em Genética Médica:

I - organizar uma linha de cuidados integrais (promoção, prevenção, tratamento e reabilitação) que perpassasse todos os níveis de atenção, promovendo, dessa forma, a atenção por intermédio de equipe multiprofissional, com atuação interdisciplinar;

II - possibilitar a identificação dos determinantes e condicionantes dos principais problemas de saúde relacionados a anomalias congênitas e doenças geneticamente determinadas, de forma a fornecer subsídios para a elaboração de ações e políticas públicas no setor, sem prejuízo da participação social;

III - definir critérios técnicos mínimos para o funcionamento, o monitoramento e a avaliação dos serviços que realizam os procedimentos e técnicas em Genética Médica;

---

<sup>20</sup> A Portaria nº 81, de 20 de janeiro de 2009, que “Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica” foi revogada para CONSOLIDAÇÃO, estado atualmente prevista no Anexo XXXVII, da Portaria de Consolidação nº 2, de 2017 (Consolidação das normas sobre as políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde).

IV - incentivar a realização de pesquisas e projetos estratégicos destinados ao estudo do custo-efetividade, eficácia e qualidade e incorporação de tecnologias na área de Genética Médica; e

V - qualificar a assistência e promover a educação permanente dos profissionais de saúde envolvidos com a implantação e a implementação da Política de Atenção Integral em Genética Médica, em conformidade com os princípios da integralidade e da Política Nacional de Humanização (PNH).

Art. 3º A Política Nacional de Atenção Integral em Genética Médica, será constituída dos seguintes níveis:

I - Atenção Básica;

II - Atenção Especializada em Genética Médica.

§ 1º Na atenção básica serão identificadas e acompanhadas as famílias e indivíduos com problemas relacionados a anomalias congênitas e doenças geneticamente determinadas;

§ 2º Na atenção especializada em Genética Médica será realizado o acompanhamento especializado multidisciplinar e os demais procedimentos do elenco deste nível de atenção dos casos encaminhados pela atenção básica;

I - A atenção especializada será composta por:

a) Unidades de Atenção Especializada; e

b) Centros de Referência em Genética Médica.

§ 3º A atenção integral em Genética Médica deverá ser organizada em conformidade com o Plano Diretor de Regionalização (PDR) de cada ente federado e com os princípios e diretrizes do SUS.

Art. 4º Cabe à União, aos Estados, aos Municípios e ao Distrito Federal a fiscalização, o controle e a avaliação das ações de atenção em Genética Médica no seu âmbito de atuação e gestão.

§ 1º Os Municípios, os Estados e o Distrito Federal poderão complementar objeto desta Portaria para atender às necessidades e peculiaridades loco-regionais.

§ 2º As atribuições que compõem este artigo deverão ser fundamentadas nas diretrizes, protocolos de conduta e mecanismos de referência e de contra-referência em todos os níveis de atenção que permitam o aprimoramento da atenção, da regulação, do controle e da avaliação.

Art. 5º Compete à Secretaria de Atenção à Saúde (SAS) a adoção das medidas necessárias à plena estruturação da Política Nacional de Atenção Integral em Genética Médica.

Art. 6º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

A Portaria MS/GM nº 199, de 30 de janeiro de 2014, que “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<sup>21</sup>, estabeleceu no seu anexo III a remuneração dos seguintes procedimentos:

Quadro 4. Procedimentos incorporados ao SUS pela Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014, com a respectiva descrição.

Procedimento	Descrição
03.01.01.019-6 Avaliação clínica para diagnóstico de doenças raras - Eixo I: 1 - Anomalias Congênitas ou de manifestação tardia	Consiste na Avaliação Clínica por médico especialista e investigação laboratorial, referentes ao Eixo Doenças Raras Genéticas que cursam com Anomalias [sic] Congênitas ou de Manifestações Tardias.
03.01.01.020-0 Avaliação clínica para diagnóstico de doenças raras - Eixo I: 2 - Deficiência Intelectual	Consiste na avaliação clínica por médico especialista e investigação laboratorial referente ao Eixo de Doenças Raras Genéticas que cursam com deficiência intelectual.
03.01.01.021-8 Avaliação clínica para diagnóstico de doenças raras - Eixo I: 3 - Erros Inatos do Metabolismo	Consiste na avaliação clínica por médico especialista e investigação laboratorial referente ao Eixo de Doenças Raras Genéticas que cursam com Erros Inatos do Metabolismo.
03.01.01.022-6 - Aconselhamento genético	Procedimento realizado por médico geneticista que inclui o estabelecimento do diagnóstico específico, a transmissão das informações relativas à etiologia, a evolução, ao prognóstico, ao risco de recorrência, as estratégias de tratamento e prevenção, além de recomendações para acompanhamento e elaboração de relatório final a ser entregue ao consultante.
02.02.10.005-7 Focalização isoeletrica da transferrina	Consiste em teste pelo método de isoeletrofocalização, para detecção de todos os subtipos de defeitos congênitos da glicosilação tipo I. O agravo é decorrente da deficiência, ou ausência, de carboidratos, secundária à secreção de glicoproteínas, especialmente transferrina sérica, devido à atividade enzimática anormal da fosfomanomutase.
02.02.10.006-5 Análise de DNA pela técnica de Southern Blot	Consiste na extração de DNA, digestão com enzimas de restrição específicas, separação dos fragmentos em gel de agarose, transferência para membrana seguida de hibridação com uma ou mais sondas específicas, para detecção de uma determinada sequência e seu tamanho, ou determinação de sua ausência.
02.02.10.007-3 Análise de DNA por MLPA	Consiste na extração de DNA, seguida da hibridização do DNA genômico a uma mistura de sondas

<sup>21</sup> A Portaria MS/GM nº 199, 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) foi revogada para CONSOLIDAÇÃO, sendo que seus arts. 1º a 21 e 28 a 43 estão na Portaria de Consolidação nº 2, de 2017 (Consolidação das normas sobre as políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde); e os arts. 22 a 27, e 44 estão na Portaria de Consolidação nº 6, de 2017 (Consolidação das normas sobre o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde).

	específicas para cada uma de diversas regiões estudadas simultaneamente, com amplificação dos produtos de ligação pela técnica de reação em cadeia de plimerase [sic], utilizando um par de primers universal. A visualização dessas amplificações pode ser feita por eletroforese capilar e a análise por programas específicos de genotipagem. A técnica permite detectar deleções e duplicações de genes.
02.02.10.008-1 Identificação de mutação/rearranjos por PCR, PCR sensível a metilação, qPCR e qPCR sensível à metilação	Consiste na extração de DNA, seguida da amplificação da sequencia de DNA de interesse por primers específicos, através da ação da enzima DNA polimerase, com visualização em gel após eletroforese (PCR clássico), ou diretamente pela dinâmica da reação de PCR (QPCR), podendo ser antecedida por tratamentos prévios que permitam verificação do estado de metilação (PCR sensível a metilação e QPCR sensível a metilação).
02.02.10.009-0 FISH em metáfase ou núcleo interfásico, por doença	Técnica usada para verificar a presença ou ausência, o número de cópias e a localização cromossômica de uma sequência de DNA específica tanto nos cromossomos em metáfase quanto nas células em interfase.
02.02.10.010-3 Identificação de Alteração Cromossômica Submicroscópica por Array-CGH	Consiste na extração de DNA, seguida da hibridação genômica comparativa com milhares de sequências de DNA arranjadas em uma base (array) para detecção de variação no número de cópias de sequências de DNA (perdas ou ganhos de material cromossômico).
02.02.10.011-1 Identificação de mutação por sequenciamento por amplicon até 500 pares de bases	Consiste na extração de DNA seguido do sequenciamento bidirecional pelo método de Sanger de uma sequencia de até 500 pares de bases. O método é utilizado para identificação de mutações pontuais, deleções e duplicações de bases.
02.02.10.012-0 Identificação de glicosaminoglicanos urinários por cromatografia em camada delgada, eletroforese e dosagem quantitativa	Consiste na detecção de glicosaminoglicanos na urina de pacientes suspeitos de mucopolissacaridoses, um erro inato do metabolismo, qualitativamente através de cromatografia de camada delgada, eletroforese ou quantitativamente, através de espectrofotometria.
02.02.10.013-8 Identificação de oligossacarídeos e sialossacarídeos por cromatografia (camada delgada)	Consiste na separação de oligossacarídeos e sialossarídeos em cromatografia de camada delgada, com identificação de suas bandas para diagnóstico de erros inatos do metabolismo que acumulam esses metabólitos.
02.02.10.014-6 Dosagem quantitativa de carnitina, perfil de acilcarnitinas	Consiste na identificação e quantificação, através da espectrometria de massa, de carnitina e acilcarnitinas em sangue para auxílio diagnóstico em acidemias orgânicas, defeitos de beta-oxidação de ácidos graxos e doenças do metabolismo energético em geral.
02.02.010.015-4 Dosagem quantitativa de aminoácidos	Consiste na identificação e quantificação dos aminoácidos em sangue ou urina, através de cromatografia gasosa, cromatografia líquida de alta performance (HPLC) ou espectrometria de massa para diagnóstico de aminoacidopatias.

02.02.10.016-2 Dosagem quantitativa de ácidos orgânicos	Consiste na identificação e quantificação de ácidos orgânicos, por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa para auxílio diagnóstico em acidemias orgânicas.
02.02.10.017-0 Ensaio enzimáticos no plasma e leucócitos para diagnóstico de erros inatos do metabolismo	Consiste de análise bioquímica realizada em coleta em sangue total para medida da atividade enzimática em plasma, leucócitos ou tecido (fibroblasto, tecido hepático, medula óssea, etc.) A ser cultivado, em meios específicos para o seu crescimento. As técnicas utilizadas são geralmente bioquímicas, fluorimétricas, espectrofotométricas, colorimétricas e outras técnicas usualmente utilizadas em análises bioquímicas usuais.
02.02.10.018-9 Ensaio enzimáticos em eritrócitos para diagnóstico de erros inatos do metabolismo	Consiste de análise bioquímica realizada em coleta em sangue total, separando-se os eritrócitos. A técnica utilizada é, geralmente, fluorimétrica, podendo ainda ser espectrofotométrica ou colorimétrica. Auxilia no diagnóstico de galactosemia, podendo-se dosar tanto a galactose-1-fosfato, quanto a galactose total, além de se fazer o ensaio bioquímico para análise da atividade enzimática da galactose-1-fosfato uridil transferase.
02.02.10.019-7 Ensaio enzimáticos em tecido cultivado para diagnóstico de erros inatos do metabolismo	Consiste de uma análise bioquímica realizada em tecido cultivado, preferencialmente fibroblasto, coletado através de uma biópsia de pele e cultivado em meios específicos para o seu crescimento. As técnicas utilizadas são geralmente fluorimétricas, espectrofotométricas ou outras técnicas usualmente utilizadas em análises bioquímicas usuais. É útil para o diagnóstico de doenças lisossômicas.
02.02.05.007-6 Identificação de glicídios urinários por cromatografia (camada delgada)	Consiste na análise de glicídios urinários por cromatografia (camada delgada)

**Fonte:** Portaria MS/GM nº 199, de 30 de janeiro de 2014, Anexo III.

Como é possível perceber, esses 20 procedimentos, incorporados na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM (Órteses, Próteses e Materiais Especiais) do SUS são todos na área de Genética Médica, não havendo nenhum novo procedimento nessa portaria contemplando doenças raras de origem não-genética.

Sem prejuízo do fato de este elenco incorporado não limitar os procedimentos que podem ser realizados para se estabelecer o diagnóstico nos pacientes com suspeita de doenças raras de causa genética e não-genética, já havendo centenas de outros procedimentos que podem ser utilizados em casos de doenças raras, tanto para diagnóstico como para tratamento, e sem prejuízo da possibilidade de incorporações de novos procedimentos mediante processo

de avaliação de tecnologias em saúde, o que chama a atenção é o fato de na portaria que cria a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras só prever novos procedimentos para doenças raras de causas genéticas.

Assim, é possível concluir que a regulamentação e a previsão de fontes de financiamento que faltavam na Portaria MS/GM nº 81, de 2009 (Política Nacional de Atenção Integral em Genética Médica), vieram com a Portaria MS/GM nº 199, de 2014 (Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras), dando a entender que houve uma mudança de foco da “doença genética” para a “doença rara”, o que permitiu um avanço significativo na atenção às doenças genéticas consideradas raras, mas excluiu as doenças genéticas não raras (com maior prevalência).

Assim, ao “substituir” a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Médica pela Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, criaram-se lacunas em relação à atenção à saúde de pessoas com doenças genéticas que não são consideradas raras, como por exemplo a Síndrome de Down, que afeta aproximadamente 166 pessoas em cada 100.000 indivíduos<sup>22</sup>, estando inclusive fora dos códigos CID autorizados para a realização dos procedimentos previstos no anexo da Portaria nº 199, de 2014.

Conforme a Portaria MS/GM nº 199, de 2014, o Ministério da Saúde recomenda a organização da atenção em dois eixos estruturantes: doenças raras de origem genética e doenças raras de origem genética não-genética, o que permitiria classificar as doenças raras de acordo com características comuns, a fim de maximizar os benefícios aos usuários.

O Eixo I é composto por doenças raras de origem genética e organizado nos seguintes grupos:

- a) anomalias congênitas ou de manifestação tardia;
- b) deficiência intelectual; e

---

<sup>22</sup> BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Dia Internacional da Síndrome de Down [online]. Publicação: 21/05/15. Disponível em: <http://www.blog.saude.gov.br/index.php/35318-dia-internacional-da-sindrome-de-down>. Acesso: 10/10/19.

c) erros inatos de metabolismo;

O Eixo II é composto por doenças raras de origem não-genética e organizado nos seguintes grupos:

a) infecciosas;

b) inflamatórias; e

c) autoimunes.

Ainda assim, há sobreposição de categorias, o que pode dificultar a organização dos serviços e o encaminhamento adequado aos serviços de atenção secundária e terciária.

Um exemplo desta sobreposição e da dificuldade que ela acarreta para a organização dos sistemas de atenção à saúde é a síndrome poliglandular autoimune tipo I<sup>23</sup>, doença rara, de causa genética (Eixo I “a”), autoimune (Eixo II “c”), e que acomete principalmente glândulas endócrinas, sendo que por esse motivo a assistência à saúde é realizada em serviços de endocrinologia e não em serviços de genética médica, infectologia, reumatologia ou imunologia.

Há também a sobreposição, mais larga, entre doenças autoimunes e doenças inflamatórias, decorrente da própria fisiopatologia das doenças inflamatórias que tem por base fenômenos de autoimunidade.

Outra sobreposição é a microcefalia decorrente do Zika vírus, que afeta menos de 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, causa anomalias congênitas (microcefalia – Eixo I “a”) e deficiência intelectual (decorrente da alteração da formação de tecidos cerebrais – Eixo I “b”); e tem origem infecciosa (o vírus Zika – Eixo II “a”), demonstrando que essa classificação de doenças raras prevista na Portaria MS/GM nº 199, de 2014, apresenta uma série de problemas.

---

<sup>23</sup> Registro no Catálogo OMIM [Online Mendelian Inheritance in Man]: #240300 - Autoimmune Polyendocrine Syndrome, Type I.

Se a população estimada hoje no Brasil é de aproximadamente 210 milhões de habitantes<sup>24</sup>; e doença rara é aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos; qualquer doença com essa prevalência vai ser considerada “rara” – ou seja, havendo menos 136.500 casos identificados, será considerada doença rara. Isso poderia incluir grande parte das doenças infecciosas, por exemplo: raiva humana, hantavirose e febre maculosa, dentre outras.

De acordo com as Diretrizes para a atenção integral às pessoas com doenças raras, a organização da atenção deve seguir a lógica de cuidados, produzindo saúde de forma sistêmica, por meio de processos dinâmicos voltados ao fluxo de assistência ao usuário. A assistência ao usuário deve ser centrada em seu campo de necessidades, vistas de forma ampla.

No que se refere à atenção especializada em doenças raras, foram propostos Serviços de Atenção Especializada e Serviços de Referência em Doenças Raras como componentes estruturantes complementares à Rede de Atenção à Saúde.

Atualmente há 9 serviços (Quadro 5) habilitados como Serviço de Referência em Doenças Raras, na forma da Portaria nº 199, de 2014.

Este quadro permite constatar que não há Serviços de Referência em Doenças Raras na grande maioria das unidades da federação. E nas que há, apenas Bahia, Distrito Federal e Paraná possuem serviços habilitados para atender todas as doenças raras (Eixo I e II) previstas na Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras.

Também chama a atenção o fato de que na Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras quase não haver menção a procedimentos cirúrgicos. A Cirurgia é vista apenas como um serviço auxiliar, que não necessariamente deve fazer parte de um serviço de referência em doenças raras, bastando haver algum local para encaminhar os pacientes.

---

<sup>24</sup> IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <https://ibge.gov.br/>. Consulta em 10/10/19.

Quadro 5. Estabelecimentos habilitados como Serviço de Referência em Doenças Raras, com indicação da portaria de habilitação e da habilitação concedida. Brasil, 2019.

Local	CNES - Estabelecimento	Portaria MS/GM	Habilitação concedida
Salvador BA	0004529 - Associação de Pais e Amigos Excepcionais – APAE	2086/2019	Eixo I: 1 - 3
Salvador BA	0003816 - Hospital Universitário Prof. Edgard Santos	1237/2019	Eixo I: 1 - 3 Eixo II: 1 - 3
Santo André SP	2789582 - Ambulatório de Especialidade da FUABC - Faculdade de Medicina do ABC	3372/2016	Eixo I: 2 - 3 Eixo II: 2 - 3
Porto Alegre RS	2237601 - Hospital de Clínicas de Porto Alegre	3253/2016	Eixo I: 1 - 3
Brasília DF	2649527 - Hospital de Apoio de Brasília	32472016	Eixo I: 1 - 3 Eixo II: 1 - 3
Rio de Janeiro RJ	2708353 - IFF Fiocruz - Instituto Nacional Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira	3123/2016	Eixo I: 1 - 3
Anápolis GO	2437163 - Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Anápolis	2024/2016	Eixo I: 1 - 3 Eixo II: 1
Recife PE	2711303 - Associação de Assistência à Criança Deficiente AACD/PE	2032/2016	Eixo I: 1 e 3 Eixo II: 1 - 2
Curitiba PR	0015563 - Hospital Pequeno Príncipe de Curitiba	1884/2016	Eixo I: 1 - 3 Eixo II: 1 - 3

Contudo é preciso lembrar que para muitas das anomalias congênitas o tratamento cirúrgico é o elemento principal no cuidado da pessoa com doença rara, que muitas vezes requer treinamento específico e são poucos os serviços que realizam procedimentos de alta complexidade como, por exemplo, no caso de separação de gêmeos siameses, realizado com sucesso em abril deste ano, em Brasília/DF, e que necessitou do concurso de várias equipes cirúrgicas inclusive de outras unidades federativas, dentre elas, a equipe do Deputado Dr. ZACHARIAS CALIL, cirurgião-pediátrico do Estado de Goiás.

Mesmo nos casos em que a cirurgia é elemento secundário no cuidado da pessoa com doença rara, como por exemplo, alguns erros inatos do metabolismo, a complexidade tanto do procedimento cirúrgico quanto anestésico requer especialização tanto do cirurgião quanto do anestesista, em razão de alterações anatômicas e fisiológicas que podem interferir de modo importante tanto no procedimento cirúrgico quanto anestésico; além da eventual necessidade de haver um geneticista nesses serviços para orientação do cuidado pré e pós-operatório.

A falta de serviços de cirurgia especializados em correção de anomalias congênitas e de outras doenças raras compromete a eficácia da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, uma vez que não há uma rede de referência e contra-referência estabelecida, sendo que muitas vezes os procedimentos são de alta complexidade.

Esse quadro também permite verificar mais nitidamente que se a atenção à saúde, seja de pessoas com doenças raras, seja de pessoas com doenças genéticas, deve ser feita mediante linhas de cuidados e redes de atenção à saúde, a falta de pontos de atenção a doenças raras nessas redes faz com que as linhas de cuidados se interrompam antes de conseguir a atenção integral.

A União diretamente (ou “pessoalmente”) presta assistência à saúde apenas em casos muito específicos, como por exemplo, a saúde indígena. Na grande maioria das situações, a prestação da atenção à saúde é de responsabilidade dos Estados e Municípios, que devem se organizar a partir dos recursos disponíveis nos respectivos territórios, sendo que em alguns deles sequer existe um médico com especialização em genética, como se verá a seguir.

Este quadro também permite questionar até que ponto uma “política nacional” do Ministério da Saúde consegue induzir a formação de serviços e o aumento de pontos nas diversas redes de atenção.

No caso das doenças raras, os serviços habilitados como Referência são todos serviços que já prestavam esse atendimento, algumas vezes décadas antes da publicação da portaria que instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras.

Assim, é preciso refletir até que ponto este modelo teórico de Redes da Atenção à Saúde possui realmente um caráter normativo, no sentido de orientar, disciplinar, dirigir a organização e expansão dos diversos pontos de atenção à saúde, ou trata-se apenas de um modelo teórico de análise para descrever conceitualmente arranjos que surgiram espontaneamente para resolver

carências do sistema (Sistema Único de Saúde), muitas vezes a partir de contatos pessoais, e acabaram sendo reconhecidos ou se institucionalizando.

A forma como a atenção prestada a algumas doenças raras foi sendo consolidada ao longo dos anos talvez possa ajudar de alguma forma na análise dessa questão.

A fibrose cística, por exemplo, embora seja uma doença genética detectada nos testes de triagem neonatal (teste do pezinho), não é tratada pelo geneticista, mas sim pelo pediatra (com especialização em gastropediatria ou pneumopediatria conforme a manifestação da doença).

Da mesma forma, hemofilias e hemoglobinopatias, que embora também tenham causa genética, são conduzidas em serviços especializados de hematologia (lembrando que a Política Nacional do Sangue, Componentes e Hemoderivados é de 2001).

São nesses serviços em que os pacientes são acompanhados, mesmo antes da Portaria MS/GM nº 199, de 2014 ou mesmo da Portaria MS/GM nº 81, de 2009; e mesmo ante do SUS existir, como o caso de hospitais universitários e dos centros pioneiros da genética médica no Brasil, e assim continuam atendendo, mesmo não sendo habilitados como serviços de referência em doenças raras.

#### **IV.5 – Profissionais de saúde para assistência a doenças raras**

Em razão da grande diversidade de doenças raras, as necessidades dos pacientes podem ser extremamente diferentes. Há casos, por exemplo, em que o médico apenas faz o diagnóstico, sendo que o tratamento será realizado por outros profissionais (v.g. fonoaudiólogo, terapeuta ocupacional, fisioterapeutas).

Contudo, estima-se que 95% das pessoas com doenças raras precisam apenas de tratamentos com medicamentos paliativos e/ou serviços de reabilitação; 3% precisam de tratamento cirúrgico ou medicamentos regulares

que atenuem sintomas; e 2% precisam de tratamento com medicamentos órfãos, capazes de interferir na progressão da doença<sup>25</sup>.

Portanto, é possível afirmar categoricamente que um dos maiores problemas para os pacientes de alguma doença rara é a falta de serviços de reabilitação.

Considerando que esses serviços de habilitação e reabilitação devem ser ofertados de maneira transversal no Sistema Único de Saúde, atendendo não apenas pessoas com doenças raras, mas também pessoas com doenças crônico-degenerativas, doenças neurológicas, acidentes de trabalho e tantas outras situações, aqui se abordará apenas a questão de profissionais médicos em razão dos prazos de funcionamento desta Subcomissão.

#### IV.5.1 – Médicos com especialização em Genética

Segundo a pesquisa “Demografia Médica no Brasil 2018” (Scheffer *et al.*, 2018), que teve a participação do Conselho Federal de Medicina, Conselho de Medicina do Estado de São Paulo e o Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da USP, a Genética Médica é a especialidade com o menor número de médicos com títulos de especialista no Brasil, com o total de 305 médicos, o que representa 0,1% do total de médicos com algum título de especialização. Em primeiro lugar está a Clínica Médica, com 42.728 médicos (11,2%) com esse título de especialista. Em segundo lugar, Pediatria, com 39.234 médicos (10,3%); Cirurgia geral, com 34.065 médicos (8,9%); e Ginecologia e Obstetrícia, com 30.415 médicos (8,0%). Essas quatro especialidades respondem por 40% de todos os médicos no Brasil com título de especialista.

Esse número de médicos especialistas em Genética Médica representa uma razão de 0,15 especialista por 100.000 habitantes (1 médico especialista em Genética Médica para cada 667.000 habitantes – em outras palavras, menos de 1 médico especialista em Genética Médica para cada meio milhão de habitantes).

---

<sup>25</sup> ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA - INTERFARMA. *Op. cit.*

Apenas para dimensionar o tamanho do problema, recomenda-se que haja um geneticista para cada 100 mil habitantes<sup>26</sup>.

Desse total de médicos especialistas, não é possível saber quantos efetivamente trabalham na assistência à saúde, pois alguns se limitam à docência e/ou pesquisa. Além disso, dos 305 médicos com título de especialista em Genética Médica, há 130 médicos registrados com mais de um título de especialista, sendo a maior parte (80 médicos, 26%) também com título de especialista em Pediatria, não sendo possível definir a qual dessas especialidades se dedica, ou quanto tempo a cada uma. Além disso, provavelmente nem todos trabalham para o Sistema Único de Saúde, o que torna mais difícil ainda a atenção à saúde das doenças genéticas.

Retornando à discussão sobre as mudanças no perfil epidemiológico da mortalidade infantil em razão da queda do número de mortes evitáveis, considerando o aumento proporcional da importância das anomalias congênitas na morbidade e mortalidade infantil, a situação da atenção em doenças raras de origem genética tornar-se-á mais complexo.

Conforme pondera Horovitz *et al.* (2006)<sup>27</sup>:

Caso seja considerado que todo recém-nascido com malformação detectada ao nascimento tenha indicação de avaliação por geneticista, com uma incidência de malformações minimamente estimada (2% do total de nascidos vivos), seriam necessárias 64.102 consultas/ano no país para casos de primeira vez. A estimativa é mais deficitária se considerada a definição mais ampla de defeitos congênitos, incluindo problemas não necessariamente detectados ao nascimento e alterações do desenvolvimento (nesse caso, 5% do total de nascimentos representariam 160.255 novos casos/ano). (...) Analisando esses dados, o número de consultas ofertadas está muito abaixo da real necessidade do país.

---

<sup>26</sup> EUROPEAN UNION OF MEDICAL SPECIALISTS. Training requirements for the specialty of medical genetics - European standards of postgraduate medical specialist training. [s/d]. Disponível em: [https://www.uems.eu/data/assets/pdf\\_file/0007/47518/ETR\\_Clinical-Genetics\\_approved.pdf](https://www.uems.eu/data/assets/pdf_file/0007/47518/ETR_Clinical-Genetics_approved.pdf). Acesso: 06/11/19.

<sup>27</sup> HOROVITZ, D.D.G.; CARDOSO, M.H.C.A.; LLERENA JR., J.C *et al.* Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: características do atendimento e propostas para formulação de políticas públicas em genética clínica. Cadernos de Saúde Pública, 2006, vol. 22, n.12, p. 2599-2609.

Considerando a necessidade de 2% e 5% dos nascimentos necessitarem de avaliação por um geneticista, em razão de anomalias congênitas, os autores calcularam o número de consultas ou interconsultas (no caso de paciente ainda internado) para atender essa demanda (Quadro 6).

Quadro 6. Número de nascimentos (2000), estimativa de anomalias congênitas (considerando 2% e 5% do total de nascidos vivos)

Região	Nascimentos	2% dos nascimentos	5% dos nascimentos
Norte	290.546	5.811	14.527
Nordeste	925.681	18.513	42.284
Centro-Oeste	232.587	4.651	11.629
Sudeste	1.306.113	26.122	65.305
Sul	450.181	9.003	22.509
Brasil	3.205.108	64.102	160.255

Fonte: Adaptado de: Horovitz *et al.*, 2006.

Comparando esse número hipotético de avaliações com o número atual de médicos geneticistas por região do Brasil, ainda que haja grande disparidade temporal, é possível ter uma ideia do déficit de médicos com especialização em genética médica apenas para atender casos de recém-nascidos, excluídos os casos de manifestação tardia (incluindo muitos erros inatos do metabolismo), além de outras áreas de atuação (abortamentos de repetição, oncogenética, dentre outros).

Considerando uma população aproximada de 210.000.000 de habitantes, haveria a necessidade de mais de 2.100 médicos geneticistas no Brasil. Se atualmente há cerca de 300 médicos especialistas nessa área, há um déficit de 1.800 profissionais apenas para realizar a avaliação de recém-nascidos com alguma anomalia congênita.

Mas tal como em outras especialidades médicas, há uma grande disparidade regional na quantidade de médicos (Quadro 7). Portanto, essa falta de profissionais vai impactar com intensidades diferentes cada unidade federativa.

Quadro 7. Quantidade de médicos com título de especialista em Genética Médica, por UF, 2018.

Região	UF	Médicos
Norte	AC	1
	AM	1
	AP	0
	PA	2
	RO	0
	RR	0
	TO	0
	Subtotal	4
Nordeste	AL	5
	BA	10
	CE	5
	MA	1
	PB	4
	PE	5
	PI	1
	RN	1
	SE	3
	Subtotal	35
Centro-oeste	DF	17
	GO	6
	MT	1
	MS	4
	Subtotal	28
Sudeste	MG	29
	ES	7
	RJ	36
	SP	107
	Subtotal	179
Sul	PR	13
	RS	41
	SC	5
	Subtotal	59
	Total	305

**Fonte:** Conselho Federal de Medicina.

Amapá, Rondônia, Roraima e Tocantins não contam nenhum médico com especialização em genética.

Além disso, outros 6 Estados (Acre, Amapá, Maranhão, Piauí e Mato Grosso) contam com apenas um médico com especialização em genética médica, que se não estão nesses Estados em decorrência de uma política pública local para atração e fixação desses profissionais, podem mudar de

unidade federativa ou mesmo se aposentarem sem haver um plano para sua substituição.

Portanto, é preciso discutir a formação do profissional da saúde e como isso impacta no diagnóstico e assistência às pessoas com doenças raras.

#### IV.5.2 – Formação médica em Genética Médica

A opção do Sistema Único de Saúde pela valorização da Atenção Básica/Primária, priorizando as doenças mais comuns, com menor foco nas doenças raras, se reflete na instrução acadêmica que os futuros médicos recebem durante o curso de graduação.

Isso é facilmente verificável nas Diretrizes Curriculares Nacionais do curso de Medicina, aprovadas em 2014, pelo Ministério da Educação, que estabelece que a formação médica deverá “dar centralidade para o ensino da atenção básica organizado e coordenado pela área de Medicina de Família e Comunidade e fortalecer também áreas como a atenção às urgências e saúde mental”<sup>28</sup>.

Nesse sentido, a Resolução nº 3, de 20 de junho de 2014, do Conselho Nacional de Educação / Câmara de Educação Superior, que institui Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Medicina e dá outras providências, pouco fala do ensino de Doenças Raras, ou de Genética Médica.

Em relação aos programas de residência médica em genética, a Comissão Nacional de Residência Médica (CNRM) disciplina a matéria na Resolução CNRM nº 02, de 17 de maio de 2006, que dispõe sobre requisitos mínimos dos Programas de Residência Médica e dá outras providências, estabelece que a Genética Médica deve obrigatoriamente fazer parte do atendimento ambulatorial apenas na residência em Neurologia Pediátrica, sendo estágio opcional nas áreas de Hematologia e Hemoterapia; Ortopedia e Traumatologia; e Pediatria.

---

<sup>28</sup> BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. PROGRAMA MAIS MÉDICOS. Estudantes – o novo currículo [online]. s/d. Disponível em: <http://maismedicos.gov.br/o-novo-curriculo>. Acesso: 14/10/19.

No caso da residência médica em Medicina de Família e Comunidade, formação do médico que deveria saber reconhecer os sinais e sintomas das doenças raras, por ser a porta de entrada preferencial de todos os pacientes do Sistema Único de Saúde, as matrizes de competências aprovadas pela Comissão Nacional de Residência Médica (CNRM), nada fala em doenças raras, registrando apenas que na atenção à saúde da criança e adolescente, deverá haver competência para identificar e referenciar situações especiais, como síndromes genéticas e displasia de quadril – ou seja, apenas o grupo das anomalias congênitas ou de manifestação tardia, do eixo I.

Segundo a Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica<sup>29</sup>, há hoje no Brasil 11 serviços de residência médica em Genética, sendo disponibilizadas ao todo 25 vagas por ano (Quadro 8).

Quadro 8. Vagas de Residência Médica, por instituição de ensino, 2019.

<b>UF</b>	<b>Instituição</b>	<b>Vagas</b>
BA	Hospital Universitário Professor Edgard Santos - UFBA	3
DF	Escola Superior de Ciências da Saúde – SES/DF	2
MG	Hospital das Clínicas – UFMG	2
RS	Hospital de Clínicas de Porto Alegre - UFRGS	3
	Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre	1
RJ	Hospital Universitário Gaffrée e Guinle - UNIRIO	1
	Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira - Fiocruz	2
SP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP	2
	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - FMRP	4
	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- FMUSP	3
	Escola Paulista de Medicina / Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP	2
	<b>Total</b>	<b>25</b>

**Fonte:** Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica

Sobre esse quadro, faça duas observações:

<sup>29</sup> Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica. [s/d]. Disponível em: <https://www.sbgm.org.br/educacao/residencia-medica>. Acesso em: 11/10/19.

Primeiro, existem outras formas para um médico se tornar especialista em Genética além dos programas de residência médica, sendo necessário, contudo, obter o título de especialista em Genética Médica.

Segundo, o fato de haver vaga, não significa que necessariamente ela foi preenchida, por exemplo, devido à falta de candidatos.

Conforme a pesquisa “Demografia Médica no Brasil 2018”, já citada, apenas 4 de 3.441 recém-formados em Medicina afirmaram que a Genética Médica é a primeira opção para ingresso na residência médica. Além disso, das 28 vagas de residência médica autorizadas para cada um dos 3 anos de formação, estavam cursando apenas 15 médicos no primeiro ano (R1) e segundo ano (R2), e 11 no terceiro ano (R3).

Considerando o déficit de 1.800 profissionais acima calculado, e que os programas de residência médica atualmente conseguem formar no máximo 28 especialistas por ano, seriam necessários no mínimo 64 anos para conseguir equilibrar apenas a necessidade de avaliações de recém-nascidos com alguma anomalia congênita.

Comparando os dois quadros anteriores, que apontam os serviços que oferecem programas de residência médica em Genética (e conseqüentemente a possibilidade de haver melhores recursos disponíveis para exercer a profissão, melhores condições de trabalho, além da oferta de cursos de pós-graduação) e as unidades federativas onde se concentram os profissionais médicos já especializados em Genética, é possível verificar como a presença de um centro formador de profissionais especializados influencia muito na fixação destes profissionais. Apenas nas unidades federativas que apresentam cursos de residência médica em genética médica há mais de 10 médicos especialistas<sup>30</sup>. Isso condiz com a informação da pesquisa “Demografia Médica no Brasil 2018” de que para 84% dos egressos dos cursos de Medicina, as condições de trabalho

---

<sup>30</sup> Trata-se de uma comparação apenas aproximada, pois não se sabe quantos desses profissionais realmente trabalham em grandes centros urbanos, e o ideal seria fazer um cálculo estatístico que mostrasse a medida de associação entre as duas variáveis. O cálculo do número de médicos por 100.000 habitantes, não comprovaria esta associação, mas poderia ajudar a dimensionar, junto com outros indicadores, o déficit de profissionais em cada unidade federativa.

são o principal determinante para fixação em uma instituição ou cidade, depois da graduação ou residência.

Por fim, chama a atenção que vários dos grandes serviços de genética médica no Brasil, que inclusive possuem programas de residência médica, mestrado e doutorado, não são habilitados como serviços de referência em doenças raras. No Estado de São Paulo, das quatro faculdades de Medicina que oferecem programas de residência médica em genética médica, e que corresponde a quase metade das vagas oferecidas no Brasil inteiro, nenhum deles é habilitado como serviço de referência em doenças raras.

#### **IV.6 – Pesquisas clínicas, incorporação de tecnologias em saúde e assistência farmacêutica para doenças raras**

##### **IV.6.1 – Pesquisas clínicas de medicamentos para doenças raras**

A pesquisa científica envolvendo seres humanos está disciplinada pela Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde.

Contudo, uma das questões mais importantes para as doenças raras refere-se à obrigação de fornecimento pós-estudo de medicamentos.

O Conselho Nacional de Saúde trata do fornecimento pós-estudo de medicamentos apenas no caso das doenças chamadas “ultra-raras” (prevalência menor ou igual a 1 caso para cada 50.000 habitantes, o que equivale a 2 casos para cada 100.000 habitantes), na Resolução CNS nº 563, de 10 de novembro de 2017. Conforme o art. 3º dessa resolução, o prazo é de 5 anos.

A ANVISA também regula o fornecimento pós-estudo na Resolução - RDC nº 38, de 12 de agosto de 2013, que aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo. Nessa resolução, o tempo de fornecimento pós-estudo é “enquanto houver benefício, a critério médico” – ou seja, por prazo indeterminado.

Cabe questionar a quem compete disciplinar a realização de pesquisas científicas envolvendo seres humanos.

O Conselho Nacional de Saúde foi criado pela Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990, que dispõe sobre o controle social do SUS (Dispõe sobre a participação da comunidade na gestão do Sistema Único de Saúde (SUS) e sobre as transferências intergovernamentais de recursos financeiros na área da saúde e dá outras providências). Suas funções encontram-se no § 2º, do art. 1º:

Art. 1º O Sistema Único de Saúde (SUS), de que trata a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, contará, em cada esfera de governo, sem prejuízo das funções do Poder Legislativo, com as seguintes instâncias colegiadas:

[...]

II - o Conselho de Saúde.

[...]

§ 2º O Conselho de Saúde, em caráter permanente e deliberativo, órgão colegiado composto por representantes do governo, prestadores de serviço, profissionais de saúde e usuários, atua na formulação de estratégias e no controle da execução da política de saúde na instância correspondente, inclusive nos aspectos econômicos e financeiros, cujas decisões serão homologadas pelo chefe do poder legalmente constituído em cada esfera do governo.

Não é clara a competência do Conselho Nacional de Saúde para disciplinar a pesquisa científica, e nem se eventualmente estaria invadindo a competência dos Conselhos Estaduais de Saúde em caso de pesquisas limitadas às respectivas unidades federativas, o que é possível acontecer no caso de doenças ultra-raras, que podem acometer apenas pessoas de uma mesma família.

Por outro lado, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária foi criada pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999 (Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências), tendo suas competências definidas no art. 7º. Contudo, não há menção à pesquisa científica. Quanto ao uso medicamentos nessas circunstâncias, a ANVISA já disciplinou no sentido de “anuência” para o uso compassivo e para o acesso expandido (Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 38, de 12 de agosto de 2013 - Aprova o regulamento para os programas de

acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo). Contudo, no caso de fornecimento pós-estudo, não se trata de anuência, mas de criar uma obrigação para a empresa que deseja registrar um produto no Brasil, após o término da pesquisa clínica.

Assim, o prazo de duração do fornecimento pós-estudo deveria ser disciplinado em lei, principalmente no caso de doenças raras, que afetam um número muito limitado de pessoas, e que nem todas essas pessoas doentes poderão participar da pesquisa em razão dos critérios de inclusão ou exclusão definidos para o estudo.

É também preciso observar algumas peculiaridades da pesquisa clínica para doenças raras. Medicamentos para doenças órfãs e/ou raras têm um público muito restrito, dessa forma os todos os custos de pesquisa e produção se concentram em poucas unidades do medicamento. Além disso, por se tratar de doenças sem cura, trabalha-se com a hipótese de que o tempo de aprovação pelas agências regulatórias seja reduzido em relação a outros medicamentos (tal como ocorre nas Resoluções RDC nº 204/2017 e RDC nº 205/2017, da ANVISA), em geral não há concorrência de outros produtos, e representam a única alternativa para aumentar a sobrevivência do paciente. Em alguns mercados como o brasileiro, que prevê o acesso universal a sistema de saúde, incluindo aí a integralidade do cuidado, com toda a assistência farmacêutica, isso significa venda certa, não apenas para pessoas que estão dentro do critério de inclusão do estudo que forneceu subsídios para demonstrar sua eficácia, como também para pessoas fora desses critérios como nos casos de uso expandido e uso compassivo.

Uma situação preocupante, muito pouco discutida, é a situação em que foi realizada uma pesquisa sobre tratamento de alguma doença em que não há opção terapêutica disponível no mercado, a análise dos resultados mostra que não houve melhora estatisticamente significativa no grupo de pacientes que receberam o tratamento, mas um caso ou alguns poucos apresentaram melhora significativa do quadro clínico, mas vão deixar de receber o medicamento em razão da interrupção definitiva do processo de pesquisa e desenvolvimento desse medicamento que não será lançado no mercado.

Uma forma de tratamento bastante promissora é a terapia gênica, que hoje acena como uma possibilidade de tratamento para doenças graves e incuráveis, como por exemplo o caso noticiado há poucas semanas, de um brasileiro com um linfoma em fase terminal e que apresentou remissão da doença<sup>31</sup>.

Simplificadamente, a terapia gênica consiste na inserção de uma sequência de DNA (gene) dentro das células do paciente. Assim, se a pessoa tem uma doença genética, inserindo dentro da célula o gene normal, esta poderia produzir normalmente as proteínas que antes não eram produzidas. Para inserir esse gene normal dentro da célula, utiliza-se um “vetor”, que na maioria das vezes é um vírus.

Contudo, a história da terapia gênica foi construída em parte por tentativas e erros, algumas vezes agravada pela cobiça de algumas empresas e pessoas, sendo que esses erros custaram e ainda custarão a vida de pessoas que participam de pesquisas clínicas.

Um dos marcos dessa história foi a morte do paciente Jesse Gelsinger, em 1999, nos Estados Unidos, em razão de uma terapia gênica experimental para um erro inato do metabolismo (Deficiência de Ornitina-Trascarbamilase) com a utilização de adenovírus como vetor do gene. Esse vírus causou um quadro de sepse que acabou por leva-lo a óbito. Algum tempo depois, empresa e pesquisadores foram acusados de condutas consideradas antiéticas implicadas na morte desse paciente<sup>32</sup>.

Outra falha que custou a vida de mais uma pessoa, foi o caso de uma criança que participava de um estudo de terapia gênica para a síndrome de imunodeficiência combinada severa ligada ao cromossomo X (SCID-XL), sendo que 5 crianças desenvolveram leucemia e uma delas morreu. Neste caso, o problema não era relacionado ao vetor, mas à técnica – o objetivo da pesquisa era inserir um gene no DNA das células da criança para que assim houvesse

---

<sup>31</sup> Revista ISTO É. Brasileiro com câncer terminal terá alta após terapia genética pioneira [online]. Publicação: 11/10/19. Disponível em: <https://istoe.com.br/cientistas-testam-terapia-que-usa-celulas-do-paciente-contracancer/>. Acesso: 18/11/19.

<sup>32</sup> SAVULESCU J. Harm, ethics committees and the gene therapy death. Journal of Medical Ethics, 2001, v.27, p.148-150.

aumento de produção de uma proteína necessária para uma resposta imunológica adequada (*common cytokine receptor gamma chain* –  $\gamma c$ ). Contudo, o vetor inseriu esse gene desenhado para estimular a produção deste receptor  $\gamma c$  próximo a um oncogene, que passou a ser estimulado, causando leucemia linfóide aguda nos pacientes pesquisados<sup>33</sup>.

Portanto, há necessidade de regulamentar pesquisas clínicas a fim de permitir o avanço de pesquisas, mas sem expor os participantes a riscos desproporcionais em relação aos potenciais benefícios obtidos, e punir pesquisadores e empresas que omitem informações relevantes para obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido dos pacientes.

#### IV.6.2 – Incorporação de Tecnologias em Saúde

Em tese, segundo a legislação brasileira, incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde é atribuição do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Afirma a Lei nº 8.080, de 1990<sup>34</sup>:

Art. 19-Q. A incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS.

§ 1º A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, cuja composição e regimento são definidos em regulamento, contará com a participação de 1 (um) representante indicado pelo Conselho Nacional de Saúde e de 1 (um) representante, especialista na área, indicado pelo Conselho Federal de Medicina.

§ 2º O relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS levará em consideração, necessariamente:

I - as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo, acatadas pelo órgão competente para o registro ou a autorização de uso;

II - a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas, inclusive no

---

<sup>33</sup> LINDEN R. Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será. Estudos Avançados, v.24, n.70, p.31-69, 2010.

<sup>34</sup> Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências – Lei do SUS.

que se refere aos atendimentos domiciliar, ambulatorial ou hospitalar, quando cabível.

No Brasil, toda a assistência farmacêutica depende de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) elaborados pelo Ministério da Saúde, com a assessoria da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC. A Lei nº 8.080, de 1990<sup>35</sup> é clara a respeito disso:

Art. 6º Estão incluídas ainda no campo de atuação do Sistema Único de Saúde (SUS):

I - a execução de ações:

d) de assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica;

Art. 19-M. A **assistência terapêutica integral** a que se refere a alínea d do inciso I do art. 6º consiste em:

I - dispensação de medicamentos e produtos de interesse para a saúde, **cuja prescrição esteja em conformidade com as diretrizes terapêuticas definidas em protocolo clínico** para a doença ou o agravo à saúde a ser tratado ou, na falta do protocolo, em conformidade com o disposto no art. 19-P; [grifos meus]

Art. 19-Q. A incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. [...]

Sobre Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, explica a CONITEC:

Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. Devem ser baseados em evidência científica e considerar critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas (CONITEC, 2016)<sup>36</sup>

---

<sup>35</sup> Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências – Lei do SUS.

<sup>36</sup> COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS – CONITEC. Protocolos e Diretrizes. Publicação: 07/03/16. Disponível em: <http://conitec.gov.br/protocolos-e-diretrizes>. Acesso: 07/08/18.

Os PCDT norteiam o acesso às práticas e tratamentos recomendados no SUS e são uma importante ferramenta para a gestão e regulação da utilização de medicamentos, produtos e procedimentos.

A atualização dos PCDT acontece periodicamente ou sempre que houver inclusão, alteração ou exclusão de uma tecnologia que gere a necessidade de rever as orientações no cuidado em saúde. Todos os serviços do SUS devem seguir as suas recomendações e implantar as condições para disponibilizar a linha de cuidado e as tecnologias recomendadas para a situação de saúde em questão (CONITEC, 2017)<sup>37</sup>.

O Decreto nº 7.646, de 2011<sup>38</sup>, regulamenta o processo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde, atribuindo ao Plenário da CONITEC a elaboração de relatórios e pareceres conclusivos para assessorar o Ministério da Saúde na tomada de decisão:

Art. 4º À CONITEC compete:

I - emitir relatório sobre:

- a) a incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de tecnologias em saúde; e
- b) a constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas; e

Art. 6º O Plenário é o fórum responsável pela emissão de relatórios e pareceres conclusivos destinados a assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração, pelo SUS, de tecnologias em saúde, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da RENAME.

Consideram-se tecnologias em saúde, sujeitas ao processo de incorporação: os medicamentos, equipamentos e procedimentos técnicos, os sistemas organizacionais, informacionais, educacionais e de suporte e os programas e protocolos assistenciais por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população (Portaria MS/GM nº 2.510, de 2005, art. 3º, § 1º). Assim, esse processo também se aplica aos medicamentos de alto custo, utilizados em muitas doenças raras. A Portaria MS/GM nº 199, de 2014,

---

<sup>37</sup> COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS – CONITEC. Publicadas novas atualizações de PCDT. Publicação: 08/09/17. Disponível em: <http://conitec.gov.br/publicadas-novas-atualizacoes-de-pcdt>. Acesso: 07/08/18.

<sup>38</sup> Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências.

supracitada, deixa claras as competências do Ministério da Saúde para a elaboração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas:

Art. 9º Compete ao Ministério da Saúde:

III - definir diretrizes gerais para a organização do cuidado às doenças raras na população brasileira;

IV - estabelecer, por meio de PCDT, recomendações de cuidado para tratamento de doenças raras, levando em consideração a incorporação de tecnologias pela CONITEC, de maneira a qualificar o cuidado das pessoas com doenças raras;

Nesse processo está prevista a manifestação prévia do Plenário da CONITEC, onde representantes de todas as instâncias do SUS (Ministério da Saúde e secretarias estaduais e municipais de saúde), além da ANS, ANVISA, CNS e do CFM podem opinar tecnicamente sobre o assunto. Além disso, seguindo este procedimento, o relatório é obrigatoriamente disponibilizado para consulta pública, havendo oportunidade para qualquer brasileiro também se manifestar sobre a incorporação desta tecnologia.

#### IV.6.3 – Assistência farmacêutica para doenças raras

Conforme discutido anteriormente, é indispensável haver um PCDT para pacientes receberem o tratamento pelo SUS. É somente a partir desses documentos que pacientes conseguem exercer seu direito à saúde e ter acesso a medicamentos de alto custo.

Isso se torna um problema em relação às doenças raras, pois para atender a todas as pessoas que estão nesse grupo, seria necessário elaborar, em tese, mais cerca de 6.000 a 8.000 PCDT – um para cada doença rara. Mesmo considerando a estimativa mencionada anteriormente de que apenas 3% das doenças raras precisam de tratamento cirúrgico ou medicamentos regulares que atenuem sintomas; e 2% precisam de tratamento com medicamentos órfãos, capazes de interferir na progressão da doença, o número PCDT (300 a 400) ainda seria difícil de ser vencido.

Sobre esse tema cabe observar que quando se fala em doenças raras, há em geral escassez de pesquisas científicas com metodologia acuradas, em parte em razão do próprio número reduzido de pessoas doentes aptas a participarem dos testes terapêuticos. Além disso, há sempre a questão em

relação à isenção destas pesquisas, que são no mais das vezes financiadas pela própria indústria farmacêutica, que muitas vezes decide o que vai ser publicado e o que não deve vir a público.

Em 2014, Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade, da Secretaria de Atenção à Saúde, e o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, realizaram um Painel de Especialistas para definir quais dentre as doenças raras havia maior urgência na elaboração de PCDT. Ao final deste Painel, foi elaborado um documento de “Priorização de Protocolos e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras”, contendo uma lista de 12 doenças raras para as quais seriam publicados Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas até o final de 2015. Este documento foi aprovado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, publicado em Portaria<sup>39</sup>, mas não houve avanços significativos nos trabalhos<sup>40</sup>.

Outro ponto que merece ser discutido é sobre a relação dos critérios de inclusão e exclusão de pessoas no estudo, conforme o delineamento inicialmente proposto e aprovado pelos comitês de ética ou agências reguladoras, e a posterior relação de critérios de inclusão e exclusão de pessoas no PCDT.

Explicando de maneira simplificada, todo projeto de pesquisa que visa avaliar um novo tratamento, deve apresentar critérios de inclusão e exclusão de doentes na pesquisa, tendo em conta o conhecimento prévio sobre a droga a ser testada, a evolução da doença, dentre outros fatores.

Por exemplo, se há conhecimento prévio que uma droga pode ser teratogênica (induz malformações fetais se usado durante a gravidez), um estudo hipotético que testar essa droga para tratar uma doença qualquer, não deverá permitir o ingresso de gestantes.

---

<sup>39</sup> PORTARIA SCTIE-MS nº 19, de 26 de maio de 2015.

<sup>40</sup> A lista atualizada de todos os PCDT publicados encontra-se no site da CONITEC: <http://conitec.gov.br/protocolos-e-diretrizes>.

Nesse caso, é bastante compreensível que se o resultado deste estudo hipotético for favorável ao uso dessa droga para tratamento da doença, as recomendações para seu uso provavelmente vão trazer como contraindicação as gestantes, em razão da falta de evidência científica sobre sua segurança durante a gestação.

Outro exemplo: um estudo mostrou que houve melhora clínica de 70% dos pacientes que receberam um medicamento, sendo que os 30% restante faleceram por insuficiência respiratória. Ao analisar os dados, perceberam que a maior parte destes que evoluíram a óbito já apresentavam alguma doença pulmonar associada. Nesse caso, também é bastante compreensível que o medicamento, se liberado pelas agências reguladoras, será contraindicado para pessoas com alguma doença pulmonar.

Contudo, os critérios de inclusão e exclusão podem seguir outras razões, por exemplo, não incluir menores, pois em determinado local é proibido utilizar crianças e adolescentes em pesquisas científicas; ou porque para utilizar menores é necessária uma autorização especial de algum ente governamental muito demorada de ser obtida; ou ainda desfecho que o estudo escolheu para avaliar a eficácia do medicamento é o aumento em 5 anos da sobrevida da pessoa doente; e nesse caso, o pesquisador decide excluir pacientes com doença em estágio avançado (pois a pessoa poderia evoluir a óbito antes de o medicamento começar a fazer efeito, prejudicando a análise do resultado, pois não saberia se morreu por que o medicamento não funciona ou se morreu porque a doença já se encontrava em um estágio irreversível sem a menor possibilidade de recuperação) ou que tenha outras doenças associadas (também prejudicaria a análise da eficácia do medicamento, pois não seria possível dizer se a pessoa morreu em razão da doença cujo tratamento estava sendo testado ou da outra doença que a pessoa havia antes de começar o estudo).

Nesses exemplos acima, seria um pouco questionável o PCDT contraindicar o medicamento para crianças ou para pessoas que apresentam doença grave ou outras doenças associadas, pois pode haver benefício que, contudo, não foi pesquisado. Nessas situações aqui exemplificadas, o problema não é que o estudo tenha demonstrado efeitos negativos para essas pessoas,

mas simplesmente que o medicamento não foi estudado em relação a essas pessoas que estavam excluídos da pesquisa por algum motivo.

Portanto, limitar o acesso a um medicamento promissor apenas porque a pessoa não se enquadrava nos critérios de inclusão, ou estava dentro de algum critério de exclusão da pesquisa, não significa necessariamente que não possa se beneficiar desse tratamento. Por exemplo, no caso de o medicamento ter sido testado apenas em pessoas adultas não significa que não possa funcionar também em uma pessoa doente com 17 anos e 11 meses de idade.

Isso pode ser visto claramente no PCDT para mucopolissacaridose tipo II<sup>41</sup>. Consta desse documento:

A Idursulfase alfa é uma forma recombinante da IDS produzida por técnicas de engenharia genética utilizando a linhagem celular derivada de fibrossarcoma (HT-1080) que produz uma proteína glicosilada análoga à IDS humana nativa. Este é o único tratamento específico para MPS II aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). É um medicamento seguro, com eventos adversos leves na maioria dos casos. Segundo os estudos avaliados, pode ocorrer redução da hepatoesplenomegalia, na excreção de GAG urinários e, na forma atenuada, melhora da qualidade de vida. Segundo a única meta análise publicada sobre o assunto, há efeitos positivos em desfechos de menor relevância: distância percorrida no Teste da caminhada de 6 minutos (TC 6min) e na capacidade vital forçada, ambos considerados não clinicamente significativos. **A maioria dos estudos não incluiu pacientes com regressão neurológica (fenótipo grave)** e ainda é desconhecida a idade ótima para o início do tratamento, mas sugere-se que o início precoce da TRE (primeiros meses de vida) tenha benefício adicional. [grifos meus]

Mas o PCDT estabelece:

#### CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO PARA INÍCIO DE TRE COM IDURSULFASE ALFA

Não serão elegíveis para TER [Terapia de reposição Enzimática] com Idursulfase alfa os pacientes que apresentarem alguma das situações abaixo relacionadas:

---

<sup>41</sup> MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. Portaria Conjunta nº 16, de 24 de maio de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Mucopolissacaridose do tipo II.

**- Regressão neurológica, ou seja, perda dos marcos do desenvolvimento neuropsicomotor confirmada por avaliação formal com neurologista;**

- Condição médica irreversível e que implique em sobrevida provavelmente < 6 meses, como resultado da MPS II ou de outra doença associada, em acordo entre mais de um especialista;

- Idade >18 anos e que, após serem informados sobre os potenciais riscos e benefícios associados ao tratamento com Idursulfase alfa, recusarem-se a serem tratados;

- Histórico de falha de adesão, desde que previamente inseridos, sem sucesso, em programa específico para melhora de adesão, ou seja, pacientes que, mesmo após o programa, não comparecerem a pelo menos 50% do número de consultas ou de avaliações previstas em um ano. [grifos meus]

Portanto, nesse caso, a exclusão de pessoas com regressão neurológica deveria ser repensada, pois não foi efetivamente avaliado o efeito da reposição enzimática nessa situação.

Tecnicamente, a administração de medicamento para as pessoas que não se enquadravam nos critérios de inclusão (ou se enquadravam nos critérios de exclusão) seria um novo estudo, uma nova pesquisa científica. Mas significa também que não há contraindicação formal, nem evidências de que não possa beneficiar essa pessoa. No atual quadro normativo, salvo melhor juízo, essa situação se enquadraria nas regras de acesso expandido ou uso compassivo, conforme a Resolução RDC nº 38, de 2013, da ANVISA.

Por fim, é preciso observar ainda que a forma como o Sistema Único de Saúde foi concebido, tendo como um dos princípios organizativos a descentralização político-administrativa, com direção única em cada esfera de governo (Lei nº 8.080, de 1990, art. 7º, IX), pode gerar alocação ineficiente de recursos financeiros em razão da diferença entre quem decide pela não incorporação de uma determinada tecnologia em saúde em quem responde por essa decisão.

O Ministério da Saúde tem a atribuição legal de decidir pela incorporação, exclusão de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica (Lei nº 8.080, de 1990, art. 19-Q).

Contudo, o Ministério da Saúde é responsável pela assistência direta apenas em casos residuais, como na atenção à saúde indígena, hospitais-escolas de universidades federais, o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o Instituto Nacional de Traumatologia-Ortopedia (INTO), o Grupo Hospitalar Conceição, e outros poucos estabelecimentos de assistência à saúde.

Assim, por exemplo, se em uma situação hipotética, o Ministério da Saúde decidir por não incorporar um medicamento de alto custo que poderia reduzir a necessidade de terapias de reabilitação de um paciente com determinada doença, quem pagará pela reabilitação é provavelmente o gestor estadual ou municipal, dependendo de quem administra o estabelecimento de saúde.

#### **IV.7 – Ampliação do teste de triagem neonatal para doenças raras**

Conforme visto anteriormente, a incorporação de qualquer tecnologia em saúde deve passar por um processo de avaliação – o que também se aplica à incorporação de novos testes ao Programa Nacional de Triagem Neonatal.

Em que pese essa discussão, a inclusão de tecnologias no SUS (e, por conseguinte, a inclusão de novos exames de triagem no PNTN), é sempre uma decisão política, apoiada em informações técnico-científicas.

##### **IV.7.1 – Programas de triagem populacional de doenças**

Explicando a parte técnico-científica de maneira simplificada, a triagem (também chamados de “*screening*” ou “rastreamento”) populacional é um procedimento que visa identificar na população pessoas doentes ou em risco de desenvolver alguma doença ou sequela. A lógica é que se essa pessoa for diagnosticada ainda em estágios iniciais e receber tratamento precoce, a doença pode ser curada ou ter uma evolução mais benigna.

O exemplo típico é o câncer: é de conhecimento geral que o câncer quando diagnosticado precocemente aumenta muito as chances de cura, mas quando o diagnóstico é tardio e a doença já se encontra disseminada, a mortalidade é alta. Nesse sentido, há diversos programas de triagem

populacional para identificação precoce de casos de câncer – por exemplo: mamografias para detecção precoce de câncer de mama; ou o “teste do olhinho”, para detecção precoce de retinoblastoma (câncer no olho).

Portanto, se não existe nenhum benefício no tratamento precoce – ou seja, receber o tratamento antes de manifestar a doença não traz nenhum benefício em termos de saúde pública (não reduz as taxas de mortalidade nem de morbidade), não há motivo para gastar dinheiro público com o diagnóstico precoce e, nesse caso, um programa de triagem não se justificaria.

Em relação à triagem neonatal, a situação é a mesma: há doenças que se diagnosticadas precocemente permitem o início precoce do tratamento de modo a prevenir mortes ou sequelas neurológicas. Por outro lado, há doenças em que não existe tratamento comprovado e, nesse caso um diagnóstico precoce por triagem neonatal só serviria para a família saber mais cedo que a criança tem uma doença incurável. Embora essa informação possa eventualmente ser importante para algumas famílias, em termos de saúde pública ela não traz impacto nenhum (não reduz as taxas de mortalidade infantil nem de morbidade, não reduz a incidência ou prevalência de deficiências, etc.) e geram um custo para o sistema.

Portanto, do ponto de vista exclusivamente médico, um dos fatores principais para uma doença ser incluída em um programa de triagem neonatal, é que ela seja passível de melhor evolução com o tratamento precoce.

Além disso, quando se fala em inclusão de doenças no PNTN tem que se notar que não basta a realização dos exames.

Para muitos, a triagem neonatal se resume a realização dos exames e entrega do resultado ao paciente – essa é a visão de alguns laboratórios. Mas a entrega de um resultado positivo é apenas o começo do problema para a família da criança e para os sistemas de saúde pública.

Quando se fala no custo de inclusão de determinada doença no PNTN não se trata apenas do custo marginal de incluir mais uma análise no material que já é processado para a realização dos exames hoje previstos no PNTN. É preciso ainda uma rede logística para localizar a família e realizar a

confirmação quando necessária. Confirmada a doença, é preciso ainda fornecer o tratamento e o seguimento médico-ambulatorial para este paciente. Por fim, para os casos que não forem confirmados no segundo teste, é necessário orientar os pais sobre o significado do resultado do exame, sobre eventuais estados de “portador” e ainda realizar o aconselhamento genético. Nesse sentido, afirmam LEAO e AGUIAR (2008)<sup>42</sup>:

#### Características da triagem neonatal

A triagem neonatal não é a simples realização de testes para identificar concentrações de substâncias no sangue. É mais, também, que um sistema público que assegure que cada resultado esteja ligado a um determinado recém-nascido, o qual, subseqüentemente, receberá um teste diagnóstico e, se indicado, será encaminhado para o tratamento adequado. Triagem neonatal é um sistema de cinco etapas, habitualmente organizado e conduzido pelo sistema público de saúde, que tem as condições e a autoridade necessárias à execução da triagem universal e no qual o pediatra desempenha um papel importante.

A primeira etapa compreende o teste de triagem propriamente dito. O objetivo é a triagem universal, ou seja, que todos os recém-nascidos sejam avaliados. As atuações do obstetra e do pediatra são fundamentais nesta fase. Os pais precisam saber da existência da triagem neonatal e ser orientados previamente sobre: os benefícios da detecção precoce das doenças a serem triadas e quais são elas; os riscos existentes para o recém-nascido que não é submetido ao teste; a idade adequada para sua realização; a necessidade de exames confirmatórios posteriores para os que forem positivos; a possibilidade de falso-positivos; o processo de acompanhamento e recebimento dos resultados.

O pediatra deve estar atento aos fatores que podem influenciar os resultados, como idade inadequada para coleta (recomenda-se entre 3 e 7 dias de vida no Brasil), prematuridade, dieta, transfusões e nutrição parenteral total.

A segunda etapa, no Brasil denominada de busca ativa, é o acompanhamento do resultado e localização do recém-nascido e sua família, principalmente se o resultado for alterado, já que o tempo para início do tratamento é crucial para que a mortalidade, morbidade e seqüelas sejam prevenidas. Os resultados anormais devem ser comunicados, o mais rápido possível, para que os testes diagnósticos sejam realizados. O pediatra deve dar suporte à família com informações sobre o significado do resultado positivo da triagem, a possibilidade de falso-positivos e o

---

<sup>42</sup> LEAO, L.L; AGUIAR, M.J.B. Triagem neonatal: o que os pediatras deveriam saber. *Jornal de Pediatria (Rio J.)*, v.84, n.4, p.S80-S90, 2008.

encaminhamento dos exames confirmatórios. A primeira conduta do pediatra ao receber um resultado alterado da triagem é confirmar se a criança está bem e assintomática. Uma criança que não está bem deve ser avaliada urgentemente, ou pode mesmo necessitar de internação para terapia de suporte, ou específica.

Também é necessário estar atento para a comunicação dos resultados negativos. Não se deve adotar a política de que a ausência de notícia significa boa notícia. A realização da triagem cria expectativa na família e ela tem o direito de saber o resultado o mais rapidamente possível.

A terceira etapa é a realização dos testes diagnósticos, que variam de acordo com a doença e que, freqüentemente, requerem laboratórios especializados. Nesta etapa, diferenciam-se os resultados positivos dos falso-positivos. O pediatra necessitará receber orientações dos centros de referência das doenças e, muitas vezes, encaminhá-las para tratamento em longo prazo.

A quarta etapa diz respeito ao tratamento, que muitas vezes é por toda a vida. O acompanhamento por equipes multidisciplinares é necessário em grande parte das doenças, em conjunto com o atendimento regular feito pelo pediatra de referência, que tem maiores oportunidades de contato com a família e o paciente. Para tal, o pediatra precisará manter-se informado sobre os aspectos fisiopatológicos, clínicos e psicossociais relativos à doença. O aconselhamento genético é também integrante desta etapa, incluindo detecção dos portadores na família, risco de recorrência para outros filhos do casal e possibilidade de diagnóstico pré-natal em futuras gestações.

A quinta etapa é a avaliação periódica de todas as etapas e componentes do sistema: validação dos testes utilizados, verificação da eficiência da busca ativa e intervenção, verificação do benefício para o paciente, a família e a sociedade. É a etapa referente à avaliação crítica do sistema, que deve ser constante. Nesta etapa, verificam-se a cobertura populacional, os tempos consumidos em cada etapa, detectando obstáculos à realização precoce do diagnóstico e tratamento. Verificam-se a eficácia do tratamento e as dificuldades encontradas para sua efetivação e manutenção. Verifica-se o impacto dos diagnósticos sobre as famílias. Verificam-se os efeitos da triagem na população.

O American College of Medical Genetics (ACMG) recomenda uma sexta etapa: a educação dos profissionais e do público.

Estas características demonstram que a triagem neonatal é mais do que realizar testes laboratoriais. É um sistema complexo, e para o seu êxito é imprescindível a participação do sistema de saúde.

Portanto, a inclusão de uma doença no PNTN não se restringe apenas ao teste, mas inclui todo tratamento deste paciente. É preciso sempre ter em mente que a lógica que justifica um programa de triagem neonatal é a possibilidade de realizar o tratamento precoce a fim de evitar a progressão da doença. Assim, não basta apenas realizar o exame, mas é preciso garantir toda a cadeia de procedimentos a fim de evitar a doença, caso contrário o gasto com os procedimentos de triagem serão apenas desperdício de dinheiro público.

Contudo, diversas pesquisas científicas mostram que não se dá o devido acompanhamento clínico ao paciente com resultado positivo no PNTN.

STRANIERI e TAKANO (2009)<sup>43</sup> realizaram um estudo para avaliar o Serviço de Referência em Triagem Neonatal para hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria no Estado de Mato Grosso, entre janeiro de 2003 e dezembro de 2004. Eles observaram que apenas 22% das amostras foram coletadas na idade recomendada e que o serviço teve dificuldades na reconvocação dos casos suspeitos, além das dificuldades financeiras na obtenção dos insumos laboratoriais. Os autores concluíram que a idade na coleta e o atraso na fase de confirmação diagnóstica foram os principais motivos para o atraso do início do tratamento dos casos detectados pelo serviço.

BOTLER *et al.* (2011)<sup>44</sup> realizaram um estudo para avaliar o programa de triagem neonatal do Estado do Rio de Janeiro, entre 2005 e 2007, concluindo que:

[...] Os atrasos acumulados nas diversas etapas do processo podem anular os benefícios da detecção precoce, fundamento da triagem neonatal. Os efeitos deletérios de longo prazo transcendem a esfera individual acarretando impacto no sistema de saúde e grande ônus social.

Desse modo, a inclusão de uma doença no PNTN deveria vir acompanhada de protocolos clínicos e diretrizes de tratamentos (PCDT) para

---

<sup>43</sup> STRANIERI, I.; TAKANO, O.A. Avaliação do Serviço de Referência em Triagem Neonatal para hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria no Estado de Mato Grosso, Brasil. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v.53, n.4, p.446-452, 2009.

<sup>44</sup> BOTLER, J.; CAMACHO, L.A.B; CRUZ, M.M. Análise de desempenho do Programa de Triagem Neonatal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil, de 2005 a 2007. Cadernos de Saúde Pública, v.27, n.12, p.2419-2428, 2011.

definir o tratamento preconizado; inclusão na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME (para aquisição e distribuição dos medicamentos e insumos necessários) e no rol da ANS (para que os planos de saúde realizem os exames e procedimentos necessários); conforme a proposta de substitutivo já apresentado em relação a este PL 7374/2014.

Em relação à decisão de mérito sobre a inclusão de doenças em programas de triagem populacionais, classicamente, a literatura científica sempre menciona os critérios da Organização Mundial da Saúde (World Health Organization – OMS/WHO) propostos por Wilson e Jungner (1968)<sup>45</sup>, que são considerados referência no tema. São eles:

1. The condition sought should be an important health problem.
2. There should be an accepted treatment for patients with recognized disease.
3. Facilities for diagnosis and treatment should be available.
4. There should be a recognizable latent or early symptomatic stage.
5. There should be a suitable test or examination.
6. The test should be acceptable to the population.
7. The natural history of the condition, including development from latent to declared disease, should be adequately understood.
8. There should be an agreed policy on whom to treat as patients.
9. The cost of case-finding (including diagnosis and treatment of patients diagnosed) should be economically balanced in relation to possible expenditure on medical care as a whole.
10. Case-finding should be a continuing process and not a “once and for all” project.

Em tradução livre:

1. A condição procurada deve ser um problema de saúde importante.

---

<sup>45</sup> WILSON, J.M.G., JUNGNER, G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO; 1968. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37650/WHO\\_PHP\\_34.pdf?sequence=17](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37650/WHO_PHP_34.pdf?sequence=17).

2. Deve haver um tratamento aceitável para pacientes com a doença reconhecida.
3. Instalações para diagnóstico e tratamento devem estar disponíveis.
4. Deve ser reconhecível na doença um estágio latente ou sintomático inicial.
5. Deve haver um teste ou exame adequado.
6. O teste deve ser aceitável para a população.
7. A história natural da doença, incluindo o desenvolvimento de doença latente para doença declarada, deve ser adequadamente compreendida.
8. Deve haver uma política acordada sobre quem tratar como pacientes.
9. O custo da descoberta de casos (incluindo diagnóstico e tratamento de pacientes diagnosticados) deve ser economicamente equilibrado em relação a possíveis despesas com cuidados médicos como um todo.
10. A descoberta de casos deve ser um processo contínuo e não um projeto “de uma vez por todas”.

Os itens 2, 4 e 7 dizem respeito a critérios predominante médicos, já discutidos. No item 4, quando se fala em “deve ser reconhecível na doença um estágio latente ou sintomático inicial”, quer dizer que a doença deve apresentar um estágio em que ainda não se desenvolveu completamente, quando o tratamento precoce poderia bloquear sua evolução. No item 7, “história natural da doença” se refere ao conhecimento de como a doença sem tratamento evoluiria; e o conhecimento da passagem da fase de latência para a doença manifesta se refere à possibilidade de intervenção nesta transição. O item 2 se refere justamente a existência deste tratamento a ser instituído nessas fases iniciais da doença, bloqueando a manifestação de sinais e sintomas mais graves.

Os itens 1, 3, 8, 9 e 10 dizem respeito a características do sistema de saúde pública. O item 1 se refere à importância/prioridade que determinada doença recebe das autoridades sanitárias. O item 3 se refere à existência de infraestrutura para diagnóstico e tratamento. O item 8 se refere a protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. O item 9 se refere a aspectos econômicos. O item 10 afirma que a triagem deve ser um processo contínuo e sistemático – ou seja, uma política de saúde pública.

Em razão da necessidade de atualização destes critérios, que já têm mais de 50 anos, a própria OMS/WHO<sup>46</sup> revisou estes critérios, chegando a uma síntese de propostas:

Synthesis of emerging screening criteria proposed over the past 40 years

- The screening programme should respond to a recognized need.
- The objectives of screening should be defined at the outset.
- There should be a defined target population.
- There should be scientific evidence of screening programme effectiveness.
- The programme should integrate education, testing, clinical services and programme management.
- There should be quality assurance, with mechanisms to minimize potential risks of screening.
- The programme should ensure informed choice, confidentiality and respect for autonomy.
- The programme should promote equity and access to screening for the entire target population.
- Programme evaluation should be planned from the outset.
- The overall benefits of screening should outweigh the harm.

Em tradução livre:

Síntese dos critérios de seleção emergentes propostos nos últimos 40 anos

- O programa de rastreamento deve responder a uma necessidade reconhecida.
- Os objetivos da triagem devem ser definidos no início.
- Deve haver uma população alvo definida.
- Deve haver evidência científica de eficácia do programa de triagem.
- O programa deve integrar educação, testes, serviços clínicos e gerenciamento de programas.
- Deve haver garantia de qualidade, com mecanismos para minimizar os riscos potenciais da triagem.
- O programa deve garantir uma escolha informada/esclarecida, confidencialidade e respeito pela autonomia.

---

<sup>46</sup> ANDERMANN, A.; BLANCQUAERT, I.; BEAUCHAMP, S.; DÉRY, V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. Bulletin of the World Health Organization, 2008, v.86, n.4, p.317-9.

- O programa deve promover a equidade e o acesso à triagem para toda a população-alvo.
- A avaliação do programa deve ser planejada desde o início.
- Os benefícios gerais da triagem devem superar os danos.

É possível observar que estas propostas de atualização pouco alteram a lógica da triagem populacional de doenças, refletindo mais questões econômicas (definição de uma população-alvo mais circunscrita, melhoria da eficiência) e gerenciais (planejamento, qualidade, acesso). Portanto, vê-se que a necessidade de aprimoramento dos critérios para inclusão de doenças em programas de triagem populacionais decorre principalmente de dificuldades que são alheias a área médica.

A própria OMS/WHO<sup>47</sup> assinala que há alguns problemas nos critérios propostos por Wilson e Jungner que dificultavam a decisão política:

Even when the same criteria are used, these have at times been criticized for being too vague or theoretical, and thus difficult to assess in a consistent manner. Furthermore, even when criteria are met, there may still be logistical, social or ethical reasons that preclude screening.

Em tradução livre:

Mesmo quando os mesmos critérios são usados, às vezes eles são criticados por serem muito vagos ou teóricos e, portanto, difíceis de serem avaliados de maneira consistente. Além disso, mesmo quando os critérios são atendidos, ainda podem haver razões logísticas, sociais ou éticas que impedem a realização da triagem.

Contudo, na opinião do nosso Consultor Legislativo, estes problemas ainda persistem. Por exemplo, Wilson e Jungner propuseram como critério que “a condição procurada deve ser um problema de saúde importante”, mas não define o que confere importância a determinada doença.

Mesmo as propostas de atualização ainda deixam dúvidas, por exemplo, quando afirmam que um programa de triagem “deve responder a uma necessidade reconhecida”, mas sem definir critérios para escolher qual doença

---

<sup>47</sup> ANDERMANN, A. *et al.* *Op. cit.*

dentre várias reconhecidamente importantes deve ser incorporada, em detrimento das demais, em um programa de triagem.

Ainda que se considerem critérios objetivos, como a incidência de uma doença, há problemas. Por exemplo, as hemoglobinopatias são muito mais frequentes na região Nordeste do Brasil, sendo bem menos frequente na região sul. Por outro lado, com a fibrose cística ocorre o contrário.

Portanto, a decisão política entre incluir uma ou outra doença pode ser muito difícil, mesmo dispondo de informações técnicas adequadas, refletindo um juízo de mérito (no sentido de conveniência e oportunidade), tendo em vista também que não se trata apenas da decisão entre incluir uma ou outra doença no PNTN, mas analisando de forma mais ampla, é uma decisão entre utilizar o recurso da saúde para a inclusão de uma doença no PNTN ou para disponibilizar um novo medicamento no SUS, ou contratar mais profissionais de saúde.

Em relação à ponderação entre benefícios e prejuízos da triagem neonatal, cito o trabalho de SEDAT e TAYLOR-PHILLIPS (2015)<sup>48</sup>:

Os avanços tecnológicos estão conferindo ao mundo médico uma oportunidade de aumentar o número de patologias para as quais os recém-nascidos são testados. A espectrometria de massa em tandem (também conhecida como MS-MS) nos dá a possibilidade de fazer uma triagem para uma vasta gama de doenças em larga escala. A MS-MS é uma técnica confiável que permite que pequenas moléculas nas amostras de soro ou de sangue total sejam medidas em uma única etapa. Consequentemente, é possível testar mais de 50 patologias em poucas gotas de sangue em um teste de triagem neonatal. Sem dúvida, aumentar o número de doenças para as quais um recém-nascido é testado usando MS-MS é rápido, preciso e barato. No entanto, há dois lados na questão e danos que esse aumento pode provocar, dentre os quais um crescimento de falsos positivos, sobrediagnósticos e tratamento excessivo.

Decidir quais doenças o teste de triagem neonatal deve incluir não é uma tarefa objetiva e exige uma análise cuidadosa de seus benefícios e prejuízos antes que isso seja recomendado para uma população. É necessário ponderar sobre questões como quais são os benefícios e prejuízos de se informar aos pais sobre uma doença do filho para a qual não há tratamento ou

---

<sup>48</sup> SEDAT F, TAYLOR-PHILLIPS S. Newborn blood spot screening: to expand or not to expand? Revista Brasileira de Enfermagem, v.68, n.5, p.491-2, 2015.

controle, ou qual a utilidade de saberem sua suscetibilidade genética à uma doença que apenas será relevante em 15 a 20 anos. A Warwick Medical School examinou recentemente as implicações éticas de expandir o teste de triagem neonatal em uma rápida resenha, e descobriu que há questões importantes a serem consideradas para se decidir como avaliar os benefícios e prejuízos de fazê-lo.

Uma questão chave que surgiu nessa resenha foi o tipo de evidência exigido para se decidir realizar testes para certas doenças na triagem neonatal. Particularmente, os acadêmicos questionaram se é necessário colher evidências de estudos clínicos randomizados (ECR) para avaliar benefícios e prejuízos. Os que afirmam que evidências de ECR são necessárias alegam que esse método é menos tendencioso e mais exato para avaliar o equilíbrio entre benefícios e prejuízos do teste. Por outro lado, os defensores da expansão do teste apontam para o fato de que a maioria das doenças para as quais ele é recomendado são raras. Doenças raras sofrem de falta de evidências em razão de falta de financiamento. Além disso, realizar um ECR para doenças raras não é factível – e provavelmente impossível – devido às grandes amostras e longos acompanhamentos necessários. Conseqüentemente, eles defendem que evidências alternativas já bastam, embora não esteja claro quais evidências são essas. Ambos os argumentos levantam importantes questões sobre como tomar decisões baseadas em evidências, e buscaram-se desesperadamente soluções para preencher essas lacunas eficazmente.

Outra questão do debate é a definição do benefício a ser avaliado para o teste de triagem neonatal. Por um lado, salienta-se que os benefícios devem se restringir a questões de mortalidade e morbidade diretas para o recém-nascido. Por outro, os defensores da extensão do teste mencionam benefícios que vão além do fator clínico ao recém-nascido, extensivos aos familiares e à sociedade. Um exemplo de benefício social seria o ganho em termos de pesquisa e conhecimento adquiridos. Um benefício familiar seria a redução da "odisseia do diagnóstico", a longa jornada de investigações e encaminhamentos antes de se chegar a um diagnóstico. Os opositores sustentam que, pelo fato de muitas doenças não terem um tratamento eficaz, a odisseia do diagnóstico pode simplesmente virar uma "odisseia do tratamento. Não obstante, os defensores afirmam que a detecção precoce ainda pode fornecer apoio e cuidados paliativos que aumentam a qualidade de vida. Ter um diagnóstico pode também trazer benefícios psicológicos para que os pais planejem o futuro da criança e tenham expectativas de saúde realistas para ela. Por outro lado, o teste e o diagnóstico precoce pode reduzir o período sem diagnóstico no qual as famílias criam laços afetivos. Um outro benefício identificado pelos defensores da expansão é que a família pode obter informações sobre riscos reprodutivos, diante das quais pode decidir buscar aconselhamento genético e planejamento familiar. Porém, sem o perfeito consentimento parental, os pais que não desejam ter esta informação sobre riscos podem vir a recebê-la.

Essas vantagens não são, evidentemente, benefícios diretos ao recém-nascido, e um benefício clínico reduzido ou quase nulo torna o consentimento informado eficaz ainda mais importante em um contexto onde tal consentimento já é difícil. Os pais teriam que compreender as informações sobre um enorme número de doenças, logo após o nascimento, quando os testes são oferecidos apenas como outro procedimento pós-natal qualquer. Conseqüentemente, uma escolha verdadeiramente informada pode não ser possível.

Estender o benefício do teste além da redução da mortalidade e morbidade pode também ter conseqüências negativas indesejáveis, tais como o aumento de falsos positivos e resultados indeterminados, elevando sobrediagnósticos e excesso de tratamento, e reduzindo a confiança no teste e no sistema de saúde. Inclusive quando há excesso de tratamento, no caso de falso positivo, os pais podem permanecer demasiadamente alertas e superproteger a criança, mesmo após a hipótese de a doença ser descartada. Por fim, o estado de portador de uma doença pode impactar negativamente a psicologia de uma criança, diminuindo sua autoestima e causando estigmatização, por exemplo.

Um exemplo. Sabe-se que o câncer quando diagnosticado precocemente as chances de cura (ou sobrevida maior que 5 anos) são maiores. Sabe-se também que o câncer de pâncreas é um dos que apresenta maior letalidade. Dados da *American Cancer Society* registram que quando o diagnóstico é precoce e o tumor está ainda localizado no órgão, a sobrevida do paciente é de 34%, e quando o câncer se encontra disseminado, com metástases à distância, a sobrevida cai para 3%<sup>49</sup>, ainda que o tratamento seja realizado em país do primeiro mundo – ou seja, se houvesse o diagnóstico precoce, a chance de cura do seria aproximadamente 10 vezes maior em relação ao diagnóstico tardio.

Por outro lado, a sobrevida do câncer de mama quando o diagnóstico é precoce e a doença ainda é localizada, a sobrevida do paciente é de 99%, e quando o câncer se encontra disseminado, com metástases à distância, a sobrevida cai para 27%<sup>50</sup>, ainda também considerando o tratamento

---

<sup>49</sup> AMERICAN CANCER SOCIETY. Survival Rates for Pancreatic Cancer [online]. s/d. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/pancreatic-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>. Acesso: 07/10/19.

<sup>50</sup> AMERICAN CANCER SOCIETY. Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018. Atlanta: American Cancer Society, 2017. Disponível em: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer->

realizado em país do primeiro mundo – ou seja, se houvesse o diagnóstico precoce, a chance de cura do seria aproximadamente 3 vezes maior em relação ao diagnóstico tardio.

Essas informações, em tese, poderiam justificar um programa de triagem universal, visando à detecção precoce do câncer de pâncreas.

Contudo, em 2017, o câncer de mama foi a primeira causa de morte por neoplasias em mulheres, contabilizando 16.724 óbitos (16,1% do total de mortes por neoplasias em mulheres), enquanto o câncer de pâncreas foi a quinta causa de morte nesse grupo, contabilizando 5.438 óbitos (5,2% do total de mortes por neoplasias em mulheres).

Simplificando o raciocínio, considerando que todos esses óbitos ocorreram em pessoas com diagnóstico tardio e que um eventual diagnóstico precoce aumentaria as chances de sobrevivência acima mencionadas (99% para câncer de mama e 34% para câncer de pâncreas), um programa de triagem universal para detecção precoce destas duas neoplasias levaria a uma sobrevivência de 16.557 mulheres com diagnóstico precoce de câncer de mama e 1.849 mulheres com diagnóstico precoce de câncer de pâncreas.

Obviamente que o raciocínio real é muito mais complexo, envolvendo múltiplas variáveis, como taxa de sensibilidade e especificidade do exame, custos, prevalência e incidência da doença, dentre outros; mas é possível compreender a decisão sobre a implementação de programas de triagem visando detecção precoce de doenças, principalmente no que toca ao critério de ser “um problema relevante de saúde pública”.

#### IV.7.2 – Triagem neonatal de erros inatos do metabolismo

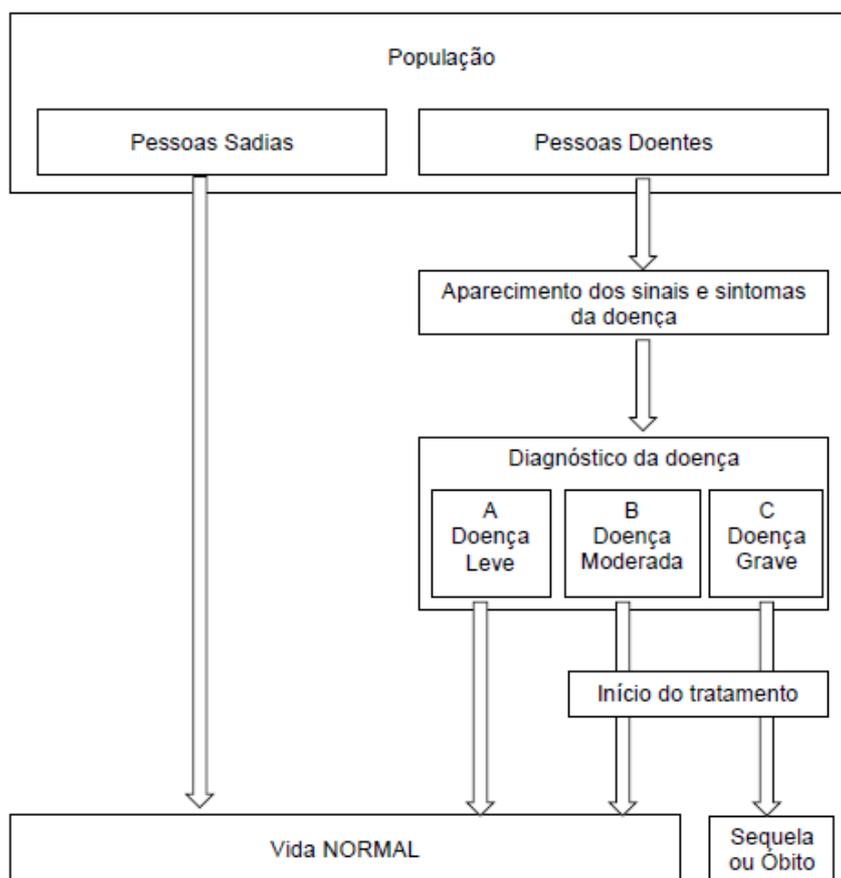
Um exemplo de como é feita a análise econômica é o estudo de Cipriano *et al.* (2007). Eles partiram do seguinte modelo, aqui descrito de forma bastante simplificada para facilitar a compreensão.

Há uma doença que pode causar desde um quadro leve até sequelas graves permanentes ou óbito. Assim consideram três hipóteses de

---

[org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2017-2018.pdf](http://org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2017-2018.pdf). Acesso: 07/10/19.

evolução dessa doença: (a) quadro-clínico leve, com pouca ou nenhuma repercussão na vida da pessoa; (b) quadro moderado, de início tardio, crônico, que pode necessitar de algum tratamento, mas a partir do seu início consegue levar uma vida não muito diferente daquelas que não tem a doença; e (c) quadro grave, de início muito precoce e que pode levar a deficiências permanentes



independente do ambiente acessível em que viva ou mesmo a morte da pessoa e, portanto, exige tratamento igualmente precoce.

No cenário 1, essa doença não é objeto de programas de rastreamento universal, sendo diagnosticada quando o paciente apresentar os primeiros sinais e sintomas e procurar um serviço médico, e a partir daí começar a receber o tratamento.

Figura 3 – Cenário 1.  
Adaptado de: Cipriano *et al.*, 2007.

Nesse primeiro cenário, temos que a maior parte da população não tem a doença. Das pessoas doentes, uma parte vai manifestar a forma leve

(a), não vai precisar realizar nenhum tratamento e, às vezes nem sequer procura um serviço médico. Contudo, uma parte das pessoas doentes vai apresentar o quadro moderado (b), que as levarão a um serviço de saúde, iniciando o tratamento tão logo seja realizado o diagnóstico; e algumas ainda apresentarão a forma grave da doença (c) resultado em óbitos ou sequelas graves, ainda que recebam o tratamento adequado.

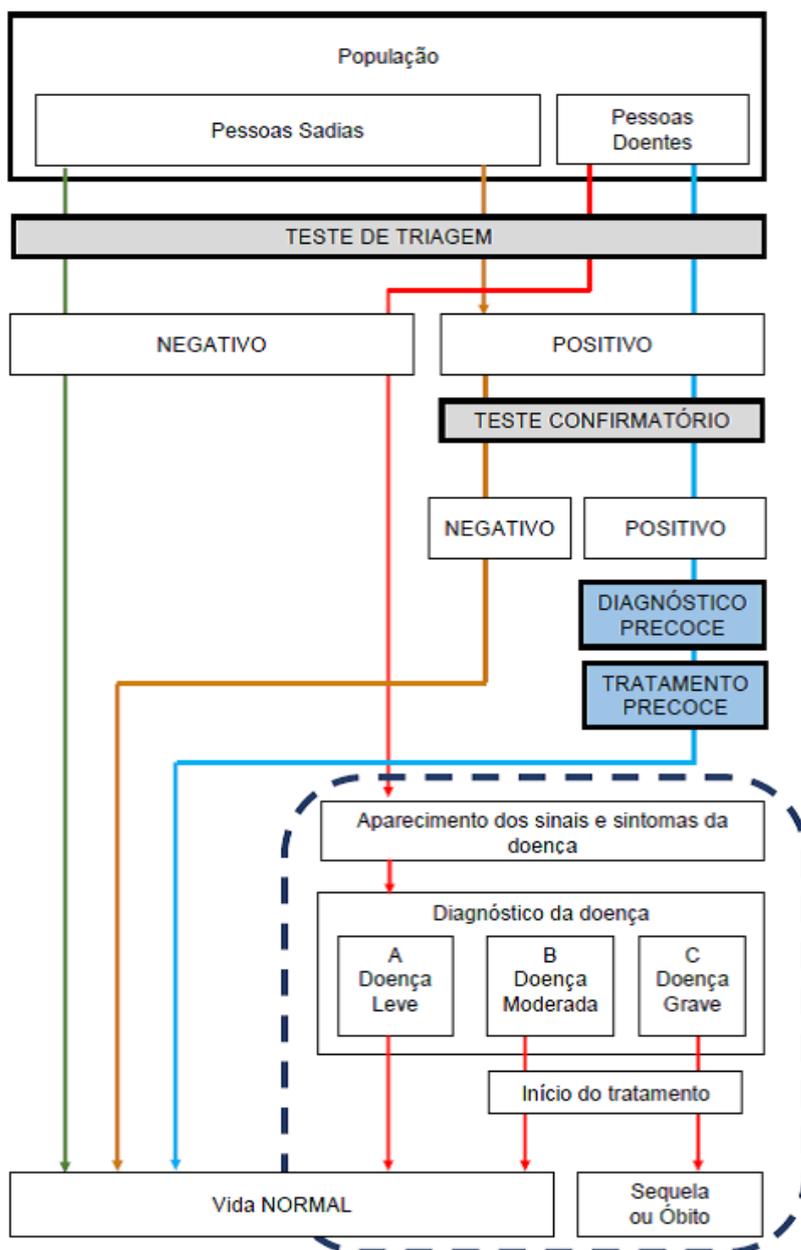
Aqueles que apresentaram resultado positivo serão convocados para realizar o segundo exame para confirmar ou não o diagnóstico. Aqueles que tiverem o diagnóstico confirmado (verdadeiro-positivo) vai iniciar o tratamento precocemente. Se o segundo exame não confirmar o resultado do primeiro (falso-positivo) encerrarão a investigação, recebendo alta, após orientações à família sobre o que houve.

Quando se deseja incluir um exame de triagem neonatal visando à detecção precoce de doenças, saímos do cenário 1 para o cenário 2. Neste, há 4 possibilidades de resultado: verdadeiro-negativo, falso-negativo, verdadeiro-positivo e falso-positivo.

O falso-negativo equivale à situação do cenário 1, em que não teste de triagem. Isso significa que foram gastos recursos públicos, mas não houve nenhuma alteração da situação de saúde dessas pessoas, podendo desenvolver qualquer das 3 formas de doença (“a”, “b” ou “c”). Ou seja, para essas pessoas, foram gastos recursos públicos para permitir o diagnóstico precoce da doença, mas elas permanecem no cenário 1.

O falso-positivo equivale ao que poderíamos chamar, para facilitar o entendimento, de “efeito colateral” do programa de triagem. São pessoas que não tem a doença, mas haverá um primeiro resultado positivo, que vai gerar a necessidade de gastos adicionais (convocação e realização do segundo exame, consulta com médicos, enfermeiros e nutricionistas, início provisório do tratamento enquanto se aguarda o resultado do exame confirmatório, quando houver indicação, dentre outros), para ao final concluir que a pessoa não tem “nada”, e o resultado do primeiro exame havia sido equivocado.

Os resultados verdadeiro-negativo e verdadeiro-positivo são os



resultados “corretos” obtidos pelos programas de triagem neonatal para diagnóstico precoce de doenças.

Figura 4 – Cenário 2: Teste de Triagem e Teste Confirmatório realizados antes do aparecimento de sinais e sintomas da doença.

**Legenda.** Verde = verdadeiros-negativos: pessoa sadia faz o teste de triagem, que apresenta resultado negativo, e a pessoa tem uma vida normal. Marrom = falsos-positivos: pessoa sadia faz o teste de triagem, o teste “erra” e dá positivo, a pessoa é convocada para realizar novo exame (teste confirmatório), com resultado negativo e a pessoa tem a vida normal. Vermelho = falsos-negativos: a pessoa doente faz o teste de triagem, o teste “erra” e a pessoa não é convocada para fazer o teste confirmatório, ela segue uma vida normal até o surgimento dos primeiros sinais

e sintomas da doença, quando procura um serviço de saúde que diagnostica a doença que era para ter sido detectada no teste de triagem. **Azul** = verdadeiros-positivo: a pessoa doente faz o teste de triagem, que apresenta resultado positivo, é convocada para realizar o teste confirmatório, que novamente é positivo, confirmando a doença, e a pessoa começa o tratamento precocemente antes de aparecerem os primeiros sinais e sintomas da doença. Quadro tracejado: situação análoga ao cenário 1.

**Adaptado de:** Cipriano *et al.*, 2007.

O verdadeiro-negativo é o resultado que normalmente as pessoas recebem ao realizar esses exames. Provavelmente, todas as pessoas já receberam esse resultado alguma vez na vida, por exemplo, quem realizou uma doação de sangue recebeu uma correspondência com o resultado dos testes de triagem; quem participou de alguma campanha para medir a pressão arterial e recebeu a informação que “a pressão está normal”.

O verdadeiro-positivo é o resultado que as autoridades de saúde pública buscavam para iniciar o tratamento precoce. Contudo, em termos de saúde pública, é preciso observar que o tratamento precoce só beneficia aos pacientes que apresentarão a forma grave da doença (“c”); sendo que para as pessoas que apresentariam a forma moderada (“b”) não haverá benefício nenhum, pois poderia aguardar até a manifestação dos primeiros sinais e sintomas da doença para iniciar seu tratamento sem prejuízo nenhum para sua saúde; e para as pessoas que apresentariam a forma leve da doença (“a”), poderiam até eventualmente estar recebendo um tratamento preventivo, mas sem necessidade.

Os pesquisadores desse trabalho estimaram o custo da realização do exame (incluído: aparelhagem, reagentes e outros insumos, depreciação do equipamento, custos de manutenção, treinamento de pessoal, dentre outros custos). A partir da literatura científica especializada, eles estimaram ainda a incidência de cada doença, a proporção de casos falso-positivos e falso-negativos, e a proporção de pacientes que evoluía conforme cada uma das 3 formas clínicas da doença (“a”, “b” ou “c”).

Aqui, é preciso explicar que dentre os erros inatos do metabolismo que podem ser avaliados pela espectrometria de massas em tandem, a fenilcetonúria já faz parte do teste do pezinho, utilizando outra metodologia. Portanto, qualquer que seja o(s) erro(s) inato(s) do metabolismo avaliado(s) por essa metodologia, vai-se incluir a fenilcetonúria, uma vez que o

custo incremental da análise do material para esta doença é praticamente zero, e economiza-se ao abandonar a metodologia usual por se tornar redundante.

Tabela 1. Custos incrementais, anos de vida ganhos e relação custo-efetividade da adição de cada erro inato do metabolismo ao programa de triagem neonatal, com base no cenário definido, por paciente avaliado.

Screening programs	Disease added	Incremental cost of adding the disease to the bundle (\$)	Incremental cost of bundle (\$)	Life-years gained adding the disease to the bundle ( $\times 10^{-4}$ )*	Life-years gained for the bundle ( $\times 10^{-4}$ )	ICER of adding the disease to the bundle (\$)	ICER of the bundle (\$)
PKU	Phenylketonuria	17.41	17.41	0.0317	0.0317	5,492,114	5,492,114
PKU + 1	+ Methylmalonic acidemia	1.03	18.44	0.764	0.796	13,482	231,746
PKU + 2	+ HMG-CoA lyase deficiency	1.23	19.67	0.884	1.68	13,914	117,104
PKU + 3	+ Maple syrup urine disease	0.87	20.54	0.564	2.24	15,426	91,545
PKU + 4	+ Propionic acidemia	1.74	22.28	0.624	2.87	27,885	77,693
PKU + 5	+ Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	1.60	23.88	0.432	3.30	37,037	72,370
PKU + 6	+ Carnitine transporter defect	1.52	25.40	0.359	3.66	42,340	69,424
PKU + 7	+ Glutaric acidemia type I	3.24	28.64	0.674	4.33	48,071	66,102
PKU + 8	+ Isovaleric acidemia	0.75	29.39	0.125	4.46	60,000	65,931
PKU + 9	+ Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	6.06	35.45	0.965	5.42	62,798	65,373
PKU + 10	+ 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency	6.30	41.75	0.924	6.35	68,182	65,782
PKU + 11	+ Long-chain hydroxyl acyl-CoA dehydrogenase deficiency	1.63	43.38	0.188	6.53	86,702	66,384
PKU + 12	+ Carnitine palmitoyl transferase I deficiency	1.55	44.93	0.167	6.70	92,814	67,043
PKU + 13	+ Carnitine palmitoyl transferase II deficiency	1.65	46.58	0.176	6.88	93,750	67,726
PKU + 14	+ Carnitine/acylcarnitine translocase deficiency	1.52	48.10	0.160	7.04	95,000	68,346
PKU + 15	+ Tyrosinemia type I	14.14	62.24	0.457	7.49	309,409	83,045
PKU + 16	+ Homocystinuria	2.07	64.31	0.0625	7.56	331,200	85,098
PKU + 17	+ Arginosuccinic aciduria	44.52	108.83	0.309	7.87	1,440,777	138,351
PKU + 18	+ Citrullinemia	42.44	151.27	0.242	8.11	1,753,719	186,564
PKU + 19	+ Arginemia	29.38	180.65	0.120	8.23	2,448,333	219,550
PKU + 20	+ Glutaric acidemia type II	0.72	181.37	0.00134	8.23	5,373,134	220,389

**Legenda:** ICER = incremental cost-effectiveness ratio. PKU = Fenilcetonúria.

**Fonte:** Cipriano *et al.* 2007.

Em relação apenas a triagem para fenilcetonúria, os pesquisadores mostraram que a mudança da tecnologia que era então utilizada para a espectrometria de massas em tandem preveniria 1 resultado falso-negativo a cada 6 anos. Assim, para evitar um óbito, haveria um custo incremental (em relação à tecnologia então utilizada) de aproximadamente 2,25 milhões de dólares canadenses por ano de programa.

Considerando a quantidade de anos ganhos em razão de ter evitado esse óbito precoce (a partir das expectativas de vida no Canadá), concluíram que haveria um gasto aproximadamente 5,5 milhões de dólares canadenses para cada ano de vida ganho. Para os demais erros inatos do metabolismo passíveis de serem detectados por esse método, os pesquisadores observaram valores variando de 220 mil a 142 milhões de dólares canadenses, para cada ano de vida ganho.

Os quatro erros inatos do metabolismo que apresentaram melhor relação custo-efetividade foram: Acidemia Hidroximetilglutárica (Deficiência de HMG-CoA Liase); Deficiência de Acil-CoA Desidrogenase de Cadeia Média (MCADD – Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency) Acidemia Metilmalônica; e da Deficiência de 3-metil-crotonil-CoA carboxilase (3-MCCD – 3-Methylcrotonyl-CoA Carboxylase Deficiency), com custos aproximados de até 267 mil. A Acidemia Glutárica tipo II (GAII – Glutaric Acidemia type II) foi a que apresentou menor custo-efetividade, com valores aproximados de 142,5 milhões de dólares canadenses por ano de vida ganho.

Os erros inatos do metabolismo do ciclo da ureia também apresentaram custo-efetividade baixo, em razão do pequeno acréscimo na sobrevivência do paciente com o diagnóstico precoce e pelo custo elevado do tratamento. Segundo os cálculos dos pesquisadores, a triagem para doenças do ciclo da ureia custaria aproximadamente 17,5 milhões de dólares canadenses por ano de programa (já incluindo o tratamento), sendo diagnosticadas aproximadamente 5 crianças por ano, e que cada criança em média sobreviveria 2 anos a mais em razão do diagnóstico precoce.

Os pesquisadores calcularam o custo marginal de adicionar novas doenças ao programa de triagem neonatal, partindo do princípio que o exame da fenilcetonúria já absorvesse todos os custos fixos.

Realizados os cálculos para todos os erros inatos do metabolismo passíveis de serem analisados pela espectrometria de massas em tandem, os autores concluíram que a mudança de metodologia para realizar a triagem neonatal apenas para a fenilcetonúria apresentaria uma relação custo-efetividade ruim, contudo, a triagem neonatal da fenilcetonúria mais 14 erros inatos do metabolismo apresentariam boa relação custo-efetividade para os padrões canadenses, pois haveria o diagnóstico precoce de 27 recém-nascidos com erros inatos do metabolismo tratáveis por ano de funcionamento do programa, representando um custo de menos de 70 mil dólares canadenses, para cada ano de vida ganho.

Os autores ainda comentam que há doenças com alta mortalidade ainda que haja diagnóstico e tratamento precoces, mas a identificação correta da causa do óbito poderia permitir o aconselhamento genético dos pais sobre o risco de recorrência da doença em gestação futura, além de redução de custos na investigação diagnóstica.

É preciso lembrar ainda que diversos fatores não foram levados em consideração nesse trabalho, como os erros inatos do metabolismo que se manifestam nos primeiros dias de vida, muito antes do resultado do teste do pezinho ficar pronto; ou casos em que há uma população delimitada com risco aumentado para determinadas doenças genéticas.

Cabe por fim ressaltar que a espectrometria de massas em tandem não é suficiente para diagnosticar as demais doenças do teste do pezinho além da fenilcetonúria, nem outros erros inatos do metabolismo, como por exemplo as mucopolissacaridoses, que poderiam se beneficiar bastante de um diagnóstico precoce, além de outras doenças que podem acometer o recém-nascido como imunodeficiências primárias.

No caso brasileiro, os parâmetros utilizados na pesquisa precisariam de adaptações. Contudo, como explicitado anteriormente, devido à

falta de informações estatísticas sobre a prevalência de doenças raras no Brasil, muito provavelmente haveria a necessidade de adotar os resultados de outros países publicados na literatura científica especializada, tal como fez os autores dessa pesquisa.

Depois de calculada essa relação de custo-efetividade – custo por ano de vida ganho – ela deveria ainda ser comparada com a de outros programas de triagem universal para diagnóstico precoce de doenças, como por exemplo, triagem para câncer de mama e de colo do útero, pesquisa de HIV e hepatites virais, sífilis congênita, as demais doenças realizadas hoje pelo teste do pezinho, dentre outros, a fim de verificar até quais valores a triagem neonatal de erros inatos do metabolismo pode ser considerada com uma relação custo-efetividade aceitável.

Da mesma forma, seria possível analisar a aprovação de projetos de lei que criam datas comemorativas com a obrigação do Poder Público divulgar informações para estimular a reflexão e a conscientização sobre determinada doença rara. É preciso refletir qual o benefício para a população, por exemplo, o Ministério da Saúde deve publicar uma cartilha sobre doenças raras, ou para combater informações inverídicas sobre vacinas.

Mas essa pesquisa é apenas um exemplo da análise custo-efetividade para guiar a decisão dos gestores sobre a incorporação de novas doenças no programa de triagem neonatal, a fim de que os custos não superem os benefícios, dentro da capacidade de todo o sistema de saúde. É importante lembrar que em sendo apenas um exemplo, existem outros modelos de decisão que levam em consideração perspectivas ético-econômicas e que podem ser utilizadas principalmente nos casos em que há questões éticas complexas envolvidas nesta tomada de decisão em que a lógica de custo-efetividade pode resultar em iniquidade.

Contudo, mesmo utilizando modelos de decisão alternativos aos de custo efetividade, a legislação vigente afirma que não se pode prescindir deles.

Estabelece a Lei nº 8.080, de 1990:

§ 2º o relatório da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS levará em consideração, necessariamente:

i - as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo, acatadas pelo órgão competente para o registro ou a autorização de uso;

ii - a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas, inclusive no que se refere aos atendimentos domiciliar, ambulatorial ou hospitalar, quando cabível.

Obviamente, que em um cenário de limitação financeira, escolhas como as postas acima são muito difíceis. O tema da alocação de recursos, financeiros ou não, é bastante complexo, havendo muitas variáveis não mensuráveis objetivamente, além de valores pessoais e sociais importantes em jogo. Mas é possível discutir se há outras despesas que poderiam ser restringidas ainda que temporariamente. Por exemplo, se um casal se arrepende de ter realizado vasectomia, ainda que tenha assinado o termo de consentimento livre e esclarecido sobre as consequências dessa decisão, o SUS paga pelo procedimento de reprodução assistida. Talvez mais do que discutir qual vida vale mais, seria preciso haver certa ordem de prioridade nos gastos, atendendo antes os casos que podem causar óbito.

Outra questão difícil é definir se a decisão final poderia ser tomada em sentido contrário ao do relatório, e em que casos isso poderia ocorrer, de modo a não afrontar o princípio da igualdade e a equidade do sistema. Em outras palavras, como justificar porque todas as doenças devem obedecer a esses critérios de custo-efetividade, mas determinada doença (ou grupo de doenças) não necessitariam.

Por exemplo, o Ministério da Saúde realizou recentemente duas avaliações de tecnologias em saúde voltadas para doenças raras: o exame de exoma no caso de deficiência mental sem desvios fenotípicos (ou seja, casos de deficiência mental em que o exame físico é normal e, portanto, sem nenhum sinal que possa ajudar no diagnóstico da causa dessa deficiência) e a incorporação da galactosemia no teste de triagem neonatal (teste do pezinho). Em ambos os casos, a recomendação inicial da CONITEC foi pela não incorporação da

tecnologia ao SUS, mas no caso do exoma, houve mudança da decisão após a consulta pública.

Assim, quando se questiona a avaliação de tecnologias em saúde para incorporação ao Sistema Único de Saúde, é preciso avaliar não apenas sua coerência interna, mas também avaliar em cotejo com o processo de incorporação de outras tecnologias a fim de manter a coerência em relação a essas doenças.

Inicialmente, é preciso observar que não há critérios para definir qual tecnologia deve ou não passar pelo crivo da CONTIEC. Nesse sentido, não houve avaliação de práticas integrativas e complementares previamente à sua incorporação pelo SUS.

Em decidindo que determinada tecnologia será objeto de avaliação econômica, não há critérios uniformes de desfecho para decidir se uma tecnologia deve ser incorporada frente a outras tecnologias que estão sendo avaliadas ou que já se encontram incorporadas ao SUS.

Por exemplo: a CONITEC realizou duas avaliações de tecnologias em saúde para a inclusão em programas de triagem neonatal: a deficiência de G6PD (glicose-6-fostato-desidrogenase) e a galactosemia. Em ambas a decisão da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, do Ministério da Saúde, foi de não incorporar ao SUS.<sup>51</sup>

No caso da incorporação da galactosemia no teste de triagem neonatal, não há avaliação tal qual exemplificado anteriormente com o trabalho de Cipriano *et al.* (2007), onde o desfecho é claramente posto como anos de vida ganhos em razão do diagnóstico precoce. Nas considerações finais, o relatório de recomendação concluiu que:

---

<sup>51</sup> Detecção da galactosemia: Relatório 379 - Detecção da galactosemia no teste do pezinho para deficiência de galactose-1-P-uridil transferase. Decisão: não incorporar ao SUS. Portaria SCTIE/MS nº 45/2018, de 31/10/2018. Relatório de recomendação disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/2018/Relatorio\\_Galactosemia\\_TriagemNeonatal\\_CP25\\_2018.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/2018/Relatorio_Galactosemia_TriagemNeonatal_CP25_2018.pdf). Acesso: 14/01/19.

Detecção da deficiência de G6PD: Relatório 380 - Detecção da deficiência de glicose-6-fostato desidrogenase em papel-filtro no teste do pezinho. Decisão: não incorporar ao SUS. Portaria SCTIE/MS nº 44/2018, de 31/10/2018. Relatório de recomendação disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/2018/Relatorio\\_Glicose6-fostato-TriagemNeonatal\\_CP30\\_2018.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/2018/Relatorio_Glicose6-fostato-TriagemNeonatal_CP30_2018.pdf). Acesso: 14/01/19.

Não há evidências sólidas para estabelecer a adequação da rotina de testagem para galactosemia no PNTN, **embora seja possível esperar benefícios caso o diagnóstico e tratamento precoce sejam efetivos**, especialmente em populações com maior frequência de doenças. Os dados publicados sustentam que **as manifestações graves e óbitos poderiam ser reduzidos / evitados se o diagnóstico e o tratamento pudessem ser iniciados na primeira semana de vida**, embora não fosse possível identificar a idade média da apresentação dos sintomas. As avaliações de acompanhamento não dão suporte a um melhor resultado em longo prazo para pacientes com o início precoce do tratamento em comparação com pacientes diagnosticados com base em sintomas clínicos. Alguns estudos recentes postulam que a restrição dietética em longo prazo pode ser prejudicial porque poderia contribuir com algumas características clínicas da galactosemia, mas isso deve ser confirmado com dados adicionais. [grifos meus]

Contudo há relatórios de incorporação que padecem da mesma dúvida e foram incorporados. Por exemplo, as Diretrizes para Detecção Precoce do Câncer de Mama, aprovada pela Portaria MS/SCTIE nº 59, de 1º de outubro de 2015, em relação à mamografia para rastreamento universal visando à detecção precoce do câncer de mama recomenda contra a utilização dessa tecnologia em mulheres com menos de 50 anos ou com 70 anos ou mais de idade. No caso de mulheres entre 50 e 69 anos, o relatório afirma:

O Ministério da Saúde **recomenda** o rastreamento com mamografia em mulheres com idades entre 50 e 59 anos (recomendação favorável fraca: **os possíveis benefícios e danos provavelmente são semelhantes**).

O Ministério da Saúde **recomenda** o rastreamento com mamografia em mulheres com idades entre 60 e 69 anos (recomendação favorável fraca: **os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos**).

Em relação ao autoexame da mama (exame realizado pela própria mulher), a diretriz da CONITEC recomenda:

O Ministério da Saúde recomenda **contra** o ensino do autoexame como método de rastreamento do câncer de mama (recomendação contrária fraca: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios).

Quanto ao exame clínico da mama (exame realizado por profissional de saúde treinado), a diretriz da CONITEC afirma:

**Ausência de recomendação:** o balanço entre possíveis danos e benefícios é incerto.

E o que mais chama a atenção é que apesar de a CONITEC decidir contra o autoexame e não recomendar (ausência de recomendação) para o exame clínico da mama por profissional de saúde treinado, o Ministério da Saúde ainda indica essas duas formas de rastreamento para detecção precoce do câncer de mama<sup>52</sup>.

Também chama a atenção o relatório da CONITEC para incorporação do Transplante de Fígado para Insuficiência Hepática Hiperaguda relacionada à Febre Amarela<sup>53</sup>, em que não foi apresentada nenhuma evidência científica de seus benefícios nessa situação. Afirma a CONITEC nesse relatório:

De acordo com a Nota Informativa constante no processo 25000.042688/2018-63, a presente proposta de incorporação tem o objetivo de admitir temporariamente a indicação de transplante de fígado para casos de IHHFA dados os benefícios potenciais deste tratamento no restabelecimento da função hepática, a justificar sua **realização de forma compassiva** neste momento, e as ações para prover o estudo destes casos, com a criação do Grupo Técnico e dos procedimentos de Transplante de Fígado em Febre Amarela e Tratamento de Intercorrência em Transplante de Fígado por FA - Pós-transplante Crítico. [grifos meus]

Desse modo, é possível questionar qual o critério para recomendar esse tratamento de forma compassiva e recusar o tratamento de reposição enzimática, também de forma compassiva, quando o paciente se encontra fora dos critérios de inclusão.

Outro relatório da CONITEC que convém analisar é o já mencionado Relatório de recomendação para Sequenciamento completo do exoma para investigação etiológica de deficiência intelectual de causa indeterminada<sup>54</sup>.

---

<sup>52</sup> BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Palestra destaca importância da prevenção do câncer de mama [ONLINE]. Publicação: 20/10/17. Disponível em: <http://www.blog.saude.gov.br/index.php/promocao-da-saude/53000-palestra-destaca-importancia-da-prevencao-do-cancer-de-mama>. Acesso: 15/10/19.

<sup>53</sup> BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. Transplante de fígado para Insuficiência Hepática Hiperaguda relacionada à Febre Amarela – Relatório de recomendação. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio\\_TransplanteFigado\\_IHH\\_FebreAmarela.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_TransplanteFigado_IHH_FebreAmarela.pdf). Acesso: 15/10/19.

<sup>54</sup> BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. Sequenciamento completo do exoma para investigação etiológica de deficiência intelectual de causa indeterminada – Relatório de recomendação. Brasília: Ministério

Para esse procedimento, a recomendação preliminar da CONITEC foi pela não incorporação do teste uma vez que o diagnóstico da doença não alteraria sua evolução e não havia pesquisas científicas mostrando benefícios com o uso dessa tecnologia em relação a desfechos importantes (por exemplo, redução da dependência para atividades da vida diária, mortalidade e comorbidades). Contudo, na consulta pública, 91% das contribuições foram contrárias à recomendação inicial:

[...] Argumentou-se por meio das contribuições técnico-científicas que nenhum exame diagnóstico utilizado em deficiência intelectual inespecífica tem por objetivo modificar a história natural da doença e que os objetivos principais que se almeja se relacionam à possibilidade de aconselhamento genético e de evitar a recorrência da doença na família. Outra questão diz respeito ao impacto do diagnóstico pelo exoma na minimização da utilização de outros testes redundantes e desnecessários, realizados em busca de um diagnóstico definitivo. Esse efeito tem também repercussão positiva sobre a família que acompanha o indivíduo na busca pelo diagnóstico. Esses aspectos também estavam presentes nas contribuições recebidas por meio do formulário de experiência e opinião. Expressa-se aí a dificuldade relacionada à busca pelo diagnóstico, com enfoque no custo dos exames e aflição por não conseguir uma resposta definitiva para a condição que aflige os familiares. Dessa forma, após a apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública o plenário da CONITEC considerou que houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial.

Como é possível ver, os argumentos pela incorporação dessa tecnologia são muito semelhantes às de diversas falas sobre a dificuldade de um diagnóstico para a doença rara. Além disso, no caso de algumas doenças raras o diagnóstico, principalmente quando precoce, permite alteração do curso da doença.

Nesse caso, a recomendação final da CONITEC foi pela incorporação da tecnologia<sup>55</sup>, apesar de a decisão final para a inclusão da galactosemia nos testes de triagem neonatal permanecer conforme a recomendação preliminar de não incorporação.

---

da Saúde, 2019. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio\\_Exoma\\_DeficienciaIntelectual.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Exoma_DeficienciaIntelectual.pdf). Acesso: 15/10/19.

<sup>55</sup> Portaria MS/SCTIE nº 18, de 27 de março de 2019. Torna pública a decisão de incorporar o sequenciamento completo do exoma para investigação etiológica de deficiência intelectual de causa indeterminada no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS

Por fim, seria adequado também fazer a análise de um relatório da CONITEC referente a um dos exames do Programa Nacional de Triagem Neonatal: o chamado “teste do coraçãozinho” (oximetria de pulso para detecção precoce de cardiopatias congênitas críticas)<sup>56</sup>.

Conforme a proposta de triagem neonatal para cardiopatias congênitas críticas, todo recém-nascido aparentemente saudável deve realizar a oximetria de pulso no membro superior direito e em um dos membros inferiores. Os recém-nascidos que apresentarem resultado positivo na triagem, deveriam ser encaminhados para um exame confirmatório (ecocardiograma). Na análise dessa tecnologia, foram apresentados apenas custos do ecocardiograma (aproximadamente 5 milhões de reais por ano de programa), não havendo análise do impacto dos casos falso-positivos e falso-negativos (limitando-se a informar que o teste apresenta **sensibilidade de 75%** e **especificidade de 99%**), nem do desfecho (anos de sobrevivência) em razão do diagnóstico precoce. É preciso lembrar que cardiopatias congênitas cianóticas complexas são malformações graves, com alta mortalidade, mesmo com o tratamento precoce.

A recomendação da CONITEC foi:

A aferição da oximetria de pulso de forma rotineira em recém-nascidos, entre 24 e 48 horas de vida, antes da alta hospitalar tem mostrado uma **elevada sensibilidade** e especificidade para detecção precoce de cardiopatias. Desta forma, o plenário da conitec, em sua 21ª reunião ordinária, no dia 5 de dezembro de 2013, recomendou a incorporação da oximetria de pulso – teste do coraçãozinho, a ser realizado de forma universal, fazendo parte da triagem neonatal. [grifos meus]

A decisão do Ministério da Saúde foi pela incorporação do teste do coraçãozinho<sup>57</sup>.

Contudo, retornando ao relatório de recomendação da triagem neonatal para galactosemia, é possível verificar que o teste apresenta sensibilidade estimada de 100% e a especificidade de 99,9% - ou seja, trata-se

---

<sup>56</sup> BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. Teste do coraçãozinho (oximetria de pulso) na triagem. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/TesteCoracaozinho-FINAL.pdf>. Acesso: 15/10/19.

<sup>57</sup> Portaria MS/SCTIE nº 20, de 10 de junho de 2014 - Torna pública a decisão de incorporar a oximetria de pulso - teste do coraçãozinho, a ser realizado de forma universal, fazendo parte da triagem Neonatal no Sistema Único de Saúde - SUS.

de um teste muito mais preciso, com menores taxas de resultados falso-positivo e falso-negativos, com estimativas de custo por ano de vida ganho.

Nesse sentido, o trabalho de Landau *et al.* (2017) também aponta que é variável a relação custo-benefício da triagem neonatal conforme o erro inato do metabolismo avaliado:

#### Discussion

This long-term study of outcome from ENBS [expanded newborn screening] at one metabolic center provides a retrospective analysis of the natural history and clinical outcomes of NBS-detected [newborn screening] and clinically diagnosed patients with disorders covered by ENBS in Massachusetts and the New England area. From this experience it seems very likely that overall ENBS has substantially improved outcome in a wide variety of metabolic disorders but also that the benefit is not uniform. Some disorders such as MCADD [medium chain acyl-CoA dehydrogenase], biotinidase deficiency, and tyrosinemia type 1 greatly benefit from presymptomatic early diagnosis and treatment while several other disorders seem to derive little benefit and still other disorders seem to be benign and their inclusion in ENBS detection might be re-considered as perhaps unnecessary and even harmful as the result of anxiety and the potential for medicalization produced in these families (Timmermans and Buchbinder 2013; Wilcken 2008).

#### Em tradução livre:

#### Discussão

Este estudo de longo prazo do resultado da triagem neonatal expandida em um centro de doenças metabólicas fornece uma análise retrospectiva da história natural e dos desfechos clínicos dos pacientes com erros inatos do metabolismo detectados pela triagem neonatal e dos pacientes diagnosticados clinicamente, na região de Massachusetts e New England. A partir dessa experiência, parece muito provável que no geral a triagem neonatal expandida tenha melhorado substancialmente os desfechos em uma ampla variedade de erros inatos do metabolismo, mas também que esse benefício não é uniforme. Alguns erros inatos do metabolismo, como MCADD [Deficiência de Acil-CoA desidrogenase de cadeia média], deficiência de biotinidase e tirosinemia tipo 1 se beneficiam muito do diagnóstico e tratamento precoces pré-sintomáticos, enquanto vários outros erros inatos do metabolismo parecem trazer pouco benefício, e ainda outros erros inatos do metabolismo parecem benignos e sua inclusão na triagem neonatal expandida pode ser reconsiderada uma vez que seja talvez desnecessária e até prejudicial, como resultado da ansiedade e do potencial de medicalização produzido nessas famílias (Timmermans and Buchbinder 2013; Wilcken 2008).

Além disso, é importante notar que conforme a variação da situação epidemiológica local, um programa de triagem pode ser encerrado ou ampliado. Por exemplo, a abreugrafia, para diagnóstico precoce da tuberculose foi amplamente utilizado, sendo substituído por outras formas de diagnóstico (v.g. baciloscopia de escarro apenas para os “sintomáticos respiratórios”: pessoas com tosse e expectoração por três semanas ou mais). Não é possível deixar de pensar na hipótese, ainda longínqua, de modificar o programa de detecção precoce de câncer de colo do útero pelo exame de Papanicolaou, em razão de taxas de cobertura elevadas para a vacinação contra o HPV.

Outra questão que não se pode olvidar, e que por enquanto trata-se apenas de hipótese teórica, é sobre a evolução dos testes de triagem para as doenças que já são parte de algum programa do Sistema Único de Saúde e qual o impacto tanto nas taxas de mortalidade da doença quanto nas finanças do setor público. Por exemplo, atualmente a triagem para detecção precoce de câncer de mama se faz basicamente com mamografia, mas já se sabe a importância de marcadores genéticos para essa doença, como o gene BRCA1. Outro exemplo, a fibrose cística já faz parte do teste do pezinho, dentro do Programa Nacional de Triagem Neonatal; contudo, já é possível identificar os genes causadores da mutação (por exemplo, o  $\Delta F 508$ ). Assim, não é possível excluir a hipótese de que haverá projetos de lei para que a triagem neonatal seja feita por exames genéticos.

Contudo, ao mesmo tempo em que se discute a ampliação do teste do pezinho, sendo que algumas contribuições mencionam até a triagem por exames genéticos para pesquisas de mutações, o Ministério da Saúde<sup>58</sup> apresenta indicadores da Triagem Neonatal no Brasil com grande diversidade de situações, com alguns Estados mostrando dificuldades para a realização do exame de triagem e para o início precoce do tratamento, mesmo se tratando apenas das 6 doenças hoje previstas no Programa Nacional de Triagem Neonatal, que foi considerado “universalizado” em 2014.

---

<sup>58</sup> MINISTÉRIO DA SAÚDE. Despacho s/n -CGSH/DAET/SAES/MS, de 19 de novembro de 2019. (Anexo I)

Há notícias de falhas na execução do Programa Nacional de Triagem Neonatal, em alguns Estados, como no Rio de Janeiro, entre junho de 2016 e janeiro de 2017, e que levou à realização de uma auditoria pelo Ministério da Saúde<sup>59</sup>.

Esses dados fornecidos pelo Ministério da Saúde são compatíveis com esses relatos, pois mostram que no período de 2014 a 2018, no Rio de Janeiro houve coleta (pois não há alterações significativas nos indicadores de cobertura), mas houve no ano de 2016 uma queda no número de exames coletados tempestivamente (até o 5º dia de vida) e nos anos de 2016 e 2017 houve queda no número de casos diagnosticados, variando o ano de menor de diagnóstico, conforme cada doença, o que é compatível com falta de material para os diferentes testes de triagem em momentos distintos (ou seja, explicando de forma simplificada, um ano falta reagente para um exame no ano seguinte consegue-se comprar o reagente que faltava, mas falta reagente para outro exame), o que vai se refletir no aumento da mediana da idade do recém-nascido na data da primeira consulta para as diferentes doenças do Programa Nacional de Triagem Neonatal.

Essas variações também ocorrem com outros Estados, mas tanto em relação a essas unidades federativas, como também para o Estado do Rio de Janeiro, **não é possível afirmar** que essas variações são estatisticamente significantes - ou seja, que não se tratam apenas uma variação normal dos dados mostrados na série temporal, o que demandaria uma análise estatística complexa.

Portanto, há necessidade de avaliar esses dados com maior cuidado. E em prosseguindo os trabalhos desta Subcomissão durante esta Legislatura, o aprofundamento da análise da execução do Programa Nacional de Triagem Neonatal nas diferentes unidades federativas deverá ser realizada, pois pensar em ampliar o teste do pezinho nacionalmente, havendo ainda diversas

---

<sup>59</sup> EXTRA. Ministério Público investiga regularidade do teste do pezinho no estado do Rio [online]. Publicação: 15/11/18. Disponível em: <https://extra.globo.com/noticias/rio/ministerio-publico-investiga-regularidade-do-teste-do-pezinho-no-estado-do-rio-rv1-1-23155905.html>.

falhas a serem sanadas, pode não ser uma decisão adequada à realidade de diversos Estados.

## V - SÍNTESE DAS CONTRIBUIÇÕES EXTERNAS

Seguem-se as sínteses dos principais tópicos apresentados pelos convidados, além dos debates com os parlamentares, de cada uma das audiências públicas realizadas nesta Subcomissão.

### V.1 - Audiências Públicas

#### V.1.1 - Audiência Pública sobre a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras

Local: Plenário 7 do Anexo II da Câmara dos Deputados

Data: 13/08/2019

Horário: 14:00

Disponível em: <https://www.camara.leg.br/evento-legislativo/56436>

Requerimento nº 215, do Deputado Sérgio Vidigal

Convidados:

- **Jorgiany Souza Emerik Ebeidalla** - Representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde
- **Lucas Wollmann** - Representante da Secretaria de Atenção Primária à Saúde do Ministério da Saúde
- **Jaqueline Silva Misael** - Representante do Departamento de Atenção Especializada e Temática, da Secretária de atenção Especializada à Saúde do Ministério da Saúde
- **Gustavo Mendes Lima Santos** - Gerente Geral de Medicamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)
- **Maria Terezinha Oliveira Cardoso** - Médica Geneticista - Membro da Sociedade Brasileira de Genética e Genômica e Doutora em Patologia Molecular

A Sra. JORGIANY SOUZA EMERIK EBEIDALLA apresentou o fluxo de trabalho para incorporação, exclusão ou alteração e de tecnologias pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Inicialmente foi explanada a posição da CONITEC dentro da estrutura do Ministério da Saúde, sua composição e funções. Em seguida, explicou o trabalho para avaliação de tecnologias em saúde, realizada conforme as diretrizes

metodológicas já publicadas pelo Ministério da Saúde<sup>60</sup>, até a elaboração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Informou ainda que atualmente há 144 Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, sendo 41 para doenças raras; com mais 9 em início de elaboração dentre eles: mucopolissacaridose tipo IV, mucopolissacaridose tipo VI, hemoglobínúria paroxística noturna, doença de Neumann-Pick C e epidermólise bolhosa.

O Sr. LUCAS WOLLMANN explicou a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras na perspectiva da Atenção Primária à Saúde. Define-se a Atenção Primária à Saúde como locais do sistema de saúde organizados com as seguintes características: acessibilidade, longitudinalidade, integralidade, primeiro contato e coordenação do cuidado. Ela tem três funções: responsabilização, resolutividade e ser centro de comunicação (referenciamento e tele-saúde). O primeiro objetivo da Atenção Primária em Saúde seria fornecer acesso rápido ao serviço de saúde, onde fosse atendido por pessoas qualificadas para identificar os casos que necessitam de encaminhamento. Há protocolos de encaminhamento a atenção especializada, mas não contemplam doenças raras. Também falta organização das redes de atenção à saúde, com trânsito mais claro, não apenas para doenças raras, mas também para as doenças comuns que são de tratamento complexo. Contudo, mesmo pesquisas internacionais aponta que este encaminhamento só ocorre de forma adequada quando uma pessoa da rede de assistência em saúde tem conhecimento pessoal do outro ponto da rede para fazer o encaminhamento.

A Sra. JAQUELINE SILVA MIRAEEL lembrou que há cerca de 8.000 doenças, sendo que elas podem simular doenças comuns: febres ou infecções recorrentes, dores crônicas; além do que uma mesma doença pode se manifestar com diferentes quadros clínicos. Ela comentou ainda a Portaria MS/GM nº 199 de 2014, ressaltando que para doenças raras há financiamento diferenciado com pagamento por procedimento além de um valor de custeio

---

<sup>60</sup> BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. Diretrizes metodológicas - Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_diretriz\\_avaliacao\\_economic\\_a.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economic_a.pdf). Acesso: 03/10/19.

mensal para equipes. Por fim, ressaltou os principais desafios na atenção às doenças raras: a ausência de dados epidemiológicos, o fato de necessitar tratamentos altamente específicos; e a necessidade de acompanhamento multiprofissional e de diagnóstico precoce. Respondendo a questionamento, explicou que as linhas de cuidados devem ser implantadas conforme as doenças de maior prevalência do local, sendo responsabilidade dos respectivos gestores estabelecerem os fluxos; pois o Ministério da Saúde tem papel normativo, executa diretamente ações de atenção à saúde apenas residualmente.

O Sr. GUSTAVO MENDES LIMA SANTOS explicou o papel da Anvisa na aprovação de tecnologias para doenças raras. Inicialmente, ele ressaltou que a Anvisa não é apenas uma barreira à comercialização de produtos novos, mas uma entidade que atua para proteger a população. Ela foi criada em 1999, em resposta a episódios de grande impacto em relação ao mercado de medicamentos e insumos para saúde, como a chamada “pílula de farinha” e as reações fatais ocorridas com uso de contraste para exames de imagem. O chamado “registro” pode ser visto como um contrato, uma concessão que o governo faz com a empresa, afirmando que se produzir determinado medicamento, seguindo determinados processos, e for utilizado para determinadas finalidades, garante-se que os benefícios serão maiores que os riscos. A análise do medicamento para registro envolve avaliação de eficácia do produto, seu método de fabricação e controle, a avaliação da estabilidade do produto, e a adequação das informações da bula e da embalagem. Há diferentes categorias de medicamentos em função do prazo para registro, sendo que para a categoria prioritária o prazo para análise é de 120 dias, sendo que o tempo médio gasto pela Anvisa é aproximadamente esse mesmo, havendo maior demora apenas quando há pendências a cargo da empresa solicitante. No caso de medicamentos para doenças raras, foi publicada a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017, definindo prazos ainda menores para avaliação de medicamentos para doenças raras. A Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 204, de 27 de dezembro de 2017, também trata de priorização, mas não é exclusiva para doenças raras se aplicando a todas as doenças com grande impacto para a saúde pública. Mesmo que haja aprovação por uma agência reguladora no exterior, persiste a necessidade de verificar o

método de fabricação que considere as questões de armazenamento e distribuição no Brasil, além das bulas e embalagens. Contudo, alguns medicamentos podem ser convalidados algumas decisões de outras agências reguladoras. Há um fórum de agências regulatórias internacionais para uniformizar processos e racionalizar a avaliação, deixando mais tempo para focar no que é crítico e específico para o Brasil. Mesmo no caso de medicamentos não registrados na Anvisa, há o programa de acesso expandido, fornecimento pós-estudo e uso compassivo, aplicáveis aos casos em que há droga promissora, com resultados relevantes nos ensaios clínicos. Mesmo assim, é importante a empresa trazer o produto para o Brasil, caso contrário não se consegue verificar os requisitos de qualidade, segurança e eficácia, que podem ser normalizados internacionalmente, mas há especificidades. Outra questão fundamental é que quando o medicamento é registrado no Brasil, há discussão de preço, que o seu valor seja acessível e justo; por isso, quando há judicialização, e o produto não é regulado, não há nenhum compromisso em relação aos valores cobrados, havendo casos em que o preço de venda para o Brasil era 5 vezes maior que o praticado no mercado internacional.

A Dra. MARIA TEREZINHA OLIVEIRA CARDOSO relatou que o caminho para o paciente chegar até o serviço especializado é muito difícil. Deve haver a capacitação da Atenção Primária à Saúde para reconhecer casos suspeitos. Há atualmente nove Serviços de Referência em Doenças Raras, distribuídos em oito Estados (Bahia possui dois serviços de referência habilitados). O Distrito Federal possui um (Hospital de Apoio de Brasília) e está pleiteando a habilitação de um segundo serviço de referência. Há necessidade de diagnóstico para fazer o aconselhamento genético e evitar haver famílias com vários afetados. Defeitos congênitos e deficiência intelectual em geral não tem cura, mas tem tratamento, com possibilidade de reabilitação, redução do grau de dependência e melhora da qualidade de vida. Nos Brasil, doenças raras é a segunda causa de óbito infantil, após as doenças perinatais. Cerca de 1 a 3% tem algum grau de deficiência intelectual. No Distrito Federal já há um fluxo estabelecido desde a Atenção Básica. A política de doenças raras do Distrito Federal começou com a Lei Distrital nº 4.190, de 2008, que instituiu a triagem neonatal ampliada. Desde 2011, há triagem neonatal ampliada. Lei Distrital Nº

5.225, de 29 de novembro de 2013<sup>61</sup>, dá ao paciente com doenças raras o direito a todo o tratamento. Ela informou ainda que o pagamento que o Ministério da Saúde faz via SUS para o centro de referência para doenças raras já é um preço diferenciado, pois para cada atendimento existe uma verba de custeio e outra de APAC, diferente da tabela SUS.

#### V.1.2 - Audiência Pública: Debate sobre Doenças Raras com a Sociedade Civil

Local: Plenário 7 do Anexo II da Câmara dos Deputados

Data: 10/10/2019

Horário: 14h

Requerimento nº 298, do Deputado Sérgio Vidigal

Disponível em: <https://www.camara.leg.br/evento-legislativo/57724>

Convidados:

- **Raphael Boiati** - Representante da Febrararas
- **Maria Cecília Oliveira** - Presidente da Associação de Familiares, Amigos e Portadores de Doenças Graves - AFAG
- **Marcial Francis Galera** - Médico Pediatra e Geneticista – Vice-Presidente da Sociedade Brasileira de Genética Médica
- **Regina Próspero** - Representante do Instituto Unidos pela Vida

O Sr. RAPHAEL BOIATI relatou que a Febrararas trabalha em parceria com a ANVISA, o Sistema CEP-Conep (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa), Ministério da Saúde, Ministério da Justiça e Segurança Pública em prol das pessoas com doenças raras. Um dos frutos desse trabalho foi a publicação da Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 563/2017, que substituiu a Resolução nº 466/2012, no que se refere à obrigação de fornecimento pós-estudo de medicamentos, reduzindo o prazo desta obrigação para 5 anos, o que seria um fator que afastava do Brasil as pesquisas clínicas para medicamentos para doenças raras. Outro ganho junto a Casa Hunter foi trazer 6 pesquisas clínicas para o Brasil, em 2018, sendo que uma delas visando à cura da doença. Outra vitória foi a publica das Resoluções da Diretoria

---

<sup>61</sup> Dispõe sobre a Política para Tratamento de Doenças Raras no Distrito Federal e dá outras providências.

Colegiada da Anvisa – RDC nº 204<sup>62</sup> e 205<sup>63</sup>, de 2017, que reduziram o tempo de avaliação de tecnologias em saúde para doenças raras. Esses são exemplos de trabalhos conjuntos da sociedade civil com o Poder Público e que permitem concluir que essa aproximação é benéfica a todos. Um problema apontado pelo Sr. Raphael é o pequeno número de centros de referências para doenças raras são apenas 9 centros onde as famílias podem procurar atenção. A Febrararas e a Casa Hunter estão trabalhando para criar dois centros: um em Porto Alegre e outro em São Paulo. Há também poucos médicos com especialização em Genética Médica: são 272 médicos com essa formação em todo o país, não havendo em Roraima e Tocantins. A formação em Genética Médica durante a graduação no curso de medicina também é reduzida. Ele lembrou ainda que o teste de pezinhos atualmente cobre 6 doenças embora haja mais de 6.000 doenças, e mesmo cobrindo poucas doenças, o teste não é adequadamente disponibilizado à população. Ele relatou que no Rio de Janeiro, houve um período em que não havia papel filtro para coleta de sangue para o teste de pezinho. Para ajudar, a Febrararas adquiriu um espectrômetro de massas em tandem, ao custo de 1,6 milhões de reais para realizar exames, pois às vezes demora-se até 9 anos para haver um diagnóstico. Outro problema apontado é a dificuldade de acompanhamento do paciente, havendo fila de até 2 anos para o primeiro atendimento. Por fim, afirmou que em relação à judicialização da saúde, o Ministério da Saúde teve um gasto de 15 bilhões de reais, sendo 1,5 bilhões em causas envolvendo doenças raras. Em suas considerações finais, afirmou que deveria haver uma política pública para doenças raras, mas que fosse efetiva, ainda que genericamente para todas as doenças raras, deixando as peculiaridades de cada doença rara para os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e linhas de cuidado. Sobre as doenças chamadas de “ultra-raras”, não há dados no Brasil, talvez justamente por esse fato de serem muitíssimo raras. Ele observa que essa falta de estatística também dificulta trazer pesquisas

---

<sup>62</sup> Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 204, de 27 de dezembro de 2017. Dispõe sobre o enquadramento na categoria prioritária, de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos.

<sup>63</sup> Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº – RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017. Estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras.

clínicas para o Brasil. Além disso, um dos principais “gargalos” é falta de gestão adequada dos gastos público com saúde, o que se vê por exemplo com o caso de medicamentos que não são distribuídos tempestivamente a quem necessita e acabam sendo descartados em razão de expirar o prazo de vencimento. Além disso, deveriam ser aprimorados os sistemas de logística da assistência farmacêutica e haver rastreamento mais eficiente dos medicamentos.

A Sra. MARIA CECÍLIA OLIVEIRA endossou as críticas feitas anteriormente, fazendo ainda críticas de leis ou mesmo portarias que violaria o direito constitucional à saúde. Afirmou ainda que é necessário valorizar mais o sujeito do que a lei, que esta deve ser para servir àquele e não o contrário. Afirmou ainda que não considera adequado o Poder Judiciário exigir uma condição social ruim para reconhecer o direito à saúde, pois todos devem ter acesso conforme suas necessidades, e não conforme sua renda; pois essa diferença socioeconômica já seria equalizada hora de pagar os impostos e demais tributos que vão financiar o Sistema Único de Saúde; ou seja, na hora de contribuir, todos devem contribuir conforme sua possibilidade econômica, mas quando precisar de assistência à saúde todos devem receber conforme sua necessidade. Afirmou ainda que às vezes a judicialização é a única opção para acesso ao tratamento, mas muitas vezes depende de uma perícia judicial feita por um médico que desconhece a doença que vai examinar. Ela pediu ainda prioridade na análise do PL 1606/2011 que dispõe sobre dispensação de medicamentos para doenças raras, além de outros PL em tramitação que dispõem sobre pesquisa clínicas. Ela afirmou que esses PL não estão perfeitos, havendo necessidade de alteração posterior, mas por hora é preciso haver alguma lei para resguardar o direito à saúde das pessoas com doenças raras. Em suas considerações finais, afirmou que as políticas de saúde devem atender as especificidades do ser humano, e não o rótulo de uma doença. Os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas devem ser vistos como instrumentos de viabilizar o acesso ao tratamento e não para excluir pessoas. Há falhas no SUS em relação à atenção de todas as doenças, mas que no caso de doenças raras, mas seu impacto é maior.

A Sra. REGINA PRÓSPERO observou que menos de um terço das unidades da federação contam com serviço de referência em Genética

Médica. Ela afirmou a importância da ampliação do teste de triagem neonatal, pois para há uma grande demora em diagnosticar a doenças, sendo que por exemplo, o PCDT para transplante de célula tronco hematopoiética para mucopolissacaridoses é só para crianças até 24 meses de idade, sendo que muitas crianças conseguem o diagnóstico depois desse prazo, quando já há sequelas neurológicas, perdendo a primeira e talvez única chance de tratamento. Ela defendeu o PL 1606/2011 que tem como maior objetivo trazer recursos para fazer a Portaria MS/GM nº 199, de 2014, funcionar. Ela relatou ainda uma experiência bem-sucedida em São Paulo, com a plataforma “Linha Rara”, feita em parceria com o a Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo e o Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, para tirar dúvidas de profissionais de saúde. Ela defendeu ainda a necessidade de haver mais pesquisas clínicas, inclusive cobrando a tramitação do PL 7082/17 considerando justo 5 anos de fornecimento do medicamento pós-estudo; a ampliação do teste do pezinho de forma ponderada; a criação de novos centros de referências em doenças raras; a elaboração de PCDT, principalmente com condutas clínicas para casos de emergência; a celeridade na distribuição de medicamentos, e sobretudo, empatia das pessoas. Em suas considerações finais, afirmou que não é possível uma política nacional para cada doença. Em sua opinião deveria haver uma política única para as doenças raras. Além disso, ela considera que não adianta tentar começar tudo de novo, ainda que com o objetivo de melhorar a assistência. É preciso ir adiante, conciliando com as políticas já existentes. Em relação à Fibrose Cística, que já está contemplada no teste do pezinho e também já há um protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, há necessidade de atualizar os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas a fim de incluir novas tecnologias e uniformizar a assistência, pois alguns Estados da federação têm protocolos próprios prevendo maior assistência do que outros. Ela ressalta ainda a importância desses PCDT, ainda que não trate de medicamentos de alto custo, pois é um parâmetro importante para orientar o profissional de saúde sobre como realizar o cuidado de um paciente com doença rara em diversas situações.

O Dr. MARCIAL FRANCIS GALERA explanou a situação das doenças raras hoje no Brasil, sendo as anomalias congênitas a segunda causa de óbito infantil. Ele relatou que apesar de haver centros de excelência para

reabilitação, existe uma grande dificuldade de acesso, e mesmo quando conseguem, a quantidade de horas semanais de terapia fica muito aquém do necessário para reabilitação. Ele relatou a história da atenção às doenças genéticas no Brasil, do qual participou como representante da Sociedade Brasileira de Genética Médica. Desde 2000, havia uma discussão para implementar uma política de atenção a doenças genéticas no SUS. Em 2009, foi publicada a Portaria nº 81, de 20 de janeiro de 2009, que instituiu no âmbito do Sistema Único de Saúde a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Médica, mas que saiu do papel. Em 2012, foi formado um grupo de trabalho para doenças raras no âmbito do SUS – essa foi a primeira política nacional que envolveu associações de pacientes, e que culminou na Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Segundo sua opinião, a esta Portaria necessita de revisão como qualquer outra, mas àquela época foi o que se conseguiu chegar para atender essas pessoas. A área de oncogenética acabou ficando de fora, com a promessa que haveria uma política específica em oncologia que a abarcasse, mas que acabou não sendo feita. Contudo, como ganho, conseguiu-se colocar todo o cerne da Portaria nº 81, de 2009, na Portaria nº 199, de 2014. O cerne da política de atenção em Genética Médica e das doenças raras está baseado em linhas de cuidado, devendo haver ainda a incorporação de exames e terapias, e recompor os preços dos procedimentos que já haviam sido incorporados e eram muito baixos a ponto de ninguém se interessar em prestar serviços para o SUS pelos preços pagos. Atualmente, os Serviços de Atenção Especializada em Doenças Raras recebem incentivo de R\$ 11.650,00 por mês, enquanto que os Serviços de Referência em Doenças Raras recebem R\$ 41.480,00 por mês. Contudo, quando se trata de estabelecimentos de saúde federais, esses valores não podem ser utilizados para pagar pessoal. Foi apresentado um mapa do Brasil, onde estavam localizados os 9 Serviços de Referência em Doenças Raras atualmente habilitados, percebendo-se uma concentração predominante em Estados das regiões sul, sudeste e nordeste, sendo que nas regiões norte e centro-oeste há apenas dois centros no eixo Brasília-Goiânia. Ele relatou ainda que há muita dificuldade de habilitação dos estabelecimentos de saúde como Serviços de Referência em Doenças Raras. Cuiabá está tentando há mais de 2 anos, e só com a intervenção do Ministério Público o processo está avançando. Nesse

sentido, ele chamou a atenção para o fato de que a Escola Paulista de Medicina (da Universidade Federal de São Paulo), as Faculdades de Medicina de São Paulo e de Ribeirão Preto (da Universidade de São Paulo), e a Faculdade de Medicina da Unicamp, que são os maiores centros de pesquisa e de formação de médicos geneticistas no Brasil, não serem habilitados pelo Ministério da Saúde. Analisando os dados disponíveis no Datasus, referentes a 2017 a 2019, verifica-se que a realização de procedimentos em doenças raras é muito maior no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e no Hospital de Apoio de Brasília – em sua opinião os dados referentes ao Instituto Fernandes Filgueira, no Rio de Janeiro, podem estar subnotificados, uma vez que a quantidade de atendimentos naquele serviço é muito grande também. Em suas considerações finais, afirmou que deve haver uma política pública, e não se deve retroceder. Há ainda uma grande dificuldade de encaminhamento para serviços de fisioterapia para pacientes com fibrose cística, mucopolissacaridoses e doenças neurológicas. Ele afirmou ainda que mesmo não havendo serviços de referência habilitados formalmente, há a serviços universitários e não universitários que funcionam há décadas e que atendem as pessoas com doenças raras, em geral são os grandes centros de pesquisa, que utilizam as pesquisas clínicas como forma de assistência a esses pacientes. Criticou ainda a Comissão de Educação do Ministério da Educação que reduziu a carga horária dos cursos de genética, além do que as diretrizes curriculares para os cursos de medicina nada mencionam sobre Genética Médica, além do aconselhamento genético – ou seja, não há conteúdo curricular mínimo para os alunos desses cursos. Sobre a necessidade de haver maior carga horária de Genética Médica nos cursos de medicina, ele relatou a experiência pessoal como professor, que mesmo seus ex-alunos não tendo expertise para fazer o diagnóstico de uma doença rara, eles sabem a quem procurar para sanar dúvidas, ou para onde encaminhar o paciente. Por fim, relatou haver problemas de fila (regulação de vagas), que colocam casos graves na mesma fila que casos de rotina, por exemplo, uma criança que atendeu, que tinha síndrome de Down com sopro cardíaco e estava na mesma fila de ecocardiograma que um paciente hipertenso que fazia controle anual da função cardíaca, e que poderia ter morrido na fila, pois na semana seguinte precisou implantar um marca-passo.

## V.2 - Respostas a requerimentos de Informações

Por meio do Requerimento de informação número 953/2019, foram solicitadas informações ao Sr. Ministro da Saúde, no sentido de esclarecer esta Casa sobre a população assistida pela Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, do Sistema Único de Saúde. Fizemos as seguintes perguntas:

1 – Qual a quantidade de pessoas (prevalência) com doenças raras, em cada unidade federativa, no Brasil?

2 – Em relação ao número de pessoas com doenças raras, qual a quantidade de pessoas acometidas por cada doença rara, conforme a codificação da CID-10, total, e por unidade da federação?

3 – Qual o custo médio mensal de tratamento de cada doença rara (principalmente aquelas que podem ser diagnosticadas por triagem neonatal ampliada), considerando o tratamento de acordo com os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas?

O mesmo questionamento foi feito para os 27 secretários estaduais de saúde, das 27 Unidades da Federação. Seguem abaixo, as respostas recebidas.

O Ministério da Saúde encaminhou o Ofício nº 3232/2019/ASPAR/GM/MS, de 19 de setembro de 2019 (Anexo I), com a Nota Técnica nº 1601/2019-DAET/CGAE/DAET/SAES/MS, informando que os hospitais universitários, federais e estaduais, em torno de 50 em todo o Brasil (notadamente para os casos de erros inatos do metabolismo) e as associações beneficentes e voluntárias (que contam com recursos governamentais e dedicam-se principalmente aos casos de deficiência intelectual e dismorfologia) são o *locus* da atenção à saúde dos pacientes com doenças raras. Em relação ao questionado, informou não haver tabulação de pacientes com doenças raras, nem do valor gasto por doença, pois o atendimento de doenças raras não é necessariamente específico, podendo ser atendido nas redes das mais diversas especialidades, sem que seja sinalizado como portador de doença rara. Quanto aos gastos, foram encaminhadas informações obtidas do banco de dados do

SUS (TabWin) referentes aos procedimentos realizados nos estabelecimentos de saúde habilitados como Serviço de Referência em Doenças Raras.

Na Nota INFORMATIVA Nº 75/2019-CGIAE/DASNT/SVS/MS, o Ministério da Saúde apresentou dados do SINASC (Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos) sobre a quantidade de anomalias congênitas notificadas por meio da Declaração de Nascido Vivo, conforme a Lei nº 13.685, de 25 de junho de 2018<sup>64</sup>, ressaltando aquelas de manifestação tardia. Os dados estão agregados por grupo de doenças (conforme o sistema ou aparelho afetado), não sendo possível separar as anomalias consideradas raras das que são frequentes. Informou ainda não possuir dados sobre gastos relacionados ao tratamento de doenças raras.

Por meio do Ofício nº 3895/2019/ASPAR/GM/MS, de 29 de outubro de 2019, a Ministério da Saúde, encaminhou informações complementares contendo o total de casos de malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas, separados por código CID-10 do capítulo XVII.

O Despacho da CGSH/DAET/SAES/MS, em resposta ao Ofício GAB-910/E nº 168/19 apresenta relação de cobertura do PNTN no período de 2014 a 2018, por Unidade da Federação, indicando, por ano, o número de nascidos vivos (SINASC) e o número de RN-Triadados, por UF, por tipo de doença triada. Esses dados serão alvo de estudos posteriores.

A Secretaria da Saúde do Estado do Paraná, por meio do Ofício nº 1836/2019/GS/SESA, de 13 de setembro de 2019 (Anexo II), informou que no SIDORA (Cadastro de Síndromes e Doenças Raras do Estado do Paraná) há 391 pessoas cadastradas, com 118 síndromes ou doenças raras, distribuídas por 132 municípios.

A Secretaria da Saúde do Estado do Espírito Santo, por meio do Ofício SESA/GS/nº739/2019, de 12 de setembro de 2019 (Anexo III) informou

---

<sup>64</sup> Altera a Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012, para estabelecer a notificação compulsória de agravos e eventos em saúde relacionados às neoplasias, e a Lei nº 12.662, de 5 de junho de 2012, para estabelecer a notificação compulsória de malformações congênitas.

haver a estimativa de 280.000 pessoas com doenças raras, sem informar os parâmetros utilizados para esse cálculo.

A Secretaria da Saúde do Estado da Bahia, por meio do Ofício nº 301/2019/SESAB/SAIS/DAE/CRAE, de 30 de agosto de 2019 (Anexo IV), informou haver a estimativa de 9.912 pessoas com alguma doença rara, obtida pela multiplicação da população aproximada do Estado pela proporção definida para o conceito de doença (65/100.000). Informou ainda que as doenças raras mais prevalentes são: epidermólise bolhosa, mucopolissacaridoses, osteogênese imperfeita, fibrose cística, doença de Crohn, acromegalia e “nanismo” (sic)

A Secretaria da Saúde do Estado da Paraíba, por meio do Ofício nº 1527/GS, de 03 de setembro de 2019 (Anexo V), informou haver 4.588 pessoas com alguma doença rara, baseado nos registros do Sistema Nacional de Assistência Farmacêutica – HORUS.

A Secretaria da Saúde do Estado de Sergipe, por meio do Ofício nº 2345/2019-SES, de 06 de setembro de 2019 (Anexo VI), informou haver a estimativa de 120.000 pessoas com alguma doença rara, obtida pela multiplicação da população aproximada do Estado pela proporção definida para o conceito de doença (65/100.000).

A Secretaria da Saúde do Estado de Minas Gerais, por meio do Memorando SES/SUBPASSAFDMAC nº 418/2019, de 06 de setembro de 2019 (Anexo VII), apresentou informações sobre o número de diversas doenças consideradas raras (ao lado de algumas que não o são, como por exemplo “epilepsia”, “endometriose” e “autismo”), baseado no Sistema Integrado de Gerenciamento da Assistência Farmacêutica (SIGAF) referente ao faturamento de APAC (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade) dos últimos 6 meses.

A Secretaria da Saúde do Estado do Rio de Janeiro, por meio do Ofício SES/ASSP SEI nº 141, de 17 de outubro de 2019 (Anexo VIII), informou que não há dados sobre o número de pacientes em razão da diversidade de doenças que o conceito de doenças raras traz. Há registros apenas dos

pacientes que fazem uso de medicamentos de alto custo que são retirados nas farmácias do Estado.

A Secretaria da Saúde do Estado do Distrito Federal, por meio do Ofício SEI-GDF nº 632/2019 - SES/GAB/ARINS, de 19 de novembro de 2019, informou não haver a estimativa do número de pessoas com alguma doença rara; contudo o Serviço de Referência em Doenças Raras do Hospital de Apoio de Brasília e o Hospital Materno Infantil de Brasília realizam em média entre 1.200 a 1.330 atendimentos/ano e 1350 a 1500 atendimentos/ano, respectivamente.

### **V.3 - Contribuições da Sociedade e do Poder Público**

A ALIANÇA DISTROFIA BRASIL, entidade que congrega diversas associações de pacientes e familiares com distrofias musculares e outras doenças neuromusculares, contribuiu com o documento “Panorama das Distrofias Musculares no Brasil. 2019”. O documento apresenta informações clínicas e epidemiológicas dirigidas a pessoas leigas, utilizando uma linguagem clara e bastante acessível. Constam ainda as demandas dos pacientes: consulta clínica com neurologista e geneticista; exames de DNA e biópsia do músculo; acompanhamento médico especializado; exames para acompanhamento; atendimento por equipe multidisciplinar; órteses, próteses e materiais especiais; e medicamentos.

A PFIZER, que produz e vende o medicamento Vyndaquel (tafamidis meglumina), para Polineuropatia Amiloidótica Familiar, encaminhou informações sobre essa doença e um anúncio da chegada ao Brasil do medicamento Vyndaquel

A ROCHE, que produz e vende o medicamento Ocrevus (ocrelizumabe), para a Esclerose Múltipla, encaminhou-nos o documento “Esclerose Múltipla: dimensionado os impactos no ambiente ocupacional brasileiro”, referentes aos impactos dessa doença na vida laboral do doente.

A NOVARTIS, que produz e vende o medicamento Zolgensma (onasemnogene abeparvovec-xioi), para a Atrofia Muscular Espinhal, encaminhou-nos o documento “Atrofia muscular espinhal (AME): Conceitos básicos” e “Terapia gênica”.

A ASSOCIAÇÃO BRASIL HUNTINGTON informou haver 2.914 pessoas cadastradas no Brasil. Encaminhou informações sobre a Doença de Huntington e apresentou as seguintes demandas: implantação do Programa ILP (Instituições de Longa Permanência) para pessoas com Doença de Huntington e outras Doenças Raras, degenerativas e incapacitantes, independentemente da idade; inclusão do teste biomolecular no SUS para Doença de Huntington; aconselhamento genético; disponibilização de alimentação enteral no SUS; aumento das equipes multidisciplinares e multiprofissionais no SUS; ampliação do transporte tipo ambulância para a locomoção de paciente e acompanhante em consultas, exames e sessões de tratamento pelas equipes multidisciplinares e multiprofissionais; atendimento integral para pessoas e familiares vivendo com a Doença de Huntington e outras Doenças Raras nas regiões ribeirinhas e demais de difícil acesso; campanhas para sensibilização da sociedade civil.

A SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS em Saúde, do Ministério da Saúde, encaminhou-nos uma apresentação sobre a disponibilização do medicamento Spinraza, no SUS, utilizado para a Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I. O documento está disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/outubro/30/30102019-AME-Spinraza.pdf>.

A INTERFARMA encaminhou por e-mail duas colaborações.

“Tratamento disponíveis”, sem autor mencionado, é uma tabela com 22 Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas publicados ou em elaboração pelo Ministério da Saúde. Não há informações sobre a data, mas está desatualizado, uma vez que, lista como em “fase inicial de elaboração” PCDT que já foram aprovados, como por exemplo, a Nusinersena, para Atrofia Muscular Espinhal 5q; e o sequenciamento completo do exoma, para deficiência intelectual de causa indeterminada.

“Posicionamento (25.10.2019)” apresenta um breve resumo sobre as doenças raras, e a posição da INTERFARMA em relação a diversos aspectos do cuidado de pessoas com doenças raras. Em razão da quantidade de sugestões, far-se-á a análise individualizada de cada tópico.

Em relação ao diagnóstico, a INTERFARMA sugere: (i) garantia de diagnóstico precoce deve contemplar testes genéticos e não genéticos para toda população e com controle de qualidade mais rigoroso para diminuir a ocorrência de erros (falso negativo/falso positivo); (ii) que a discussão de acesso a cuidado e tratamento para Doenças Raras não deve ser descolada da Política Nacional de Atenção Integral à Genética Clínica (PNAIGC), e garantir acesso a testes genéticos (citogenéticos, DNA/molecular, metabólicos) e ao aconselhamento genético; (iii) Sistema Único de Saúde deve garantir o atendimento integral com médicos especialistas (Atenção Especializada) a todos os pacientes triados (teste do pezinho); (iv) ampliação do Teste de Guthrie (Teste do Pezinho) e outros testes necessários (testes genéticos ou não-genéticos de triagem neonatal ou outros protocolos de testagem obrigatórios para primeira infância), a fim de que outras doenças sejam diagnosticadas precocemente; (v) criação de mecanismos para estruturar treinamentos e fluxo de informações para profissionais da atenção básica para que possam ter elementos para identificar e encaminhar a centros especializados com assertividade e celeridade; e (vi) a inclusão de disciplinas específicas nos cursos de medicina para o diagnóstico precoce de doenças raras.

O diagnóstico precoce de qualquer doença, seja rara ou não, deveria ser uma constante no Sistema Único de Saúde. Em não sendo possível, dever-se-ia ao menos garantir o diagnóstico precoce para aquelas condições em que a intervenção médica oportuna pode alterar a evolução clínica da doença, reduzindo o risco de óbitos ou sequelas irreversíveis. O controle de qualidade dos testes deve ser aplicado para qualquer exame, específico ou não para doenças raras, contudo, é necessário ressaltar que a taxa de falso-positivos e falso-negativos depende muitas vezes do “ponto de corte” definido para o exame (que se reflete na sensibilidade e na especificidade do exame), sendo que a adoção de critérios mais rigorosos, a fim de reduzir o número de testes falso-positivos, por exemplo, poderia levar a aumento dos resultados falsos-negativos. O cuidado e tratamento de doenças raras conforme a Política Nacional de Atenção Integral à Genética Clínica é importante, pois se estima que 80% das doenças raras tenham causa genética, e a atual Política Nacional de Atenção Integral às Doenças Raras, de alguma forma, representou uma continuidade daquela,

prevendo a incorporação de diversos procedimentos ao Sistema Único de Saúde, incluindo testes citogenéticos, exames de biologia molecular, exames específicos para doenças metabólicas, e aconselhamento genético – que foram mencionados. Contudo, há necessidade de atualização periódica e frequente da relação de procedimentos incorporados ao SUS, em razão do desenvolvimento de novas tecnologias e aquisição do conhecimento sobre as doenças. Em relação ao atendimento realizado por médicos especializados em serviços de referência, é preciso notar que há apenas 9 serviços assim credenciados, e uma enorme carência desses profissionais, havendo unidades da federação em que não há um único médico com especialização em genética, inviabilizando qualquer tentativa de criar um desses serviços; e que precisa ser resolvido de alguma forma. A ampliação do teste do pezinho é um tema bastante discutido não em relação à necessidade de ampliação, mas a sua possibilidade frente às limitações financeiras e a falta de consenso mesmo na literatura especializada sobre quais os critérios para definir as doenças que serão objeto de triagem neonatal. A necessidade de melhorar o fluxo entre as “portas de entrada” do SUS (realizado principalmente a Atenção Básica), para a atenção especializada é realmente um problema, conforme apontado neste Relatório, em razão da lacuna sobre doenças genéticas nas diretrizes curriculares dos cursos de Medicina. O apoio à inclusão de disciplinas específicas nos cursos de medicina para o diagnóstico precoce de doenças raras é compartilhado por esta Subcomissão.

Em relação à Rede Assistencial para pacientes de doenças raras, a INTERFARMA sugere: (i) pensar em mecanismos mais céleres, transparente, com prazos definidos em legislação e/ou regulamentação para a homologação e início da produção dos centros de referência; (ii) compatibilizar a rede de serviços especializados para doenças raras com as condicionantes colocadas pela CONITEC, para garantir rede integrada de cuidados ao paciente de doença rara; (iii) maior celeridade nos processos de doenças raras na CONITEC, similar ao que já acontece na ANVISA; (iv) ampliar o número centros de referência em doenças raras compatível com a extensão territorial e populacional do Brasil; (v) adotar políticas para aumentar a produção e diversidade dos serviços prestados ao paciente nos centros de referência já habilitados; (vii) aproveitar a rede de hospitais universitários públicos do país para se estabelecer centros de referência

deve ser explorada, como forma de aproveitar conhecimentos e dar eficiência ao uso de recursos (humanos e físicos), também garantido maior acesso a cuidado e tratamento por pacientes em todo o território nacional; (viii) utilizar a rede de Telemedicina do SUS (Telessaúde) para consultas remotas dos serviços de referência em doenças raras com Geneticistas da Rede Pública; e (ix) desenvolver tecnologias, incluindo plataformas integradas e ciência de dados, para o acompanhamento dos pacientes acometidos com essas doenças, além da avaliação e monitoramento da eficácia das terapias.

Conforme já mencionado neste Relatório há poucos serviços de referência em doenças raras, e verifica-se que muitos hospitais universitários que desenvolvem atividades de pesquisa e formação de médicos especialistas em genética (residência médica) há décadas e não estão habilitados como serviços de referência em doenças raras, nos termos da Portaria MS/GM nº 199, de 2014, apesar de serem responsáveis pelo atendimento de grande número de pacientes com doenças raras/genéticas. É preciso compreender melhor essa situação, a fim de propor alterações no sistema. Nesse sentido, seria adequado realizar uma audiência pública com esses serviços a fim de obter informações mais detalhadas.

Há também necessidade de maior celeridade da CONITEC na elaboração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – ressaltando que tal fato não decorre da inércia da CONITEC, mas da necessidade de elaborar tais protocolos para mais de 6.000 doenças raras, além das outras incontáveis doenças não-raras, pois somente com esse processo de avaliação de tecnologia em saúde o cidadão tem acesso à assistência terapêutica integral (Lei nº 8.080, do 1990, art. 19-M).

Encontra-se em tramitação na Comissão de Seguridade Social e Família, da Câmara dos Deputados, o Projeto de Lei nº 7.870, de 2017, que “altera o art. 19-R, da Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, relativo ao procedimento de incorporação, exclusão e alteração pelo Sistema Único de Saúde - SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos”, para reduzir o prazo de 180 dias para 120 dias mantida a possibilidade de prorrogação por mais 90 dias. O Relator do PL, Deputado Juscelino Filho, acuradamente apontou que:

A Lei nº 12.401, de 2011, alterou a Lei nº 8.080, de 1990, criando o capítulo da “Assistência Terapêutica e da Incorporação de Tecnologia em Saúde”, prevendo a criação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, e regulamentando o processo de avaliação de tecnologias.

A partir daí, foram publicados o Decreto nº 7.646, de 2011 (dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências), e a Portaria MS/GM nº 2.009, de 2012 (aprova o Regimento Interno da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC) disciplinando o processo.

O processo se inicia com um requerimento protocolado na Secretaria-Executiva da CONITEC, acompanhada de toda a documentação enumerada no art. 15, do Decreto nº 7.646, de 2011; e no art. 47, da Portaria MS/GM nº 2.009, de 2012.

Se a Secretaria-Executiva considerar que a documentação não atende aos requisitos legais, incluindo a Lei nº 9.784, de 1999 (que regula o processo administrativo no âmbito da Administração Pública Federal), abre-se um incidente, que será decidido pelo Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, cabendo recurso da decisão de indeferimento ao Ministro de Estado da Saúde.

Se o requerimento estiver devidamente instruído, a Secretaria-Executiva da CONITEC inicia a parte mais técnica do processo, que é a análise crítica da documentação, com atenção especial às evidências científicas da eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia a ser incorporada; à avaliação econômica comparativa dos custos e benefícios em relação às tecnologias já utilizadas (Lei nº 8.080, de 1990, art. 19-Q, § 2º); e ao impacto de sua incorporação no SUS (Decreto nº 7.646, de 2011, art. 18, III). Esta parte técnica finda com a elaboração de um relatório, que é submetido ao Plenário da CONITEC.

As reuniões do Plenário ocorrem uma vez ao mês, cabendo pedido de vista do processo, que suspende a deliberação até a reunião seguinte. Ao final, é elaborado um parecer conclusivo sobre a tecnologia.

O processo retorna à Secretaria-Executiva da CONITEC, que submete esse parecer conclusivo, independentemente de ser favorável ou não, a consulta pública por 20 dias (reduzido para até 10 dias em casos de urgência). Encerrado o prazo, a Secretaria-Executiva compila e organiza as críticas e sugestões recebidas e as encaminha de volta ao Plenário.

O Plenário examina as contribuições e sugestões recebidas e decide motivadamente pela retificação ou ratificação do parecer conclusivo.

Em seguida, o relatório é encaminhado para a Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde.

Se o processo se referir a protocolo clínico e diretriz terapêutica, o processo é encaminhado, conforme a matéria, ao

titular da Secretaria do Ministério da Saúde responsável pelo respectivo programa ou ação para manifestação.

Além disso, é possível solicitar a realização de audiência pública, conforme a relevância da matéria, e ainda requerer a manifestação do Plenário da CONITEC sobre as sugestões e contribuições aí apresentadas.

Ao final, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos emite o parecer final sobre a incorporação da tecnologia no SUS. Se a decisão for pela incorporação da tecnologia em saúde, ou protocolo clínico e diretriz terapêutica, há 180 dias de prazo para que ela seja disponibilizada no SUS (Decreto nº 7.646, de 2011, art. 25).

Como se vê, o processo de incorporação de tecnologias pelo SUS é bastante complexo e demanda tempo. Há uma fase predominantemente técnica, e outra eminentemente política.

Em relação à parte do processo que se desenvolve na CONITEC, é possível considerar um prazo hipotético de 30 dias razoável para a Secretaria-Executiva verificar a regularidade do requerimento, decidir sobre eventuais inconsistências e elaborar o relatório técnico. Este relatório deve ser apreciado em reunião do Plenário, o que pode demorar até 30 dias para ocorrer. Na reunião, pode haver pedidos de vista, o que posterga a decisão mais 30 dias. Após decisão, o processo segue para consulta pública, durante 20 dias em geral, mais o tempo adicional para compilar as sugestões recebidas. Na sequência, o processo volta para o Plenário, o que pode demorar mais 30 dias, sem contar novo pedido de vista. Ao final, o processo com o parecer conclusivo segue para Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Assim, nesta fase, o tempo de tramitação do processo poderia ser teoricamente de 120 dias, tal como o Projeto de Lei em análise propõe, mas poderia chegar a 180 dias, a depender da agenda de reuniões do Plenário e dos pedidos de vista.

Em relação à parte do processo que se desenvolve na Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, pode haver ou não audiência pública, seguida de manifestação do Plenário da CONITEC. Assim, nesta fase, se houver audiência pública, a depender da agenda de reuniões do Plenário da CONITEC e dos pedidos de vista, e o prazo pode chegar a 90 dias.

Portanto, o prazo máximo hoje assinalado para conclusão do processo (180 dias prorrogáveis por mais 60<sup>65</sup> dias) parece adequado. Contudo, apenas nos casos em que for realizada a audiência pública se justifica a prorrogação de 90 dias.

É preciso observar também que embora a justificativa argumente que a demora de até 9 meses possa acarretar prejuízo no tratamento de doenças graves, está se pressupondo que a tecnologia em análise é benéfica para o paciente, quanto é justamente isso o que está sendo posto à prova no processo de incorporação de tecnologias.

---

<sup>65</sup> O Relatório traz o prazo de 90 dias, por provável erro de digitação.

A função da CONITEC é verificar se há evidências científicas de que a tecnologia demanda é segura e benéfica em comparação ao que já é disponibilizado no SUS. Incorporar uma tecnologia apenas porque é nova, pode causar prejuízos aos pacientes e aos cofres públicos. O Ministério da Saúde não pode se furtar de fazer uma análise bastante criteriosa do que a indústria farmacêutica coloca à venda no mercado.

[...]

Por fim, ressalto que a Lei nº 9.784, de 1999, que regula o processo administrativo federal, já prevê no art. 69-A a prioridade na tramitação, em qualquer órgão ou instância, dos procedimentos administrativos em que figure como parte ou interessado: pessoa com idade igual ou superior a 60 anos; pessoa deficiente; ou pessoa portadora de tuberculose ativa, esclerose múltipla, neoplasia maligna, hanseníase, paralisia irreversível e incapacitante, cardiopatia grave, doença de Parkinson, espondiloartrose anquilosante, nefropatia grave, hepatopatia grave, estados avançados da doença de Paget (osteíte deformante), contaminação por radiação, síndrome de imunodeficiência adquirida, ou outra doença grave, com base em conclusão da medicina especializada. Assim, estas prioridades deveriam ser observadas na análise de 6 requerimentos para incorporação de tecnologias pelo SUS, conforme já consta no § 1º, do art. 19-R da Lei nº 8.080, de 1990.

Portanto, existe uma margem para redução do prazo de avaliação de tecnologias em saúde, mesmo porque, no caso de doenças raras, a quantidade de evidências científicas a serem analisadas é menor que a de outras doenças.

A utilização do sistema de telemedicina também é incentivada neste Relatório, já havendo respaldo do Conselho Federal de Medicina.

Por fim, o desenvolvimento de tecnologia da informação para acompanhamento dos pacientes e das ações e serviços de saúde propostos é fundamental, e passa pela criação de um banco de dado centralizando informações de todo o país sobre pacientes com doenças raras.

Em relação a Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – PCDT, a INTERFARMA sugere: (i) haver mecanismos para transparência do processo de elaboração e priorização dos PCDT, além de definição de prazo para sua publicação e atualização; (ii) incentivar a participação da sociedade civil (pacientes), equipe multidisciplinar e sociedade médica especializada na doença na elaboração do PCDT; e (iii) avaliar os mecanismos de revisão periódica dos

PCDT vigentes para acompanhar o desenvolvimento de novas terapias e linhas de cuidado.

Já há diversos documentos publicados pelo Ministério da Saúde com diretrizes de avaliação de tecnologias em saúde e elaboração de PCDT<sup>66</sup>; e já há também um documento de priorização de PCDT – o que não significa que estejam sendo efetivos – conforme visto na audiência pública realizada em 13 de agosto de 2019. O prazo de publicação já foi analisado anteriormente e consta na Lei nº 8.080, do 1990, art. 19-R. Definir um prazo *a priori* de atualização de um PCDT parece algo muito difícil, pois muitas vezes está relacionada aos avanços da Medicina que ocorrem de forma imprevisível. O que talvez não esteja muito claro são critérios ou em quais circunstâncias a recomendação preliminar da CONITEC prevalece ou não sobre as manifestações divergentes recolhidas na consulta pública.

---

<sup>66</sup> MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA. Diretrizes metodológicas. Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_diretriz\\_avaliacao\\_economic\\_a.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economic_a.pdf). MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE. Diretrizes metodológicas: avaliação de desempenho de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Artigos\\_Publicacoes/Diretrizes/DIRETRIZ\\_AdTS\\_final\\_ISBN.pdf](http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/DIRETRIZ_AdTS_final_ISBN.pdf). MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE. Diretrizes metodológicas: avaliação de desempenho de tecnologias em saúde - Desinvestimento e Reinvestimento. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/2016/diretriz\\_investimento\\_reinvestimento.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/2016/diretriz_investimento_reinvestimento.pdf). MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA-EXECUTIVA. ÁREA DE ECONOMIA DA SAÚDE E DESENVOLVIMENTO. Avaliação de tecnologias em saúde: ferramentas para a gestão do SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao\\_tecnologias\\_saude\\_ferramentas\\_gestao.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_tecnologias_saude_ferramentas_gestao.pdf). MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE. Diretrizes metodológicas - elaboração de diretrizes clínicas. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_elaboracao\\_diretrizes\\_metodologicas.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_diretrizes_metodologicas.pdf). MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA. Diretrizes metodológicas - elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médicos assistenciais: estudo de caso: sistema de cirurgia robótica. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <http://rebrats.saude.gov.br/phocadownload/diretrizes/ManualEMAEstudosCaso.pdf>. E outras disponíveis em: <http://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas>. Acesso: 21/11/2019.

Em relação à Incorporação de tecnologias no SUS, a INTERFARMA sugere: (i) definir, com a participação de todos os atores interessados, mecanismos mais céleres e transparentes para a avaliação de tecnologia em saúde que atendam as particularidades para medicamentos órfãos e para doenças raras, dado que os atuais critérios não são consensuais; (ii) inclusão de outros critérios na avaliação, como relevância clínica do medicamento e impactos indiretos das enfermidades, como custo social das doenças, tornaria a avaliação mais justa, e o acesso mais equitativo; (iii) evitar critérios como tetos/limites de custo efetividade por serem prejudiciais à incorporação de medicamentos para doenças raras e tecnologias avançadas; (iv) e que os critérios de avaliação não devem constar em Lei, pois as tecnologias são dinâmicas e essa definição em lei engessaria o processo de incorporação de novos medicamentos.

A questão da incorporação de tecnologias já foi bastante discutida neste Relatório, o que não significa que tenha sido esgotado e que haja alguma proposta definitiva para a questão. Entendemos que a Câmara dos Deputados e o Senado Federal são fóruns legítimos para discussão desse tema, e o Poder Legislativo tem seu papel na regulamentação da avaliação de tecnologias em saúde, que embora não seja exaustiva, deve estabelecer as premissas fundamentais para garantir que a regulamentação infra-legal ocorra de forma a preservar tanto a sustentabilidade financeira quanto a equidade do sistema de saúde.

Em relação ao fenômeno da judicialização do direito à saúde, a INTERFARMA aponta que: (i) a medida do STF foi um passo importante para reduzir a judicialização no Brasil, no entanto observa-se que as doenças raras foram enquadradas como condição excepcional e por isso ainda se precisa de regulamentação para esses casos; (ii) a judicialização é direito do paciente, previsto em constituição, mas reitera-se que a constância desse processo não pode se tornar um modelo de gestão ou de acesso sustentável a tecnologias de alto custo; (iii) a importação sem registro só deve se dar em condições excepcionais e seguindo uma série de critérios, para a garantia da segurança do paciente que utilizará do tratamento, sendo fundamental a regulamentação dos

critérios para dispensa de registro e internalização de medicamentos e outros insumos estratégicos quando adquiridos por intermédio de organismos multilaterais internacionais, para uso em programas de saúde pública pelo Ministério da Saúde e suas entidades vinculadas; e (iv) há uma situação paradoxal, onde a falta de recursos gera parte da judicialização, que por sua vez, reflete na falta de recursos financeiros à medida que o medicamento judicializado acaba sendo fornecido por valores superiores, que poderiam ser adquiridos por meio de compras públicas planejadas.

Entendemos que não é possível discutir a chamada “judicialização da saúde” sem a participação de representantes do Poder Judiciário, do Ministério Público, das Defensorias Públicas, da Ordem dos Advogados do Brasil, e de outros atores importantes que participaram dos trabalhos desta Subcomissão de Doenças Raras, mas abordando outros temas.

Contudo, observa-se principalmente no âmbito das doenças raras uma maior repercussão das decisões judiciais em razão do custo elevado de vários medicamentos. Conforme as explicações do Sr. Gustavo Mendes Lima Santos, na audiência pública realizada em 13 de agosto de 2019, é que a compra de medicamentos no exterior se faz a preços distorcidos, com valores até cinco vezes maior que o preço desse medicamento no mercado internacional. Além disso, é preciso notar que há medicamentos que não são registrados pela ANVISA por falta de interesse do laboratório produtor, com a finalidade de evitar o controle de preços realizado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), órgão interministerial que tem a atribuição de regular o mercado de medicamentos no Brasil (Lei nº 10.742, de 2003, art. 6º).

A CONSULTA PÚBLICA, de versão prévia deste Relatório, resultou em 91 contribuições, às quais esta Subcomissão de Doenças Raras agradece enormemente. Verdadeiramente esse relatório pretendeu ser aberto. Com certeza as contribuições da sociedade foram ouvidas e darão frutos.

Muitas dessas contribuições reiteram as falas ocorridas na audiência pública de 10 de outubro de 2019, particularmente no que se refere à

demora no diagnóstico, em parte, devido ao desconhecimento dos profissionais de saúde sobre essas doenças.

Conforme visto anteriormente, é possível haver uma relação entre as lacunas existentes na formação de profissionais de saúde em relação às doenças genéticas/raras, que levam à maior demora no diagnóstico. Contudo, cabe ressaltar que mesmo em serviços de genética médica, há uma proporção considerável de casos que permanece sem diagnóstico.

Outra questão levantada foi a falta de serviços de reabilitação. Tal carência é reconhecida inclusive pelos profissionais de saúde, como apontado pelo Dr. MARCIAL FRANCIS GALERA, na audiência pública de 10 de agosto de 2019, que no mais das vezes não encontra serviços de reabilitação para o cuidado dos pacientes com doenças raras/genéticas.

Foram citadas: síndrome de Ehlers-Danlos, Neuralgia do nervo trigêmeo, Cornélia de Lange, Doença de Stargardt, Síndrome de Ménière, síndrome HELLP, Síndrome Perisylviana, Doença de Fabry, Esclerose Múltipla, Fibrose Cística, Síndrome do X Frágil, dentre outras.

Uma contribuição questionou a inclusão no teste de triagem neonatal da deficiência de biotinidase, uma vez que a incidência desta doença em seu Estado seria pequena. Realmente, conforme discutido anteriormente, essas diferenças regionais podem ocorrer no caso de doenças de causa genética.

As críticas em relação à atenção farmacêutica foram frequentes, o que demanda alguma forma de melhorar transparência e o controle social dos prazos de tramitação de pedidos de avaliação de tecnologia em saúde, conforme o processo estabelecido. Cabe lembrar que o prazo para análise poderia se reduzido em determinadas situações.

Uma sugestão relativamente frequente foi a que houvesse um registro de pessoas com doenças raras a fim de subsidiar políticas públicas de saúde.

O Instituto Lico Kaesemodel, do Paraná e outras associações de pacientes se colocaram à disposição para contribuir para maior divulgação de

informações sobre doenças raras – o que é sempre de grande valia na elaboração de políticas públicas.

Uma representante da Associação Brasileira de Paramiloidose relatou as dificuldades para incorporação de tecnologias pelo SUS. Ela chamou a atenção também para a necessidade de pesquisas científicas, o que implica necessidade de regulamentação pelo Poder Pública. Fez ainda várias sugestões, em linha com o que este Relatório propõe; contudo, é contra a livre negociação do tempo de fornecimento do medicamento pós-estudo entre laboratórios e doentes. Sobre o impacto na vida das pessoas doentes, as doenças raras apresentam severidade em graus variáveis, podendo haver desde casos praticamente assintomáticos, que não impedem uma vida plena e produtiva, até doenças neurodegenerativas graves, que não apenas retiram a pessoa do mercado de trabalho como demandam despesas adicionais com a presença de um cuidador.

O INAME - Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal contribuiu com a discussão sobre a ampliação do teste de triagem neonatal (teste do pezinho), no sentido de incluir a Atrofia Muscular Espinhal, pois estariam incluídos nos critérios de Wilson e Jungner (1968) supracitados.

A FEBRARARAS, Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras, que conta com mais de 50 associações de pacientes de doenças raras, encaminhou um documento com proposta de Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica para Epidermólise Bolhosa; e as seguintes sugestões: criar uma comissão no SUS com o objetivo de acompanhar e fiscalizar a execução da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, bem como contribuir para seu aperfeiçoamento; acompanhar o processo de avaliação de tecnologias em saúde e sua disponibilização no SUS; e incluir no teste de pezinho a detecção de aminoacidopatias, acidemias orgânicas e beta oxidação dos ácidos graxos, doenças lisossomais, e a imunodeficiência combinada grave.

Todos os documentos serão usados como contribuições para os trabalhos futuros em doenças raras na Comissão de Seguridade Social e Família.

## VI – PROPOSIÇÕES EM TRAMITAÇÃO

O levantamento de proposições que tratam de “doenças raras” é difícil, uma vez que dependem do enfoque dado ao seu autor. Assim, há projetos de lei que tratam de “deficiências”, conceito no qual muitas doenças raras se enquadrariam com facilidade.

Por outro lado, há projetos de lei que tratam apenas de uma única doença rara (ou doenças raras pertencentes a um mesmo grupo), tal como se tratasse de uma doença de alta prevalência, ou seja, sem tocar nas especificidades que caracterizam a assistência à saúde e o cuidado de pessoas com doenças raras, lembrando que o que torna o as doenças raras um tema relevante para a saúde pública e que justifica uma política pública é a quantidade de pessoas afetadas conjuntamente. São projetos de lei, que concedem direitos a pessoas com determinada doença rara, mas não os concede para pacientes com outras doenças raras ainda que mais graves do que o objeto da proposição.

Um exemplo seria os PL 3207/2019 e 7374/2014. O primeiro trata da inclusão de dietas especiais e fórmulas alimentares na assistência farmacêutica para pessoas com erros inatos do metabolismo; o segundo, sobre direitos das pessoas com erros inatos do metabolismo. O PL 3207/2019 pode ser considerado relacionado a doenças raras, porque inclui praticamente todas as doenças raras que necessitam de dietas especiais, que são os erros inatos do metabolismo. Já o PL 7374/2014 prevê direitos e garantias exclusivamente às pessoas com erros inatos do metabolismo, sem apresentar motivos para que esses direitos e garantias não sejam concedidos a todas as pessoas com doenças raras; para ilustrar, cito o caput do art. 9º que prevê:

Art. 9º A assistência à criança e ao adolescente portadores de EIM em situação de negligência por parte do Estado e doméstica e familiar será prestada de forma articulada e conforme os princípios e as diretrizes previstos na Lei Orgânica da Assistência Social, no Sistema Único de Saúde, no Sistema de Segurança Pública, entre outras normas e políticas públicas de proteção e emergencialmente quando for o caso.

Obviamente, também seria possível questionar projetos de lei que conferem às pessoas com doenças raras direitos e garantias que

constitucionalmente são de todas as pessoas, independente da doença que o acometa, por exemplo, o direito a receber medicamento necessário para seu tratamento gratuitamente.

Além disso, há situações que podem ser classificadas como “predominantemente” referentes às doenças raras, embora nem todas o sejam (por exemplo, projetos de lei sobre triagem neonatal ou sobre doenças genéticas, lembrando que a doença falciforme não se inclui no conceito de doença rara); ou o contrário: projetos de lei que tratam de “doenças graves”, nos termos do art. 151, da Lei nº 8.213, de 24 de julho de 1991 (Dispõe sobre os Planos de Benefícios da Previdência Social e dá outras providências), que inclui nominalmente dentre as doenças raras apenas a esclerose múltipla, mas que não impede de ser aplicada a doenças raras no caso de haver “alienação mental” (como no caso de alguns erros inatos do metabolismo), “paralisia irreversível” (como no caso das distrofias musculares) dentre outras:

Art. 151. Até que seja elaborada a lista de doenças mencionada no inciso II do art. 26, independe de carência a concessão de auxílio-doença e de aposentadoria por invalidez ao segurado que, após filiar-se ao RGPS, for acometido das seguintes doenças: tuberculose ativa, hanseníase, alienação mental, **esclerose múltipla**, hepatopatia grave, neoplasia maligna, cegueira, paralisia irreversível e incapacitante, cardiopatia grave, doença de Parkinson, espondiloartrose anquilosante, nefropatia grave, estado avançado da doença de Paget (osteíte deformante), síndrome da deficiência imunológica adquirida (aids) ou contaminação por radiação, com base em conclusão da medicina especializada. [grifos meus]

Portanto, a resposta sobre o número de projetos de lei em tramitação na Câmara dos Deputados que tratam de “doenças raras” depende muito do recorte que se pretenda dar à pesquisa.

Assim, encontra-se em tramitação os seguintes projetos de lei:

## **VI.1 – Câmara dos Deputados**

### VI.1.1 – Projetos de Lei que tratam de doenças raras:

1

Tema: Direitos Fundamentais e Cidadania

PL 3482/2019

Autor: Severino Pessoa - PRB/AL

Apresentação: 12/06/2019

Ementa: Altera a Lei nº 12.933, de 26 de dezembro de 2013, para instituir a gratuidade em eventos públicos artísticos-culturais, esportivos e de lazer para crianças e adolescentes com **doenças raras** ou graves, assim como a meia-entrada para o seu acompanhante.

Situação: Tramitando em conjunto apensado ao PL 5165/2016

2

Tema: Direitos Fundamentais e Cidadania

PL 3219/2019

Autor: Edna Henrique - PSDB/PB

Apresentação: 29/05/2019

Ementa: Altera a Lei nº 9.263, de 12 de janeiro de 1996, para obrigar os serviços de saúde a fornecerem informações, aos pais de recém-nascidos com microcefalia, deficiências e **doenças raras**, sobre serviços referenciais e especializados para a condição da criança.

Situação: Pronta para Pauta na Comissão de Seguridade Social e Família (CSSF)

3

Tema: Direitos Fundamentais e Cidadania

PL 1149/2019

Autor: Sergio Vidigal - PDT/ES

Apresentação: 26/02/2019

Ementa: Institui a Semana Nacional de Conscientização sobre **Doenças Raras** em todo País, a realizar-se anualmente, na última semana de fevereiro, e dá outras providências.

Situação: Tramitando em conjunto apensado ao PL 9428/2017

4

Tema: Direitos Fundamentais e Cidadania

PL 9428/2017

Autor: Senado Federal - Romário - PSB/RJ

Apresentação: 19/12/2017

Ementa: Institui o "Dia Nacional da Informação, Capacitação e Pesquisa sobre **Doenças Raras**".

Situação: Aguardando Parecer do Relator na Comissão de Seguridade Social e Família (CSSF)

Documento/Proposição de Origem: PLS 40/2015

5

Tema: Assistência à saúde

PL 4345/2016

Autor: Atila A. Nunes - PSL/RJ

Apresentação: 04/02/2016

Ementa: CRIA OS CENTROS PARA TRATAMENTO DE **DOENÇAS RARAS** EM TODOS OS ESTADOS DA FEDERAÇÃO E DÁ OUTRAS PROVIDÊNCIAS.

Situação: Tramitando em conjunto apensado ao PL 3302/2015

6

Tema: Assistência Farmacêutica

PL 3207/2019

Autor: Expedito Netto - PSD/RO

Apresentação: 29/05/2019

Ementa: Dispõe sobre o fornecimento de dietas especiais a pessoas com **doenças metabólicas hereditárias**

Dados Complementares: Altera as Leis nº 8.080, de 1990, 8.069, de 1990 e 11.947, de 2009. Situação: Tramitando em conjunto apensado ao PL 7374/2014

7

Tema: Assistência Farmacêutica

PL 5998/2016

Autor: Mariana Carvalho - PSDB/RO

Apresentação: 10/08/2016

Ementa: Acrescenta o § 3º ao art. 19-Q da Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para prever critérios diferenciados para a avaliação e a incorporação de medicamentos órfãos, destinados ao tratamento das **doenças raras**.

Situação: Tramitando em conjunto apensado ao PL 3302/2015

8

Tema: Assistência Farmacêutica

PL 4818/2016

Autor: Mariana Carvalho - PSDB/RO

Apresentação: 23/03/2016

Ementa: Autoriza o uso de fármacos, substâncias químicas, produtos biológicos e correlatos ainda em fase experimental e não registrados, por pacientes com **doenças graves ou raras**.

Situação: Tramitando em conjunto apensado ao PL 4345/2016

9

Tema: Assistência Farmacêutica

PL 1606/2011

Autor: Marçal Filho - PMDB/MS

Apresentação: 15/06/2011

Ementa: Dispõe sobre a dispensação de medicamentos para **doenças raras** e graves, que não constam em listas de medicamentos excepcionais padronizadas pelo Sistema Único de Saúde - SUS.

Situação: Aguardando Parecer do Relator na Comissão de Seguridade Social e Família (CSSF)

10

Tema: Assistência Farmacêutica

PL 3167/2008

Autor: Luiz Carlos Hauly - PSDB/PR

Apresentação: 02/04/2008

Ementa: Dispõe sobre o fornecimento de medicamentos para portadores de **doenças crônicas de baixa prevalência ou rara** a pacientes da rede pública de saúde e dá outras providências.

Situação: Tramitando em conjunto apensado ao PL 3171/2000

11

Tema: Benefício social

PL 3482/2019

Autor: Severino Pessoa - PRB/AL

Apresentação: 12/06/2019

Ementa: Altera a Lei nº 12.933, de 26 de dezembro de 2013, para instituir a gratuidade em eventos públicos artísticos-culturais, esportivos e de lazer para crianças e adolescentes com doenças raras ou graves, assim como a meia-entrada para o seu acompanhante.

Situação: Tramitando em conjunto apensado ao PL 5165/2016

12

Tema: Benefício Tributário

PL 2654/2015

Autor: Diego Garcia - PHS/PR

Apresentação: 18/08/2015

Ementa: Altera o inciso II do art. 8º da Lei nº 9.250, de 26 de dezembro de 1995, para incluir as despesas com aquisição de medicamentos para tratamento de **doenças raras** nas hipóteses de dedução da base de cálculo do imposto de renda das pessoas físicas.

Situação: Aguardando Parecer do Relator na Comissão de Finanças e Tributação (CFT)

13

Tema: Triagem Neonatal

PL 3899/2019

Autor: Zé Vitor - PL/MG

Apresentação: 04/07/2019

Ementa: Dispõe sobre a ampliação do Programa Nacional de Triagem Neonatal.

Situação: Tramitando em conjunto apensado ao PL 6771/2016

14

Tema: Triagem Neonatal

PL 3720/2019

Autor: Luiz Lima - PSL/RJ

Apresentação: 25/06/2019

Ementa: Dispõe sobre o Programa Nacional de Triagem Neonatal em Erros Inato do Metabolismo e outras doenças.

Situação: Tramitando em conjunto apensado ao PL 7374/2014

15

Tema: Triagem Neonatal

PL 11228/2018

Autor: Carlos Henrique Gaguim - DEM/TO

Apresentação: 19/12/2018

Ementa: Dispões sobre a obrigatoriedade da ampliação na realização dos exames obrigatórios na triagem neonatal na rede pública de saúde e na rede particular com cobertura do Sistema Único de Saúde.

Situação: Tramitando em conjunto apensado ao PL 6771/2016

16

Tema: Triagem Neonatal

PL 6771/2016

Autor: Osmar Bertoldi - DEM/PR

Apresentação: 20/12/2016

Ementa: Amplia a realização dos exames obrigatórios na triagem neonatal na rede pública e particular de saúde e com cobertura do Sistema Único de Saúde.

Regime: Ordinária (Art. 151, III, RICD)

Situação: Tramitando em conjunto apensado ao PL 4237/2015

17

Tema: Triagem Neonatal

PL 5946/2016

Autor: Laura Carneiro; Carmen Zanotto - PMDB/RJ e PPS/SC

Apresentação: 09/08/2016

Ementa: Dispõe sobre ações de atenção à saúde das pessoas portadoras de hemoglobinopatias, fenilcetonúria, hipotireoidismo, fibrose cística, deficiência de biotinidase e hiperplasia adrenal congênita e altera as Leis nos 8.069, de 13 de julho de 1990, e 9.263, de 12 de janeiro de 1996, para tornar obrigatória a realização das ações que especifica.

Situação: Aguardando Parecer do Relator na Comissão de Finanças e Tributação (CFT)

18

Tema: Triagem Neonatal

PL 4211/2015

Autor: Marcelo Belinati - PP/PR

Apresentação: 22/12/2015

Ementa: Torna obrigatória a realização do teste de triagem neonatal com a finalidade de estabelecer o diagnóstico de fibrose cística em todas as crianças nascidas nos hospitais e demais estabelecimentos de atenção à saúde de gestantes.

Situação: Tramitando em conjunto apensado ao PL 7374/2014

19

Tema: Triagem Neonatal

PL 3077/2015

Autor: Senado Federal - Ana Amélia - PP/RS

Apresentação: 23/09/2015

Ementa: Altera a Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990 (Estatuto da Criança e do Adolescente), para determinar a atualização periódica do rol de anormalidades do metabolismo rastreadas na triagem neonatal.

Situação: Aguardando Designação de Relator na Comissão de Constituição e Justiça e de Cidadania (CCJC)

20

Tema: Epidemiologia

PL 705/2019

Autor: Célio Studart - PV/CE

Apresentação: 13/02/2019

Ementa: Institui, em todo o território nacional, o Programa de mapeamento, identificação e cadastro de pessoas com doenças raras.

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 4345/2016

21

Tema: Educação Continuada

PL 3543/2019

Autor: Edna Henrique - PSDB/PB

Apresentação: 13/06/2019

Ementa: Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para incluir treinamentos em doenças raras na política de recursos humanos da área da saúde.

Situação: Tramitando em Conjunto apensado ao PL 4345/2016

22

Tema: Pesquisa

PL 3302/2015

Autor: Pedro Cunha Lima - PSDB/PB

Apresentação: 14/10/2015

Ementa: Dispõe sobre a aplicação mínima de recursos para a pesquisa e o desenvolvimento de diagnósticos, medicamentos e outros produtos para a saúde destinados ao tratamento de doenças raras, e destina parcela dos recursos recuperados em ações de ressarcimento ao erário da União às ações de atenção integral às pessoas com doenças raras no Sistema Único de ...

Dados Complementares: Altera a Lei nº 10.332, de 2001.

Situação: Pronta para Pauta na Comissão de Seguridade Social e Família (CSSF)

23

Tema: Pesquisa

PL 6566/2013

Autor: Senado Federal - Eduardo Suplicy - PT/SP

Apresentação: 14/10/2013

Ementa: Acrescenta § 3º ao art. 2º da Lei nº 10.332, de 19 de dezembro de 2001, para garantir recursos para atividades voltadas para o desenvolvimento tecnológico de medicamentos, imunobiológicos, produtos para a saúde e outras modalidades terapêuticas destinados ao tratamento de doenças raras ou ...

Situação: Aguardando Sanção

Documento/Proposição de Origem: PLS 231/2012

24

Tema: Pesquisa

PL 3302/2013

Autor: Senado Federal - Eduardo Suplicy - PT/SP

Apresentação: 14/10/2013

Regime: Prioridade (Art. 151, II, RICD)

Ementa: Acrescenta § 3º ao art. 2º da Lei nº 10.332, de 19 de dezembro de 2001, para garantir recursos para atividades voltadas para o desenvolvimento tecnológico de medicamentos, imunobiológicos, produtos para a saúde e outras modalidades terapêuticas destinados ao tratamento de doenças raras ou negligenciadas.

Situação: MESA - Aguardando Sanção

25

Tema: Acesso à Justiça

PL 8670/2017

Autor: Marcelo Aro - PHS/MG

Apresentação: 21/09/2017

Ementa: Altera a Lei 13.105 de 16 de Março de 2015, para incluir ao rol do Art.1.048 - Código de Processo Civil, os procedimentos judiciais em que figure como parte ou interessado pessoa acometida de síndrome ou doença rara, assim compreendidas como aquelas que se enquadrem nos parâmetros estabelecidos nesta lei.

Situação: Aguardando Designação de Relator na Comissão de Seguridade Social e Família (CSSF)

VI.1.2 – Projetos de Lei que tratam especificamente de uma doença rara, ou grupo de doenças raras:

1

Tema: Direitos Fundamentais e Cidadania

PL 467/2019

Autor: Milton Vieira - PRB/SP

Apresentação: 05/02/2019

Ementa: Institui a Semana Nacional de Conscientização sobre a Esclerose Múltipla

Situação: Aguardando Parecer do Relator na Comissão de Seguridade Social e Família (CSSF)

2

Tema: Direitos Fundamentais e Cidadania

PL 2899/2019

Autor: Otoni de Paula - PSC/RJ

Apresentação: 15/05/2019

Ementa: Dispõe o Programa Nacional de Conscientização e Capacitação sobre a Osteogênese Imperfeita.

Situação: Pronta para Pauta na Comissão de Seguridade Social e Família (CSSF)

3

Tema: Direitos Fundamentais e Cidadania

PL 10617/2018

Autor: Padre João - PT/MG

Apresentação: 11/07/2018

Ementa: Cria o Dia Nacional de Conscientização sobre a Hemoglobinúria Paroxística Noturna-HPN e o Dia Nacional de Conscientização sobre Síndrome Hemolítico-Urêmica Atípica - SHUa e dá outras providências.

Situação: Aguardando Deliberação na Comissão de Constituição e Justiça e de Cidadania (CCJC)

Proposição Numeração Antiga: /

4

Tema: Direitos Fundamentais e Cidadania

PL 9333/2017

Autor: Chico Lopes - PCdoB/CE

Apresentação: 13/12/2017

Ementa: Dispõe sobre a gratuidade, no sistema de transporte coletivo interestadual, estadual e semi-urbanos, de passagens às pessoas de baixa renda e comprovadamente portadoras de hemofilia.

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 5049/2009

5

Tema: Direitos Fundamentais e Cidadania

PL 8668/2017

Autor: Marcelo Aro - PHS/MG

Apresentação: 21/09/2017

Ementa: Institui o Dia Nacional da Cistinose.

Situação: Aguardando Designação - Aguardando Devolução de Relator que deixou de ser Membro

6

Tema: Direitos Fundamentais e Cidadania

PL 8669/2017

Autor: Marcelo Aro - PHS/MG

Apresentação: 21/09/2017

Ementa: Institui o Dia Nacional da Síndrome Cornélica de Lange (CdLS).

Situação: Aguardando Parecer do Relator na Comissão de Constituição e Justiça e de Cidadania (CCJC)

7

Tema: Direitos Fundamentais e Cidadania

PL 6267/2016

Autor: Eduardo Bolsonaro - PSC/SP

Apresentação: 10/10/2016

Ementa: Institui o Dia Nacional da Pessoa com Atrofia Muscular Espinhal - AME.

Situação: Aguardando Apreciação pelo Senado Federal

8

Tema: Direitos Fundamentais e Cidadania

PL 5114/2016

Autor: Mariana Carvalho - PSDB/RO

Apresentação: 28/04/2016

Ementa: É criado o Dia Nacional da Conscientização da Doença de Fabry, a ser celebrado no dia 28 de abril.

Situação: Encaminhada à publicação. Parecer da Comissão de Constituição e Justiça e de Cidadania Publicado em avulso e no DCD de 25/09/2019, Letra B.

9

Tema: Direitos Fundamentais e Cidadania

PL 5078/2016

Autor: Alan Rick - PRB/AC

Apresentação: 26/04/2016

Ementa: Dispõe sobre a Política Nacional de Conscientização e Orientação sobre a linfangioleiomiomatose - LAM

Situação: Aguardando Parecer do Relator na Comissão de Finanças e Tributação (CFT)

10

Tema: Assistência à saúde

PL 4817/2019

Autor: Roberto de Lucena - PODE/SP

Apresentação: 03/09/2019

Ementa: Institui a Política Nacional de Atenção Integral à Pessoa com a Síndrome de Ehlers-Danlos e a Síndrome de Hiper mobilidade.

Situação: Aguardando Parecer do Relator na Comissão de Defesa dos Direitos das Pessoas com Deficiência (CPD)

Proposição Numeração Antiga: /

11

Tema: Assistência à Saúde

PL 2900/2019

Autor: Otoni de Paula - PSC/RJ

Apresentação: 15/05/2019

Ementa: Dispõe sobre a prioridade no atendimento de pessoas com Osteogênese Imperfeita no Sistema Único de Saúde.

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 2899/2019

12

Tema: Assistência à Saúde

PL 390/2019

Autor: Rafael Motta - PSB/RN

Apresentação: 05/02/2019

Ementa: Dispõe sobre a atenção integral para o tratamento da mucopolissacaridose.

Situação: Aguardando Deliberação na Comissão de Seguridade Social e Família (CSSF)

13

Tema: Assistência à saúde – Erros Inatos do Metabolismo

PL 7374/2014

Autor: Gonzaga Patriota - PSB/PE

Apresentação: 07/04/2014

Ementa: Dispõe sobre mecanismos para auxiliar o atendimento e garantir o tratamento de crianças especiais portadoras de doenças de Erro Inato do Metabolismo - EIM e dá outras providências.

Situação: Aguardando Parecer do Relator na Comissão de Seguridade Social e Família (CSSF)

14

Tema: Assistência à saúde

PL 1656/2011

Autor: Mara Gabrilli - PSDB/SP

Apresentação: 22/06/2011

Ementa: Dispõe sobre a prioridade epidemiológica no tratamento de doenças neuromusculares com paralisia motora e dá outras providências.

Situação: Aguardando Apreciação pelo Senado Federal

15

Tema: Assistência Farmacêutica

PL 2577/2019

Autor: Cabo Junio Amaral - PSL/MG

Apresentação: 29/04/2019

Ementa: Autoriza o uso do produto Curefini por pacientes diagnosticados com epidermólise bolhosa.

Situação: Pronta para Pauta na Comissão de Seguridade Social e Família (CSSF)

16

Tema: Assistência Farmacêutica

PL 1388/2019

Autor: Alê Silva - PSL/MG

Apresentação: 13/03/2019

Ementa: Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores de Atrofia Muscular Espinhal (AME) - Lei Ravi - e altera a Lei nº 12.401 de 28 de

abril de 2011 para impor procedimento mais célere para a incorporação ao Sistema Único de Saúde de medicamentos que tratem doenças ...

Situação: Pronta para Pauta na Comissão de Seguridade Social e Família (CSSF)

17

Tema: Benefício Tributário

PL 1686/2015

Autor: Senado Federal - Paulo Paim - PT/RS

Apresentação: 26/05/2015

Ementa: Altera a Lei nº 7.713, de 22 de dezembro de 1988, para incluir a doença de Huntington, a linfangioleiomiomatose pulmonar e as doenças reumáticas, neuromusculares e osteoarticulares crônicas ou degenerativas entre as doenças e condições cujos portadores são beneficiados com a isenção do imposto de renda sobre seus proventos de aposentadoria ou ...

Situação: Tramitando em Conjunto

Documento/Proposição de Origem: PLS 315/2013

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 4703/2012

18

Tema: Benefício Tributário

PL 7839/2014

Autor: Mara Gabrilli - PSDB/SP

Apresentação: 25/07/2014

Ementa: Acrescenta a polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) ao rol das moléstias que ensejam isenção do imposto de renda sobre proventos de aposentadoria ou reforma.

Dados Complementares: Altera a Lei nº 7.713, de 1988.

Situação: Tramitando em Conjunto apensado ao PL 4645/2001

19

Tema: Benefício Tributário

PL 7215/2014

Autor: Senado Federal - Eduardo Amorim - PSC/SE

Apresentação: 28/02/2014

Ementa: Altera o inciso XIV do art. 6º da Lei nº 7.713, de 22 de dezembro de 1988, para isentar do imposto de renda os proventos de aposentadoria ou reforma recebidos por portadores de albinismo; e revoga o § 2º do art. 30 da Lei nº 9.250, de 26 de dezembro de 1995.

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 4703/2012

Documento/Proposição de Origem: PLS 245/2012

20

Tema: Benefício Tributário

PL 4714/2012

Autor: Eduardo Azeredo - PSDB/MG

Apresentação: 14/11/2012

Ementa: Estende a isenção do Imposto sobre a Renda para proventos auferidos por pessoas portadoras de Síndrome Pós-Poliomielite (SPP).

Dados Complementares: Altera a Lei nº 7.713, de 1988.

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 4645/2001

21

Tema: Benefício Tributário

PL 1348/2011

Autor: Maurício Quintella Lessa - PR/AL

Apresentação: 16/05/2011

Ementa: Altera o inciso XIV da Lei nº 7.713, de 22 de dezembro de 1988, com a redação dada pela Lei nº 11.052, de 29 de dezembro de 2004, para incluir entre os rendimentos isentos do imposto de renda os proventos percebidos pelos portadores de Esclerose Lateral Amiotrófica.

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 2856/2004

22

Tema: Benefício Tributário

PL 4879/2005

Autor: Carlos Sampaio - PSDB/SP

Apresentação: 09/03/2005

Ementa: Acrescenta inciso ao art. 20 da Lei nº 8.036, de 11 de maio de 1990, criando nova hipótese de saque nas contas vinculadas ao FGTS.

Dados Complementares: Autorizando o saque na conta vinculada do FGTS nos casos onde o trabalhador ou qualquer de seus dependentes sofram de Esclerose Múltipla ou Mal de Alzheimer.

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 4800/2005

23

Tema: Benefício Tributário

PL 4941/2005

Autor: Fátima Bezerra - PT/RN

Apresentação: 22/03/2005

Ementa: Altera o inciso XIV da Lei nº 7.713, de 22 de dezembro de 1988, com a redação dada pela Lei nº 11.052, de 2004, para incluir entre os rendimentos isentos do imposto de renda os proventos percebidos pelos portadores de linfangioleiomiomatose pulmonar, bem como reincluir a fibrose cística (mucoviscidose), prevista na Lei nº 9.250, de ...

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 4645/2001

24

Tema: Benefício Tributário

PL 2856/2004

Autor: Wilson Santos - PSDB/MT

Apresentação: 19/01/2004

Ementa: Altera a Lei nº 7.713, de 22 de dezembro de 1988, para incluir a esclerose lateral amiotrófica e a esclerodermia no dispositivo que trata de isenção de imposto de renda para pessoas físicas acometidas pelas moléstias especificadas.

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 4645/2001

25

Tema: Benefício Previdenciário

PL 1222/2019

Autor: Julio Cesar Ribeiro - PRB/DF

Apresentação: 27/02/2019

Ementa: "Altera o art. 151 da Lei nº 8.213, de 24 de julho de 1991, para incluir a fibrose cística entre as doenças que permitem a concessão, sem período de carência, de auxílio-doença e aposentadoria por invalidez; altera o inciso XIV da Lei nº 7.713, de 22 de dezembro de 1988, com a redação dada pela Lei no 8.541, de 23 de dezembro de 1992, para incluir entre os rendimentos isentos do imposto de renda os proventos percebidos pelos portadores de fibrose cística; e estabelece que a fibrose cística seja considerada doença grave, nos termos do inciso V do art. 108 da Lei nº 6.880, de 9 de dezembro de 1980, e do § 1º do art. 186 da Lei nº 8.112, de 11 de dezembro de 1990".

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 1686/2015

26

Tema: Benefício Previdenciário

PL 1207/2019

Autor: Ricardo Izar - PP/SP; Weliton Prado - PROS/MG

Apresentação: 27/02/2019

Ementa: Acrescenta novo §5º ao art. 43 da Lei nº 8.213, de 24 de julho de 1991, que dispõe sobre os Planos de Benefícios da Previdência Social e dá outras providências, para dispensar as pessoas portadoras de Parkinson ou de Esclerose Lateral Amiotrófica da avaliação das condições que ensejaram a concessão de aposentadoria por ...

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 10570/2018

27

Tema: Benefício Previdenciário

PL 8980/2017

Autor: Rôney Nemer - PP/DF

Apresentação: 31/10/2017

Ementa: Altera o art. 151 da Lei nº 8.213, de 24 de julho de 1991, que dispõe sobre os Planos de Benefícios da Previdência Social e dá outras providências, para incluir a distonia segmentada entre as doenças que permitem a concessão, sem período de carência, de auxílio-doença e de aposentadoria por invalidez.

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 3113/2012

28

Tema: Benefício Previdenciário

PL 6278/2016

Autor: Felipe Bornier - PROS/RJ

Apresentação: 10/10/2016

Ementa: Dispõe da inclusão da Esclerose Lateral Amiotrófica no rol das doenças passíveis de aposentadoria por invalidez e auxílio-doença.

Dados Complementares: Altera a Lei nº 8.213, de 1991.

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 3113/2012

29

Tema: Benefício Previdenciário

PL 1448/2015

Autor: Dr. Jorge Silva - PROS/ES; Sergio Vidigal - PDT/ES

Apresentação: 07/05/2015

Ementa: Altera o art. 151 da Lei nº 8.213, de 24 de julho de 1991, que dispõe sobre os Planos de Benefícios da Previdência Social e dá outras providências, para incluir a esclerose múltipla entre as doenças que permitem a concessão, sem período de carência, de auxílio-doença e aposentadoria por invalidez.

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 3113/2012

30

Tema: Benefício Previdenciário

PL 7915/2014

Autor: Mara Gabrilli - PSDB/SP

Apresentação: 27/08/2014

Ementa: Altera o art. 151 da Lei nº 8.213, de 24 de julho de 1991, que dispõe sobre os Planos de Benefícios da Previdência Social e dá outras providências, para incluir a doença de Charcot-Marie-Tooth entre as doenças que permitem a concessão, sem período de carência, de auxílio-doença e aposentadoria por invalidez.

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 3113/2012

31

Tema: Benefício Previdenciário

PL 3113/2012

Autor: Sandra Rosado - PSB/RN

Apresentação: 02/02/2012

Ementa: Altera o art. 151 da Lei nº 8.213, de 24 de julho de 1991, que dispõe sobre os Planos de Benefícios da Previdência Social e dá outras providências, para incluir a esclerose múltipla entre as doenças que permitem a concessão, sem período de carência, de auxílio-doença e aposentadoria por invalidez.

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 10718/2018

32

Tema: Benefício assistencial

PL 1718/2015

Autor: José Otávio Germano - PP/RS

Apresentação: 27/05/2015

Regime: Prioridade (Art. 151, II, RICD)

Ementa: Altera a Lei nº 8.036, de 11 de maio de 1990, para incluir dentre as hipóteses de movimentação da conta vinculada do o trabalhador ou seus dependentes for portador de esclerose múltipla e esclerose lateral amiotrófica.

Situação: Tramitando em conjunto apensado ao PL 994/2015

#### VI.1.3 – Projetos de Lei que tratam de doenças genéticas:

1

PL 1060/2019

Tema: Direitos Fundamentais e Cidadania

Autor: José Medeiros - PODE/MT

Apresentação: 22/02/2019

Ementa: Acrescenta o art. 799-A à Lei nº 10.406, de 10 de janeiro de 2002 (Código Civil), para dispor sobre a realização de exame de saúde previamente à contratação de seguro de vida.

Situação: Aguardando Designação de Relator na Comissão de Seguridade Social e Família (CSSF)

2

Tema: Direitos Fundamentais e Cidadania

PL 7880/2017

Autor: Carlos Bezerra - PMDB/MT

Apresentação: 14/06/2017

Ementa: Altera a Lei 9.263, de 12 de janeiro de 1996.

Dados Complementares: Trata da permissão para implantação de embriões humanos produzidos por fertilização in vitro com intuito de doação de células ou tecidos para utilização terapêutica em irmão.

Situação: Aguardando Parecer do Relator na Comissão de Seguridade Social e Família (CSSF)

3

Tema: Direitos Fundamentais e Cidadania

PL 4212/2008

Autor: Otavio Leite - PSDB/RJ

Apresentação: 30/10/2008

Ementa: Altera a redação do art. 1º e do caput do art. 20, além de acrescentar o art. 15-A à Lei nº 7.716, de 5 de janeiro de 1989.

Dados Complementares: Tipifica o crime de discriminação contra pessoa com predisposição genética ao desenvolvimento de doenças.

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 4610/1988

4

Tema: Direitos Fundamentais e Cidadania

PL 4215/2008

Autor: Otavio Leite - PSDB/RJ

Apresentação: 30/10/2008

Ementa: Altera a redação do art. 1º e do inciso I do art. 2º da Lei nº 9.029, de 13 de abril de 1995, para proibir a discriminação de pessoas em cujo DNA há predisposição a doenças.

Situação: Tramitando em Conjunto apensado ao PL 4610/1998

5

Tema: Direitos Fundamentais e Cidadania

PL 3377/2000

Autor: Aloizio Mercadante - PT/SP

Apresentação: 29/06/2000

Ementa: Dispõe sobre a utilização e a pesquisa do código genético e dá outras providências.

Dados Complementares: Cria normas para a utilização e a pesquisa do Genoma. Altera a Lei nº 9.279, de 1996.

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 4610/1998

6

Tema: Direitos Fundamentais e Cidadania

PL 4900/1999

Autor: Eduardo Jorge - PT/SP; Fábio Feldmann - PSDB/SP

Apresentação: 19/01/1999

Ementa: Dispõe sobre a proteção contra a discriminação da pessoa em razão da informação genética e dá outras providências.

Situação: Tramitando em Conjunto apensado ao PL 4610/1998

7

Tema: Direitos Fundamentais e Cidadania

PL 1934/1999

Autor: Dr. Hélio - PDT/SP

Apresentação: 26/10/1999

Ementa: Regulamenta o uso e a divulgação do genoma humano.

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 4610/1998

8

Tema: Direitos Fundamentais e Cidadania

PL 4610/1998

Autor: Senado Federal - Lúcio Alcântara - PSDB/CE

Apresentação: 15/06/1998

Ementa: Define os crimes resultantes de discriminação genética.

Dados Complementares: Estabelece que a realização de testes preditivos de doenças genéticas ou que permitam a identificação de pessoa portadora de um gene responsável por uma doença ou pela suscetibilidade ou predisposição genética a uma doença só é permitida com finalidades médicas ou de pesquisa médica e após aconselhamento genético, por profissional ...

Situação: Pronta para Pauta no PLENÁRIO (PLEN)

Documento/Proposição de Origem: PLS 149/1997

9

Tema: Assistência à saúde

PL 4555/2004

Ementa: Dispõe sobre a obrigatoriedade da Natureza Pública dos Bancos de Cordão Umbilical e Placentário e do Armazenamento de Embriões resultantes da Fertilização Assistida e dá outras providências. Explicação: Revoga o parágrafo único do artigo 2º da Lei nº 10.205, de 2001 - Lei do Sangue.

Autor: Henrique Fontana

Partido/UF: PT/RS

Apresentação: 02/12/2004

Regime: Prioridade (Art. 151, II, RICD)

Apreciação: Proposição Sujeita à Apreciação do Plenário

Situação: Tramitando em conjunto apensado ao PL 3055/2004

Data Último Despacho: 15/12/2004

Último Despacho: Apense-se a(o) PL-3055/2004

10

Tema: Assistência Farmacêutica

PL 3786/2012

Ementa: Dispõe sobre a obrigatoriedade da Natureza Pública dos Bancos de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário. Explicação: Revoga dispositivo da Lei nº 10.205, de 2001.

Autor: Henrique Fontana

Partido/UF: PT/RS

Apresentação: 27/04/2012

Regime: Prioridade (Art. 151, II, RICD)

Apreciação: Proposição Sujeita à Apreciação do Plenário

Situação: Tramitando em conjunto apensado ao PL 3055/2004

Data Último Despacho: 21/05/2012

Último Despacho: Apense-se ao PL-3055/2004. Proposição Sujeita à Apreciação do Plenário Regime de Tramitação: Prioridade

11

Tema: Benefício Tributário

PL 4562/2012

Autor: Henrique Afonso - PV/AC

Apresentação: 17/10/2012

Ementa: Altera o inciso XIV da Lei nº 7.713, de 22 de dezembro de 1988, com a redação dada pela Lei nº 11.052, de 29 de dezembro de 2004, para incluir entre os rendimentos isentos do imposto de renda os percebidos pelos portadores de linfangioleiomiomatose (LAM).

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 4941/2005

12

Tema: Planos de Saúde

PL 7373/2006

Autor: Senado Federal - Juvêncio da Fonseca - PSDB/MS

Apresentação: 28/07/2006

Ementa: Acrescenta dispositivo à Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998, que dispõe sobre os planos e seguros privados de assistência à saúde para coibir a exigência de realização de testes genéticos para detecção de doenças.

Situação: Tramitando em Conjunto

Documento/Proposição de Origem: PLS 231/2000

13

Tema: Planos de Saúde

PL 2888/2015

Autor: Manoel Junior - PMDB/PB

Apresentação: 03/09/2015

Ementa: Altera a Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998, que "dispõe sobre os planos e seguros privados de assistência à saúde".

Dados Complementares: Proíbe a oneração abusiva de portadores de doença congênita ou genética na contratação ou troca de plano de saúde.

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 2658/2015

VI.1.4 – Projetos de Lei que tratam de doenças graves ou de deficiência e que podem eventualmente beneficiar pessoas com doenças raras

1

Tema: Direitos Fundamentais e Cidadania

PL 134/2015

Autor: João Derly - PCdoB/RS

Apresentação: 03/02/2015

Ementa: Altera a Lei nº 10.048, de 8 de novembro de 2000, para estender às pessoas portadoras de doenças graves a prioridade de atendimento.

Situação: Aguardando Designação de Relator na Comissão de Seguridade Social e Família (CSSF)

Apensados: PL 547/2015; PL 1215/2015

2

Tema: Assistência à saúde

PL 1875/2019

Autor: Francisco Jr. - PSD/GO

Apresentação: 28/03/2019

Ementa: Acrescenta o art. 24-D à Lei nº 8.742, de 7 de dezembro de 1993, para instituir o Serviço de Cuidado Pessoal destinado a pessoas em situação de dependência para o exercício de atividades básicas da vida diária, e que comprovem, inclusive, não possuírem meios de prover a própria manutenção ou de tê-la provida por sua ...

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 5544/2016

3

Tema: Assistência Farmacêutica

PL 3571/2019

Autor: Helio Lopes - PSL/RJ

Apresentação: 17/06/2019

Ementa: Altera a Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que "Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências", para tratar da importação de medicamentos e insumos farmacêuticos.

Situação: Tramitando em Conjunto apensado ao PL 2036/2019

4

Tema: Assistência Farmacêutica

PL 2233/2019

Autor: Rejane Dias - PT/PI

Apresentação: 10/04/2019

Ementa: Dispõe sobre incentivos fiscais e registro sanitário simplificado de medicamentos órfãos.

Dados Complementares: Altera as Lei nº 10.637, de 2002; 10.833, de 2003; 10.147, de 2000 e 10.865, de 2004.

Situação: Aguardando Deliberação na Comissão de Seguridade Social e Família (CSSF)

5

Tema: Assistência Farmacêutica

PL 2036/2019

Autor: Hiran Gonçalves - PP/RR

Apresentação: 03/04/2019

Ementa: Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a Vigilância Sanitária, para aprimorar o registro de medicamentos.

Situação: Aguardando Designação de Relator na Comissão de Seguridade Social e Família (CSSF)

6

Tema: Assistência Farmacêutica

PL 6607/2016

Autor: Fausto Pinato - PP/SP

Apresentação: 01/12/2016

Ementa: Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, para dispor sobre o registro e a importação, por pessoa física, de medicamento órfão; a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para prever critério diferenciado para a avaliação e a incorporação de medicamento órfão; e a Lei nº 10.742, de 6 de outubro de 2003, para especificar que, na definição e no reajuste de preços de medicamentos órfãos, a comparação de preços deve-se restringir aos medicamentos dessa categoria.

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 2657/2015

7

Tema: Assistência Farmacêutica

PL 5017/2016

Autor: Leandre - PV/PR

Apresentação: 14/04/2016

Ementa: Dispõe sobre o uso compassivo de fármacos em fase experimental.

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 4818/2016

8

Tema: Assistência Farmacêutica

PL 2657/2015

Autor: Senado Federal - Vital do Rêgo - PMDB/PB

Apresentação: 18/08/2015

Ementa: Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, para dispor sobre o registro e a importação, por pessoa física, de medicamento órfão, a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para prever critério diferenciado para a avaliação e a incorporação de medicamento órfão, e a Lei nº 10.742, de 6 de outubro de 2003, para especificar que, na definição e no reajuste de preços de medicamentos órfãos, a comparação de preços deve-se restringir aos medicamentos dessa categoria.

Situação: Aguardando Designação de Relator na Comissão de Seguridade Social e Família (CSSF)

Documento/Proposição de Origem: PLS 530/2013

9

Tema: Benefício Tributário

PL 4174/2019

Autor: Roberto de Lucena - PODE/SP

Apresentação: 02/08/2019

Ementa: Altera a legislação do Imposto de Renda da Pessoa Física - IRPF, para isentar os proventos de aposentadoria ou reforma percebidos pelos portadores de doenças degenerativas que exigem tratamento permanente com medicamentos de uso contínuo.

Dados Complementares: Altera a Lei nº 7.713, de 1988 e revoga dispositivo da Lei nº 9.250, de 1995.

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 4703/2012

10

Tema: Benefício Tributário

PL 3836/2019

Autor: Erika Kokay - PT/DF

Apresentação: 02/07/2019

Ementa: Modifica a Lei nº 7.713, de 22 de dezembro de 1988, para conceder a isenção do imposto de renda sobre os rendimentos do trabalho dos portadores de doenças graves.

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 1413/2019

11

Tema: Benefício Tributário

PL 1714/2019

Autor: Heitor Freire - PSL/CE

Apresentação: 26/03/2019

Ementa: Altera a legislação do imposto de renda e dá outras providências.

Situação: Tramitando em Conjunto apensado ao PL 4703/2012

Tema: Benefício Tributário

PL 1666/2019

Autor: Lincoln Portela - PR/MG

Apresentação: 21/03/2019

Ementa: Modifica o inciso XIV do art. 6º da Lei nº 7.713, de 22 de dezembro de 1988, para isentar do imposto de renda da pessoa física os rendimentos do trabalho dos detentores das doenças especificadas.

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 7670/2014

12

Tema: Benefício Tributário

PL 10318/2018

Autor: Major Olimpio - PSL/SP

Apresentação: 29/05/2018

Ementa: Altera a lei nº 7.713, de 22 de dezembro de 1988, que altera a legislação do imposto de renda e dá outras providências.

Dados Complementares: Trata da isenção de Imposto de Renda para as pessoas acidentadas em serviço e as portadoras de moléstias graves.

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 4645/2001

13

Tema: Benefício Tributário

PL 8046/2017

Autor: Ricardo Izar - PP/SP

Apresentação: 05/07/2017

Ementa: Altera a Lei nº 8.036, de 11 de maio de 1990 (que dispõe sobre o Fundo de Garantia por Tempo de Serviço, e dá outras providências), para permitir a movimentação da conta vinculada do Fundo de Garantia do Tempo de Serviço (FGTS) do trabalhador acometido de doença crônica degenerativa; a Lei nº 8.213, de 24 de julho de 1991 (que dispõe sobre os Planos de Benefícios da Previdência Social e dá outras providências), para incluir as doenças crônicas degenerativas entre as que dão direito a ...

Situação: Aguardando Deliberação na Comissão de Seguridade Social e Família (CSSF)

14

Tema: Benefício Tributário

PL 7242/2017

Autor: Walter Ihoshi - PSD/SP

Apresentação: 29/03/2017

Ementa: Altera o inciso XIV do artigo 6º da Lei nº 7.713, de 22 de dezembro de 1988, que dispõe sobre a alteração da legislação do Imposto de Renda e dá outras providências.

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 4713/2012

15

Tema: Benefício Tributário

PL 4407/2016

Autor: Nelson Marchezan Junior - PSDB/RS

Apresentação: 17/02/2016

Ementa: Estende a isenção do Imposto sobre a Renda para proventos auferidos por pessoas portadoras de fibrose pulmonar ou pneumopatias graves.

Dados Complementares: Altera a Lei nº 7.713, de 1988.

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 4703/2012

16

Tema: Benefício Tributário

PL 116/2015

Autor: Juscelino Rezende Filho - PRP/MA

Apresentação: 03/02/2015

Ementa: Altera o inciso XIV da Lei nº 7.713, de 22 de dezembro de 1988, com a redação dada pela Lei nº 8.541, de 23 de dezembro de 1992, para incluir entre os isentos do imposto de renda as remunerações percebidas pelos portadores das doenças relacionadas neste artigo.

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 7122/2014

17

Tema: Benefício Tributário

PL 7122/2014

Autor: Eleuses Paiva - PSD/SP

Apresentação: 12/02/2014

Ementa: Altera o inciso XIV da Lei nº 7.713, de 22 de dezembro de 1988, com a redação dada pela Lei nº 8.541, de 23 de dezembro de 1992, para incluir entre os isentos do imposto de renda as remunerações percebidas pelos portadores das doenças relacionadas neste artigo.

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 4645/2001

18

Tema: Benefício Tributário

PL 5536/2013

Autor: Paulo Foletto - PSB/ES

Apresentação: 08/05/2013

Ementa: Altera o inciso XIV do art. 6º da Lei nº 7.713, de 22 de dezembro de 1988, para isentar do imposto de renda das pessoas físicas os proventos de aposentadoria ou reforma motivada por invalidez permanente.

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 4645/2001

19

Tema: Benefício Tributário

PL 5345/2013

Autor: Colbert Martins - PMDB/BA

Apresentação: 09/04/2013

Ementa: Dispõe sobre a isenção do Imposto de Renda dos trabalhadores da ativa portadores de doenças graves.

Dados Complementares: Altera a Lei nº 7.713, de 1988.

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 4645/2001

20

Tema: Benefício Tributário

PL 4563/2012

Autor: Henrique Afonso - PV/AC

Apresentação: 17/10/2012

Ementa: Deduz o valor dos gastos com medicamentos na apuração do Imposto de Renda das pessoas físicas, na forma que estabelece.

Dados Complementares: Altera a Lei nº 9.250, de 1995.

Situação: Tramitando em Conjunto apensado ao PL 5038/2009

Data Último Despacho: 25/10/2012

Último Despacho: Apense-se à(ao) PL-5038/2009. Proposição Sujeita à Apreciação Conclusiva pelas Comissões - Art. 24 II Regime de Tramitação: Ordinária

21

Tema: Benefício Tributário

PL 3823/2012

Autor: Andreia Zito - PSDB/RJ

Apresentação: 08/05/2012

Ementa: Altera o inciso XIV do art. 6º da Lei nº 7.713, de 22 de dezembro de 1988, e dá outras providências.

Dados Complementares: Isenção do Imposto de Renda para as pessoas que recebem proventos de aposentadoria por invalidez permanente, mesmo que a doença tenha sido contraída depois da aposentadoria ou reforma.

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 3638/2012

22

Tema: Benefício Tributário

PL 2940/2011

Autor: Ronaldo Benedet - PMDB/SC

Apresentação: 13/12/2011

Ementa: Altera o inciso XIV do art. 6º da Lei nº 7.713, de 22 de dezembro de 1988 - Isenção de IRPF para Deficientes.

Situação: Aguardando Designação de Relator na Comissão de Finanças e Tributação (CFT)

23

Tema: Benefício Tributário

PL 6305/2009

Autor: Andreia Zito - PSDB/RJ

Apresentação: 28/10/2009

Ementa: Altera a Lei nº 9.250, de 26 de dezembro de 1995, para acrescentar o inciso VIII no art. 12.

Dados Complementares: Estabelece dedução do imposto de renda apurado na Declaração de Ajuste Anual as importâncias pagas, a título de despesa com medicamentos de uso contínuo quando o contribuinte ou seu dependente for portador de doença grave, contagiosa ou incurável, até o limite de 5% (cinco por cento).

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 5038/2009

24

Tema: Benefício Tributário

PL 389/2007

Autor: Fernando Coruja - PPS/SC

Apresentação: 13/03/2007

Ementa: Altera a legislação do imposto de renda para isentar os portadores das doenças que especifica.

Dados Complementares: Altera a Lei nº 7.713, de 1988.

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 5409/2005

25

Tema: Benefício assistencial

PL 3317/2015

Autor: Ricardo Izar - PSD/SP

Apresentação: 15/10/2015

Ementa: Altera a Lei nº 8.213, de 24 de julho de 1991, para dispor sobre o auxílio-cuidador, a ser concedido ao familiar responsável pelo cuidado, em tempo integral, de pessoa deficiente na família.

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 5765/2013

26

Tema: Benefício assistencial

PL 5765/2013

Autor: Mara Gabrielli - PSDB/SP

Apresentação: 12/06/2013

Ementa: Acrescenta os arts. 86-A, 86-B e 86-C à Lei nº 8.213, de 24 de julho de 1991, e altera seus arts. 11, 18, 26, 29, 33, 40, 101 e 124 para dispor sobre o auxílio-cuidador, a ser concedido ao segurado que necessitar de cuidador em tempo integral.

Situação: Tramitando em Conjunto Apensado ao PL 4840/2012

## **VI.2 – Senado Federal**

1

Matéria: PL 682/2019

Ementa: Estabelece benefícios fiscais para o contribuinte do Imposto de Renda da Pessoa Física que possua dependente acometido por doença rara.

Autor: Senador Flávio Arns

Data: 19/02/2019

2

Matéria: PL 4691/2019

Ementa: Altera a Lei nº 6.259, de 10 de outubro de 1975, que “Dispõe sobre a organização das ações de Vigilância Epidemiológica, sobre o Programa Nacional de Imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças, e dá outras providências”, para tornar obrigatória a notificação de doenças raras.

Autor: Senadora Leila Barros

Data: 27/08/2019

3

Matéria: PLS 203/2018

Ementa: Altera as Leis nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências, e nº 10.742, de 6 de outubro de 2003, que define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED e altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências, para instituir, respectivamente, o registro especial temporário e o preço máximo provisório ao consumidor.

Autor: Senador Antonio Carlos Valadares

Data: 24/04/2018

4

Matéria: PLS 56/2017

Ementa: Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, para liberar e autorizar o registro de medicamento estrangeiro destinado ao tratamento de doenças raras não havendo produto similar no país e devidamente prescrito por profissional de saúde.

Autor: Senadora Rose de Freitas

Data: 15/03/2017

5

Matéria: PLS 703/2015

Ementa: Altera a Lei nº 8.036, de 11 de maio de 1990, que dispõe sobre o Fundo de Garantia do Tempo de Serviço, e dá outras providências, para conceder ao trabalhador o benefício de saque dos valores do Fundo de Garantia do Tempo de Serviço (FGTS) quando ele ou qualquer de seus dependentes for acometido por doença ou condição enquadrada nas categorias elencadas.

Autor: Senador Romário

Data: 28/10/2015

## VII – DISCUSSÃO

O sucesso das várias ações de saúde desenvolvidas pelo Ministério ao longo de décadas conseguiu reduzir os altos índices de mortalidade infantil que eram motivos de vergonha para o Brasil, para valores próximos ao de países desenvolvidos.

A consequência da redução das mortes infantis por causas evitáveis está descortinando um novo cenário epidemiológico com aumento proporcional do número de causas consideradas inevitáveis, dentre elas as doenças genéticas e/ou raras.

A análise das políticas vigentes de atenção à saúde para as pessoas com doenças raras demonstra lacunas, incompatíveis com o direito constitucional à saúde e com os princípios do Sistema Único de Saúde.

Embora haja uma grande sobreposição entre os conceitos de “doença genética” e “doença rara”, estimada na ordem de 80%, tanto a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Médica quanto a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, por razões diferentes, não foram bem-sucedidas nos seus objetivos, conforme se verifica dos relatos apresentados pelo Sr. RAPHAEL BOIATI (representante da Febrararas), pela Sra. MARIA CECÍLIA OLIVEIRA (Presidente da Associação de Familiares, Amigos e Portadores de Doenças Graves – AFAG) e pela Sra. REGINA PRÓSPERO (representante do Instituto Unidos pela Vida) que falaram em nome de diversos pacientes com doenças raras usuários do SUS, nas audiência pública realizada em 10 de outubro de 2019.

A Política Nacional de Atenção Integral em Genética Médica não foi adiante, pela falta de previsão de financiamento e maior detalhamento das ações. Essa política acabou abandonada, como apontou o Dr. FRANCIS MARCIAL GALERA, na audiência pública realizada em 10 de outubro de 2019, sendo que esses elementos que estavam faltando vieram 5 anos depois, na Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras.

A opção por uma política nacional que tem por objeto “doenças raras” em vez de “doenças genéticas” não altera a situação de cerca de 80% das pessoas, uma vez que é esta a proporção de doenças raras que se acredita ter origem genética. Contudo, as doenças genéticas mais frequentes, como a Síndrome de Down, além de toda a atenção em oncogenética e genética comunitária, ficaram de fora; ao passo que foram incluídas as doenças raras de causa não-genéticas.

A oncogenética é a área da genética que estuda tumores de causa genéticas. Assim como há diversas doenças hereditárias, como por exemplo, erros inatos do metabolismo, malformações esqueléticas ou doenças neurológicas, a predisposição ao câncer também pode ser uma dessas “doenças” causadas por alterações genéticas, que podem afetar diversos indivíduos em uma mesma família, sendo, portanto, objeto de estudo da genética médica.

Um exemplo clássico desse tipo de doença é a síndrome de Li-Fraumeni<sup>67</sup>, trata-se de uma mutação genética que predispõe a diversos tipos de câncer, que se acredita ter surgido a partir de um tropeiro que viveu no século XVIII, e espalhou essa mutação nos caminhos que percorreu entre as regiões Sul e Sudeste do Brasil<sup>68</sup>. Destacam-se ainda entre as síndromes de câncer hereditário o câncer colorretal hereditário não-poliposo, polipose adenomatosa familiar, retinoblastoma, síndrome de câncer de mama e ovário hereditários, síndrome de câncer de mama e colorretal hereditários, doença de von Hippel-Lindau, dentre outras<sup>69</sup>.

Outra situação em que a genética influencia a oncologia, já conhecida há mais de meio século, é o chamado “cromossomo Filadélfia” – na verdade uma translocação (troca de “pedaços”) entre os cromossomos 9 e 22 –, que quando presente em leucemias, está associado a doenças mais agressivas.

---

<sup>67</sup> Registro no Catálogo OMIM: #151623 - Li-Fraumeni Syndrome.

<sup>68</sup> PASKULIN, D.D.; GIACOMAZZI, J.; ACHATZ, M.I. *et al.* Ancestry of the Brazilian TP53 c.1010G>A (p.Arg337His, R337H) Founder Mutation: Clues from Haplotyping of Short Tandem Repeats on Chromosome 17p. PLoS One - Public Library of Science One, 2015, v.10, n.11, p.e0143262.

<sup>69</sup> BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Rede nacional de câncer familiar: manual operacional. Rio de Janeiro: INCA, 2009. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/rede\\_nacional\\_cancer\\_manual.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/rede_nacional_cancer_manual.pdf). Acesso: 21/10/19.

No caso da Genética Comunitária, estamos falando da possibilidade de ações na para doenças genéticas atenção primária, como por exemplo a suplementação dietética de ácido fólico para prevenção de defeitos de fechamento de tubo neural (no qual se inclui a espinha bífida, por exemplo); a territorialização da atenção, no caso de doenças em isolados populacionais (por exemplo, a mucopolissacaridose tipo VI, em Monte Santo – BA); ações de vigilância epidemiológica (por exemplo, os casos de anencefalia na região do polo petroquímico de Cubatão – SP, na década de 1980; e as malformações detectadas na região da usina nuclear de Angra dos Reis – RJ, e mais recentemente, a detecção de um agregado inusitado de microcefalia que de forma brilhante foi associada infecção pelo Zika vírus), dentre outras.

Sob a denominação “doenças raras de causa não-genéticas” foram incluídas doenças autoimunes, inflamatórias e infecciosas. Não se sabe os motivos para essa subclassificação, uma vez que há doenças raras que não se encaixam nessas categorias, como a narcolepsia, que tem prevalência estimada entre 25 e 50 casos por 1000.000 pessoas<sup>70</sup>, ao passo que há doenças que se enquadram em mais de uma categoria, como por exemplo, todas as doenças autoimunes que tem como base fisiopatológica fenômenos inflamatórios.

Dessa forma, é preciso analisar até que ponto essa mudança de foco para tratar desse problema, que deixou de ser visto pela causa (doença genética) para ser visto pela prevalência (doença raras), representou melhora na organização e expansão dos serviços de assistência à saúde e na atenção às pessoas tanto com doenças raras, quanto com doenças genéticas.

Inicialmente, é preciso verificar que em qualquer linha de cuidado para pacientes com doenças raras ou doenças genéticas, inicialmente, há a necessidade de perceber a necessidade do paciente para a investigação de eventual doença rara para seu correto encaminhamento aos serviços de atenção secundária e terciária.

---

<sup>70</sup> LONGSTRETH, W.T. JR.; KOEPEL, T.D.; TON, T.G. et al. The epidemiology of narcolepsy. *Sleep*, 2007, v.30, n.1, p.13-26.

As “Diretrizes para atenção integral às pessoas com doenças raras no Sistema Único de Saúde – SUS” (BRASIL, 2014) apresenta fluxogramas para encaminhamento que não são factíveis dada a realidade do Brasil.

Por exemplo, nas diretrizes para os erros inatos do metabolismo, o fluxograma começa com a “suspeita clínica”, especificando como principais sinais e sintomas clínicos sugestivos de erros inatos do metabolismo: morte neonatal ou infantil sem causa definida; consanguinidade entre os pais; encefalopatia inexplicável; episódios de hipoglicemia em jejum, acidose metabólica ou alcalose respiratória; regressão neurológica, retardo mental progressivo; hepatomegalia ou esplenomegalia, icterícia colestática sem sinal aparente; e déficit de crescimento e/ou alterações osteoarticulares.

Contudo, ao considerar esses sinais e sintomas clínicos “sugestivos” de erros inatos do metabolismo como condição para solicitar exames visando uma avaliação diagnóstica para essas doenças, na prática, esses sinais e sintomas estão exercendo a função de elementos de triagem para verificar quais pacientes devem prosseguir na investigação. E tal como no caso da ampliação de exames no teste de triagem neonatal, anteriormente analisado, dependeria de uma avaliação de custo-efetividade.

Por exemplo, encaminhar para avaliação diagnóstica todos os casos de crianças com déficit de crescimento pode representar um custo muito elevado para o sistema.

Cabe apontar mais um inconveniente de se utilizar um critério estatístico para definir o objeto de determinada política pública (como no caso das doenças raras): outras definições em epidemiologia clínica também utilizam definições estatísticas e, desse modo, não há como evitar eventuais sobreposições.

A definição de “déficit de crescimento” é também baseada em um critério estatístico: criança com crescimento abaixo do percentil 3,0 – o que corresponde a menos 2 desvios padrões da média [-2DP] na curva normal (ou curva de Gauss). Assim, como o critério para a elaboração dessas curvas de crescimento é que a população padrão não apresente doenças que possa

influenciar na estatura, matematicamente 2,5% da população normal de crianças brasileiras serão encaminhadas para investigação de erros inatos do metabolismo.

Portanto, tal como no processo de incorporação de exames no programa de triagem neonatal, seria necessário verificar para cada um desses sinais e sintomas clínicos “sugestivos” de erros inatos do metabolismo, qual a taxa de falso-positivo e falso-negativo no encaminhamento de pacientes a fim de que a relação custo-benefício seja avaliada.

Além da questão da suspeita diagnóstica, as diretrizes do Ministério da Saúde falham quando preveem o encaminhamento a um serviço de referência em doenças raras, que não existe em 70% das unidades federativas.

Segundo os dados trazidos a este relatório, há apenas 9 serviços de referência em doenças raras habilitados em 8 unidades federativas (na Bahia há dois centros).

Além disso, conforme as informações do Conselho Federal de Medicina, em 3 unidades federativas não há nenhum médico especialista em genética, e em outras 6 unidades há um único médico com especialização nessa área.

Ou seja, embora muitas unidades federativas não tenham respondido ao requerimento de informações sobre a quantidade de pessoas com doenças raras, em alguns deles não se poderia esperar uma resposta concreta, pois às vezes nem médico geneticista há para fazer os diagnósticos.

Assim, muito dos requerimentos foram respondidos simplesmente apresentando uma estimativa de que se doença rara é aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000, dividindo-se a população do Estado por 100.000 e multiplicando por 65. Esse seria o número teórico de pessoas com doenças raras. Isso, obviamente, como já explicado, é um cálculo equivocado, pois pressupõe que existiria apenas uma única doença rara e que esta doença teria prevalência máxima de 65 pessoas por 100.000 habitantes.

Do mesmo modo, a falta de serviços de referência para realização de procedimentos cirúrgicos compromete a eficácia da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras.

Frente à falta desses serviços e profissionais especializados, é impossível elaborar qualquer linha de cuidado para pacientes com doenças raras ou doenças genéticas, ainda que a atenção à saúde esteja organizada em redes, pois nem o gestor municipal, nem gestor estadual do Sistema Único de Saúde tem como resolver sozinho esse problema.

Assim, quando a Portaria MS/GM nº 199, de 2014, prescreve que compete às Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal:

Art. 10. Às Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal compete:

I - pactuar regionalmente, por intermédio do Colegiado Intergestores Regional (CIR) e da Comissão Intergestores Bipartite (CIB) todas as ações e os serviços necessários para a atenção integral às pessoas com doenças raras;

II - definir estratégias de articulação com as Secretarias Municipais de Saúde com vistas à inclusão da atenção e do cuidado integral às pessoas com doenças raras nos planos municipais, estadual e planejamento regional integrado;

III - apoiar tecnicamente os Municípios para organização e implantação do cuidado para as pessoas com doenças raras;

IV - realizar a regulação visando à garantia do atendimento local, regional, estadual ou nacional às pessoas com doenças raras, de acordo com as necessidades de saúde;

V - analisar os dados estaduais relacionados às doenças raras produzidos pelos sistemas de informação vigentes e utilizá-los de forma a aperfeiçoar o planejamento das ações e a qualificar a atenção prestada às pessoas com doenças raras;

VI - definir os estabelecimentos de saúde de natureza pública, sob sua gestão, que ofertam ações de promoção e prevenção e que prestam o cuidado às pessoas com doenças raras, em conformidade com a legislação vigente;

VII - apoiar os Municípios na educação permanente dos profissionais de saúde a fim de promover a qualificação profissional, desenvolvendo competências e habilidades relacionadas às ações de prevenção, controle e no cuidado às pessoas com doenças raras;

VIII - efetuar e manter atualizado o cadastramento dos serviços de saúde sob sua gestão no sistema de informação federal vigente para esse fim e que realizam a atenção à saúde das

peças com doenças raras, de acordo com critérios técnicos estabelecidos em Portarias específicas do Ministério da Saúde; e

IX - planejar e programar as ações e os serviços necessários para atender a população de acordo com a contratualização dos serviços, quando for de gestão estadual.

Observamos que muito dificilmente alguns Estados conseguirão cumprir sua parte na Política Nacional de Atenção Integral a Pessoas com Doenças Raras. Em 70% dos Estados não há um serviço de referência em doenças raras, além de que em 3 Estados sequer há um médico especialista em genética, e em outras 6 unidades há apenas um único médico com especialização em genética, que provavelmente não conseguirá atender a demanda de seu próprio Estado quanto mais de Estados vizinhos.

Portanto, quando se analisa as competências das Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal, dentro da atual Política Nacional de Atenção Integral a Pessoas com Doenças Raras, observamos que:

I – Não será possível para a maioria dos Estados pactuar, por intermédio do Colegiado Intergestores Regional (CIR) e da Comissão Intergestores Bipartite (CIB) todas as ações e os serviços necessários para a atenção integral às pessoas com doenças raras, devido à falta de serviço de referência em doenças raras;

II – Não será possível para a maioria dos Estados definir estratégias de articulação com as Secretarias Municipais de Saúde com vistas à inclusão da atenção e do cuidado integral às pessoas com doenças raras nos planos municipais, estadual e planejamento regional integrado, devido à falta de serviço de referência em doenças raras;

III - Não será possível para alguns Estados apoiar tecnicamente os Municípios para organização e implantação do cuidado para as pessoas com doenças raras, devido à falta de médico com especialização em genética;

IV – Não será possível para a maioria dos Estados realizar a regulação visando à garantia do atendimento local, regional ou estadual às pessoas com doenças raras, devido à falta de serviço de referência em doenças

raras, restando apenas a possibilidade de regulação para outros Estados da federação, caso haja pactuação nesse sentido;

V - Não será possível para alguns Estados analisar os dados estaduais relacionados às doenças raras produzidos pelos sistemas de informação vigentes e utilizá-los de forma a aperfeiçoar o planejamento das ações e a qualificar a atenção prestada às pessoas com doenças raras, devido à falta de médico com especialização em genética para produzir essas informações;

VI - Não será possível para alguns Estados definir os estabelecimentos de saúde de natureza pública, sob sua gestão, que ofertam ações de promoção e prevenção e que prestam o cuidado às pessoas com doenças raras, em conformidade com a legislação vigente, devido à falta de médico com especialização em genética;

VII - Não será possível para alguns Estados apoiar os Municípios na educação permanente dos profissionais de saúde a fim de promover a qualificação profissional, desenvolvendo competências e habilidades relacionadas às ações de prevenção, controle e no cuidado às pessoas com doenças raras, devido à falta de médico com especialização em genética;

VIII - Não será possível para alguns Estados efetuar e manter atualizado o cadastramento dos serviços de saúde sob sua gestão no sistema de informação federal vigente para esse fim e que realizam a atenção à saúde das pessoas com doenças raras, de acordo com critérios técnicos estabelecidos em Portarias específicas do Ministério da Saúde; e

IX - Não será possível para alguns Estados planejar e programar as ações e os serviços necessários para atender a população de acordo com a contratualização dos serviços, quando for de gestão estadual, devido à falta de médico com especialização em genética.

O mesmo problema ocorre com as competências das Secretarias Municipais de Saúde. Havendo 305 médicos com especialização para 5.570 Municípios, não é possível falar, para a grande maioria dos Municípios brasileiros, em atenção à saúde doenças raras, exceto no que se refere à

competência de regular a referência e contra-referência para o paciente ser atendido em outra unidade federativa.

Art. 11. Compete às Secretarias Municipais de Saúde:

I - pactuar regionalmente, por intermédio do Colegiado Intergestores Regional (CIR) e da Comissão Intergestores Bipartite (CIB) todas as ações e os serviços necessários para a atenção integral das pessoas com doenças raras;

II - planejar e programar as ações e os serviços de doenças raras, assim como o cuidado das pessoas com doenças raras, considerando-se sua base territorial e as necessidades de saúde locais;

III - organizar as ações e serviços de atenção para doenças raras, assim como o cuidado das pessoas com doenças raras, considerando-se os serviços disponíveis no Município;

IV - planejar e programar as ações e os serviços necessários para atender a população e operacionalizar a contratualização dos serviços, quando não existir capacidade própria;

V - planejar e programar as ações e os serviços necessários para atender a população de acordo com a contratualização dos serviços, quando de gestão municipal;

VI - realizar regulação visando à garantia do atendimento local, regional, estadual ou nacional às pessoas com doenças raras, de acordo com as necessidades de saúde;

VII - realizar a regulação entre os componentes da rede de atenção à saúde, com definição de fluxos de atendimento à saúde para fins de controle do acesso e da garantia de equidade, promovendo a otimização de recursos segundo a complexidade e a densidade tecnológica necessárias à atenção à pessoa com doenças raras, com sustentabilidade do sistema público de saúde;

VIII - realizar a articulação interfederativa para pactuação de ações e de serviços em âmbito regional ou inter-regional para garantia da equidade e da integralidade do cuidado;

IX - implantar o acolhimento e a humanização da atenção de acordo com a Política Nacional de Humanização (PNH);

X - analisar os dados municipais relativos às ações de prevenção e às ações de serviços prestados às pessoas com doenças raras, produzidos pelos sistemas de informação vigentes e utilizá-los de forma a aperfeiçoar o planejamento das ações locais e a qualificar a atenção das pessoas com doenças raras;

XI - definir os estabelecimentos de saúde de natureza pública, sob sua gestão, que ofertam ações de promoção e prevenção e que prestam o cuidado às pessoas com doenças raras, em conformidade com a legislação vigente;

XII - efetuar e manter atualizado os dados dos profissionais e de serviços de saúde que estão sob gestão municipal, públicos e

privados, que prestam serviço ao SUS no Sistema do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (SCNES); e

XIII - programar ações de qualificação para profissionais e trabalhadores de saúde para o desenvolvimento de competências e de habilidades relacionadas às ações de prevenção e de controle das doenças raras.

De fato, conforme relatado por diversas pessoas durante os trabalhos desta Subcomissão, é comum que os pacientes com doenças raras permaneçam anos no sistema de saúde sem um diagnóstico. A falta de serviços e de profissionais especializados podem ajudar explicar essa situação.

Nesse sentido, a Dra. MARIA TEREZINHA OLIVEIRA CARDOSO relatou na audiência pública realizada em 13 de agosto de 2019, que o caminho para o paciente chegar até o serviço especializado é muito difícil. O Dr. LUCAS WOLLMANN afirmou nessa mesma audiência pública que já há diversos protocolos de encaminhamento a atenção especializadas, mas ainda não contemplam doenças raras; e pesquisas internacionais apontam que este encaminhamento só ocorre de forma adequada quando uma pessoa da rede de assistência em saúde tem um conhecimento pessoal do outro ponto da rede para fazer o encaminhamento – ou seja, mesmo com protocolos de encaminhamento ou linhas de cuidado bem definidas, há a necessidade de haver o contato pessoal entre quem encaminha e quem recebe o paciente.

É interessante notar que na audiência pública seguinte, realizada em 10 de outubro de 2019, o Dr. MARCIAL FRANCIS GALERA relatou o fato de um de seus ex-alunos ter-lhe encaminhado um paciente atendido no Sistema Único de Saúde porque se lembrou de que teve aulas com ele.

Assim, uma solução plausível para lidar com esse problema é haver gestão federal da assistência em Genética Médica, tal qual ocorre com o subsistema de saúde indígena, previsto na Lei nº 8.080, de 1990; porém com as necessárias adaptações para atender as especificidades das pessoas com doenças raras.

Ainda que não seja para a prestação direta da assistência, o Ministério da Saúde, como gestor nacional da Saúde, deveria ao menos mediar a formação de redes interestaduais para atenção em doenças genéticas.

A atenção terciária em Genética Médica poderia ser coordenada pelo Ministério da Saúde, que definiria os fluxos de referência e contra-referência de pacientes ainda que o tratamento seja realizado em unidade diferente do local de residência do paciente, ou que seja realizado por meio de tele-saúde nos casos tecnicamente possíveis e permitidos em lei.

A esse respeito, o Conselho Federal de Medicina já se pronunciou favoravelmente a essa possibilidade no Parecer CFM nº 17/2018:

EMENTA: O aconselhamento genético pode e deve ser feito pelos meios de comunicação eletrônicos à disposição dos profissionais, tendo em vista o escasso número de médicos especialistas em genética médica no Brasil.

A gestão centralizada da atenção à saúde de pessoas com doenças genéticas permitiria um melhor controle das informações a fim de produzir estatísticas mais fidedignas, uma das necessidades mais prementes para a formulação de políticas públicas e ações de saúde, o controle de gastos e a gestão do sistema.

Seria possível também a gestão federal da atenção às doenças raras de origem não-genética, mas nesses casos a atenção à saúde é prestada por médicos com outras especializações (reumatologia, imunologia ou infectologia) que não apresentam o quadro de escassez profissional tão alarmante como ocorre em relação à genética médica, sendo talvez desnecessária alterar a gestão.

Nessa situação hipotética, seria possível discutir a possibilidade de o tratamento de alto custo ficar sob responsabilidade da União, o que já ocorre normalmente, evitando que o custo extremamente oneroso de um tratamento de alto custo para uma doença rara possa recair sobre um único Município, comprometendo para uma única pessoa um montante significativo do total do orçamento local disponível para ações e serviços públicos de saúde durante o ano. Cabe ainda mencionar a decisão do egrégio Supremo Tribunal Federal, no Recurso Extraordinário (RE) nº 657718, com repercussão geral, de que todas as ações que demandem o fornecimento de medicamentos sem registro na Anvisa – o que inclui diversos medicamentos para doenças raras – deverão ser necessariamente propostas em face da União.

Poderia ainda haver a coordenação também pelo Ministério da Saúde de uma rede de laboratórios em genética médica, tal como já ocorre com a rede de Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN) que formam o Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública (SISLAB) direcionado para a vigilância epidemiológica e vigilância em saúde ambiental:

O Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública (SISLAB) é o conjunto de redes nacionais de laboratórios, organizadas em sub-redes, por agravos ou programas, de forma hierarquizada por grau de complexidade das atividades relacionadas à vigilância em saúde – compreendendo a vigilância epidemiológica e vigilância em saúde ambiental, vigilância sanitária e assistência médica<sup>71</sup>.

Assim, uma rede de Laboratórios em Genética médica, incluindo laboratórios de universidades públicas, permitiria uma gestão mais eficiente dos recursos no caso de doenças genéticas ou doenças raras, que por apresentarem baixas prevalências, talvez não justificasse economicamente haver um laboratório tecnicamente aparelhado para realizar os exames necessários em cada unidade federativa.

Do mesmo modo, o Ministério da Saúde poderia mapear pontos no Brasil aptos a realização de procedimentos cirúrgicos de alta complexidade, controlando a referência e contra-referência, para criar as redes de atenção e linhas de cuidado.

A questão do financiamento da atenção em doenças raras foi levantada pelo Dr. MARCIAL FRANCIS GALERA, na audiência pública realizada em 10 de outubro de 2019.

Já haviam sido solicitadas informações referentes a atendimentos ambulatoriais e hospitalares dos serviços habilitados como “serviço de atenção especializada em doenças raras” (conforme a Portaria MS/GM nº 199, de 2014), recebidas do Ministério da Saúde (anexo I), parece haver um claro sub-registro de procedimentos.

---

<sup>71</sup> BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública (SISLAB) [online]. s/d. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/acoes-e-programas/sistema-nacional-de-laboratorios-de-saude-publica-sislab/sistema-nacional-de-laboratorios-de-saude-publica-sislab>. Acesso: 07/11/2019.

Há serviços cujo incentivo financeiro de custeio mensal para as equipes profissionais dos estabelecimentos de saúde habilitados (R\$ 41.480,00), recebido mensalmente, é maior do que o valor recebido pelos procedimentos realizados para prestar assistência às pessoas com doenças raras.

Além disso, alguns serviços que só registram consultas e aconselhamento genético enquanto outros que só registram exames laboratoriais. O fluxo normal esperado para o cuidado de uma pessoa com doença rara seria: inicialmente, a consulta de avaliação (descrito como sendo a avaliação clínica por médico especialista e a investigação laboratorial referente a um dos grupos de doenças raras do Eixo I; cujo valor é de R\$ 800,00 para anomalias congênitas ou de manifestação tardia, e deficiência intelectual; e de R\$ 600,00 para os erros inatos do metabolismo; e representam o início da avaliação).; em seguida, a realização de exames conforme a necessidade do caso; por fim, o aconselhamento genético (descrito na Portaria nº 199, de 2014, como “procedimento realizado por médico geneticista que inclui o estabelecimento do diagnóstico específico, a transmissão das informações relativas à etiologia, a evolução, ao prognóstico, ao risco de recorrência, as estratégias de tratamento e prevenção, além de recomendações para acompanhamento e elaboração de relatório final a ser entregue ao consulente”; cujo valor é de R\$ 100,00, e representa o final da avaliação clínica).

Portanto, chama a atenção o número desproporcionalmente elevado de procedimentos “aconselhamento genético” em relação ao número dos procedimentos de avaliação clínica. Diversos serviços de referência apresentam número de consultas iniciais (avaliação clínica) menor que o número de consultas finais (aconselhamento genético), representando perdas financeiras para esses serviços de referência em doenças raras, o que dificulta a ampliação da oferta de atendimento à população. Por exemplo, o Instituto Fernandes Filgueira lançou, em 2018, 635 procedimentos de aconselhamento genético, e nenhuma consulta de avaliação clínica.

Desta forma, vê-se a necessidade de haver alguma forma de apoio administrativo tanto para que haja a correta prestação de contas a fim de que os recursos financeiros cheguem efetivamente a esses serviços, quanto para

que novos serviços consigam a habilitação como serviços de referência em doenças raras.

Frente a todos os problemas relacionados à adoção de um objeto definido em termos de prevalência (“doenças raras”), talvez seja necessário retomar a discussão sobre uma política nacional dirigida às doenças genéticas, ainda que dentro da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras.

Além disso, a organização dos serviços em torno do conceito de doenças genéticas em vez das doenças raras, seria mais coerente para lidar com os problemas advindos da transição epidemiológica resultante da redução da mortalidade infantil por causas evitáveis; além de agregar valor à Atenção Primária em Saúde pela realização de ações de saúde na área de genética comunitária.

Cabe ressaltar que apesar de tecnicamente seja talvez mais adequado tratar dessas doenças a partir do enfoque de sua causa (genéticas) e do que de sua frequência (raras), conforme exposto neste relatório, é inegável que foi criada uma identidade muito forte em torno do conceito de “doenças raras” (vide o *slogans* “somos todos raros”)<sup>72</sup> o que permitiu diversas conquistas e que, portanto, deveria ser levado em consideração nas políticas saúde pública como uma marca que pacientes e familiares imprimiram no Sistema Único de Saúde, de que o direito à saúde é universal, e assim permanecer como uma homenagem a essas pessoas.

Há um grande déficit de profissionais especializado no cuidado de pessoas com doenças raras e/ou genéticas, não apenas médicos, mas também enfermeiros, nutricionistas, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionais, odontólogos dentre outros profissionais de saúde, que são imprescindíveis.

Nesse relatório foi analisada apenas a formação e a especialização de profissionais médicos, mas é preciso ressaltar a importância da

---

<sup>72</sup> MOREIRA, M.C.N. *et al.* Quando ser raro se torna um valor: o ativismo político por direitos das pessoas com doenças raras no Sistema Único de Saúde. Cadernos de Saúde Pública, v.34, n.1, e00058017, 2018. Épub 05 de fevereiro de 2018. <https://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00058017>.

especialização em genética clínica de profissionais de outras ciências da saúde, imprescindíveis para o cuidado integral da pessoa com doença rara e/ou genética. É preciso que o Ministério da Educação e o Ministério da Saúde adotem políticas para fomentar a especialização dos egressos de todos os cursos da área de saúde.

O tema das pesquisas clínicas também deve ser abordado, frente aos impactos econômicos e sociais.

Na audiência pública realizada em 10 de outubro de 2019, o Sr. RAPHAEL BOIATI relatou as importantes conquistas para pessoas com doenças raras, ao trabalho em parceria com a ANVISA, o Sistema CEP-Conep (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa), Ministério da Saúde, Ministério da Justiça e Segurança Pública, a fim de trazer pesquisas clínicas ao Brasil e facilitar o registro de medicamentos.

Da mesma forma, a Sra. MARIA CECÍLIA OLIVEIRA e Sra. REGINA PRÓSPERO afirmaram a necessidade de realizar mais pesquisas sobre tratamento de doenças raras no Brasil.

O Poder Público além do dever de fomentar pesquisas deve regulamentar de forma clara questões centrais, como por exemplo o tempo de fornecimento do tratamento pós-estudo.

É preciso discutir que talvez a melhor alternativa não seja um prazo fixo, mas limites estabelecidos, dentro do qual pacientes e indústria poderiam negociar, tendo em vista a existência ou não de tratamentos alternativos já disponíveis, resultados positivos e negativos apresentados em pesquisas prévias em fases anteriores do estudo, custo estimado do produto ao ser lançado no mercado, quantidade de pessoas doentes dentro e fora do Brasil que podem ser incluídos no estudo, população alvo, dentre outras.

Além disso, reconhecendo o estado de vulnerabilidade dessas pessoas com doenças raras órfãs de tratamento, algumas medidas de salvaguarda deveriam ser postas, como por exemplo: estabelecer que qualquer prazo mais benéfico oferecido a um participante do estudo com doença rara será imediatamente e incondicionalmente estendida a todos os demais participantes.

Outras medidas que poderiam ser estabelecidas é a elaboração de um parecer prévio pelo Conselho Nacional de Saúde (quanto aos aspectos éticos das pesquisas) e pela ANVISA (quanto à segurança e eficácia do medicamento e de aspectos técnicos do protocolo de pesquisa), para orientar os participantes no processo decisório; e intervenção obrigatória do Ministério Público quando houver participação de menores ou incapazes.

Talvez dessa maneira, ao mesmo tempo em que se reconhece o estado de vulnerabilidade da pessoa com doença rara diante da indústria farmacêutica, também se reconhece sua autonomia, só havendo limitação no caso de menores e incapazes, nos termos da legislação civil, e nos casos em que houver conflito de interesses.

Quanto a incorporação de tecnologias em saúde, existe uma grande pressão sobre o Ministério da Saúde, particularmente sobre a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos (SCTIE) e a CONITEC. Tal fato é compreensível, pois muitos doentes correm contra o tempo; e a SCTIE tem respondido às demandas, conforme a apresentação da Sra. JORGIANY SOUZA EMERIK EBEIDALLA, na audiência pública realizada em 13 de agosto de 2019.

Contudo, talvez devido ao esforço de tentar atender a quantidade de demandas por PCDT dentro do prazo legal, parece haver uma grande disparidade entre critérios utilizados para recomendar ou não a incorporação de tecnologias em saúde, que só se percebe ao analisar conjuntamente diversos desses protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas.

Nesse caso, deveria haver certa uniformidade de critérios a fim de manter a coerência do sistema.

A análise dos projetos de lei tramitando nesta Casa permitiu verificar diversas proposições relacionadas diretamente ou indiretamente às doenças raras.

O número total de projeto de lei depende muito dos critérios utilizados para definir o que é ou não relacionado a doenças raras, mas é possível considerar 57 um número adequado, incluindo neste montante os

projetos de lei que tratam indistintamente de todas as doenças raras e os projetos de lei que tratam de uma única ou um grupo específico de doenças raras.

Esse grupo de projetos de lei que preveem direitos e garantias exclusivamente para apenas uma única doença rara ou um grupo específico de doenças raras, sem motivo aparente para não estender esses direitos e garantias para pessoas com outras doenças raras, merecem maior discussão.

Considerando a estimativa do Ministério da Saúde, de que o número de doenças raras está entre 6.000 e 8.000 doenças, é possível concluir que tramitam hoje nesta Casa projetos de lei referentes a menos de 0,1% dessas doenças. Em geral são aquelas cujos pacientes e familiares conseguiram se organizar melhor para lutar pelos seus direitos.

Mas restam milhares de outras doenças raras, que afetam pessoas que não conseguem se organizar, seja pela falta de recursos financeiros, seja pela quantidade mais diminuta ainda de pessoas doentes – o caso das denominadas “doenças ultra-raras”.

Portanto, devemos refletir se ao trabalharmos em favor de uma pequena proporção de doenças raras que são mais comuns, deixando de lado todas as demais, que são menos comuns, não estaríamos repetindo a própria situação que desfavoreceu as doenças raras – ou seja, deixar sempre de lado o quem tem menos recursos ou é menos comum.

Dessa forma, é preciso discutir se a aprovação desses projetos de lei, não resultaria em quebra da equidade em relação a outras doenças raras, e mesmo outras doenças ainda que comuns, pois o objetivo da lei não é criar vantagens indevidas, e sim corrigir as iniquidade. Não podemos esquecer que as doenças raras representam um relevante problema de saúde pública, mas apenas quando vistas em conjunto.

Nesse sentido, seria de suma importância para racionalizar o processo legislativo e manter a equidade e a coerência do ordenamento jurídico na área de saúde, que sejam elaboradas súmulas no âmbito desta Comissão de Seguridade Social e Família, a fim de que proposições que prevejam direitos e garantias para apenas uma doença rara (ou grupo de doenças raras) sejam

estendidas a todas as outras doenças raras que se encontrem na mesma situação, por meio de projeto substitutivo, e assim sejam aprovadas se já não houver tal previsão na legislação vigente.

Além disso, há projetos de lei contemplando especificamente uma doença ou um grupo de doenças raras, mas que na maioria das vezes apenas propõem o que já é previsto genericamente na Lei nº 8.080, de 1990 (Lei do SUS) para todas as doenças. É importante lembrar que está tramitando o Projeto de Lei de Consolidação nº 4247/2008 (originário do PLS 619/2017), para consolidação de toda a legislação federal relacionada à saúde.

Nessa consolidação, estarão as normas do Sistema Único de Saúde, inclusive aquelas que preveem a saúde como direito fundamental do ser humano, o dever do Estado em garanti-la; o acesso universal e igualitário às ações e aos serviços para a promoção, proteção e recuperação da saúde; a assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica; o direito à informação; a repulsa a qualquer forma de discriminação na assistência à saúde; dentre outras.

Contudo, nessa consolidação também estarão todas as normas presentes em leis específicas relacionadas à determinada doença. Assim, haverá uma parte geral prevendo direitos e garantias a todos os usuários do SUS, mas que serão reafirmadas apenas em relação a algumas doenças, podendo ocasionar discussões desnecessárias sobre sua validade ou não para a demais.

Outra questão análoga e que mereceria alguma discussão é a instituição de datas alusivas a determinadas doenças e agravos à saúde.

Se há cerca de 8.000 doenças raras, é preciso questionar se há equidade quando apenas algumas são reconhecidas no calendário, ou se haverá dias suficientes para incluir todas as que ainda faltam.

Esse fenômeno de instituição de datas alusivas a determinadas doenças ou doentes está se multiplicando.

Por exemplo, há o “Dia Mundial de Combate ao Câncer”, comemorado no dia 08 de abril. Contudo, a Lei nº 11.650, de 4 de abril de 2008, instituiu o dia 23 de fevereiro como “Dia Nacional de Combate ao Câncer Infantil”. Por sua vez, a Lei nº 12.637, de 14 de maio de 2012, instituiu o dia 18 de

setembro como “Dia Nacional de Conscientização e Incentivo ao Diagnóstico Precoce do Retinoblastoma”, que é um câncer ocular que acomete crianças.

Obviamente, seria possível apresentar um projeto de lei para instituir um “Dia Nacional de Conscientização do Retinoblastoma Bilateral”, justificando – corretamente – haver diferenças significativas em relação ao retinoblastoma unilateral; pois aquele é de causa genética e pode levar à cegueira completa, enquanto este, não necessariamente é de causa genética e pode levar o paciente à visão monocular – o que representa uma grande diferença em relação a quem perdeu por completo a visão. Lembrando também que já existe o “Dia do Cego”, na dicção ultrapassada do Decreto nº 51.045, de 26 de julho de 1961, comemorado anualmente no dia 13 de dezembro.

Outro exemplo: há o já mencionado dia “Dia Mundial de Combate ao Câncer”; encontra-se em tramitação um projeto de lei para instituir o “Mês Nacional de Combate ao Câncer de Cabeça e Pescoço” (PL 8086/2017); e outro projeto de lei para instituir o “Dia Nacional do Laringectomizado” (PL 8175/2017); completando assim o percurso que o paciente faz desde o oncologista, passando para o cirurgião de cabeça e pescoço, terminando alguns casos infelizmente em larigectomia.

Apesar desses exemplos de datas alusivas parece não ter havido melhora significativa nas linhas de cuidado para essas pessoas, embora não seja possível descartar, por falta de estudos, o efeito a longo prazo na autoestima das pessoas.

Na opinião dos representantes de associações de pacientes que falaram na audiência pública em 10 de outubro de 2019, há necessidade de uma lei que assegure e viabilize a realização dos direitos de pessoas com doenças raras, sendo o Projeto de Lei nº 1606, de 2011, citado mais de uma vez. Sobre ele são necessárias algumas observações.

O art. 20, embora muitíssimo bem-intencionado, afirma que a “necessidade de utilização de medicamentos órfãos pelos pacientes deve ser identificada e determinada pelos centros de referência do SUS ou certificados pelo SUS”. Contudo, é preciso observar que a lei tem vigência imediata, e

conforme as informações contidas neste relatório, nem todos os Estados da federação possuem serviços de referência em doenças raras. Portanto, esse dispositivo pode causar o atraso ou mesmo a interrupção do tratamento de diversos pacientes, principalmente daqueles que residem longe desses centros de referência.

O art. 22 apresenta um inconveniente decorrente da alteração normativa que ocorreu desde a propositura deste Projeto de Lei. A Portaria MS/GM nº 1.297, de 11 de junho de 2019, prevê o projeto piloto do “modelo de compartilhamento de riscos”, onde o prazo para avaliação do desfecho clínico deve ser definido de acordo com as melhores evidências científicas disponíveis, conforme cada medicamento.

Os arts. 26 e 27 combinados, na redação do PL 1.606-D, de 2011 (substitutivo da CSSF, após Emenda de Redação da CCJC), se não fossem emendados, poderiam trazer problemas, uma vez que haveria a possibilidade de um medicamento ser registrado na Anvisa, sem necessitar de apresentar nenhuma informação sobre sua segurança ou mesmo sobre sua efetividade, apenas porque a Anvisa não se manifestou sobre o reconhecimento da designação de “medicamento órfão” no prazo determinado.

O art. 31, na redação do PL 1.606-D, de 2011, também era questionável uma vez que excluía a análise da relação custo-efetividade para incorporação de medicamentos, sem especificar em que circunstâncias isso ocorreria. Tal medida poderia ser justificável se não houver nenhuma alternativa de tratamento, mas havendo uma ou mais, é necessário avaliar qual a mais vantajosa para o paciente e para o SUS – ou seja, qual apresenta melhor efetividade em relação ao custo.

O art. 30 do PL 1.606-D, de 2011, prevê que a decisão de incorporação de medicamento órfão compete à Secretaria de Atenção à Saúde, do Ministério da Saúde, contudo, o art. 19-Q da Lei nº 8.080, de 1990, determina que a decisão sobre incorporação de medicamentos e outras tecnologias pelo SUS é atribuição do Ministério da Saúde, assessorado pela CONITEC. Ademais, é possível questionar se esse art. 30 não estaria avançando sobre a competência

privativa do Presidente da República ao dispor organização e funcionamento da administração federal, contrariando o art. 84, inc. IV, da Constituição federal.

É importante observar que esse Projeto de Lei trata de medicamentos, mas não menciona dietas especiais, órteses, próteses e materiais especiais que são utilizadas por alguns pacientes com doenças raras.

Por fim cabe mencionar os projetos de lei sobre a ampliação do programa de triagem neonatal. Para uma decisão técnica, há a necessidade de mais informações epidemiológicas e financeiras. Nesse sentido, a experiência pioneira do Programa de Triagem Neonatal da Secretaria de Saúde do Distrito Federal poderá fornecer informações valiosas sobre o desempenho do teste no cenário epidemiológico brasileiro, a fim de orientar a ampliação do teste do pezinho.

## VIII – CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

As informações contidas nesse relatório permitem-nos concluir que:

1. Nas últimas décadas, a atenção à saúde no Brasil teve como objetivo reduzir as causas mais frequentes de mortalidade e morbidade, principalmente a redução da mortalidade infantil;

2. O sucesso nas medidas adotadas provocou uma alteração no perfil epidemiológico da mortalidade infantil, com redução proporcional da mortalidade por doenças preveníveis, e aumento proporcional das causas não-preveníveis, dentre elas as anomalias congênitas de causa genética;

3. O desenvolvimento da Medicina, particularmente em relação ao tratamento de doenças raras, promoveu melhoras significativas nas vidas das pessoas, mas à custa de um elevado gasto para disponibilização desses medicamentos;

4. O conceito de doenças raras, embora adequado para agregar pessoas que compartilham das mesmas dificuldades em um sistema concebido para ser resolutivo prioritariamente em relação às doenças mais prevalentes, apresenta dificuldades para a formulação de políticas públicas e organização das redes de assistência;

5. Não há informações precisas sobre o número de pessoas com doenças raras no Brasil. Estimativas baseadas em informações epidemiológicas de outros países podem gerar resultados imponderáveis;

6. Há uma falta generalizada de profissionais de saúde e serviços especializados para atenção de doenças raras;

7. A formação de médicos especialistas em genética médica não acompanhou a necessidade de mão de obra especializada para atender a esse novo cenário epidemiológico, de elevação proporcional na prevalência de doenças genéticas, aumento desproporcional nos custos de tratamento e a

consequente necessidade de racionalização da assistência a fim de aumentar a eficiência do sistema;

8. Em face da importância capital da habilitação e reabilitação de pessoas com doenças raras, urge a especialização de profissionais de saúde, incluindo fonoaudiólogos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais dentre outros, para atender as peculiaridades das doenças raras;

9. A Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica (Portaria MS/GM nº 81, de 2009) e a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (Portaria MS/GM nº 199, de 2014) não são suficientes para atender as necessidades em saúde das pessoas com doenças raras e doenças genéticas, havendo necessidade de reformular o modelo assistencial;

10. Há demandas sociais para elaboração de leis a fim de garantir o direito à saúde de pessoas com doenças raras, bem como para disciplinar as pesquisas científicas realizadas no Brasil para tratamento de doenças raras, preservando a autonomia do paciente;

11. A incorporação de tecnologias pelo Sistema Único de Saúde deve receber um regramento próprio de modo a contemplar as peculiaridades do mercado farmacêutico e das necessidades dos pacientes;

12. Ao mesmo tempo em que se discute a ampliação do teste do pezinho, o Ministério da Saúde apresenta indicadores da Triagem Neonatal no Brasil com grande diversidade de situações, com alguns Estados mostrando dificuldades para a realização do exame de triagem e o início do tratamento precoce, mesmo no caso das 6 doenças hoje prevista no Programa Nacional de Triagem Neonatal, que foi considerado “universalizado” em 2014. Portanto, a realização do atual teste do pezinho e sua futura ampliação devem ser cuidadosamente avaliadas, sempre a partir de parâmetros técnicos, embora a decisão final seja eminentemente política.

Nesse sentido, esta Subcomissão de Doenças Raras recomenda:

1. Sugerir ao Ministério da Saúde a criação de um subsistema de atenção às doenças genéticas, dentro do Sistema Único de Saúde, coordenado e financiado pelo Ministério da Saúde;

2. Apresentar projeto de lei para disciplinar os direitos dos pacientes que participam de pesquisas científicas para tratamento de doenças raras;

3. Sugerir ao Ministério da Educação a alteração das diretrizes curriculares dos cursos de Medicina, a fim de incluir a disciplina de genética médica como obrigatória;

4. Sugerir ao Ministério da Educação a disponibilização preferencial de bolsas de iniciação científica para pesquisas na área de genética em todos os cursos da área da saúde;

5. Sugerir ao Ministério da Saúde incentivos para o programa de residência médica em genética médica, como por exemplo, prioridade no recebimento de auxílio para moradia, financiamento de projetos de pesquisas na área de genética médica e saúde pública, que sejam de interesse para o Sistema Único de Saúde, a serem desenvolvidos durante o programa de residência médica, podendo ser utilizada como requisito para cursos de pós-graduação *stricto sensu* conforme as regras da instituição;

6. Sugerir ao Ministério da Saúde a criação de um banco de dados com informações referentes às pessoas com doenças raras, testes de triagem neonatal e assistência farmacêutica;

7. Celebrar termo de cooperação entre o Ministério da Saúde e a Comissão de Seguridade Social e Família da Câmara dos Deputados, visando à colaboração técnica para elaboração de proposições legislativas para a saúde;

8. Criar um grupo de trabalho permanente composto por representantes dos Poderes Executivo e Legislativo, da Academia e de associações de pessoas doentes, a fim de levar adiante as iniciativas aqui debatidas e aprovadas por esta Casa;

9. Elaborar súmulas na Comissão de Seguridade Social e Família, nos termos do inc. IX, do parágrafo único do art. 62 do Regimento

Interno da Câmara dos Deputados, a fim de dar tratamento uniforme e equitativo a todas as doenças raras;

10. Analisar a experiência pioneira do Programa de Triagem Neonatal, da Secretaria de Saúde do Distrito Federal, para subsidiar estudos sobre a ampliação do teste do pezinho a nível nacional;

11. Solicitar ao Ministério da Saúde informações complementares para analisar com mais profundidades os indicadores da triagem neonatal apresentados;

12. Sugerir ao Ministério da Saúde uma auditoria do Programa Nacional de Triagem Neonatal - PNTN, em razão dos indicadores da triagem neonatal apresentados e das notícias veiculadas na imprensa sobre suspensão de testes de triagem em algumas unidades federativas;

13. Solicitar a inclusão no próximo plano de auditoria do Tribunal de Contas da União a auditoria operacional do Programa Nacional de Triagem Neonatal - PNTN em todas as unidades federativas;

14. Solicitar à Comissão de Seguridade Social e Família o devido encaminhamento do Ofício nº 0257/2019-GAB/DEP.MN, de 25 de setembro de 2019, do Deputado Mauro Nazif, que trata da habilitação do Hospital Materno Infantil de Brasília como Serviço de Referência em Doenças Raras, nos termos da Portaria MS/GM nº 199, de 30 de janeiro de 2014.

Este é o Relatório que nos cabia elaborar.

Sala da Comissão, em 27 de novembro de 2019.

DEPUTADO DIEGO GARCIA  
RELATOR

DEPUTADO SERGIO VIDIGAL  
PRESIDENTE

## IX – BIBLIOGRAFIA

BRASIL. CONSELHO NACIONAL DE JUSTIÇA. Judicialização da saúde no Brasil: perfil das demandas, causas e propostas de solução. Brasília: Conselho Nacional de Justiça, 2014. Disponível em: <https://static.poder360.com.br/2019/03/relatorio-judicializacao-saude-Insper-CNJ.pdf>. Acesso: 03/10/2019.

BRASIL. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. Tabela 2010-2060 - Projeção da População (revisão 2018). Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-detalle-de-midia.html?view=mediaibge&catid=2103&id=2188>

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde – SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/04/DIRETRIZES-DOENCAS-RARAS.pdf>. Acesso: 03/10/2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE. Priorização de Protocolos e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras – Relatório de recomendação. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio\\_PCDT\\_DoencasRaras\\_CP\\_FINAL\\_142\\_2015.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_PCDT_DoencasRaras_CP_FINAL_142_2015.pdf). Acesso: 03/10/2019.

CIPRIANO, L.E.; RUPAR, C.A.; ZARIC, G.S. The cost-effectiveness of expanding newborn screening for up to 21 inherited metabolic disorders using tandem mass spectrometry: results from a decision-analytic model. *Value Health*, 2007, v.10, n.2, p.83-97.

HOROVITZ, D.D.G.; FERRAZ, V.E.F.; DAIN, S. *et al.* Genetic services and testing in Brazil. *Journal of community genetics*, v.4, n.3, p.355-375, 2012.

LANDAU, Y.E.; WAISBREN, S.E.; CHAN, L.M. *et al.* Long-term outcome of expanded newborn screening at Boston children's hospital: benefits and challenges in defining true disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 2017, v.40, n.2, p.209-218.

NGUENGANG WAKAP, S., LAMBERT, D.M., OLRV, A. *et al.* Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *European Journal of Human Genetics* (2019) doi:10.1038/s41431-019-0508-0.

PIERRO, B. Demandas crescentes - Parcerias entre instituições de pesquisa e a esfera pública procuram entender a judicialização da saúde e propor estratégias para lidar com o fenômeno. *Revista Pesquisa Fapesp*, 2017, n.252, p.18-25. Disponível em: [https://revistapesquisa.fapesp.br/wp-content/uploads/2017/02/018-025\\_Judicializacao\\_252\\_NOVO.pdf](https://revistapesquisa.fapesp.br/wp-content/uploads/2017/02/018-025_Judicializacao_252_NOVO.pdf). Acesso: 03/10/2019.

VIEIRA, D.K.R. [Org.] *Pessoas com deficiência e doenças raras: o cuidado na atenção primária*. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2019.

## **ANEXOS**

### **ANEXO I – Documentos recebidos**

**Gabinete do Deputado Mauro Nazif.** Ofício nº 0257/2019-GAB/DEP.MN, de 25 de setembro de 2019.

**Ministério da Saúde.** Atendimentos ambulatoriais e hospitalares dos serviços habilitados como “Serviço de Atenção Especializada em Doenças Raras” (conforme a portaria MS/GM nº 199/2014).

**Ministério da Saúde.** Ofício nº 3232/2019/ASPAR/GM/MS, de 19 de setembro de 2019; Nota Técnica nº 1601/2019-DAET/CGAE/DAET/SAES/MS; Nota Informativa nº 75/2019-CGIAE/DASNT/SVS/MS.

**Ministério da Saúde.** Ofício nº 3895/2019/ASPAR/GM/MS, de 29 de outubro de 2019.

**Ministério da Saúde.** Despacho s/n -CGSH/DAET/SAES/MS, de 19 de novembro de 2019.

**Secretaria da Saúde do Estado do Paraná.** Ofício nº 1836/2019/GS/SESA, de 13 de setembro de 2019.

**Secretaria da Saúde do Estado do Espírito Santo.** Ofício SESA/GS/nº739/2019, de 12 de setembro de 2019.

**Secretaria da Saúde do Estado da Bahia.** Ofício nº 301/2019/SESAB/SAIS/DAE/CRAE, de 30 de agosto de 2019.

**Secretaria da Saúde do Estado da Paraíba.** Ofício nº 1527/GS, de 3 de setembro de 2019.

**Secretaria da Saúde do Estado de Sergipe.** Ofício nº 2345/2019-SES, de 6 de setembro de 2019.

**Secretaria da Saúde do Estado de Minas Gerais.** Memorando SES/SUBPASSAFDMAC nº 418/2019, de 6 de setembro de 2019.

**Secretaria da Saúde do Estado do Rio de Janeiro.** Ofício SES/ASSP SEI nº 141, de 17 de outubro de 2019.

**Secretaria da Saúde do Estado do Distrito Federal.** Ofício SEI-GDF nº 632/2019 - SES/GAB/ARINS, de 19 de novembro de 2019.

ANEXO II – Contribuições da Sociedade

**Aliança Distrofia Brasil.** Panorama das Distrofias Musculares no Brasil. 2019.

**Roche Farma Brasil.** Esclerose Múltipla: dimensionado os impactos no ambiente ocupacional brasileiro.

**Associação Brasil Huntington.** (a) Of. ABH 11/10/2019, de 23 de outubro de 2019. (b) Famílias cadastradas na ABH até 22/julho/2019. (c) Release Doença de Huntington.

**Pfizer Brasil.** (a) De origem portuguesa, doença genética pode afetar milhares de brasileiros - Registros históricos apontam que a PAF provavelmente chegou ao Brasil na época das Grandes Navegações. (b) A PAF costuma se manifestar entre 30 e 40 anos, levando o paciente à morte cerca de 10 anos após os primeiros sintomas, se não houver tratamento. (c) Primeiro medicamento para doença genética irreversível chega ao Brasil.

**Vertex Farmacêutica Brasil.** (a) Doenças Raras no SUS visão geral sobre a Fibrose Cística (FC). (b) Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2016. (c) Fibrose Cística (FC): Dados epidemiológicos & Visão Geral do SUS. (d) The Science of possibility.

**Novartis.** (a) Atrofia muscular espinhal (AME): Conceitos básicos”. (b) “Terapia gênica”.

**Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa – INTERFARMA.** (a) Tratamento disponíveis. (b) Posicionamento (25.10.2019).

**Grupo Brasileiro de Estudos da Fibrose Cística – GBEFC.** Grupo de Trabalho de Triagem Neonatal.

**Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras – FEBRARARAS.**  
Propostas das entidades afiliadas da FEBRARARAS a Consulta Publica ao Relatório da Subcomissão Especial de Doenças Raras CSSF – Câmara dos Deputados.

*Comissão de  
Seguridade  
Social e  
Família*

**ANEXO  
I**



**ATENDIMENTOS AMBULATORIAIS E HOSPITALARES DOS SERVIÇOS HABILITADOS COMO  
“SERVIÇO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA EM DOENÇAS RARAS” (CONFORME A PORTARIA MS/GM Nº 199/2014).**

*Observação do Ministério da Saúde: É muito importante ressaltar que os números referem-se à produção evidenciada por meio dos sistemas de informação do SUS unicamente para aqueles estabelecimentos habilitados em conformidade com a Portaria GM/MS nº 199/2014 – a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. Esses centros são habilitados para a realização de alguns procedimentos diagnósticos de citogenética e biologia molecular para a investigação de doenças nos três eixos da Política, os erros inatos do metabolismo, a deficiência intelectual e as anomalias congênitas ou de manifestação tardia, além do procedimento de aconselhamento genético. Mas as pessoas com doenças raras são acolhidas em toda a rede de atenção às pessoas com doenças crônicas, que, além dos serviços habilitados para o diagnóstico e o aconselhamento genético, inclui dezenas de outros serviços, entre hospitais universitários e apoio prestado por organizações da sociedade civil.*

Fonte: Ministério da Saúde/Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES)/Departamento de Atenção Especializada e Temática/Coordenação-Geral de Atenção Especializada a pedido da Segre/Corpi/Cedi da Câmara dos Deputados. 17/set/2019.

UF	MUNICÍPIO	CNES	ESTABELECIMENTO	COD. PROCEDIMENTO	NOME PROCEDIMENTO	2018		2019	
						Freq	Valor	Freq	Valor
BA	SALVADOR	0003816	HOSPITAL UNIVERSITARIO PROFESSOR EDGARD SANTOS	0202100022	DETERMINACAO DE CARIOTIPO EM MEDULA OSSEA E VILOSIDADES CORIONICAS (C/ TECNICA DE BANDAS)	2	320,00	11	1.760,00
				0202100030	DETERMINACAO DE CARIOTIPO EM SANGUE PERIFERICO (C/ TECNICA DE BANDAS)	397	63.520,00	171	27.360,00
				<b>HOSPITAL UNIVERSITARIO PROFESSOR EDGARD SANTOS Total</b>		<b>399</b>	<b>63.840,00</b>	<b>182</b>	<b>29.120,00</b>
		0004529	APAE SALVADOR	0202100030	DETERMINACAO DE CARIOTIPO EM SANGUE PERIFERICO (C/ TECNICA DE BANDAS)	208	33.280,00	110	17.600,00
				<b>APAE SALVADOR Total</b>		<b>208</b>	<b>33.280,00</b>	<b>110</b>	<b>17.600,00</b>
DF	BRASILIA	2649527	HOSPITAL DE APOIO DE BRASILIA HAB	0202100073	ANÁLISE DE DNA POR MLPA	0	0,00	1	0,00
				0202100081	IDENTIFICAÇÃO DE MUTAÇÃO/REARRANJOS POR PCR, PCR SENSÍVEL A METILAÇÃO, qPCR E qPCR SENSÍVEL A METILAÇÃO	7	0,00	6	0,00
				0202100103	IDENTIFICAÇÃO DE ALTERAÇÃO CROMOSSÔNICA SUBMICROSCÓPICA POR ARRAY-CGH	0	0,00	0	0,00
				0202100146	DOSAGEM QUANTITATIVA DE CARNITINA, PERFIL DE ACILCARNITINAS	9	0,00	75	0,00
				0202100154	DOSAGEM QUANTITATIVA DE AMINOÁCIDOS	9	0,00	74	0,00
				0202100162	DOSAGEM QUANTITATIVA DE ÁCIDOS ORGÂNICOS	3	0,00	12	0,00
				0301010196	AVALIAÇÃO CLÍNICA PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RARAS - EIXO I: 1- ANOMALIAS CONGENITAS OU DE MANIFESTAÇÃO TARDIA	267	213.600,00	141	112.800,00
				0301010200	AVALIAÇÃO CLÍNICA PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RARAS - EIXO I: 2- DEFICIENCIA INTELECTUAL	569	455.200,00	221	176.800,00
				0301010218	AVALIAÇÃO CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RARAS EIXO I: 3 - ERROS INATOS DE METABOLISMO	708	424.800,00	307	184.200,00
				0301010226	ACONSELHAMENTO GENÉTICO	212	21.200,00	122	12.200,00
				<b>HOSPITAL DE APOIO DE BRASILIA HAB Total</b>		<b>1.784</b>	<b>1.114.800,00</b>	<b>959</b>	<b>486.000,00</b>

GO	ANAPOLIS	2437163	APAE ANAPOLIS	0202100030	DETERMINACAO DE CARIOTIPO EM SANGUE PERIFERICO (C/ TECNICA DE BANDAS)	77	12.320,00	35	5.600,00
				0202100081	IDENTIFICAÇÃO DE MUTAÇÃO/REARRANJOS POR PCR, PCR SENSÍVEL A METILAÇÃO, qPCR E qPCR SENSÍVEL A METILAÇÃO	18	5,30	20	0,00
				0202100103	IDENTIFICAÇÃO DE ALTERAÇÃO CROMOSSÔNICA SUBMICROSCÓPICA POR ARRAY-CGH	37	8,48	39	0,00
				0202100120	IDENTIFICAÇÃO DE GLICOSAMINOGLICANOS URINÁRIOS POR CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA , ELETROFORESE E DOSAGEM QUANTITATIVA	4	1,59	1	0,00
				0202100146	DOSAGEM QUANTITATIVA DE CARNITINA, PERFIL DE ACILCARNITINAS	1	0,00	0	0,00
				0202100154	DOSAGEM QUANTITATIVA DE AMINOÁCIDOS	25	9,01	15	0,00
				0202100162	DOSAGEM QUANTITATIVA DE ÁCIDOS ORGÂNICOS	8	0,00	3	0,00
				0301010196	AVALIAÇÃO CLÍNICA PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RARAS - EIXO I: 1- ANOMALIAS CONGENITAS OU DE MANIFESTAÇÃO TARDIA	18	14.400,00	11	8.800,00
				0301010200	AVALIAÇÃO CLÍNICA PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RARAS - EIXO I: 2- DEFICIENCIA INTELECTUAL	55	44.000,00	60	48.000,00
				0301010218	AVALIAÇÃO CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RARAS EIXO I: 3 - ERROS INATOS DE METABOLISMO	34	20.400,00	15	9.000,00
				0301010226	ACONSELHAMENTO GENÉTICO	158	15.800,00	55	5.500,00
				<b>APAE ANAPOLIS Total</b>					
PR	CURITIBA	0015563	HOSPITAL INFANTIL PEQUENO PRINCIPE	0202050076	IDENTIFICAÇÃO DE GLICÍDIOS URINÁRIOS POR CROMATOGRAFIA (CAMADA DELGADA)	1	3,70	4	14,80
				0202100022	DETERMINACAO DE CARIOTIPO EM MEDULA OSSEA E VILOSIDADES CORIONICAS (C/ TECNICA DE BANDAS)	23	3.680,00	2	320,00
				0202100030	DETERMINACAO DE CARIOTIPO EM SANGUE PERIFERICO (C/ TECNICA DE BANDAS)	116	18.560,00	32	5.120,00
				0202100057	FOCALIZAÇÃO ISOELÉTRICA DA TRANSFERRINA	0	0,00	2	0,00
				0202100073	ANÁLISE DE DNA POR MLPA	0	0,00	6	0,00
				0202100081	IDENTIFICAÇÃO DE MUTAÇÃO/REARRANJOS POR PCR, PCR SENSÍVEL A METILAÇÃO, qPCR E qPCR SENSÍVEL A METILAÇÃO	4	0,00	16	0,00
				0202100103	IDENTIFICAÇÃO DE ALTERAÇÃO CROMOSSÔNICA SUBMICROSCÓPICA POR ARRAY-CGH	18	0,00	64	0,00
				0202100111	IDENTIFICAÇÃO DE MUTAÇÃO POR SEQUENCIAMENTO POR AMPLICON ATÉ 500 PARES DE BASES	19	0,00	88	0,00
				0202100120	IDENTIFICAÇÃO DE GLICOSAMINOGLICANOS URINÁRIOS POR CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA , ELETROFORESE E DOSAGEM QUANTITATIVA	1	0,00	0	0,00
				0202100138	IDENTIFICAÇÃO DE OLIGOSSACARÍDEOS E SIALOSSACARÍDEOS POR CROMATOGRAFIA (CAMADA DELGADA)	1	0,00	1	0,00
				0202100146	DOSAGEM QUANTITATIVA DE CARNITINA, PERFIL DE ACILCARNITINAS	37	0,00	6	0,00
				0202100154	DOSAGEM QUANTITATIVA DE AMINOÁCIDOS	45	0,00	13	0,00

				0202100162	DOSAGEM QUANTITATIVA DE ÁCIDOS ORGÂNICOS	39	0,00	9	0,00
				0202100170	ENSAIOS ENZIMÁTICOS NO PLASMA E LEUCÓCITOS PARA DIAGNÓSTICO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO	5	0,00	1	0,00
				0202100189	ENSAIOS ENZIMÁTICOS EM ERITRÓCITOS PARA DIAGNÓSTICO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO	1	0,00	0	0,00
				0301010196	AVALIAÇÃO CLÍNICA PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RARAS - EIXO I: 1- ANOMALIAS CONGENITAS OU DE MANIFESTAÇÃO TARDIA	207	165.600,00	202	161.600,00
				0301010200	AVALIAÇÃO CLÍNICA PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RARAS - EIXO I: 2- DEFICIENCIA INTELECTUAL	279	223.200,00	233	186.400,00
				0301010218	AVALIAÇÃO CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RARAS EIXO I: 3 - ERROS INATOS DE METABOLISMO	201	120.600,00	194	116.400,00
				0301010226	ACONSELHAMENTO GENÉTICO	455	45.500,00	455	45.500,00
				<b>HOSPITAL INFANTIL PEQUENO PRINCIPE Total</b>		<b>1.452</b>	<b>577.143,70</b>	<b>1.328</b>	<b>515.354,80</b>
RJ	RIO DE JANEIRO	2708353	IFF FIOCRUZ	0301010196	AVALIAÇÃO CLÍNICA PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RARAS - EIXO I: 1- ANOMALIAS CONGENITAS OU DE MANIFESTAÇÃO TARDIA	0	0,00	123	98.400,00
				0301010200	AVALIAÇÃO CLÍNICA PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RARAS - EIXO I: 2- DEFICIENCIA INTELECTUAL	0	0,00	78	62.400,00
				0301010218	AVALIAÇÃO CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RARAS EIXO I: 3 - ERROS INATOS DE METABOLISMO	0	0,00	6	3.600,00
				0301010226	ACONSELHAMENTO GENÉTICO	635	63.500,00	185	18.500,00
				<b>IFF FIOCRUZ Total</b>		<b>635</b>	<b>63.500,00</b>	<b>392</b>	<b>182.900,00</b>
RS	PORTO ALEGRE	2237601	HOSPITAL DE CLINICAS	0202050076	IDENTIFICAÇÃO DE GLICÍDIOS URINÁRIOS POR CROMATOGRAFIA (CAMADA DELGADA)	13	48,10	4	14,80
				0202100014	DETERMINAÇÃO DE CARIOTIPO EM CULTURA DE LONGA DURAÇÃO (C/ TÉCNICA DE BANDAS)	78	14.040,00	15	2.700,00
				0202100022	DETERMINAÇÃO DE CARIOTIPO EM MEDULA ÓSSEA E VILOSIDADES CORIONICAS (C/ TÉCNICA DE BANDAS)	301	48.160,00	123	19.680,00
				0202100030	DETERMINAÇÃO DE CARIOTIPO EM SANGUE PERIFÉRICO (C/ TÉCNICA DE BANDAS)	991	158.560,00	455	72.800,00
				0202100049	QUANTIFICAÇÃO/AMPLIFICAÇÃO DO HER-2	23	2.760,00	4	480,00
				0202100057	FOCALIZAÇÃO ISOELÉTRICA DA TRANSFERRINA	0	0,00	5	0,00
				0202100073	ANÁLISE DE DNA POR MLPA	0	0,00	1	0,00
				0202100081	IDENTIFICAÇÃO DE MUTAÇÃO/REARRANJOS POR PCR, PCR SENSÍVEL A METILAÇÃO, qPCR E qPCR SENSÍVEL A METILAÇÃO	4	0,00	8	0,00
				0202100090	FISH EM METÁFASE OU NÚCLEO INTERFÁSICO, POR DOENÇA	0	0,00	1	0,00
				0202100103	IDENTIFICAÇÃO DE ALTERAÇÃO CROMOSSÔMICA SUBMICROSCÓPICA POR ARRAY-CGH	4	0,00	22	0,00
				0202100120	IDENTIFICAÇÃO DE GLICOSAMINOGLICANOS URINÁRIOS POR CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA, ELETROFORESE E DOSAGEM QUANTITATIVA	2	0,00	1	0,00
				0202100146	DOSAGEM QUANTITATIVA DE CARNITINA, PERFIL DE ACILCARNITINAS	0	0,00	5	0,00

			0202100154	DOSAGEM QUANTITATIVA DE AMINOÁCIDOS	12	0,00	30	0,00	
			0202100162	DOSAGEM QUANTITATIVA DE ÁCIDOS ORGÂNICOS	11	0,00	8	0,00	
			0202100170	ENSAIOS ENZIMÁTICOS NO PLASMA E LEUCÓCITOS PARA DIAGNÓSTICO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO	0	0,00	4	0,00	
			0202100189	ENSAIOS ENZIMÁTICOS EM ERITRÓCITOS PARA DIAGNÓSTICO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO	0	0,00	1	0,00	
			0301010196	AVALIAÇÃO CLÍNICA PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RARAS - EIXO I: 1- ANOMALIAS CONGENITAS OU DE MANIFESTAÇÃO TARDIA	609	487.200,00	232	185.600,00	
			0301010200	AVALIAÇÃO CLÍNICA PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RARAS - EIXO I: 2- DEFICIENCIA INTELECTUAL	379	303.200,00	214	171.200,00	
			0301010218	AVALIAÇÃO CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RARAS EIXO I: 3 - ERROS INATOS DE METABOLISMO	507	304.200,00	225	135.000,00	
			0301010226	ACONSELHAMENTO GENÉTICO	2.637	263.700,00	1.506	150.600,00	
			<b>HOSPITAL DE CLINICAS Total</b>		<b>5.571</b>	<b>1.581.868,10</b>	<b>2.864</b>	<b>738.074,80</b>	
SP	SANTO ANDRE	2789582	AMBULATORIO DE ESPECIALIDADE DA FUABC	0301010200	AVALIAÇÃO CLÍNICA PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RARAS - EIXO I: 2- DEFICIENCIA INTELECTUAL	48	38.400,00	163	130.400,00
				0301010218	AVALIAÇÃO CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RARAS EIXO I: 3 - ERROS INATOS DE METABOLISMO	2	1.200,00	15	9.000,00
				0301010226	ACONSELHAMENTO GENÉTICO	156	15.600,00	136	13.600,00
			<b>AMBULATORIO DE ESPECIALIDADE DA FUABC Total</b>		<b>206</b>	<b>55.200,00</b>	<b>314</b>	<b>153.000,00</b>	
<b>Total Geral</b>					<b>10.690</b>	<b>3.596.576,18</b>	<b>6.403</b>	<b>2.198.949,60</b>	



Ministério da Saúde  
Gabinete do Ministro  
Assessoria Parlamentar

OFÍCIO Nº 3232/2019/ASPAR/GM/MS

Brasília, 19 de setembro de 2019.

A Sua Excelência a Senhora  
Deputada SORAYA SANTOS  
Primeira-Secretária  
Edifício Principal, sala 27  
Câmara dos Deputados  
70160-900 Brasília - DF

Assunto: Ofício 1º Sec/RI/E/nº 694/2019

Senhora Primeira-Secretária,

<b>PRIMEIRA-SECRETARIA</b>	
Documento recebido nesta Secretaria sem a indicação ou aparência de tratar-se de conteúdo de caráter sigiloso, nos termos do Decreto n. 7.845, de 14/11/2012, do Poder Executivo.	
Em 23/09/2019 às 16h30.	
<i>DMR</i> Servidor	5876 Ponto
<i>Gláucia B. Lima</i> Portador	

Reporto-me ao expediente destacado na epígrafe, referente ao Requerimento de Informação nº 953, de 21 de agosto de 2019, para encaminhar as informações prestadas pelo órgão técnico deste Ministério.

Atenciosamente,

LUIZ HENRIQUE MANDETTA  
Ministro de Estado da Saúde



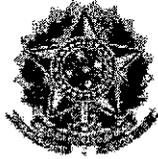
Documento assinado eletronicamente por **Luiz Henrique Mandetta, Ministro de Estado da Saúde**, em 19/09/2019, às 17:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.saude.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador 0011311204 e o código CRC 521EA700.

Referência: Processo nº 25000.133477/2019-10

SEI nº 0011311204



Ministério da Saúde  
Gabinete do Ministro  
Assessoria Parlamentar

DESPACHO

ASPAR/GM/MS

Brasília, 19 de setembro de 2019.

Ao Gabinete do Ministro

Assunto: **Requerimento de Informação nº 953/2019 - Deputado Diego Garcia**

Encaminho resposta contendo Nota Técnica nº 1601/2019-DAET/CGAE/DAET/SAES/MS e Nota Informativa nº 75/2019-CGIAE/DASNT/SVS/MS, para ciência e atendimento à Solicitação da Câmara dos Deputados.

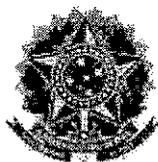
GABRIELLA BELKISSE ROCHA  
Assessora Especial do Ministro para Assuntos Parlamentares  
Chefe da Assessoria Parlamentar



Documento assinado eletronicamente por **Gabriella Belkisse Câmara Rocha Tavares, Chefe da Assessoria Parlamentar**, em 19/09/2019, às 15:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.saude.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0011311062** e o código CRC **B3CA430C**.



Ministério da Saúde  
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde  
Gabinete

DESPACHO

SAES/GAB/SAES/MS

Brasília, 03 de setembro de 2019.

1. **RESTITUA-SE à Assessoria Parlamentar - ASPAR/GM/MS**, para conhecimento e providências relativas a Nota Técnica 1601/2019-DAET/CGAE/DAET/SAES/MS - 0010976246, elaborada pelo Departamento de Atenção Especializada e Temática-DAET, desta Secretaria.
2. Chamo atenção para a sugestão de envio à Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), para, se for o caso, complementação de informações.

**FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO**  
Secretário de Atenção Especializada à Saúde



Documento assinado eletronicamente por **Francisco de Assis Figueiredo, Secretário(a) de Atenção Especializada à Saúde**, em 03/09/2019, às 19:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.saude.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0011034650** e o código CRC **D394FBF6**.



Ministério da Saúde  
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde  
Departamento de Atenção Especializada e Temática  
Coordenação-Geral de Atenção Especializada

NOTA TÉCNICA Nº 1601/2019-DAET/CGAE/DAET/SAES/MS

1. ASSUNTO

1.1. Trata-se do **Requerimento de informação nº 953/2019**, do Deputado Diego Garcia, o qual requer informações sobre a assistência a pessoas atendidas pela Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, do Sistema Único de Saúde.

1.2. Constam, no requerimento, os seguintes questionamentos:

*“1 – Qual a quantidade de pessoas (prevalência) com doenças raras, em cada unidade federativa, no Brasil?”*

*2 – Em relação ao número de pessoas com doenças raras, qual a quantidade de pessoas acometida por cada doença rara, conforme a codificação da CID-10, total, e por unidade da federação?”*

*3 – Qual o custo médio mensal de tratamento de cada doença rara (principalmente aquelas que podem ser diagnosticada por triagem neonatal ampliada), considerando o tratamento de acordo com os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas?”*

2. ANÁLISE

2.1. Diante do exposto, esta Coordenação informa:

2.2. A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras - Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014, incorporou quinze exames de biologia molecular, citogenética e imunoenaios, além do aconselhamento genético e procedimentos de avaliação diagnóstica na tabela de procedimentos do SUS. A política tem abrangência transversal na Rede de Atenção à Saúde (RAS) e como objetivo reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno redução de incapacidade e cuidados paliativos.

2.3. A linha de cuidado da atenção aos usuários com demanda para a realização das ações na Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras é estruturada pela Atenção Básica e Atenção Especializada, em conformidade com a Rede de Atenção à Saúde (RAS) e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS.

2.4. A Atenção Básica é responsável pela coordenação do cuidado e por realizar a atenção contínua da população que está sob sua responsabilidade adstrita, além de ser a porta de entrada prioritária do usuário na rede. Já a Atenção Especializada é responsável pelo conjunto de pontos de atenção com diferentes densidades tecnológicas para a realização de ações e serviços de urgência, ambulatorial especializado e hospitalar, apoiando e complementando os serviços da atenção básica.

2.5. Os Hospitais Universitários, Federais e Estaduais, em torno de 50 em todo o Brasil (notadamente para os casos de erros inatos do metabolismo) e as associações beneficentes e voluntárias (que contam com recursos governamentais e dedicam-se principalmente aos casos de deficiência intelectual e dismorfologia) são o locus da atenção à saúde dos pacientes com doenças raras.

2.6. Porém, para reforçar o atendimento clínico e laboratorial, o Ministério da Saúde incentivou a criação de serviços na Atenção Especializada, atualmente, existem nove estabelecimentos de saúde habilitados como Serviço de Referência em Doenças Raras, conforme tabela abaixo:

Tabela 1 – Estabelecimentos de saúde habilitados como Serviço de referência em doenças raras, Brasil, 2019.

UF	Município	CNES	Estabelecimento
DF	DISTRITO FEDERAL	2649527	HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA
GO	ANÁPOLIS	2437163	ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS DOS EXCEPCIONAIS -APAE DE ANÁPOLIS
PE	RECIFE	2711303	ASSOCIAÇÃO DE ASSISTÊNCIA À CRIANÇA DEFICIENTE – AACD/PE
PR	CURITIBA	15563	HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE DE CURITIBA
RJ	RIO DE JANEIRO	2708353	IFF
RS	PORTO ALEGRE	2237601	HC POA
SP	SANTO ANDRÉ	2789582	AMBULATÓRIO DE ESPECIALIDADE DA FUABC/FACULDADE DE MEDICINA ABC/SANTO ANDRÉ
BA	SALVADOR	4529	ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS EXCEPCIONAIS - APAE
BA	SALVADOR	3816	HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS - HUPES

2.7. Em relação aos questionamentos específicos do requerimento, informamos que em nossa Coordenação não possuímos a tabulação por pacientes, nem tampouco o valor gasto por cada doença, pois o atendimento ao portador de doença

rara não é necessariamente específico, podendo este ser atendido nas redes das mais diversas especialidades, sem que seja sinalizado como portador de doença rara.

2.8. Quanto aos gastos, em consulta ao Banco de dados do SUS (TabWin/DataSUS/MS), foram encontrados a frequência e os valores, referentes aos procedimentos realizados nos estabelecimentos de saúde habilitados como Serviço de Referência em Doenças Raras, como demonstrado na tabela em anexo (Anexo I).

### 3. CONCLUSÃO

3.1. Isto posto, sugere-se que encaminhe-se este expediente à Secretaria de Vigilância em Saúde-SVS/MS para que, se possível, complementem as informações constantes nesta nota.

À consideração superior.

**MARCIO IRITA HARO**  
Coordenador-Geral CGAE/DAET/SAES

Ciente. De acordo.

Encaminha-se-se ao GAB/SAES/MS para conhecimento e adoção das providências cabíveis, com sugestão de encaminhamento à SVS/MS.

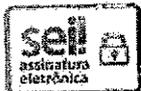
**MARCELO CAMPOS OLIVEIRA**  
Diretor  
Departamento de Atenção Especializada e Temática  
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – Ministério da Saúde

### ANEXO I

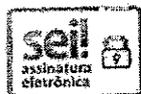
Descrição Procedimento	Total Frequência 2017	Total Valor 2017	Total Frequência 2018	Total Valor 2018	Total Frequência	Total Valor
ACONSELHAMENTO GENÉTICO	3.013	R\$ 301.300,00	1.794	R\$ 179.400,00	4.807	R\$ 480.700,00
AVALIAÇÃO CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RARAS EIXO I: 3 - ERROS INATOS DE METABOLISMO	793	R\$ 475.800,00	730	R\$ 438.000,00	1.523	R\$ 913.800,00
AVALIAÇÃO CLÍNICA PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RARAS - EIXO I: 1-ANOMALIAS CONGENITAS OU DE MANIFESTAÇÃO TARDIA	583	R\$ 546.400,00	417	R\$ 333.600,00	1.100	R\$ 880.000,00
AVALIAÇÃO CLÍNICA PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RARAS - EIXO I: 2- DEFICIENCIA INTELLECTUAL	642	R\$ 513.600,00	652	R\$ 521.600,00	1.294	R\$ 1.035.200,00
DOSAGEM QUANTITATIVA DE ÁCIDOS ORGÂNICOS	11	R\$ 3,18	17	R\$ 0,00	28	R\$ 3,18
DOSAGEM QUANTITATIVA DE CARNITINA, PERFIL DE ACILCARNITINAS	0	R\$ 0,00	11	R\$ 0,00	11	R\$ 0,00
DOSAGEM QUANTITATIVA DE AMINOÁCIDOS	24	R\$ 4,24	34	R\$ 7,95	58	R\$ 12,19
ENSAIOS ENZIMÁTICOS EM ERITRÓCITOS PARA DIAGNÓSTICO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO	1	R\$ 0,00	0	R\$ 0,00	1	R\$ 0,00
ENSAIOS ENZIMÁTICOS NO PLASMA E LEUCÓCITOS PARA DIAGNÓSTICO DE ERROS	0	R\$ 0,00	3	R\$ 0,00	3	R\$ 0,00

INATOS DO METABOLISMO						
FISH EM METÁFASE OU NÚCLEO INTERFÁSICO, POR DOENÇA	1	R\$ 0,00	0	R\$ 0,00	1	R\$ 0,00
FOCALIZAÇÃO ISOELÉTRICA DA TRANSFERRINA	0	R\$ 0,00	0	R\$ 0,00	0	R\$ 0,00
IDENTIFICAÇÃO DE ALTERAÇÃO CROMOSSÔMICA SUBMICROSCÓPICA POR ARRAY-CGH	25	R\$ 10,60	19	R\$ 7,42	44	R\$ 18,02
IDENTIFICAÇÃO DE GLICÍDIOS URINÁRIOS POR CROMATOGRAFIA (CAMADA DELGADA)	3	R\$ 11,10	7	R\$ 25,90	10	R\$ 37,00
IDENTIFICAÇÃO DE GLICOSAMINOGLICANOS URINÁRIOS POR CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA, ELETROFORESE E DOSAGEM QUANTITATIVA	3	R\$ 0,00	3	R\$ 1,59	6	R\$ 1,59
IDENTIFICAÇÃO DE MUTAÇÃO POR SEQUENCIAMENTO POR AMPLICON ATÉ 500 PARES DE BASES	0	R\$ 0,00	2	R\$ 0,00	2	R\$ 0,00
IDENTIFICAÇÃO DE MUTAÇÃO/REARRANJOS POR PCR, PCR SENSÍVEL A METILAÇÃO, qPCR E qPCR SENSÍVEL A METILAÇÃO	20	R\$ 0,00	13	R\$ 4,24	33	R\$ 4,24
IDENTIFICAÇÃO DE OLIGOSSACARÍDEOS E SIALOSSACARÍDEOS POR CROMATOGRAFIA (CAMADA DELGADA)	1	R\$ 0,00	0	R\$ 0,00	1	R\$ 0,00
<b>Total Geral</b>	<b>5.220</b>	<b>R\$ 1.837.129,12</b>	<b>3.702</b>	<b>R\$ 1.472.647,10</b>	<b>8.922</b>	<b>R\$ 3.309.776,22</b>

Fonte: CGAE/DAET/SAES, consulta em 19/08/2019.



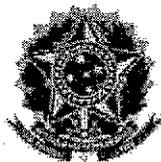
Documento assinado eletronicamente por **Márcio Irita Haro**, Coordenador(a)-Geral de Atenção Especializada, em 30/08/2019, às 13:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Campos Oliveira**, Diretor(a) do Departamento de Atenção Especializada e Temática, em 02/09/2019, às 18:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.saude.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0010976246** e o código CRC **08BBE461**.



Ministério da Saúde  
Secretaria de Vigilância em Saúde  
Gabinete

DESPACHO

SVS/GAB/SVS/MS

Brasília, 18 de setembro de 2019.

À ASPAR/GM/MS

Referência SEI: Requerimento 953/2019 (0010621156); Nota Técnica 1484 (0010770862).

Assunto: **Informações sobre pessoas com doenças raras.**

Em atenção ao Despacho ASPAR/GM/MS (0011083752), encaminho a resposta do Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis, por meio da Nota Informativa nº 75/2019-CGIAE/DASNT/SVS/MS (0011272841), com o objetivo de apoiar a resposta dessa Assessoria sobre o Requerimento de Informação em referência.

Atenciosamente,

Wanderson Kleber de Oliveira  
Secretário de Vigilância em Saúde



Documento assinado eletronicamente por **Wanderson Kleber de Oliveira, Secretário(a) de Vigilância em Saúde**, em 19/09/2019, às 06:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.saude.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0011283272** e o código CRC **CA7598EE**.



Ministério da Saúde  
Secretaria de Vigilância em Saúde  
Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis  
Coordenação-Geral de Informações e Análises Epidemiológicas

NOTA INFORMATIVA Nº 75/2019-CGIAE/DASNT/SVS/MS

I - DA SOLICITAÇÃO

Trata-se do Requerimento de informação nº 953/2019, do Deputado Diego Garcia, o qual solicita informações sobre a assistência a pessoas atendidas pela Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, do Sistema Único de Saúde. Constam, no requerimento, os seguintes questionamentos:

- 1 - Qual a quantidade de pessoas (prevalência) com doenças raras, em cada unidade federativa, no Brasil?
- 2 - Em relação ao número de pessoas com doenças raras, qual a quantidade de pessoas acometida por cada doença rara, conforme a codificação da CID-10, total, e por unidade da federação?
- 3 - Qual o custo médio mensal de tratamento de cada doença rara (principalmente aquelas que podem ser diagnosticada por triagem neonatal ampliada), considerando o tratamento de acordo com os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas?"

II - DA AVALIAÇÃO

Diante do exposto, esta Coordenação informa:

1. As doenças raras compõem um conjunto amplo e diversificado de doenças caracterizadas por uma baixa prevalência na população. São caracterizadas por uma ampla diversidade de sinais e sintomas e variam não só de doença para doença, mas também de pessoa para pessoa acometida pela mesma condição. Segundo a Portaria Nº 199, de 30 de janeiro de 2014, que instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, considera-se doença rara aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos.
2. O Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC) é o sistema que reúne informações epidemiológicas referentes à gravidez, parto e nascimentos em todo Brasil. A lei nº 13.685 de 25 de junho de 2018, estabeleceu a notificação compulsória das anomalias congênitas por meio da Declaração de Nascidos Vivos, instrumento básico de coleta de dados do SINASC. Segundo a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, as anomalias congênitas são entendidas como doenças raras de origem genética.
3. Individualmente, a maioria das anomalias congênitas enquadra-se na definição de doenças raras, devido à baixa prevalência na população. No entanto, ressalta-se que outras doenças, que não são passíveis de serem identificadas ao nascimento, também são consideradas como doenças raras.
4. A partir dos dados do SINASC, calculou-se a prevalência de anomalias congênitas por 10 mil nascidos vivos, segundo Unidades da Federação e agrupamentos da CID-10, conforme apresentado nas tabelas 1 e 2 em anexo (Anexo I).
5. Maiores informações estão disponíveis no Painel de Monitoramento de Malformações Congênitas, Deformidades e Anomalias Cromossômicas (D180 e Q00-Q99), disponibilizado pelo Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde (DANTPS/SVS/MS) por meio do seguinte endereço eletrônico: <<http://sus.aids.gov.br/dantps/centrais-de-conteudos/paineis-de-monitoramento/natalidade/anomalias-congenitas/>>
6. Em relação ao terceiro questionamento do requerimento, informamos que em nossa Coordenação não possuímos dados sobre gastos com procedimentos e tratamentos relacionados à Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. Entende-se que a resposta a este questionamento específico foi fornecida pela Coordenação-Geral de Atenção Especializada (CGAE/MS) por meio da Nota Técnica Nº 1484/2019-DAET/CGAE/DAET/SAES/MS e da Nota Técnica Nº 1601/2019-DAET/CGAE/DAET/SAES/MS.

ANEXO I

Tabela 1. Prevalência de anomalias congênitas por 10 mil nascidos vivos, segundo Unidade da Federação, Brasil, 2015-17.

Unidade da Federação	2017			2016			2015		
	N	N	Prevalência	n	N	Prevalência	n	N	Prevalência
RO	221	27523	80,3	240	26706	89,9	198	27889	71,0
AC	135	17033	79,3	205	16333	125,5	192	17676	108,6
AM	383	77518	49,4	353	76208	46,3	387	79531	48,7
RR	69	11710	58,9	70	11362	61,6	57	11409	50,0
PA	667	136592	48,8	612	135701	45,1	547	141556	38,6
AP	118	16795	70,3	88	16850	52,2	88	17100	51,5
TO	216	24338	88,8	236	23370	101,0	233	24609	94,7
MA	558	111173	50,2	660	108537	60,8	611	115893	52,7
PI	340	51147	66,5	398	49693	80,1	367	51716	71,0
CE	1161	127853	90,8	1230	126377	97,3	1111	132721	83,7
RN	395	46709	84,6	406	45909	88,4	466	49527	94,1
PB	523	57291	91,3	466	55724	83,6	532	58828	90,4
PE	1351	136803	98,8	1561	131773	118,5	1848	146209	126,4
AL	365	49744	73,4	418	47380	88,2	318	51774	61,4
SE	423	35061	120,6	461	33159	139,0	467	36207	129,0

BA	1310	202287	64,8	1782	198214	89,9	1523	204207	74,6
MG	1914	260424	73,5	1819	252961	71,9	1648	267873	61,5
ES	418	55513	75,3	480	52991	90,6	326	56399	57,8
RJ	1513	223903	67,8	1861	219174	84,9	1661	237071	70,1
SP	8410	613299	137,1	8021	602970	133,0	7101	635627	111,7
PR	1132	157436	71,9	995	154636	64,3	1106	160403	69,0
SC	815	98279	82,9	825	95466	86,4	843	97414	86,5
RS	1303	141608	92,0	1279	141446	90,4	1277	148415	86,0
MS	283	44265	63,9	271	42009	64,5	270	43665	61,8
MT	342	57202	59,8	410	53346	76,9	358	56617	63,2
GO	614	85466	71,8	580	83605	69,4	547	87673	62,4
DF	308	57163	53,9	327	55900	58,5	403	59659	67,6
Brasil	25287	2923535	86,5	26054	2857800	91,2	24485	3017668	81,1

Legenda: n = número de casos de anomalias congênitas; N = total de nascidos vivos.

Fonte: Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC). Dados extraídos em 13/09/2019.

Nota: Prevalência refere ao número de casos de anomalias congênitas, por 10 mil nascidos vivos, na população residente em determinado espaço geográfico, no ano considerado.

**Tabela 2. Número de nascidos vivos com anomalias congênitas, segundo agrupamento da CID-10 e Unidade da Federação. Brasil, 2017.**

Unidade da Federação	D10-D36	Q00-Q07	Q10-Q18	Q20-Q28	Q30-Q34	Q35-Q37	Q38-Q45	Q50-Q56	Q60-Q64	Q65-Q79	Q80-Q89	Q90-Q99
RO	2	49	23	8	7	31	10	15	5	99	12	4
AC	2	13	10	12	1	9	10	13	2	98	5	14
AM	0	52	48	13	11	59	23	20	4	169	14	9
RR	0	8	6	4	2	7	7	1	4	26	2	7
PA	1	122	32	13	9	70	44	35	11	333	43	32
AP	0	18	6	2	1	7	33	3	0	43	4	9
TO	0	27	14	24	3	24	11	26	6	109	12	6
MA	1	102	38	35	11	48	44	48	19	260	39	18
PI	1	48	63	9	27	18	21	30	11	178	31	8
CE	4	168	118	95	20	67	60	132	31	554	65	64
RN	1	51	38	14	10	31	27	39	3	188	30	22
PB	1	59	43	23	12	44	34	95	10	223	55	21
PE	3	168	138	66	27	110	45	194	29	701	88	49
AL	0	59	27	17	6	25	13	38	5	186	32	18
SE	0	44	55	15	6	27	16	56	6	227	18	25
BA	6	135	62	46	24	81	48	129	24	714	143	43
MG	5	246	128	219	45	161	91	143	68	955	117	114
ES	1	63	26	55	10	25	25	43	20	174	17	33
RJ	4	190	109	106	21	121	67	157	33	730	113	69
SP	38	831	749	1817	200	492	751	775	318	2995	402	517
PR	1	131	80	123	28	129	66	70	38	503	101	86
SC	2	79	58	68	12	78	57	99	31	357	43	67
RS	5	125	118	216	22	109	69	130	46	505	81	83
MS	1	42	36	32	6	29	23	21	6	124	15	13
MT	0	56	41	15	7	34	24	22	9	151	34	16
GO	2	76	45	27	12	52	41	65	17	303	58	25
DF	1	29	24	17	7	20	27	32	11	188	21	19
Brasil	82	2991	2135	3091	547	1909	1687	2431	767	11003	1595	1391

Legenda:

D10-D36: Neoplasias benignas (esta categoria incluiu, apenas, o código D18: Hemangioma e linfangioma).

Q00-Q07: Malformações congênitas do sistema nervoso.

Q10-Q18: Malformações congênitas do olho, do ouvido, da face e do pescoço.

Q20-Q28: Malformações congênitas do aparelho circulatório.

Q30-Q34: Malformações congênitas do aparelho respiratório.

Q35-Q37: Fenda labial e fenda palatina.

Q38-Q45: Outras malformações congênitas do aparelho digestivo.

Q50-Q56: Malformações congênitas dos órgãos genitais.

Q60-Q64: Malformações congênitas do aparelho urinário.

Q65-Q79: Malformações e deformidades congênitas do sistema osteomuscular.

Q80-Q89: Outras malformações congênitas.

Q90-Q99: Anomalias cromossômicas não classificadas em outra parte.

Fonte: Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC). Dados extraídos em 13/09/2019.

Nota: A contagem de casos não excluiu a coexistência de múltiplas anomalias congênitas.

Giovanny Vinícius de Araújo França  
Coordenador-Geral CGIAE

Eduardo Marques Macário  
Diretor DÁNT

Brasília, 17 de setembro de 2019.



Documento assinado eletronicamente por Giovanni Vinícius Araújo de França, Coordenador(a)-Geral de Informações e Análise Epidemiológicas, em 17/09/2019, às 17:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.



Documento assinado eletronicamente por Eduardo Marques Macário, Diretor(a) do Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis, em 17/09/2019, às 18:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.saude.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador 0011272841 e o código CRC 00F71FCE.

Referência: Processo nº 25000.133477/2019-10

SEI nº 0011272841

Coordenação-Geral de Informações e Análises Epidemiológicas - CGIAE  
SRTV 702, Via W5 Norte - Bairro Asa Norte, Brasília/DF, CEP 70723-040  
Site - saude.gov.br



Ministério da Saúde  
Secretaria de Vigilância em Saúde

DESPACHO

SVS/MS

Brasília, 24 de outubro de 2019.

À Assessoria Parlamentar

Assunto: **Requerimento 953/2019 - Informações sobre pessoas com doenças raras.**

1. Trata-se do Despacho ASPAR (0011419245) que solicitou reanálise referente a Nota Técnica nº 75/2019-CGIAE/DASNT/SVS/MS, bem como a relação quanto ao número de pessoas com doenças raras, qual a quantidade de pessoas acometidas por cada doença rara, conforme a codificação da CID-10, total, e por unidade da federação.
2. Diante disso, informo que, a partir dos dados do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC) de 2017, última versão consolidada, foi calculada a ocorrência de anomalias congênitas, segundo Unidades da Federação e códigos da CID-10. Os resultados estão apresentados em planilha anexa (Anexo I-0011786095).
3. Maiores informações estão no *Painel de Monitoramento de Malformações Congênitas, Deformidades e Anomalias Cromossômicas (D180 e Q00-Q99)*, disponibilizado pelo Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde (DANTPS/SVS/MS) por meio do seguinte endereço eletrônico: <<http://svs.aids.gov.br/dantps/centrais-de-conteudos/paineis-de-monitoramento/natalidade/anomalias-congenitas/>>

Atenciosamente,

Wanderson Kleber de Oliveira  
Secretário de Vigilância em Saúde



Documento assinado eletronicamente por **Wanderson Kleber de Oliveira, Secretário(a) de Vigilância em Saúde**, em 25/10/2019, às 15:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

[http://sei.saude.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?](http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?)

[acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador

**0011898604** e o código CRC **31C5377E**.

---

Referência: Processo nº 25000.133477/2019-10

SEI nº 0011898604



Ministério da Saúde  
Gabinete do Ministro  
Assessoria Parlamentar

OFÍCIO Nº 3895/2019/ASPAR/GM/MS

Brasília, 29 de outubro de 2019.

A Sua Excelência a Senhora  
Deputada SORAYA SANTOS  
Primeira-Secretária  
Edifício Principal, sala 27  
Câmara dos Deputados  
70160-900 Brasília - DF

**Assunto: Ofício 1ª Sec/RI/E/nº 694/2019**

Senhora Primeira-Secretária,

Reporto-me ao expediente destacado na epígrafe, referente ao Requerimento de Informação nº 953, de 21 de agosto de 2019, para encaminhar complementação das informações prestadas pelo órgão técnico deste Ministério.

Atenciosamente,

LUIZ HENRIQUE MANDETTA  
Ministro de Estado da Saúde



Documento assinado eletronicamente por **Luiz Henrique Mandetta, Ministro de Estado da Saúde**, em 30/10/2019, às 19:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.saude.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0011937283** e o código CRC **8E488321**.

Assessoria Parlamentar - ASPAR  
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900  
Site - saude.gov.br



Ministério da Saúde  
Gabinete do Ministro  
Assessoria Parlamentar

## DESPACHO

ASPAR/GM/MS

Brasília, 29 de outubro de 2019.

Ao Gabinete do Ministro

Assunto: **Requerimento de Informação nº 953/2019 - Deputado Diego Garcia**

Encaminho resposta contendo Despacho SVS/MS SEI (0011898604) com complementação de resposta da Secretaria de Vigilância em Saúde e Anexo I (0011786095), para ciência e atendimento à Solicitação da Câmara dos Deputados.

GABRIELLA BELKISSE ROCHA  
Assessora Especial do Ministro para Assuntos Parlamentares  
Chefe da Assessoria Parlamentar



Documento assinado eletronicamente por **Gabriella Belkisse Câmara Rocha Tavares, Chefe da Assessoria Parlamentar**, em 29/10/2019, às 19:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.saude.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0011937023** e o código CRC **65D6C55E**.



Ministério da Saúde  
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde  
Departamento de Atenção Especializada e Temática  
Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados

DESPACHO

CGSH/DAET/SAES/MS

Brasília, 19 de novembro de 2019.

Em atenção ao Ofício GAB-910/E Nº 168/19 (SEI nº 0012205273), encaminhado pelo Deputado Diego Garcia, esta Coordenação-Geral informa os indicadores do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) solicitados.

I - Número de nascidos, por Unidade Federada (UF) e ano, desde 2014.

Entre 2014 e 2017, o Brasil tem uma média anual de 2,9 milhões de nascidos vivos/ano. Os dados apresentados na Tabela 1 foram obtidos no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos do DATASUS - SINASC, no qual a disponibilização de dados mais recente é referente ao ano de 2017.

II - Número de testes de triagem neonatal realizados por ano, por UF, desde 2014.

O PNTN, entre os anos de 2014 e 2018, apresentou média anual de 2,4 milhões de testes realizados de triagem neonatal realizados nos estabelecimentos de saúde, públicos e privados contratados por estados e municípios, habilitados no PNTN.

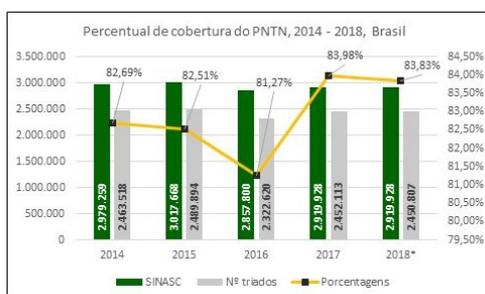
Conforme demonstrado na Tabela 1 a cobertura nacional do Programa se manteve entre 81,2% e 83,8% no período solicitado.

Tabela 1: Cobertura do Programa Nacional de Triagem Neonatal no período de 2014 a 2018 por Unidade Federada (UF).

UF	2014			2015			2016			2017			2018		
	NV - SINASC	RN - Triados	% de Cobert.	NV - SINASC	RN - Triados	% de Cobert.	NV - SINASC	RN - Triados	% de Cobert.	NV - SINASC	RN - Triados	% de Cobert.	NV - SINASC <sup>1</sup>	RN - Triados	% de Cobert.
AC	17.139	14.081	82,16	16.980	13.779	81,15	15.773	13.180	83,56	16.358	13.556	82,87			
AL	51.859	43.000	82,92	52.257	43.828	83,87	48.164	42.128	87,47	50.368	44.890	89,12		47.423	94,15
AM	81.145	55.993	69,00	80.097	54.984	68,65	76.703	56.797	74,05	78.066	53.609	68,67		58.089	74,41
AP	16.271	9.344	57,43	15.750	AD	-	15.521	5.043	32,49	15.399	AD	-			
BA	204.034	174.939	85,74	206.655	178.556	86,40	199.830	169.410	84,78	204.096	178.256	87,34		175.820	86,15
CE	128.681	105.670	82,12	132.516	110.569	83,44	126.246	99.719	78,99	127.797	101.872	79,71		107.657	84,24
DF	44.721	46.580	104,16	46.122	45.795	99,29	43.340	42.623	98,35	44.568	43.296	97,15		42.207	94,70
ES	56.548	46.451	82,14	56.941	45.548	79,99	53.413	44.243	82,83	55.846	46.126	82,59		45.699	81,83
GO	99.798	74.975	75,13	100.672	75.019	74,52	95.563	68.955	72,16	97.520	68.109	69,84		71.152	72,96
MA	117.071	93.956	80,26	117.564	93.718	79,72	110.493	46.567	42,14	112.985	80.979	71,67		89.396	79,12
MG	267.130	239.944	89,82	268.305	239.471	89,25	253.520	228.393	90,09	260.959	229.980	88,13		232.354	89,04
MS	44.058	36.351	82,51	44.142	38.118	86,35	42.432	36.390	85,76	44.747	37.059	82,82		35.843	80,10
MT	56.499	40.836	72,28	56.673	41.485	73,20	53.531	38.739	72,37	57.271	42.647	74,47		44.662	77,98
PA	143.503	112.279	78,24	143.657	112.190	78,10	137.681	106.000	76,99	138.684	123.654	89,16		122.459	88,30
PB	57.535	40.464	70,33	59.089	43.019	72,80	56.083	41.503	74,00	57.493	40.343	70,17		41.173	71,61
PE	143.489	102.825	71,66	145.024	104.858	72,30	130.733	96.193	73,58	135.932	97.228	71,53		101.469	74,65
PI	47.941	36.847	76,86	49.253	38.063	77,28	46.986	35.224	74,97	48.551	38.737	79,79		40.021	82,43
PR	159.915	171.681	107,36	160.947	173.220	107,63	155.066	167.485	108,01	157.701	171.502	108,75		173.977	110,32
RJ	233.584	170.714	73,08	236.960	175.044	73,87	219.129	156.791	71,55	223.224	194.447	87,11		158.662	71,08
RN	48.111	35.953	74,73	49.099	35.773	72,86	45.366	31.476	69,38	46.222	35.213	76,18		37.118	80,30
RO	27.560	25.908	94,01	27.918	26.664	95,51	26.602	24.585	92,42	27.503	25.599	93,08		25.401	92,36
RR	11.120	7.256	65,25	11.412	7.501	65,73	11.376	7.859	69,08	11.737	7.698	65,59		8.280	70,55
RS	143.315	105.286	73,46	148.359	110.889	74,74	141.411	107.180	75,79	141.568	106.094	74,94		106.547	75,26
SC	93.232	77.298	82,91	97.223	78.940	81,19	95.313	79.016	82,90	98.335	86.872	88,34		90.981	92,52
SE	34.369	27.435	79,82	34.917	28.533	81,72	32.218	26.118	81,07	33.867	28.048	82,82		29.695	87,68
SP	625.687	546.744	87,38	634.026	554.071	87,39	601.437	531.346	88,35	611.803	536.087	87,62		529.665	86,57
TO	24.944	20.232	81,11	25.110	20.259	80,68	23.870	19.657	82,35	24.935	20.212	81,06		20.964	84,07
<b>Brasil</b>	<b>2.979.259</b>	<b>2.463.042</b>	<b>82,67</b>	<b>3.017.668</b>	<b>2.489.894</b>	<b>82,51</b>	<b>2.857.800</b>	<b>2.322.620</b>	<b>81,27</b>	<b>2.923.535</b>	<b>2.452.113</b>	<b>83,87</b>		<b>2.450.807</b>	<b>83,83</b>

Legenda: NV - nascidos vivos, RN - recém-nascidos; Cobert. - Cobertura; AD - dados não encaminhados pela UF.  
Fonte: PNTN-CGSH/DAET/SAES/MS, Relatório Anual de dados do PNTN, 2014-2018.  
MS/SVS/DASIS - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos - SINASC.  
Nota 1: Dado 2018 não disponível no SINASC, com isso o dado de 2017 foi utilizado para o cálculo da cobertura 2018 do PNTN.

Gráfico 1: Comparação nacional do número de nascidos vivos e recém-nascidos triados nos estabelecimentos de saúde, públicos e privados contratados por estados e municípios, habilitados no PNTN no período de 2014 a 2018, Brasil.



Fonte: PNTN-CGSH/DAET/SAES/MS, Relatório Anual de Dados do PNTN, 2014-2018.  
MS/SVS/DASIS - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos - SINASC.

III - Número de resultados confirmados, positivos, por UF, por ano e por doença, desde 2014.

No período avaliado a média de recém-nascidos diagnosticados com alguma das doenças do escopo do PNTN - fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doença falciforme, fibrose cística, hiperplasia adrenal congênita e deficiência de biotinidase - ficou em 0,12% ao ano, sendo o hipotireoidismo congênito e a

doença falciforme as mais frequentes. A Tabela 2 demonstra o número de recém-nascidos diagnosticados no PNTN, no período de 2014 a 2018, assim como o número acumulado de recém-nascidos diagnosticados no mesmo período. As Tabelas 3 a 8 demonstram os recém-nascidos diagnosticados por doença e por UF no período de 2014 a 2018.

Tabela 2: Número de recém-nascidos diagnosticados no PNTN para as doenças do escopo, no período de 2014 a 2018.

Ano de referência	Fenilcetonúria	Hipotireoidismo Congênito	Doença Falciforme	Fibrose Cística	Hiperplasia Adrenal Congênita	Deficiência de Biotinidase
2014	86	1.299	1.166	132	146	154
2015	97	1.384	1.149	122	121	223
2016	94	1.332	1.071	125	307	216
2017	83	1.322	959	166	140	292
2018	86	1.127	1.083	167	223	142
<b>Total acumulado</b>	<b>446</b>	<b>6.464</b>	<b>5.428</b>	<b>712</b>	<b>937</b>	<b>1.027</b>

Fonte: PNTN-CGSH/DAET/SAES/MS, Relatório Anual de Dados do PNTN, 2014 a 2018.

Gráfico 2: Comparativo nacional entre o número de recém-nascidos diagnosticados com alguma das doenças do escopo do PNTN, no período de 2014 a 2018.



Fonte: PNTN-CGSH/DAET/SAES/MS, Relatório Anual de Dados do PNTN, 2014 a 2018.

Tabela 3: Número de casos novos para Fenilcetonúria (PKU) diagnosticados no PNTN no período de 2014 a 2018, por UF.

UF	Nº de casos novos PKU - 2014	Nº de casos novos PKU - 2015	Nº de casos novos PKU - 2016	Nº de casos novos PKU - 2017	Nº de casos novos PKU - 2018
AC	0	0	1	0	0
AL	1	2	6	0	2
AM	2	4	0	0	AD
AP	AD	AD	2	AD	AD
BA	4	2	9	4	5
CE	6	3	0	6	5
DF	1	1	2	5	4
ES	4	4	1	1	2
GO	3	3	4	3	3
MA	3	2	0	0	0
MG	13	14	16	7	6
MS	2	3	1	2	1
MT	1	0	1	1	0
PA	5	1	2	AD	6
PB	1	0	0	2	1
PE	1	1	2	2	2
PI	0	0	3	2	3
PR	5	3	6	10	9
RJ	4	12	8	3	10
RN	3	0	1	5	4
RO	1	2	0	2	0
RR	1	0	0	0	1
RS	4	6	5	6	5
SC	5	7	3	7	5
SE	2	1	1	2	0
SP	14	25	18	13	12
TO	0	1	2	0	0
<b>Brasil</b>	<b>86</b>	<b>97</b>	<b>94</b>	<b>83</b>	<b>86</b>

Legenda: Nº - número; AD - dados não encaminhados pela UF.

Fonte: PNTN-CGSH/DAET/SAES/MS, Relatório Anual de Dados do PNTN, 2014 a 2018.

Tabela 4: Número de casos novos para Hipotireoidismo Congênito (HC) diagnosticados no PNTN no período de 2014 a 2018, por UF.

UF	Nº de casos novos HC - 2014	Nº de casos novos HC - 2015	Nº de casos novos HC - 2016	Nº de casos novos HC - 2017	Nº de casos novos HC - 2018
AC	2	2	1	1	0
AL	7	9	10	8	22
AM	22	20	4	9	0
AP	AD	AD	1	AD	AD
BA	53	52	58	62	75
CE	29	28	12	16	18
DF	7	18	18	19	18
ES	23	33	37	22	31
GO	34	26	26	26	19
MA	22	18	5	6	16
MG	66	54	92	51	29
MS	11	19	7	16	8
MT	32	47	29	34	18
PA	31	30	29	23	32
PB	17	12	14	5	19
PE	38	13	13	20	19
PI	18	43	46	38	28

PR	60	60	46	50	32
RJ	83	126	123	38	105
RN	26	22	14	11	7
RO	5	8	5	4	2
RR	3	1	2	5	5
RS	96	109	96	84	73
SC	32	31	39	38	39
SE	16	15	7	9	7
SP	529	587	595	727	502
TO	3	1	3	0	3
<b>Brasil</b>	<b>1.299</b>	<b>1.384</b>	<b>1.332</b>	<b>1.322</b>	<b>1.127</b>

Legenda: Nº - número; AD - dados não encaminhados pela UF.  
Fonte: PNTN-CGSH/DAET/SAES/MS, Relatório Anual de Dados do PNTN, 2014 a 2018.

Tabela 5: Número de casos novos para Doença Falciforme (DF) diagnosticados no PNTN no período de 2014 a 2018, por UF.

UF	Nº de casos novos DF - 2014	Nº de casos novos DF - 2015	Nº de casos novos DF - 2016	Nº de casos novos DF - 2017	Nº de casos novos DF - 2018
AC	4	5	5	5	5
AL	12	10	17	13	16
AM	4	5	3	5	0
AP	AD	AD	3	AD	AD
BA	185	184	219	203	161
CE	20	21	21	13	19
DF	42	44	22	39	38
ES	17	29	29	30	37
GO	38	29	44	40	37
MA	84	54	22	29	37
MG	166	185	152	161	143
MS	8	8	7	8	5
MT	17	14	12	19	31
PA	27	10	4	13	6
PB	1	11	7	9	1
PE	21	47	39	35	57
PI	24	34	58	21	23
PR	10	10	12	8	10
RJ	127	112	85	44	120
RN	14	7	5	5	7
RO	7	10	13	7	15
RR	4	2	0	0	18
RS	13	21	32	33	28
SC	3	6	4	11	4
SE	28	12	18	11	12
SP	281	258	231	190	249
TO	9	21	7	7	4
<b>Brasil</b>	<b>1.166</b>	<b>1.149</b>	<b>1.071</b>	<b>959</b>	<b>1.083</b>

Legenda: Nº - número; AD - dados não encaminhados pela UF.  
Fonte: PNTN-CGSH/DAET/SAES/MS, Relatório Anual de Dados do PNTN, 2014 a 2018.

Tabela 6: Número de casos novos para Fibrose Cística (FC) diagnosticados no PNTN no período de 2014 a 2018, por UF.

UF	Nº de casos novos FC - 2014	Nº de casos novos FC - 2015	Nº de casos novos FC - 2016	Nº de casos novos FC - 2017	Nº de casos novos FC - 2018
AC	0	1	0	2	0
AL	1	0	0	14	4
AM	0	0	2	1	3
AP	AD	AD	1	AD	AD
BA	7	7	6	10	6
CE	6	2	4	1	5
DF	4	0	1	2	0
ES	6	5	5	1	6
GO	5	3	3	7	3
MA	6	3	3	1	3
MG	19	16	21	23	22
MS	2	1	8	6	6
MT	2	5	0	2	2
PA	4	1	1	1	1
PB	0	1	0	1	0
PE	1	5	7	8	3
PI	3	2	3	4	2
PR	14	7	9	15	19
RJ	8	0	0	0	6
RN	2	4	0	2	1
RO	1	0	0	0	0
RR	0	0	0	0	0
RS	11	8	9	13	12
SC	6	12	10	12	11
SE	2	2	1	1	4
SP	21	36	31	38	44
TO	1	1	0	1	4
<b>Brasil</b>	<b>132</b>	<b>122</b>	<b>125</b>	<b>166</b>	<b>167</b>

Legenda: Nº - número; AD - dados não encaminhados pela UF.  
Fonte: PNTN-CGSH/DAET/SAES/MS, Relatório Anual de Dados do PNTN, 2014 a 2018.

Tabela 7: Número de casos novos para Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) diagnosticados no PNTN no período de 2014 a 2018, por UF.

UF	Nº de casos novos HAC - 2014	Nº de casos novos HAC - 2015	Nº de casos novos HAC - 2016	Nº de casos novos HAC - 2017	Nº de casos novos HAC - 2018
AC	0	4	2	0	0
AL	2	0	3	5	3
AM	0	0	1	4	3
AP	AD	AD	0	AD	AD
BA	10	13	16	8	16
CE	0	3	2	1	7
DF	1	4	0	2	1
ES	2	1	6	4	0

GO	7	1	4	4	7
MA	2	0	1	6	3
MG	58	16	21	12	7
MS	3	6	0	1	1
MT	2	6	0	2	2
PA	0	0	0	0	0
PB	0	0	0	0	15
PE	0	0	0	0	0
PI	0	0	0	0	0
PR	10	9	8	10	8
RJ	0	5	178	11	78
RN	0	0	1	3	5
RO	1	2	0	0	0
RR	1	4	0	0	2
RS	5	8	18	5	12
SC	5	2	6	4	2
SE	0	0	0	2	1
SP	37	37	37	51	45
TO	0	0	3	5	5
<b>Brasil</b>	<b>146</b>	<b>121</b>	<b>307</b>	<b>140</b>	<b>223</b>

Legenda: Nº - número; AD - dados não encaminhados pela UF.  
Fonte: PNTN-CGSH/DAET/SAES/MS, Relatório Anual de Dados do PNTN, 2014 a 2018.

Tabela 8: Número de casos novos para Deficiência de Biotinidase (DBT) diagnosticados no PNTN no período de 2014 a 2018, por UF.

UF	Nº de casos novos DBT - 2014	Nº de casos novos DBT - 2015	Nº de casos novos DBT - 2016	Nº de casos novos DBT - 2017	Nº de casos novos DBT - 2018
AC	0	0	0	0	1
AL	0	0	0	0	0
AM	0	0	1	1	1
AP	AD	AD	0	AD	AD
BA	0	6	22	22	3
CE	0	0	0	0	0
DF	11	11	0	3	2
ES	0	0	0	0	1
GO	3	4	2	3	4
MA	0	0	0	0	0
MG	40	20	16	38	8
MS	0	0	0	1	1
MT	3	1	3	4	0
PA	0	0	0	0	0
PB	0	0	0	0	1
PE	0	0	0	0	0
PI	0	0	0	0	0
PR	6	8	1	4	1
RJ	0	16	19	0	4
RN	0	0	4	10	3
RO	0	0	2	4	6
RR	0	0	0	0	1
RS	2	4	5	6	5
SC	6	7	2	2	2
SE	0	0	0	1	0
SP	83	145	132	179	98
TO	0	1	7	14	0
<b>Brasil</b>	<b>154</b>	<b>223</b>	<b>216</b>	<b>292</b>	<b>142</b>

Legenda: Nº - número; AD - dados não encaminhados pela UF.  
Fonte: PNTN-CGSH/DAET/SAES/MS, Relatório Anual de Dados do PNTN, 2014 a 2018.

#### IV - Indicadores de resultado da triagem neonatal, por UF, desde 2014.

Os indicadores de resultado acompanhados pelo PNTN são a cobertura - que está detalhada no item 1, a idade do recém-nascido na data da coleta do teste do pezinho e mediana da idade do recém-nascido na data da primeira consulta com o especialista.

A data preconizada pelo Ministério da Saúde para a coleta do teste do pezinho é do 3º ao 5º dia de vida do recém-nascido. A Tabela 9 demonstra o percentual de recém-nascidos triados no PNTN, entre 2014 e 2018, com coleta até o 5º dia de vida do recém-nascido.

Tabela 9: Percentual de coleta do teste do pezinho até o 5º dia de vida do recém-nascido, 2014 a 2018, por UF.

UF	2014			2015			2016			2017			2018		
	RN triados	Nº coleta 5º dia	% coleta 5º dia	RN triados	Nº coleta 5º dia	% coleta 5º dia	RN triados	Nº coleta 5º dia	% coleta 5º dia	RN triados	Nº coleta 5º dia	% coleta 5º dia	RN triados	Nº coleta 5º dia	% coleta 5º dia
AC	14.081	6.774	48,11	13.779	7.100	51,53	13.180	6.801	51,60	13.556	6.863	50,63	14.093	7.500	53,22
AL	43.000	15.997	37,20	43.828	16.512	37,67	42.128	16.276	38,63	44.890	18.910	42,13	47.423	19.128	40,33
AM	55.993	5.952	10,63	54.984	4.175	7,59	56.797	33.754	59,43	53.609	35.117	65,51	58.089	40.610	69,91
AP	9.344	4.177	44,70	AD	AD	-	5.043	2.112	41,88	AD	AD	-	AD	AD	-
BA	174.939	40.659	23,24	178.556	42.861	24,00	169.410	43.140	25,46	178.256	49.515	27,78	175.820	54.192	30,82
CE	105.670	43.046	40,74	110.569	48.884	44,21	99.719	45.618	45,75	101.872	47.100	46,23	107.657	51.768	48,09
DF	46.580	44.660	95,88	45.795	43.968	96,01	42.623	40.929	96,03	43.296	41.662	96,23	42.207	40.964	97,05
ES	46.451	17.228	37,09	45.548	16.339	35,87	44.243	16.361	36,98	46.126	19.602	42,50	45.699	18.966	41,50
GO	74.975	46.544	62,08	75.019	27.890	37,18	68.955	27.174	39,41	68.109	27.537	40,43	71.152	30.667	43,10
MA	93.956	31.497	33,52	93.718	31.223	33,32	46.567	15.522	33,33	80.979	27.527	33,99	89.396	35.637	39,86
MG	239.944	163.193	68,01	239.471	160.440	67,00	228.393	171.977	75,30	229.980	154.906	67,36	232.354	159.101	68,47
MS	36.351	11.245	30,93	38.118	9.324	24,46	36.390	7.454	20,48	37.059	15.567	42,01	35.843	14.786	41,25
MT	40.836	12.598	30,85	41.485	12.752	30,74	38.739	11.733	30,29	42.647	15.544	36,45	44.662	13.455	30,13
PA	112.279	31.938	28,45	112.190	32.650	29,10	106.000	30.626	28,89	123.654	0	0,00	122.459	27.621	22,56
PB	40.464	8.747	21,62	43.019	8.704	20,23	41.503	7.178	17,30	40.343	494	1,22	41.173	7.892	19,17
PE	102.825	22.264	21,65	104.858	23.535	22,44	96.193	20.770	21,59	97.228	22.296	22,93	101.469	23.336	23,00
PI	36.847	12.608	34,22	38.063	12.872	33,82	35.224	7.236	20,54	38.737	8.244	21,28	40.021	24.902	62,22
PR	171.681	154.227	89,83	173.220	156.116	90,13	167.485	150.948	90,13	171.502	154.616	90,15	173.977	155.055	89,12
RJ	170.714	41.583	24,36	175.044	39.497	22,56	156.791	2.739	1,75	194.447	53.378	27,45	158.662	66.732	42,06
RN	35.953	8.027	22,33	35.773	9.145	25,56	31.476	7.396	23,50	35.213	6.298	17,89	37.118	6.751	18,19
RO	25.908	9.866	38,08	26.664	10.899	40,88	24.585	11.487	46,72	25.599	12.531	48,95	25.401	13.062	51,42
RR	7.256	2.150	29,63	7.501	3.178	42,37	7.859	3.496	44,48	7.698	2.619	34,02	8.280	3.121	37,69
RS	105.286	73.104	69,43	110.889	82.579	74,47	107.180	81.988	76,50	106.094	70.973	66,90	106.547	73.447	68,93

<b>SC</b>	77.298	58.775	76,04	78.940	59.228	75,03	79.016	54.206	68,60	86.872	49.406	56,87	90.981	55.354	60,84
<b>SE</b>	27.435	10.903	39,74	28.533	11.762	41,22	26.118	10.657	40,80	28.048	12.638	45,06	29.695	14.965	50,40
<b>SP</b>	546.744	453.859	83,01	554.071	447.682	80,80	531.346	445.473	83,84	536.087	453.194	84,54	529.665	463.172	87,45
<b>TO</b>	20.232	7.646	37,79	20.259	7.532	37,18	19.657	5.050	25,69	20.212	5.555	27,48	20.964	5.491	26,19
<b>Brasil</b>	<b>2.463.042</b>	<b>1.339.267</b>	<b>54,37</b>	<b>2.489.894</b>	<b>1.326.847</b>	<b>53,29</b>	<b>2.322.620</b>	<b>1.278.101</b>	<b>55,03</b>	<b>2.452.113</b>	<b>1.312.092</b>	<b>53,51</b>	<b>2.450.807</b>	<b>1.427.675</b>	<b>58,25</b>

Legenda: Nº - número; AD - dados não encaminhados pela UF.  
 Fonte: PNTN-CGSH/DAET/SAES/MS, Relatório Anual de Dados do PNTN, 2014 a 2018.

Gráfico 3: Percentual de recém-nascidos triados no PNTN com a coleta do teste do pezinho realizada até o 5º dia de vida, 2014 a 2018, Brasil.



Fonte: PNTN-CGSH/DAET/SAES/MS, Relatório Anual de Dados do PNTN, 2014 a 2018.

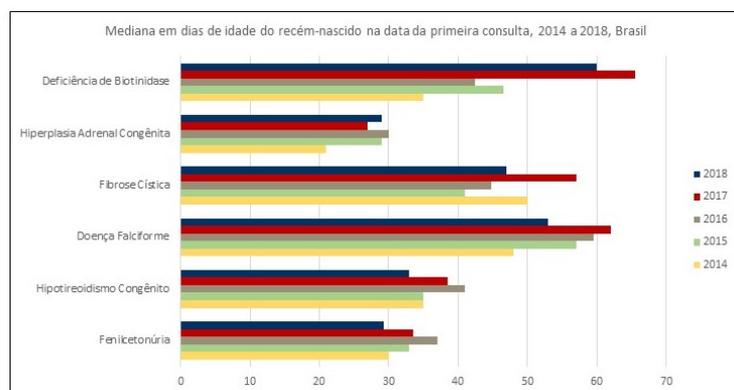
O outro indicador é a mediana em dias da idade do recém-nascido diagnosticado com alguma das doenças do escopo do PNTN na data da primeira consulta com o especialista. A Tabela 10 apresenta o panorama nacional com relação a esse indicador, no período de 2014 a 2018, e as Tabelas 11 a 16 apresentam o panorama por doença e UF no período de 2014 a 2018.

Tabela 10: Mediana em dias da idade do recém-nascido na data da primeira consulta com o especialista, 2014 a 2018, Brasil.

Ano de referência	Fenilcetonúria	Hipotireoidismo Congênito	Doença Falciforme	Fibrose Cística	Hiperplasia Adrenal Congênita	Deficiência de Biotinidase
2014	30	35	48	50	21	35
2015	33	35	57	41	29	46,5
2016	37	41	59,5	44,75	30	42,5
2017	33,5	38,5	62	57	27	65,5
2018	29,33	33	53	47	29	60

Fonte: PNTN-CGSH/DAET/SAES/MS, Relatório Anual de Dados do PNTN, 2014 a 2018.

Gráfico 4: Mediana em dias da idade do recém-nascido triado no PNTN na data da primeira consulta



Fonte: PNTN-CGSH/DAET/SAES/MS, Relatório Anual de Dados do PNTN, 2014 a 2018.

Tabela 11: Mediana em dias da idade do recém-nascido na data primeira consulta para fenilcetonúria (PKU), 2014 a 2018, por UF.

UF	Mediana para PKU - 2014	Mediana para PKU - 2015	Mediana para PKU - 2016	Mediana para PKU - 2017	Mediana para PKU - 2018
AC	0	0	60	0	0
AL	54	46	55	63	49,5
AM	30	17	30	0	30
AP	AD	AD	50	AD	AD
BA	28	30	42	37	47
CE	37	48	158	76	43
DF	20	14	29	20	18
ES	28	33	31	48	32
GO	20	29	27	28	18
MA	28	45	0	0	0
MG	22	20,5	22	22	29,33
MS	36	45	37	37	23
MT	25	0	35	21	0
PA	72	33	150	180	15
PB	32	0	0	53	243
PE	37	107	47,5	27	59
PI	0	0	60	60	60
PR	15	11	13	18	14
RJ	64	56	122	288	64
RN	84	0	66	135	127,5
RO	68	35	0	90	0
RR	30	60	45	30	0
RS	26	28	26	21	20
SC	40	35	31	19	25

SE	28	43	49	54	0
SP	31	22,5	21	23	20,5
TO	0	164	75	0	0

Legenda: AD - dados não encaminhados pela UF; Zero - consulta não realizada.  
Fonte: PNTN-CGSH/DAET/SAES/MS, Relatório Anual de Dados do PNTN, 2014 a 2018.

Tabela 12: Mediana em dias da idade do recém-nascido na data primeira consulta para hipotireoidismo congênito (HC), 2014 a 2018, por UF.

UF	Mediana para HC - 2014	Mediana para HC - 2015	Mediana para HC - 2016	Mediana para HC - 2017	Mediana para HC - 2018
AC	105	43	94	72	0
AL	49	31	44	52	43,5
AM	30	18	30	4	30
AP	AD	AD	50	AD	AD
BA	30	36	38	34	36
CE	56	75,5	144	91	39
DF	17	18	15	18	21
ES	35	29	30	30	29
GO	26	31	28	31	28
MA	28	35	45	60	60
MG	20	18,5	16,55	12	19,36
MS	41	30	31	31	26
MT	42	57	61	73	60
PA	53	80	124	120	3
PB	38	51	81	71	149
PE	52	51	73	43	49
PI	70	120	110	110	95
PR	13	17	15	14	15
RJ	34	50	72	144	73
RN	62	111	67	120	70
RO	43	53	69	62	56
RR	30	30	28	25	2
RS	16	14	13	15	16
SC	18	24	34	22	27
SE	44	46	35	31	30
SP	27	25	25	26	33
TO	59	116	120	0	85

Legenda: AD - dados não encaminhados pela UF; Zero - consulta não realizada.  
Fonte: PNTN-CGSH/DAET/SAES/MS, Relatório Anual de Dados do PNTN, 2014 a 2018.

Tabela 13: Mediana em dias da idade do recém-nascido na data primeira consulta para doença falciforme (DF), 2014 a 2018, por UF.

UF	Mediana para DF - 2014	Mediana para DF - 2015	Mediana para DF - 2016	Mediana para DF - 2017	Mediana para DF - 2018
AC	44	57	56	89	53
AL	47	49,5	51	64	60
AM	30	14	30	0	15
AP	AD	AD	50	AD	AD
BA	90	51	54	44	46
CE	75	94	109	173	52
DF	32	34	85	53	56
ES	43	30	32	39	28
GO	39	33	40	51	37
MA	35	45	76	90	60
MG	55	35	28	29	42,61
MS	54	57	59	59	45
MT	60	72	71	76	69
PA	68	120	172	210	9
PB	55	71	89	95	79
PE	135	125	85	93	139
PI	60	150	160	160	60
PR	21	20	18	21	25
RJ	57	41	85,5	127	67
RN	55	128	60	89	78
RO	78	86	79	51	70
RR	45	45	25	25	1
RS	29	28	29	31	33
SC	32	27	37	25	22
SE	47	71	74	117	76
SP	56	58,5	58,2	56	52,2
TO	48	150	110	118	122

Legenda: AD - dados não encaminhados pela UF; Zero - consulta não realizada.  
Fonte: PNTN-CGSH/DAET/SAES/MS, Relatório Anual de Dados do PNTN, 2014 a 2018.

Tabela 14: Mediana em dias da idade do recém-nascido na data primeira consulta para fibrose cística (FC), 2014 a 2018, por UF.

UF	Mediana para FC - 2014	Mediana para FC - 2015	Mediana para FC - 2016	Mediana para FC - 2017	Mediana para FC - 2018
AC	0	47	0	51	0
AL	90	0	0	82	45,3
AM	0	0	30	2	30
AP	AD	AD	40	AD	AD
BA	53	54	72	57	48
CE	74	116,5	430	144	87,5
DF	44	0	43	55	52
ES	39	28	45	40	50
GO	38	38	41	41	27
MA	40	40	50	30	55
MG	35	40	37	34	33,21
MS	74	37	44,5	44	45
MT	41	58	0	71	52
PA	53	30	190	90	4
PB	0	58	0	426	0
PE	170	115	90	196	238
PI	88	120	160	160	126

PR	35	29,5	30	21	37
RJ	53	100,4	0	154	50
RN	0	90	0	180	75
RO	54	0	0	0	0
RR	0	60	30	30	1
RS	35	37	33	37	31
SC	29	41	44	35	39
SE	54	79	48	143	87
SP	57	47,5	57,6	45	30
TO	59	0	0	125	138

Legenda: AD - dados não encaminhados pela UF; Zero - consulta não realizada.  
Fonte: PNTN-CGSH/DAET/SAES/MS, Relatório Anual de Dados do PNTN, 2014 a 2018.

Tabela 15: Mediana em dias da idade do recém-nascido na data primeira consulta para hiperplasia adrenal congênita (HAC), 2014 a 2018, por UF.

UF	Mediana para HAC - 2014	Mediana para HAC - 2015	Mediana para HAC - 2016	Mediana para HAC - 2017	Mediana para HAC - 2018
AC	0	60	53	0	0
AL	49	0	87	72	53
AM	0	0	30	4	15
AP	AD	AD	50	AD	AD
BA	35	31	38	31	29
CE	0	129,5	190	58	57
DF	19	20	0	23	20
ES	27	11	33	31	0
GO	16	16	21	21	23
MA	30	35	30	35	35
MG	30	29	27	27	29,3
MS	0	30	0	12	24
MT	21	57	0	65	66
PA	0	0	0	0	0
PB	0	0	0	0	97
PE	0	0	0	0	0
PI	0	0	0	0	0
PR	9	12	12	13	14
RJ	0	96	136	87	57
RN	0	0	99	60	86
RO	17	78	0	0	63
RR	30	30	30	28	6
RS	23	20	18	22	23
SC	11	15	19	15	16
SE	0	0	0	22	32
SP	14	17	14,7	20	24,5
TO	102	0	62	86	0

Legenda: AD - dados não encaminhados pela UF; Zero - consulta não realizada.  
Fonte: PNTN-CGSH/DAET/SAES/MS, Relatório Anual de Dados do PNTN, 2014 a 2018.

Tabela 16: Mediana em dias da idade do recém-nascido na data primeira consulta para deficiência de biotinidase (DBT), 2014 a 2018, por UF.

UF	Mediana para DBT - 2014	Mediana para DBT - 2015	Mediana para DBT - 2016	Mediana para DBT - 2017	Mediana para DBT - 2018
AC	0	0	0	0	104
AL	0	0	0	85	0
AM	0	0	30	2	30
AP	AD	AD	50	AD	AD
BA	0	69	80	71	90
CE	0	127,5	308	190	84
DF	27	33	0	38	30
ES	0	0	0	0	60
GO	15	66	55	61	55
MA	0	0	0	0	0
MG	37	41	42,5	40	60,14
MS	0	0	0	150	45
MT	68	168	28	92	59
PA	0	0	0	0	0
PB	0	0	0	0	235
PE	0	0	0	0	0
PI	0	0	0	0	0
PR	35	39,5	32	38	44
RJ	0	89	121	0	51
RN	0	0	142	210	171
RO	0	0	13	96	83
RR	0	30	30	30	2
RS	37	30	28	27	25
SC	60	51	53	42	85
SE	0	0	0	95	0
SP	35	35	35,5	52	44,5
TO	0	168	144	197	78

Legenda: AD - dados não encaminhados pela UF; Zero - consulta não realizada.  
Fonte: PNTN-CGSH/DAET/SAES/MS, Relatório Anual de Dados do PNTN, 2014 a 2018.

Ao GAB/SAES para conhecimento e posterior encaminhamento à ASPAR para as providências necessárias.

Fabiano Romanholo Ferreira  
Substituto eventual do Coordenador-Geral  
Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados  
Departamento de Atenção Especializada e Temática  
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde - Ministério da Saúde

MARCELO CAMPOS OLIVEIRA  
Diretor  
Departamento de Atenção Especializada e Temática  
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde - Ministério da Saúde



Documento assinado eletronicamente por **Fabiano Romanholo Ferreira, Coordenador(a)-Geral de Sangue e Hemoderivados, Substituto(a)**, em 20/11/2019, às 09:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Campos Oliveira, Diretor(a) do Departamento de Atenção Especializada e Temática**, em 21/11/2019, às 15:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.saude.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0012278167** e o código CRC **4D6577FF**.

Of. nº 1836/2019/GS/SESA

Curitiba, 13 de setembro de 2019.

Senhor Deputado,

Cumprimentando-o cordialmente, reportamo-nos ao Ofício nº 143/2019, protocolo digital nº 15.959.554-4, o qual solicita informações referentes à quantidade de pessoas acometidas por doenças raras no estado do Paraná.

Em atenção ao assunto, informamos que não existe base de dados com a informação de quantas pessoas com doenças raras existem no Paraná e tão pouco quantas são e quais são essas doenças. Em virtude disso a Secretaria de Estado da Saúde do Paraná – SESA, em conjunto com a Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional – FEPE, criou o SIDORA que é um cadastro de Síndromes e Doenças Raras do Estado do Paraná. O cadastro foi criado para registro estatístico dessa população, com o objetivo de, através de prevalências, estudar ações voltadas a esse público e essa temática.

Atualmente existem trezentos e noventa e uma (391) pessoas cadastradas no SIDORA, cento e dezoito (118) Síndromes ou Doenças Raras registradas. Estes localizados em cento e trinta e dois (132) municípios do Estado do Paraná.

O Estado do Paraná conta com o Serviço de Referência em Doenças Raras – Hospital Pequeno Príncipe, habilitado pelo Ministério da Saúde, responsável por diagnóstico, tratamento e atendimento integral a pessoas com Síndrome e Doenças Raras.

A respeito da solicitação de informação sobre custos médios mensais de cada doença rara, possivelmente relacionados à dispensação de medicamentos por processos judiciais, informamos que as demandas judiciais são atendidas conforme dados relacionados ao tratamento medicamentoso, sem necessariamente obter cadastro de CID e nome da doença, o que inviabiliza a disponibilização da informação solicitada.

Sendo o que tínhamos para o momento, aproveitamos o ensejo para apresentar votos de elevada estima e distinta consideração.

Atenciosamente,

*Assinado eletronicamente*  
**Dr. Carlos Alberto Gebrim Preto**  
**(Beto Preto)**  
Secretário de Estado da Saúde

Excelentíssimo Senhor  
**DIEGO GARCIA**  
Deputado Federal  
Relator da Subcomissão Especial de Doenças Raras  
BRASÍLIA – DF  
AJO/MGDL/WMS



GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO  
SECRETARIA DA SAÚDE

OF/SESA/GS/Nº 739/2019

Vitória, 12 de setembro de 2019.

A Vossa Excelência o Senhor,  
**DIEGO GARCIA**  
Deputado Federal – PODE/PR  
Câmara dos Deputados  
**Brasília, DF.**

**Assunto:** Prevalência de Doenças Raras.

Senhor Deputado Federal,

Em atenção ao Of.N.135/2019, que trata da solicitação sobre o número de pessoas com doenças raras que residem no estado do Espírito Santo, conforme a Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014 que 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, considera-se doença rara aquela que afeta até 65 (sessenta e cinco) pessoas em cada 100.000 (cem mil) indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 (dois mil) indivíduos. Além disso, estima-se que existam entre 6.000 a 8.000 tipos diferentes de doenças raras em todo o mundo, portanto, do ponto de vista populacional, a estimativa é que 280.000 (duzentos e oitenta mil) capixabas vivam com alguma doença rara.

Apresentamos a Vossa Excelência os protestos de elevada estima e consideração.

Atenciosamente,

  
**NÉSIO FERNANDES DE MEDEIROS JUNIOR**  
Secretário de Estado da Saúde



**GOVERNO DO ESTADO DA BAHIA**  
**SECRETARIA DA SAÚDE - SESAB**  
**COORDENACAO DE REDES DE APOIO ESPECIALIZADO -**  
**SESAB/SAIS/DAE/CRAE**

Ofício nº 301/2019 - SESAB/SAIS/DAE/CRAE

Salvador, 30 de agosto de 2019.

**Assunto: 132 2019 DIEGO GARCIA PREVALÊNCIA DE DOENÇAS RARAS**  
**CAMARA DOS DEPUTADOS**

À

**Sr.º DIEGO GARCIA**

Deputado Federal - Relator da Subcomissão Especial de Doenças Raras

Senhor Deputado,

Cumprimentando-o cordialmente, reportamo-nos ao Of. N. 132/2019, pelo qual é solicitado informar o número de pessoas com doenças raras que residem no Estado da Bahia, informamos que as doenças raras tratadas no Estado da Bahia com maior frequência são Epidermólise Bουλhosa, Mucopolissacaridose, Osteogênese Imperfecta, Fibrose Cística, Doença de Crohn, Acromegalia e Nanismo.

Considerando que ainda não existe unanimidade em relação ao conceito de doença rara e que existem mais de três mil doenças raras já catalogadas, a Portaria GM/MS nº 199/2014, define que 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos ou 1,3 para cada 2 mil pessoas, apresentem uma Doença Rara. Sendo o cálculo estimado do número de pacientes com Doença Rara para o Estado da Bahia, de 9.912 pessoas, entre todos os tipos de doenças raras catalogadas em todo o mundo, o que não nos permite realização de levantamento, sem que haja instrumento de pesquisa definido no âmbito federal.

O IBGE, através da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), poderia introduzir na pesquisa, dados relativos a números estimados de doenças raras.

Desde o último 26 de agosto de 2019, o IBGE iniciou coleta da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) com os primeiros resultados previstos para divulgação em 2021, em convênio com o Ministério da Saúde e em parceria com a Organização Internacional do Trabalho (OIT). Será investigada a prevalência de doenças crônicas não transmissíveis e quantificada população com incapacidades físicas. Além de outros indicadores importantes como avaliar a percepção da população sobre o Sistema Único de Saúde (SUS). Porém não há informação sobre coleta de dados referente à doenças raras.

Colocamo-nos à disposição para esclarecimentos necessários.



Documento assinado eletronicamente por **Maria Alcina Romero Boullosa, Diretor**, em 31/08/2019, às 20:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 13º, Incisos I e II, do Decreto nº 15.805, de 30 de dezembro de 2014.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://seibahia.ba.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://seibahia.ba.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **10096727** e o código CRC **26EB4736**.

**GABINETE DO SECRETÁRIO**

Ofício n.º **1527**/GS

João Pessoa, 03 de setembro de 2019

À Sua Excelência, o Senhor  
**Deputado DIEGO GARCIA**  
Relator da Subcomissão Especial de Doenças Raras  
Deputado Federal - PODE/PR  
Câmara dos Deputados  
Anexo IV, Gabinete 910  
CEP: 70.160-900 - **BRASÍLIA - DF**

Senhor Relator,

Em atenção ao Ofício n.º 142/2019, objeto do Processo - SES n.º 220819525, encaminhamos a Vossa Excelência a Planilha com número dos Pacientes e Medicação que são Cadastrados com Doença Raras residentes em nosso Estado, com objetivo de subsidiar os trabalhos dessa Subcomissão.

Atenciosamente,

  
 **GERALDO ANTÔNIO DE MEDEIROS**  
Secretária de Estado da Saúde em exercício

Anexo I

## Nº DE PACIENTES CADASTRADOS POR DOENÇA RARA

FONTE: SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA-HORUS

DATA: 23/08/2019

PCDT	Produto	Total Pacientes Ativos 90
ACROMEGALIA	CABERGOLINA 0,5 MG COMP GRUPO 1.A	80
	LANREOTIDA 120 MG SOL INJ (SER PREENC) GRUPO 1.B	3
	OCTREOTIDA LAR 10 MG PÓ P/ SUSP INJ (FR-AMP) GRUPO 1.B	8
	OCTREOTIDA LAR 20 MG PÓ P/ SUSP INJ (FR-AMP) GRUPO 1.A	15
	OCTREOTIDA LAR 30 MG PÓ P/ SUSP INJ (FR-AMP) GRUPO 1.A	18
ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA	CICLOSPORINA 100 MG CAP GRUPO 2	8
	CICLOSPORINA 100 MG/ML SOL ORAL (FR) 50 ML GRUPO 2	2
	CICLOSPORINA 25 MG CAP GRUPO 2	1
	CICLOSPORINA 50 MG CAP GRUPO 2	7
ANEMIA APLÁSTICA CONSTITUCIONAL	AZATIOPRINA 50 MG COMP GRUPO 2	6
	CICLOSPORINA 100 MG CAP GRUPO 2	3
ANEMIA APLÁSTICA, MIELODISPLASIA E LEUCOPENIAS CONSTITUCIONAIS	CICLOSPORINA 50 MG CAP GRUPO 2	2
ANEMIA PURA ADQUIRIDA CRÔNICA DA SÉRIE "ERMEIHA"	FILGRASTIM 300 MCG SOL INJ (FR-AMP OU SER PREENC) GRUPO 1.A	4
ARTRITE REATIVA (DOENÇA DE REITER)	CICLOSPORINA 100 MG/ML SOL ORAL (FR) 50 ML GRUPO 2	1
DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO - HIPOTURISMO	SULFASSALAZINA 500 MG COMP GRUPO 2	13
	SOMATROPINA 12 UI SOL INJ OU PÓ LIOF INJ (FR-AMP) GRUPO 1.B	649
DERMATOMIOSITE E POLIMIOSITE	SOMATROPINA 4 UI SOL INJ OU PÓ LIOF INJ (FR-AMP) GRUPO 1.B	740
	AZATIOPRINA 50 MG COMP GRUPO 2	12
	CICLOSPORINA 50 MG CAP GRUPO 2	1
	HIDROXICLOROQUINA 400 MG COMP GRUPO 2	4
	IMUNOGLOBULINA HUMANA 5 G INJ (FR) GRUPO 1.A	4
DIABETEMELITO TIPO 1 - PB	METOTREXATO 25 MG/ML SOL INJ (AMP) 2 ML GRUPO 1.A	3
	INSULINA ASPARTE 100 UI/ML SOLUÇÃO INJETÁVEL COM SISTEMA DE APLICAÇÃO 3 ML ELENCO ESTADUAL	70
	INSULINA GLARGINA 100 UI/ML SOLUÇÃO INJETÁVEL 3 ML COM SISTEMA DE APLICAÇÃO ELENCO ESTADUAL	813
DIABETE INSÍPIDO	INSULINA GLARGINA 100 UI/ML SOLUÇÃO INJETÁVEL 3 ML ELENCO ESTADUAL	512
	DESMOPRESSINA 0,1 MG/ML SOL OU SPRAY NAS (FR) 2,5 ML GRUPO 1.A	65
DISTONIAS FOCAIS E HESPASMO HEMIFACIAL	TOXINA BOTULÍNICA TIPO A 100 U PÓ LIOF INJ (FR-AMP) GRUPO 1.A	200
	TOXINA BOTULÍNICA TIPO A 500 U PÓ LIOF INJ (FR-AMP) GRUPO 1.A	65
	ADALIMUMABE 40 MG/ML SOL INJ (SER PREENC) GRUPO 1.A	67
	AZATIOPRINA 50 MG COMP GRUPO 2	139
	CERTOLIZUMABE PEGOL 200 MG/ML SOL INJ (SER PREENC) GRUPO 1.A	7
	INFLIXIMABE 10 MG/ML PÓ LIOF INJ (FR-AMP) 10 ML GRUPO 1.A	49

	MESALAZINA 500 MG COMP GRUPO 2	5
	MESALAZINA 800 MG COMP GRUPO 2	102
	METOTREXATO 25 MG/ML SOL INJ (AMP) 2 ML GRUPO 1.A	3
	SULFASSALAZINA 500 MG COMP GRUPO 2	23
DOENÇA DE GAUCHER	ALFATALIGLICERASE 200 U PÓ LIOF INJ (FR-AMP) GRUPO 1.A	1
	IMIGLUCERASE 400 U PÓ LIOF INJ (FR-AMP) GRUPO 1.A	11
DOENÇA DE WILSON	PENICILAMINA 250 MG CAP GRUPO 1.B	4
DOENÇA FALCIFORME	HIDROXIURÉIA 500 MG CAP GRUPO 1.B	128
DOENÇA FALCIFORME - PB	FENOXIMETILPENICILINA POTÁSSICA 80.000 UI/ML PÓ PARA SOLUÇÃO 60 ML ELENCO ESTADUAL	15
ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA	RILUZOL 50 MG COMP GRUPO 1.A	74
	AZATIOPRINA 50 MG COMP GRUPO 2	9
	BETAINTERFERONA 1A 12.000.000UI (44MCG) SOL INJ (SER PREENC) GRUPO 1.A	60
	BETAINTERFERONA 1A 6.000.000 UI (22MCG) SOL INJ (SER PREENC) GRUPO 1.A	8
	BETAINTERFERONA 1A 6.000.000 UI (30MCG) PÓ LIOF INJ MP OU SER PREENC OU CAN PREENC) GRUPO 1.A	29
	BETAINTERFERONA 1B 9.600.000UI (300MG) PÓ LIOF INJ MP) GRUPO 1.A	15
	FINGOLIMODE 0,5 MG CAP GRUPO 1.A	25
	FUMARATO DE DIMETILA 120 MG COMP GRUPO 1.A	1
	FUMARATO DE DIMETILA 240 MG COMP GRUPO 1.A	24
	GLATIRAMER 20 MG PÓ LIOF INJ (FR-AMP OU SER PREENC) GRUPO 1.A	21
	NATALIZUMABE 300 MG SOL INJ (FR-AMP) GRUPO 1.A	44
ESCLEROSE MULTIPLA	TERIFLUNOMIDA 14 MG COMP GRUPO 1.A	1
	AZATIOPRINA 50 MG COMP GRUPO 2	11
	METOTREXATO 2,5 MG COMP GRUPO 1.A	1
	SILDENAFILA 25 MG COMP GRUPO 1.A	2
ESCLEROSE SISTÊMICA	SILDENAFILA 50 MG COMP GRUPO 1.A	1
	ADALIMUMABE 40 MG/ML SOL INJ (SER PREENC) GRUPO 1.A	206
	CERTOLIZUMABE PEGOL 200 MG/ML SOL INJ (SER PREENC) GRUPO 1.A	4
	ETANERCEPTE 25 MG PÓ LIOF INJ (FR-AMP) GRUPO 1.A	3
	ETANERCEPTE 50 MG PÓ LIOF INJ (FR-AMP OU SER PREENC) GRUPO 1.A	101
	GOLIMUMABE 50 MG SOL INJ (SER PREENC) GRUPO 1.A	45
	INFLIXIMABE 10 MG/ML PÓ LIOF INJ (FR-AMP) 10 ML GRUPO 1.A	82
	METOTREXATO 2,5 MG COMP GRUPO 1.A	2
	METOTREXATO 25 MG/ML SOL INJ (AMP) 2 ML GRUPO 1.A	7
	NAPROXENO 500 MG COMP GRUPO 2	2
	SECUQUINUMABE 150 MG/ML SOL INJ (SER PREENC) GRUPO 1.A	17
ESPONDILITE ANCILOSANTE	SULFASSALAZINA 500 MG COMP GRUPO 2	79
	COMPLEMENTO ALIMENTAR P/ PACIENTE FENILCETONURICO MAIOR DE 1 ANO - FORMULA DE AMINOÁCIDOS ISENTA DE FENILALANINA 1 G PÓ GRUPO 2	15
FENILCETONÚRIA	COMPLEMENTO ALIMENTAR P/ PACIENTE FENILCETONURICO MENOR DE 1 ANO - FORMULA DE AMINOÁCIDOS ISENTA DE FENILALANINA 1 G PÓ GRUPO 2	1
FIBROSE CÍSTICA - INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA	PANCREATINA 10.000 UI CAP GRUPO 1.B	26
	PANCREATINA 25.000 UI CAP GRUPO 1.B	11
FIBROSE CÍSTICA - MANIFESTAÇÕES		

	AMBRISENTANA 10 MG COMP REV GRUPO 1.B	8
	AMBRISENTANA 5 MG COMP REV GRUPO 1.B	2
	BOSENTANA 125 MG COMP REV GRUPO 1.B	19
	BOSENTANA 62,5 MG COMP REV GRUPO 1.B	11
	ILOPROSTA 10 MCG/ML SOL P/ NEBUL (AMP) 1 ML GRUPO 1.B	6
HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR	SILDENAFILA 20 MG COMP GRUPO 1.A	82
HIPOPARATIREOIDISMO	CALCITRIOL 0,25 MCG CAP GRUPO 2	91
	ACITRETINA 10 MG CAP GRUPO 1.B	13
ICTIOSES HEREDITÁRIAS	ACITRETINA 25 MG CAP GRUPO 1.B	1
IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA COM PREDOMINÂNCIA DE DEFEITOS DE ANTICORPOS	IMUNOGLOBULINA HUMANA 5 G INJ (FR) GRUPO 1.A	29
	PANCREATINA 10.000 UI CAP GRUPO 1.B	18
INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA	PANCREATINA 25.000 UI CAP GRUPO 1.B	28
	GOSSERRELINA 10,8 MG DEPOT (SER PREENC) GRUPO 1.B	454
	GOSSERRELINA 3,6 MG DEPOT (SER PREENC) GRUPO 1.B	44
	LEUPRORRELINA 11,25 MG PÓ LIOF INJ (SER PREENC) GRUPO 1.B	1
LEIOMIOMA DE ÚTERO	LEUPRORRELINA 3,75 MG PÓ LIOF INJ (FR-AMP) GRUPO 1.B	2
	AZATIOPRINA 50 MG COMP GRUPO 2	333
	CICLOSPORINA 100 MG CAP GRUPO 2	2
	CICLOSPORINA 50 MG CAP GRUPO 2	3
	COLORQUINA 150 MG COMP GRUPO 2	2
	HIDROXICLOROQUINA 400 MG COMP GRUPO 2	871
	METOTREXATO 2,5 MG COMP GRUPO 1.A	15
LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO	METOTREXATO 25 MG/ML SOL INJ (AMP) 2 ML GRUPO 1.A	20
LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO - PB	TALIDOMIDA 100 MG COMPRIMIDO ELENCO ESTADUAL	1
	AZATIOPRINA 50 MG COMP GRUPO 2	32
	CICLOSPORINA 100 MG CAP GRUPO 2	4
	CICLOSPORINA 50 MG CAP GRUPO 2	3
	IMUNOGLOBULINA HUMANA 5 G INJ (FR) GRUPO 1.A	17
MIASTENIA GRAVIS	PIRIDOSTIGMINA 60 MG COMP GRUPO 2	40
MIELOMA MÚLTIPLO - PB	TALIDOMIDA 100 MG COMPRIMIDO ELENCO ESTADUAL	22
MUCOPOLISSACARIDOSE DO TIPO I	LARONIDASE 0,58 MG/ML SOL INJ (FR) 5 ML GRUPO 1.A	5
MUCOPOLISSACARIDOSE DO TIPO II	IDURSULFASE ALFA 2 MG/ML SOL INJ (FR) 3 ML GRUPO 1.A	2
	AZATIOPRINA 50 MG COMP GRUPO 2	17
PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA	IMUNOGLOBULINA HUMANA 5 G INJ (FR) GRUPO 1.A	35
SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRE	IMUNOGLOBULINA HUMANA 5 G INJ (FR) GRUPO 1.A	42
	SOMATROPINA 12 UI SOL INJ OU PÓ LIOF INJ (FR-AMP) GRUPO 1.B	19
SÍNDROME DE TURNER	SOMATROPINA 4 UI SOL INJ OU PÓ LIOF INJ (FR-AMP) GRUPO 1.B	23
	CICLOFOSFAMIDA 50 MG DRÁGEA GRUPO 2	3
	CICLOSPORINA 100 MG CAP GRUPO 2	31
	CICLOSPORINA 100 MG/ML SOL ORAL (FR) 50 ML GRUPO 2	16
	CICLOSPORINA 25 MG CAP GRUPO 2	13
	CICLOSPORINA 50 MG CAP GRUPO 2	23
SÍNDROME NEFRÓTICA PRIMÁRIA EM ADULTOS, CRIANÇAS E ADOLESCENTES	TACROLIMO 1 MG CAP GRUPO 1.A	3
	TACROLIMO 5 MG CAP GRUPO 1.A	2

Anexo II

## Nº DE PACIENTES CADASTRADOS POR DOENÇA RARA

FONTE: SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA-HORUS  
 DATA: 20/08/2019

PCDT	Total Pacientes Ativos
ACROMEGALIA	110
ANEMIA APLASTICA ADQUIRIDA	10
ANEMIA APLASTICA CONSTITUCIONAL	9
ANEMIA APLÁSTICA, MIELODISPLASIA E NEUTROPENIAS CONSTITUCIONAIS	4
APLASIA PURA ADQUIRIDA CRÔNICA DA SÉRIE VERMELHA	1
ARTRITE REATIVA (DOENÇA DE REITER)	13
DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO - HIPOTUITARISMO	748
DERMAMIOSITE E POLIMIOSITE	20
DIABETE INSÍPIDO	65
DISTONIAS FOCAIS E HESPASMO HEMIFACIAL	253
DOENÇA DE CROHN	296
DOENÇA DE GAUCHER	12
DOENÇA DE WILSON	4
DOENÇA FALCIFORME	127
DOENÇA FALCIFORME - PB	15
ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA	74
ESCLEROSE MUI TIPI A	229
ESCLEROSE SISTÊMICA	12
ESPONDILITE ANCILOSANTE	488
FENILCETONÚRIA	15
FIBROSE CÍSTICA - INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA	35
FIBROSE CÍSTICA - MANIFESTAÇÕES PULMONARES	31
HEPATITE AUTOIMUNE	65
HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR	87
HIPOPARATIREOIDISMO	90
ICTIOSES HEREDITÁRIAS	14
IMUDODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA COM PREDOMINÂNCIA DE DEFEITOS DE ANTICORPOS	29
INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA	37
LEIOMIOMA DE ÚTERO	485
LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO	961
LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO - PB	1
MIASTENIA GRAVIS	43
MIELOMA MÚLTIPLO - PB	22
MUCOPOLISSACARIDOSE DO TIPO I	5
MUCOPOLISSACARIDOSE DO TIPO II	2
PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA	49
SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRE	42
SÍNDROME DE TURNER	23
SÍNDROME NEFRÓTICA PRIMÁRIA EM ADULTOS, CRIANÇAS E ADOLESCENTES.	62

4.588



**ESTADO DE SERGIPE  
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE**

Página 1 de 3

Ofício nº 2345/2019-SES

Aracaju, 6 de setembro de 2019.

**Excelentíssimo  
DIEGO GARCIA  
Deputado Federal Do Estado de Paraná  
Relator da Subcomissão Especial de Doenças Raras**

**Assunto: Prestar informações para subsidiar os trabalhos da Subcomissão Especial de Doenças Raras, da Comissão de Seguridade Social e Família sobre o número de pessoas com doenças raras que residem em Sergipe. E prestar informações sobre a quantidade de pessoas acometidas por cada doença rara, conforme a codificação da CID-10, e eventuais custos médios mensais de cada doença rara, possivelmente relacionados à dispensação de medicamentos por processos judiciais ou outros procedimentos.**

Vimos pelo presente, em resposta ao Ofício Of. N.153/2019 da Câmara dos Deputados/ Gabinete do Deputado Diego Garcia - Paraná emitido em 05 de agosto de 2019/Brasília e protocolado nesta secretaria sob nº 020000.20516/2019-1 em 13 de Agosto de 2019/Aracaju-SE, nos manifestar:

Considerando que a Doença Rara é aquela que têm uma prevalência inferior a 5 em 10.000 pessoas, considerando o total da população, ou seja, doença rara é aquela cuja a frequência na população seja de 1,3 caso para cada 2000 pessoas;

Considerando que existem entre 5.000 e 8.000 doenças raras diferentes, sendo que semanalmente são identificadas 5 novas doenças raras. No seu conjunto, afetam cerca de 6% da população;

Considerando que em Sergipe temos uma população aproximadamente de 2.278.308 habitantes, estima-se que devem existir cerca de 120.000 pessoas com estas patologias e em Aracaju, cerca de 36.000 pessoas, porém não temos essa informação evidenciada, visto que essa Política ainda se encontra em fase de implantação.

Considerando que o estado de Sergipe, no que tange a organização da Rede de Atenção à Saúde para as Pessoas com Doenças Raras ainda é embrionário, sem linha de cuidado elaborada. No entanto, já em discussões técnicas com gestores municipais de saúde desde 2014 e no momento esta Secretaria encontra-se em tratativas para definição de habilitação de um **Serviço de Referência Estadual em Doenças Raras no Campus da Universidade Federal de Sergipe no município de Lagarto - HUL/UFS/EBSERH;**

Considerando a contratualização através do Contrato de nº 039/2019, assinado em 28 de maio de 2019, com a EBSERH-UFS-Campus Lagarto para a oferta de consultas em genética médica

GOVERNHO DO ESTADO DE SERGIPE  
**ESTADO DE SERGIPE**  
**SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE**

Página 2 de 3

sob regulação estadual para todos os municípios Sergipanos;

Considerando levantamento realizado em 2017 através de estimativa de demandas executadas pelo serviço de genética do Centro de Especialidades Médicas Criança e Adolescente, a saber(ANEXO I):

Considerando levantamento realizado em 2017 pelo Centro de Atenção de Sergipe - CASE, instituição estadual de dispensação dos Medicamentos do Componente Especializados – Portaria 1554-2013, apresentamos o ANEXO II dos cadastro de pacientes com algum tipo de Doenças Raras, a saber:

**ANEXO I**

- Exames mínimos necessários a serem executados:

**ANEXOII**

- Relação de Doenças Raras x Medicamentos disponibilizados no Serviço SUS-CASE em atendimento a Portaria GM/MS N° 1.554/2013.

Diante do exposto, entendemos a relevância do assunto abordado, mas não dispomos do quantitativo de pessoas acometidas por cada doença rara em todo estado a não ser uma estimativa feita pelo único geneticista da nossa rede SUS/Sergipe e os dados cadastrais do Serviço CASE com CID-10 e respectivo nº de pessoas(Anexo I e II). E ainda sobre os custos médios mensais por doença rara relacionada à dispensação de medicamentos, procedimentos e exames por processos judiciais ou outros procedimentos não detemos essa informação.

Colocamo-nos à disposição para maiores esclarecimentos, por meio da Coordenação Estadual de Atenção Ambulatorial Especializada, Luciana Santana Santos Alves, [Luciana.alves@saude.se.gov.br](mailto:Luciana.alves@saude.se.gov.br) e tel 79/98826-4410.

Atenciosamente,



Valberto de Oliveira Lima  
Secretário da Saúde

---

Centro Administrativo da Saúde Senador Gilvan Rocha Av Augusto Franco, 3150, Bairro Ponto Novo, CEP 49097-670  
Tel. (79) 3226-8311 / 8333 / 8334 [www.ses.se.gov.br](http://www.ses.se.gov.br)

e-DOC – Documento Virtual

Anexo I: Exames mínimos necessários a serem executados

Item	Serviços	n° de procedimentos Mês	Valor Unitário Sigtap	Valor Unitário Aquisição Estadual	Valor mensal SIGTAP	Valor mensal aquisição estadual	n° de procedimentos/ Ano	Valor Ano SIGTAP
0	cariótipo *exame não contemplado na portaria já disponível na rede.	20	R\$ 200,00	R\$ 700,00	R\$ 4.000,00	R\$ 14.000,00	240	R\$ 48.000,0
2.	arraycgh Cod.SIGTAP02.02.10.010-3	5	R\$ 800,00	R\$ 2.590,00	R\$ 4.000,00	R\$ 12.950,00	60	R\$ 48.000,0
3.	Triagem para erros inatos do metabolismo cod.SIGTAP03.01.01.021-8	10	R\$ 600,00	R\$ 441,84	R\$ 6.000,00	R\$ 4.418,40	120	R\$ 72.000,0
4.	PraderWilli – MS MLPA	5	0	R\$ 4.676,68	R\$ -	R\$ 23.383,40	60	R\$
5.	Síndrome de Williams	5	0	R\$ 3.772,29	R\$ -	R\$ 18.861,45	60	R\$
6.	X Frágil	5	0	R\$ 399,87	R\$ -	R\$ 1.999,35	60	R\$
Total								R\$ 168.000,01

Valor ano Aquisição Estadual	Aporte financeiro Estadual
R\$ 168.000,00	R\$ 120.000,00
R\$ 155.400,00	R\$ 107.400,00
R\$ 53.020,80	-R\$ 18.979,20
R\$ 280.600,80	R\$ 280.600,80
R\$ 226.337,40	R\$ 226.337,40
R\$ 23.992,20	R\$ 23.992,20
R\$ 907.351,20	R\$ 739.351,20

**Medicamentos do Componente Especializados c**

Doença	Numero de pacientes	CID - 10 por patologia
	Atualizado em :	
<b>DOENÇA DE GURCHER</b>	7	<b>E75.2 - Outras esfingolipidoses</b>
	-	<b>E76.0 - Mucopolissacaridose do tipo I</b>
	-	<b>E76.1 - Mucopolissacaridose do tipo II</b>
	-	<b>E76.2 - Outras mucopolissacaridoses</b>
	-	<b>E76.3 - Mucopolissacaridose não especificada</b>
<b>MUCOPOLISSACARIDOSE</b>	-	<b>Q81.0 - Epidermólisebolhosa simples</b>
	-	<b>Q81.1 - Epidermólisebolhosa letal</b>
	-	

1

2



3

**EPIDERMÓLISE BOLHOSA E NÃO  
BOLHOSA**

	-	Q81.2 - Epidermólisebolhosa distrófica
	-	Q81.8 - Outras epidermólisesbolhosas
	-	Q81.9 - Epidermólisebolhosa não especificada
	18	E84.0 - Fibrose cística com manifestações pulmonares
	36	E84.1 - Fibrose cística com manifestações intestinais
<b>FIBROSE CÍSTICA</b>	6	E84.8 - Fibrose cística com outras manifestações

-		
-		
-		
Alfadornase 2,5 Mg (Por Ampola)		
Pancreatina 10.000 Ui (Por Capsula)		
Pancreatina 25.000 Ui (Por Capsula)		
Pancrelipase 4500 Ui (Por Capsula)		
Pancrelipase 12000 Ui (Por Capsula)		
Pancrelipase 18000 Ui (Por Capsula)		
Pancrelipase 20000 Ui (Por Capsula)		
Alfadornase 2,5 Mg (Por Ampola)		
Pancreatina 10.000 Ui (Por Capsula)		
Pancreatina 25.000 Ui (Por Capsula)		
Pancrelipase 4500 Ui (Por Capsula)		
Pancrelipase 12000 Ui (Por Capsula)		
Pancrelipase 18000 Ui (Por Capsula)		

4			-	E84.9 - Fibrose cística não especificada
			-	E74.1 - Distúrbios do metabolismo da frutose
5	<b>FRUTOSEMIA</b>		-	
6	<b>GLICOGENOSE</b>		-	E74.0 - Doença de depósito de glicogênio
7	<b>X FRÁGIL</b>		-	Q99.2 – Cromossomo X frágil
			<b>0</b>	<b>L93.0 - Lúpus eritematoso discóide</b>

<p>0</p>	<p>L93.1 - Lúpus eritematoso cutâneo subagudo</p>

Metotrexato 2,5 Mg (Por Comprimido)		
Metotrexato 25 Mg/MI Injetavel (Por Ampola De 2 MI)		
Cloroquina 150 Mg (Por Comprimido)		
Hidroxicloroquina 400 Mg (Por Comprimido)		
Ciclofosfamida 50 Mg (Por Dragea)		
Danazol 100 Mg (Por Capsula)		
Danazol 200 Mg (Por Capsula)		
Ciclosporina 10 Mg (Por Capsula)		
Ciclosporina 25 Mg (Por Capsula)		
Ciclosporina 50 Mg (Por Capsula)		
Ciclosporina 100 Mg (Por Capsula)		
Ciclosporina 100 Mg/MI Solucao Oral (Por Frasco De 50 MI)		
Azatioprina 50 Mg (Por Comprimido)		
Metotrexato 2,5 Mg (Por Comprimido)		
Metotrexato 25 Mg/MI Injetavel (Por Ampola De 2 MI)		

## LÚPUS

-	<b>L93.2 - Outras formas de lúpus eritematoso localizado</b>
-	<b>M32.0 - Lúpus eritematoso disseminado [sistêmico] induzido por drogas</b>
<b>110</b>	<b>M32.1 - Lúpus eritematoso disseminado [sistêmico] com comprometimento de outros órgãos e sistemas</b>

-		
-		
<b>Cloroquina 150 Mg (Por Comprimido)</b>		
<b>Hidroxicloroquina 400 Mg (Por Comprimido)</b>		
<b>Ciclofosfamida 50 Mg (Por Dragea)</b>		
<b>Danazol 100 Mg (Por Capsula)</b>		
<b>Danazol 200 Mg (Por Capsula)</b>		
<b>Ciclosporina 10 Mg (Por Capsula)</b>		
<b>Ciclosporina 25 Mg (Por Capsula)</b>		
<b>Ciclosporina 50 Mg (Por Capsula)</b>		
<b>Ciclosporina 100 Mg (Por Capsula)</b>		
<b>Ciclosporina 100 Mg/MI Solucao Oral (Por Frasco De 50 MI)</b>		
<b>Azatioprina 50 Mg (Por Comprimido)</b>		
<b>Metotrexato 2,5 Mg (Por Comprimido)</b>		
<b>Metotrexato 25 Mg/MI Injetavel (Por Ampola De 2 MI)</b>		

<p style="text-align: center;"><b>GALACTOSEMIA</b></p>	-	
		<p style="text-align: center;">2</p>
	<p>M32.9 - Lúpus eritematoso disseminado [sistêmico] não especificado</p>	<p>M32.8 - Outras formas de lúpus eritematoso disseminado [sistêmico]</p>
<p>10</p>	<p>E74.2 - Distúrbios do metabolismo da galactose</p>	

Cloroquina 150 Mg (Por Comprimido)		
Hidroxicloroquina 400 Mg (Por Comprimido)		
Ciclofosfamida 50 Mg (Por Dragea)		
Danazol 100 Mg (Por Capsula)		
Danazol 200 Mg (Por Capsula)		
Ciclosporina 10 Mg (Por Capsula)		
Ciclosporina 25 Mg (Por Capsula)		
Ciclosporina 50 Mg (Por Capsula)		
Ciclosporina 100 Mg (Por Capsula)		
Ciclosporina 100 Mg/MI Solucao Oral (Por Frasco De 50 MI)		
Azatioprina 50 Mg (Por Comprimido)		
Metotrexato 2,5 Mg (Por Comprimido)		
Metotrexato 25 Mg/MI Injetavel (Por Ampola De 2 MI)		
-		

<b>MIASTEMIA GRAVIS</b>		<b>G70.0 – Mistenia Gravis</b>
	-	<b>D66 - Deficiência hereditária do fator VIII</b>
	-	<b>D67 - Deficiência hereditária do fator IX</b>
	-	<b>D680 - Doença de Von Willebrand</b>
	-	<b>D681 - Deficiência hereditária de fator XI</b>
<b>HEMOFILIA</b>	-	<b>D682 - Deficiência hereditária de outros fatores de coagulação</b>
	-	<b>D683 - Transtorno hemorrágico devido a anticoagulantes circulantes</b>
	-	<b>D684 - Deficiência adquirida de fator de coagulação</b>
	-	<b>D688 - Outros defeitos especificados da coagulação</b>
	-	<b>D689 - Defeito de coagulação não especificado</b>
<b>DISTROFIAS MUSCULARES</b>	-	<b>G71.0 – Distrofia muscular</b>
<b>SINDROME DE BEHÇET</b>	-	<b>M35.2 - Doença de Behçet</b>
	-	<b>E800 - Porfíria hereditária eritropoética</b>
<b>PORFIRIA</b>	-	<b>E801 - Porfíria cutânea tardia</b>
	-	<b>E802 - Outras porfirias</b>
<b>LEUCODISTROFIAS</b>	-	<b>E752 - Outras esfingolipidoses</b>

<b>FENILCETONÚRIA</b>	<b>33</b>	
<b>HIPOTIROIDISMO</b>	<b>188</b>	
<b>FIBROSE CÍSTICA</b>	<b>42</b>	
<b>HIPERPLASIA ADRENAL</b>	<b>2</b>	
<b>DEFICIÊNCIA DE BIOTINIDASE</b>	<b>1</b>	



**GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS**  
**Secretaria de Estado de Saúde**  
**Diretoria de Medicamentos de Alto Custo**

Memorando.SES/SUBPAS-SAF-DMAC.nº 418/2019

Belo Horizonte, 06 de setembro de 2019.

**Para:** SES/SUBPAS

Sr. Marcílio Dias Magalhães

**Assunto:** Resposta ao Ofício Of. n.140/2019

**Referência:** [Caso responda este documento, indicar expressamente o Processo nº 1320.01.0097879/2019-36].

Prezado Sr.,

Em atenção ao ofício em referência (6812819), o qual requer informações sobre o número de pessoas com doenças raras que residem no estado de Minas Gerais, seguem informações no âmbito das competências da Diretoria de Medicamentos de Alto Custo:

O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) visa garantir, no âmbito do SUS, o acesso ao tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de doenças raras, de baixa prevalência ou de uso crônico prolongado com alto custo unitário, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde - MS. Desta forma, pacientes portadores de algumas doenças raras estão cadastrados no CEAF para o recebimento de medicamentos no âmbito do SUS-MG.

Considera-se doença rara aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos. O número exato de doenças raras não é conhecido. Estima-se que existam entre 6.000 a 8.000 tipos diferentes de doenças raras em todo o mundo.

Para levantamento dos dados solicitados, foi feita uma pesquisa no site orpha.net a fim de verificar quais patologias incluídas no CEAF são classificadas como doenças raras. Baseado no resultado desta pesquisa, apresentamos a seguir os dados relativos ao número de pacientes portadores de doenças raras atendidos pelo CEAF, no âmbito do SUS-MG:

**Quadro 1: Número de pacientes portadores de doenças raras atendidos pelo CEAF, no âmbito do SUS-MG:**

DOENÇA RARA <sup>(1)</sup>	CID-10	Número de pacientes <sup>(2)</sup>
Acromegalia	E22.0	466 <sup>(3)</sup>
Anemia aplástica constitucional/Mielodisplasia	D61.0	11 <sup>(3)</sup>
Anemia Hemolítica Autoimune	D59.0; D59.1	8 <sup>(3)</sup>
Angioedema hereditário	D84.1	

		108 <sup>(3)</sup>
Aplasia Pura Adquirida	D60.0	13 <sup>(3)</sup>
Artrite juvenil	M08.8	0 <sup>(3)</sup>
Autismo atípico	F84.1	26 <sup>(3)</sup>
Dermatomiosite	M33.0; M33.1	48 <sup>(3)</sup>
Diabetes Insípido	E23.2	608 <sup>(3)</sup>
Doença de Addison	E27.1	68 <sup>(4)</sup>
Doença de Alzheimer Familiar	G30.0	3.500 <sup>(3)</sup>
Doença de Gaucher	E75.2	97 <sup>(3)</sup>
Doença de Parkinson	G20	5.051 <sup>(3)</sup>
Doença de Wilson	E83.0	123 <sup>(4)</sup>
Doença Falciforme	D57.0; D57.1; D57.2	1.222 <sup>(3)</sup>
Endometriose	N80.0; N80.1; N80.2; N80.3; N80.4; N80.5; N80.8	146 <sup>(3)</sup>
Epilepsia	G40.0; G40.1; G40.2; G40.3; G40.4; G40.5; G40.6; G40.7; G40.8	6.213 <sup>(3)</sup>
Esclerose sistêmica	M34.0; M34.1; M34.2	57 <sup>(3)</sup>
Esclerose Lateral Amiotrófica	G12.2	628 <sup>(3)</sup>
Fenilcetonúria	E70.0; E70.1	277 <sup>(3)</sup>
Fibrose Cística	E84.1; E84.8	452 <sup>(3)</sup>
Hepatite Autoimune	K75.4	566 <sup>(4)</sup>
Hiperplasia adrenal congênita	E25.0	139 <sup>(4)</sup>
Hiperprolactinemia	E22.1	4.163 <sup>(4)</sup>
Hipertensão Arterial Pulmonar	I27.0; I27.2	397 <sup>(3)</sup>
Hipoparatiroidismo	E20.0; E20.1; E20.8	376 <sup>(3)</sup>
Hipopituitarismo	E23.0	542 <sup>(3)</sup>
Imunodeficiência Primária	D80.0; D80.1; D80.3; D80.5; D80.6; D80.7; D80.8	218 <sup>(3)</sup>
Lupus Eritematoso Sistêmico	M32.1; M32.8; L93.0; L93.1	2.068 <sup>(3)</sup>
Miastenia gravis	G70.0	53 <sup>(3)</sup>
Mucopolissacaridose I	E76.0	8 <sup>(3)</sup>
Mucopolissacaridose II	E76.1	4 <sup>(3)</sup>
Polimiosite	M33.2	27 <sup>(3)</sup>
Psoríase pustulosa generalizada	L40.1	117 <sup>(3)</sup>
Puberdade Precoce	E22.8	507 <sup>(3)</sup>
Púrpura Trombocitopênica Idiopática	D69.3	149 <sup>(4)</sup>
Raquitismo ativo	E55.0	37 <sup>(3)</sup>
Síndrome de Guillain Barré	G61.0	94 <sup>(3)</sup>
Síndrome de Turner	Q96.0; Q96.1; Q96.2; Q96.3; Q96.4; Q96.8	112 <sup>(3)</sup>
Síndrome Nefrótica	N04.0; N04.1; N04.2; N04.3; N04.4; N04.5; N04.6; N04.7; N04.8	418 <sup>(3)</sup>
Sobrecarga de ferro	E83.1	46 <sup>(3)</sup>
Talassemia beta	D56.1; D56.8	16 <sup>(3)</sup>
Uveíte	H30.0; H30.1; H30.2; H30.8	92 <sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup> Classificação de acordo com o site orpha.net.

<sup>(2)</sup> Fonte de dados: Sistema Integrado de Gerenciamento da Assistência Farmacêutica (SIGAF). Data de acesso: 23/08/2019.

<sup>(3)</sup> Baseado no faturamento de APAC (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade) dos últimos 6 meses.

<sup>(4)</sup> Baseado no número de solicitações administrativas ativas para o CID-10 correspondente.

Sendo o que tínhamos a informar, colocamo-nos à disposição.

Atenciosamente,



Documento assinado eletronicamente por **Grazielle Dias da Silva, Superintendente**, em 10/09/2019, às 14:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Luisa Caires de Souza Mendonca, Diretor (a)**, em 12/09/2019, às 10:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.mg.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.mg.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **7318226** e o código CRC **FE1B543E**.

Referência: Processo nº 1320.01.0097879/2019-36

SEI nº 7318226



Governo do Estado do Rio de Janeiro  
Secretaria de Estado de Saúde  
Subsecretaria de Gestão da Atenção Integral à Saúde

À Superintendência de Atenção Primária à Saúde,

Trata o presente de resposta ao Ofício nº 146/2019, de 05/08/2019, oriundo do Gabinete do Deputado Federal Diego Garcia, na qualidade de relator da Subcomissão Especial de Doenças Raras, no qual solicita informações acerca da quantidade de pessoas acometidas por doenças raras que residem no Estado, conforme codificação da CID-10, e eventuais custos médios mensais de cada doença rara, possivelmente relacionados a medicamentos por processos judiciais ou outros procedimentos.

Não existem estudos epidemiológicos acerca da quantidade/prevalência das pessoas acometidas por doenças raras que residem no Estado. O Comitê de Doenças Raras no Estado do Rio de Janeiro vem trabalhando no sentido de organizar as demandas relacionadas a esse grupo bem como sua linha de cuidado. Tal dificuldade está na diversidade de doenças classificadas como raras que segundo definição da Organização Mundial da Saúde (OMS), são consideradas raras aquelas doenças que atingem menos de 65 pessoas a cada 100 mil habitantes. Atualmente, foram contabilizadas cerca de 8 mil doenças raras e a estimativa é que de 6% a 8% da população mundial tenha alguma enfermidade deste tipo. Considera-se que oitenta por cento (80%) delas decorrem de fatores genéticos e as demais advêm de causas ambientais, infecciosas, imunológicas, entre outras ([www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)).

Esta Área Técnica sugere parceria com DETRAN-RJ para auxiliar na Identificação Civil diferenciada para tal população conforme já é praticado para pessoas portadoras de deficiência e dessa forma facilitar a realização de censo para responder acerca da quantidade de pessoas com doenças raras no Estado.

Atenciosamente,

Rio de Janeiro, 10 de outubro de 2019



Documento assinado eletronicamente por **Fernanda Fialho, Médica**, em 10/10/2019, às 12:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento nos art. 21º e 22º do [Decreto nº 46.760, de 9 de agosto de 2019](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.fazenda.rj.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=6](http://sei.fazenda.rj.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=6), informando o código verificador **1526279** e o código CRC **324FAF94**.

Referência: Processo nº SEI-08/010/000513/2019

SEI nº 1526279

Rua México, 128, - Bairro Centro, Rio de Janeiro/RJ, CEP 20.031-142  
Telefone: - [www.saude.rj.gov.br](http://www.saude.rj.gov.br)

Criado por [fernanda.fialho](#), versão 3 por [fernanda.fialho](#) em 10/10/2019 12:34:42.



Governo do Estado do Rio de Janeiro  
Secretaria de Estado de Saúde  
Subsecretaria de Gestão da Atenção Integral à Saúde

À Subsecretaria de Gestão da Atenção Integral à Saúde,

Em atenção ao Ofício nº 146/2019, de 05/08/2019, oriundo do Gabinete do Deputado Federal Diego Garcia, o qual solicita informações acerca da quantidade de pessoas acometidas por doenças raras que residem no Estado, conforme codificação da CID-10, e eventuais custos médios mensais de cada doença rara, possivelmente relacionados a medicamentos por processos judiciais ou outros procedimentos, informamos o que segue:

- A atenção às pessoas com doenças raras é estruturada na Atenção Primária e na Atenção Especializada, em conformidade com as Redes de Atenção à Saúde e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS (<http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/doencas-raras>).
- Atualmente existem 41 Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas que orientam médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem e demais profissionais de saúde sobre como realizar o diagnóstico, o tratamento e a reabilitação dos pacientes, bem como a assistência farmacêutica no SUS, conforme tabela em anexo (adaptado de: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/doencas-raras>) - [1481032](#).
- Considerando que o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) contempla medicamentos utilizados em linhas de cuidado de algumas doenças raras, informamos, em anexo, o número de pacientes cadastrados no CEAF/RJ, considerando os CID que estão incluídos nos PCDT de doenças raras - [1481500](#).
- Destacamos que não dispomos da informação sobre o total de pacientes com doenças raras no estado, uma vez que a tabela [1481500](#) refere-se apenas aos usuários cadastrados no programa estadual, não incluindo casos em que o paciente não se trata no SUS.

Diante do exposto acima, encaminhamos o presente documento essa Subsecretaria, para ciência e providências que julgar necessárias.

Rio de Janeiro, 09 de outubro de 2019.

Keila Justino de Almeida Silva  
Coordenadora de Qualificação de Serviços Farmacêuticos  
ID 300.8344-3

Suzete Henrique  
Superintendente de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos  
ID 300.5273-4



Documento assinado eletronicamente por **Suzete Henrique da Silva, Superintendente**, em 11/10/2019, às 11:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento nos art. 21º e 22º do [Decreto nº 46.730, de 9 de agosto de 2019](#).



Documento assinado eletronicamente por **Keila Justino de Almeida Silva, Coordenadora**, em 11/10/2019, às 12:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento nos art. 21º e 22º do [Decreto nº 46.730, de 9 de agosto de 2019](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.fazenda.rj.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=6](http://sei.fazenda.rj.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=6), informando o código verificador **1480784** e o código CRC **B972A18E**.

---

Referência: Processo nº SEI-08/010/000513/2019

SEI nº 1480784

Rua México, 128, - Bairro Centro, Rio de Janeiro/RJ, CEP 20.031-142  
Telefone: - [www.saude.rj.gov.br](http://www.saude.rj.gov.br)

---

Criado por [maria.thereza](#), versão 11 por [suzete.henrique](#) em 11/10/2019 11:27:09.



Governo do Estado do Rio de Janeiro

Secretaria de Estado de Saúde

Gabinete do Secretário

Of.SES/ASSP SEI N° 141

Rio de Janeiro, 17 de outubro de 2019

Exmo. Senhor  
Diego Garcia  
Deputado Federal  
Câmara dos Deputados – Anexo IV – 9º andar – Gabinete 910  
Brasília – DF – CEP: 70160-900 ou  
Avenida Higienópolis, n° 210 – Salas 1503  
Tel: (61) 3215-5910  
E-mail: [dep.diegogarcia@camara.leg.br](mailto:dep.diegogarcia@camara.leg.br)

Senhor Deputado,

Em resposta ao processo SEI-08/010/000513/2019, que encaminha Ofício n° 146/2019, de 05/08/2019, oriundo de vosso Gabinete, na qualidade de relator da Subcomissão Especial de Doenças Raras, no qual solicita informações acerca da quantidade de pessoas acometidas por doenças raras que residem no Estado, conforme codificação da CID-10, e eventuais custos médios mensais de cada doença rara, possivelmente relacionados a medicamentos por processos judiciais ou outros procedimentos.

Após análise, encaminhamos parecer 1526279 exarado pela área técnica da Superintendência de Atenção Primária a Saúde e parecer 1480784 exarado pela Superintendência de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos, setores subordinados a Subsecretaria de Gestão da Atenção Integral à Saúde desta SES.

Aproveitamos a oportunidade para renovar protestos de elevada estima e consideração.

Atenciosamente,

Bruno Garcia Redondo  
Assessoria Parlamentar  
ID 4433653-5

Designação do Ato do Governador de 10/01/2019, publicado em DOERJ de 11/01/2019



Documento assinado eletronicamente por **Bruno Garcia Redondo, Assessor Especial**, em 17/10/2019, às 15:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento nos art. 21º e 22º do [Decreto nº 46.730, de 9 de agosto de 2019](#).

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site



[http://sei.fazenda.rj.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=6](http://sei.fazenda.rj.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=6), informando o código verificador **1596095** e o código CRC **D7E4BC97**.

---

Referência: Processo nº SEI-08/010/000513/2019

SEI nº 1596095

Rua México, 128, - Bairro Centro, Rio de Janeiro/RJ, CEP 20.031-142  
Telefone: 2333-3930 - [www.saude.rj.gov.br](http://www.saude.rj.gov.br)



**GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL**

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL

Gabinete

Assessoria de Gestão Participativa e Relações Institucionais

Ofício SEI-GDF Nº 632/2019 - SES/GAB/ARINS

Brasília-DF, 19 de novembro de 2019.

Senhor Deputado,

Cumprimentando cordialmente, trata-se do Ofício nº 134/2019, 26756735, onde solicita informações sobre pessoas com doenças raras.

Diante o exposto, está Secretaria vem reportar a Vossa Excelência, parecer técnico da área competente, conforme anexo.

Em tempo, colocamos a Assessoria de Gestão Participativa e Relações Institucionais da Secretaria de Saúde - DF à disposição do Gabinete da Vossa Excelência. Para maiores informações, favor contatar-nos pelo telefone 61.99276.3905.

Atenciosamente,

**Wanderley Ferreira Nunes**

Chefe da Assessoria de Gestão Participativa e Relações Institucionais

A Sua Excelência  
DIEGO GARCIA  
Deputado Federal  
Relator da Subcomissão Especial de Doenças Raras  
Câmara dos Deputados  
Brasília/DF



Documento assinado eletronicamente por **WANDERLEY FERREIRA NUNES - Matr.1691644-1, Chefe da Assessoria de Gestão Participativa e Relações Institucionais**, em 19/11/2019, às 10:29, conforme art. 6º do Decreto nº 36.756, de 16 de setembro de 2015, publicado no Diário Oficial do Distrito Federal nº 180, quinta-feira, 17 de setembro de 2015.



A autenticidade do documento pode ser conferida no site:  
[http://sei.df.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.df.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0)  
verificador= **31517085** código CRC= **ADCD7AA4**.





**GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL**

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL

Subsecretaria de Atenção Integral à Saúde

Coordenação de Atenção Secundária e Integração de Serviços

Despacho SEI-GDF SES/SAIS/COASIS

Brasília-DF, 05 de novembro de 2019

**À ARINS**

Senhor Chefe,

Em resposta ao Ofício nº 134, (26756735), subscrito pelo Deputado Federal Diego Garcia - relator da Subcomissão Especial de Doenças Raras, por meio do qual solicita informações sobre o número de pessoas com doenças raras que residem em nosso Estado, bem como o quantitativo de pessoas acometidas por cada doença rara, codificação da CID-10 e eventuais custos médios mensais de cada doença rara, dispensação de medicamento por processos judiciais ou outros procedimentos, a Diretoria de Atenção Secundária e Integração de Serviços (DASIS) informa que:

*a- Quanto ao numero de pacientes com Doenças Raras que residem no DF , informamos que não dispomos de tal numero, apenas temos os números de pacientes atendidos no Centro de referencia em Doenças Raras da Unidade de Genética do HAB/ SES e das crianças atendidas no Hospital Materno Infantil de Brasilia com Doenças Raras Infantis que perfazem cerca de 350 pacientes /mes, com média anual de 1200a 1330 /ano/HAB e 1350a 1500/ano /HMIB .*

*b- Quanto aos CIDs, eles se dividem os 03 grupos do Eixo 1 doenças raras de origem Genética. Predominando os Erros Inatos do metabolismo em decorrência da triagem Neonatal Ampliada do DF , em segundo lugar temos a Deficiência intelectual seguida pelos Defeitos Congênitos e de inicio tardio .*

*c- Com relação ao custo o que podemos informar é que há repasse mensal do Ministério da Saúde para os centros de referência conforme o número de APACS atendidas*

*d- Com relação à dispensação de medicamentos , ainda há um número razoável de processos judiciais mas principalmente para diagnóstico molecular das doenças , uma vez que o SUS vem progressivamente incorporando medicamentos órfãos ao seu rol .*

Ainda em tempo, a DASIS sugere que a notificação compulsória seria útil neste levantamento estatístico, assim como o envolvimento e capacitação da Atenção Primária à Saúde na identificação precoce e encaminhamento dos casos aos centros de referência em doenças raras.

Encaminhamos para conhecimento e demais providências.

Atenciosamente,

**Eliene Ferreira de Sousa**

Coordenadora de Atenção Secundária e Integração de Serviços



Documento assinado eletronicamente por **ELIENE FERREIRA DE SOUSA - Matr.0214740-8, Coordenador(a) de Atenção Secundária e Integração de Serviços**, em 18/11/2019, às 19:37, conforme art. 6º do Decreto nº 36.756, de 16 de setembro de 2015, publicado no Diário Oficial do Distrito Federal nº 180, quinta-feira, 17 de setembro de 2015.



A autenticidade do documento pode ser conferida no site:  
[http://sei.df.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?](http://sei.df.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0)  
[acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.df.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0)  
verificador= **30950724** código CRC= **2EE93F71**.

---

"Brasília - Patrimônio Cultural da Humanidade"

Setor de Áreas Isoladas Norte (SAIN) - Parque Rural, lote s/n - Bloco B - Bairro Asa Norte - CEP 70770-200 - DF

---

*Comissão de  
Seguridade  
Social e  
Família*

**ANEXO  
II**





# **Panorama das Distrofias Musculares no Brasil**

Outubro, 2019

## Índice

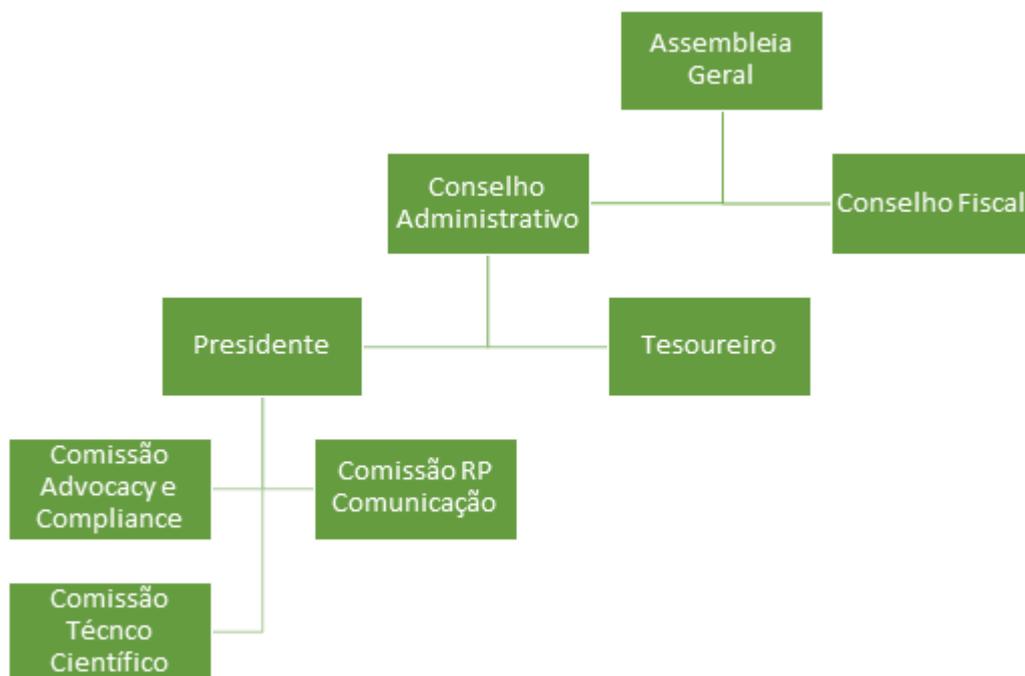
<b>1. APRESENTAÇÃO</b>	<b>3</b>
<b>1.1 Estrutura Organizacional</b>	<b>4</b>
<b>1.2 Entidades que compõem a ADB</b>	<b>4</b>
<b>2. DISTROFIA MUSCULAR</b>	<b>5</b>
<b>2.1 Distrofia Muscular de Duchenne</b>	<b>5</b>
<b>2.2 Distrofia muscular de Becker</b>	<b>6</b>
<b>2.3 Distrofia Muscular de Cinturas (DMC)</b>	<b>7</b>
<b>2.4 Distrofia fácio-escápulo-umeral</b>	<b>10</b>
<b>2.5 Distrofia Muscular Congênita</b>	<b>11</b>
<b>2.6 Distrofia Miotônica (DMM)</b>	<b>13</b>
<b>2.7 Distrofia Muscular tipo Emery- Dreyfuss</b>	<b>14</b>
<b>2.8 Distrofia muscular distal</b>	<b>15</b>
<b>2.9 Distrofia Muscular óculo-faríngea</b>	<b>15</b>
<b>3. DEMANDAS DOS PACIENTES</b>	<b>16</b>
<b>4. DISTROFIAS MUSCULARES NO BRASIL</b>	<b>18</b>

## 1. APRESENTAÇÃO

A Aliança Distrofia Brasil é uma associação civil sem fins econômicos de direito privado. A ADB tem por finalidade agregar associações, fundações e outras formas de movimento social, pessoa jurídica representativas de pacientes com distrofia muscular.

Sua área de atuação abrange todas as formas de garantia dos direitos da saúde, da educação, da assistência social, do trabalho, da cultura e áreas afins, devendo suas associadas atuar nesses campos de forma isolada ou agregadamente, definindo-se a saúde como a sua área preponderante para atendimento da legislação incidente.

A estrutura organizacional da ADB é apresentada com o seguinte organograma:



## 1.1 Estrutura Organizacional

Conselho Administrativo: Maria Clara Migowski (ACADIM), Ana Lúcia Langer (APDM), Sheila Vasconcelos (ABDM)

Conselho Fiscal: Rosana Martinez (ADONE), Fernanda Akemi (AMDB), Viviane Corrêa Silva (ABDIM)

Presidente: Karina H.I.Züge (AGADIM)

Tesoureira: Patrícia Krebs (OBADIN)

Comissão Advocacy e Compliance: Maria Clara Migowski

Comissão RP e Comunicação: Sheila Vasconcelos

Comissão Técnico Científico: Ana Lúcia Langer

## 1.2 Entidades que compõem a ADB

AADM - Associação Amazonense de Distrofia Muscular

ABDM - Associação Baiana de Distrofia Muscular

ACADIM - Associação Carioca de Distrofia Muscular

ACDM - Associação Cearense de Distrofia Muscular

ASCADIM - Associação Sul Catarinense de Amigos e Familiares de Portadores de Distrofias Musculares Progressivas

AGADIM - Associação Gaúcha de Distrofia Muscular

APDM - Associação Paulista de Distrofia Muscular

AMDB Associação Mães Duchenne Brasil (ADIMES)

ABDIM VIVER BEM SEM LIMITE - Associação Brasileira de Distrofia Muscular Viver Bem Sem Limite (SP)

OBADIN - Organização Brasileira de Apoio às Pessoas com Doenças (PR)

OAPD - Organização de Apoio às Pessoas com Distrofias (SP)

ADNU - Associação de Doenças Neuromusculares de Uberlândia e Região

ADONE – Associação de Doenças Neuromusculares de Mato Grosso do Sul

AFAG- Associação dos Familiares, Amigos e Portadores de Doenças Graves

Blue Angels Blue Angels Power Soccer (SP)

DMC Brasil - Distrofias Musculares Congênitas do Brasil.

DOENMUS - Associação de Doenças Neuromusculares da Paraíba

DONEM - Associação de Amigos e Portadores de Doenças Neuromusculares

MDBB - Mães Duchenne Becker Brasil

ABRAME Associação Brasileira de Amiotrofia Espinhal

## **2. DISTROFIA MUSCULAR**

A Distrofia Muscular DM engloba um grupo de doenças genéticas, que se caracterizam por uma degeneração progressiva do tecido muscular.

Até o presente momento tem-se o conhecimento de mais de trinta formas diferentes de DM, algumas mais benignas e outras mais graves, que podem atingir crianças e adultos de ambos os sexos. Todas atacam a musculatura, mas os músculos atingidos podem ser diferentes de acordo com o tipo de DM.

### **Resumo das principais formas de distrofia muscular**

As DMs mais comuns são:

- Distrofia Muscular de Duchenne DMD
- Distrofia Muscular de Becker
- Distrofia Muscular do tipo Cinturas
- Distrofia Muscular Facio-Escápulo-Umeral
- Distrofia Muscular Congênita
- Distrofia Miotônica
- Distrofia de Emery-Dreyfuss
- Distrofia Muscular Distal
- Distrofia Muscular óculo-faríngea

### **2.1 Distrofia Muscular de Duchenne**

A Distrofia Muscular de Duchenne DMD é uma das formas mais comuns e severa das distrofias. Apresenta incidência de 1 a cada 3.500 nascimentos de meninos e é causada por um distúrbio na produção de uma proteína associada à membrana muscular chamada distrofina, que mantém a integridade da fibra muscular.

Mães de pacientes com DMD podem carregar a mutação e irmãs também podem ser portadoras. Essas mulheres devem ser encaminhadas para aconselhamento genético devido ao risco de recorrência da doença em outros filhos. Cada mulher portadora tem 50% de chance de ter um filho homem com DMD e 50% de chance de ter uma filha portadora. Em 30% dos casos não há histórico familiar.

## 2.2 Distrofia Muscular de Becker

A DMB afeta principalmente indivíduos do sexo masculino e tem uma incidência de 1/18 000 a 1/31 000 nados vivos do sexo masculino. Os indivíduos do sexo feminino são normalmente assintomáticos mas uma pequena percentagem das portadoras manifestam formas leves da doença. O início dos sintomas ocorre na infância, pelos 11 anos.

A DMB pode apresentar-se de várias maneiras: nas crianças, a primeira característica pode ser marcha na ponta dos pés ou câibras relacionadas com o exercício com ou sem mioglobinúria. À medida que a doença progride, a fraqueza muscular leva a dificuldades funcionais (subir escadas ou levantar-se da cadeira). Uma reação semelhante a hipertermia maligna após anestesia geral pode ser a apresentação inicial. Raramente, a cardiomiopatia pode ser o primeiro sinal. O exame clínico revela pseudohipertrofia muscular afetando os músculos da panturrilha e pode haver atrofia de outros músculos proximais como os quadríceps. Existe fraqueza muscular proximal simétrica, sendo os membros inferiores mais afetados que os superiores. Podem existir contraturas articulares, especialmente dos tendões de Aquiles. Os músculos faciais, oftálmicos e bulbares não estão envolvidos. A doença é lentamente progressiva e cerca de 40% dos doentes afetados irão eventualmente tornar-se dependentes de cadeira de rodas. Nos doentes dependentes de cadeira de rodas, ocorre insuficiência respiratória restritiva devido a fraqueza dos músculos intercostais e do diafragma. O envolvimento cardíaco leva a cardiomiopatia dilatada, que pode ser desproporcionada em relação à extensão do envolvimento do músculo esquelético.

A DMB é uma doença ligada ao X recessiva e é causada por deficiência na distrofina devido a deleções in-frame, mutações ou duplicações no gene *DMD* (Xp21.2). A suspeita diagnóstica tem como base o quadro clínico, a história familiar e os achados laboratoriais (creatina quinase sérica com níveis 10-100 vezes superiores aos níveis normais).

O diagnóstico é confirmado por biopsia muscular (que mostra características distróficas e diminuição da distrofina na coloração) e/ou teste genético para alterações do gene *DMD*.

### 2.3 Distrofia Muscular de Cinturas

A Distrofia Muscular de Cinturas recebeu esta denominação na década de 50 para designar um grupo de doenças caracterizadas por fraqueza predominantemente na cintura pélvica (quadris e coxas) e escapular (ombros e braços) e que se diferenciavam das já conhecidas distrofias ligadas ao cromossomo X (Duchenne e Becker) e da Distrofia Fácio-Escápulo-Umeral. Este grupo de distrofias tem características diferentes entre elas, pode atingir crianças, adolescentes e adultos e afeta ambos os sexos. Os sintomas se iniciam com fraqueza nas pernas, dificuldades para subir escadas e levantar de cadeiras e, após um período, que pode ser bem prolongado, há acometimento de ombros e braços, com dificuldade para erguer objetos. Envolvimento do músculo cardíaco é infrequente e geralmente os músculos da face não são afetados.

Há pelo menos 19 formas de DMC, classificadas pelo erro genético que as originou. Desde 2007, 15 genes específicos que conduzem à produção de proteínas musculares têm sido implicados como causas definitivas de DMC. Seis dos genes que, quando alterados, causam a DMC são responsáveis pela produção de proteínas localizadas na membrana da célula muscular. Com a falta destas proteínas, a membrana provavelmente perde em parte algumas de suas qualidades de proteção e a célula poderá sofrer uma lesão durante os ciclos de contração normal e relaxamento.

Na DMC, a solução de continuidade da membrana muscular possibilita a saída e a entrada de substâncias. As proteínas da membrana, quando em suas posições normais, executam funções essenciais à célula, e estas funções podem estar comprometidas quando uma ou mais das proteínas estão ausentes.

Os tipos de DMC geralmente são classificados por letras e números que indicam que o gene é conhecido ou suspeito de estar envolvido e se a desordem é herdada como uma condição dominante ou recessiva. Alguns classificam a DMC segundo a proteína que está ausente ou deficiente, caso seja conhecida. Por exemplo, deficiência de alfa-sarcoglican, deficiência de beta-sarcoglican.

Cerca de 10% dos casos se devem a uma herança autossômica dominante e 90% a um mecanismo de herança autossômica recessiva; neste caso o portador recebe o gene afetado de ambos os pais (portadores assintomáticos).

Na tabela abaixo relacionamos os genes envolvidos na forma recessiva de distrofia de cinturas:

**Formas autossômica recessivas da distrofia de cinturas (DMC):**

<b>% dos pacientes com a forma recessiva</b>	<b>Nome da doença</b>	<b>Locus Nome (Símbolo do Gene)</b>	<b>Locus do Cromossomo</b>	<b>Proteína</b>	<b>População onde foi encontrada</b>
Maioria com doença severa e 10% com doença leve	Alpha-sarcoglicanopatia	LGMD2D (SGCA)	17q12-q21.33	Alpha-sarcoglican	None
	Beta-sarcoglicanopatia	LGMD2E (SGCB)	4q12	Beta-sarcoglican	Amish
	Gama-sarcoglicanopatia	LGMD2C (SGCG)	13q13	Gama-sarcoglican	Norte da África; Ciganos; raramente em outra parte
	Delta-sarcoglicanopatia	LGMD2F (SGCD)	5q33	Delta-sarcoglican	Brasil; muito raramente em outro lugar
~10-30%	Calpainopatia	LGMD2A (CAPN3)	15q15.1-q21.2	Calpain III	Amish, La Reunion Island, Bascos (Espanha), Turcos
~10%	Disferlinopatia Miopatia distal de Miyoshi	LGMD2B (DYSF)	2p13	Disferlin	Judeus libaneses
Rare	Teletoninopatia	LGMD2G	17q11-q12	Teletonina	Italianos (?)
Desconhecida		LGMD2H	9q31-q33		
Desconhecida		LGMD2I	19q13.3		

Abaixo estão as alterações genéticas da forma autossômica dominante da distrofia de cinturas:

**Forma Autossômica Dominante da Distrofia de Cinturas: Genes envolvidos**

Nome da Doença	Nome do Locus (Símbolo do Gene )	Locus	Proteína
	LGMD1A	5q22-q24	Miotilina
	LGMD1B/ADEDMD <sup>1</sup>	1q11-q21/1q11-q23	Lamina A/C
Caveolinopatia	LGMD1C (CAV3)	3p25	Caveolina
	LGMD1D	6q23	
	LGMD1E	7q	
Miopatia de Bethlem	COL6A1	21q22.3	Colágeno VI alfa1
	COL6A2	21q22.3	Colágeno VI alfa2
	COL6A3	2q37	Colágeno VI alfa3

1. ADEDMD = Distrofia muscular autossômica dominante de Emery-Dreifuss

O ritmo com que a doença progride é muito variável e há dificuldade para possíveis prognósticos. Em algumas formas há perda da deambulação em fases precoces e incapacitação grave, enquanto em outras o progresso da deficiência ocorrerá muito lentamente e a deficiência será mínima. O conhecimento da mutação genética será útil para previsão do curso da doença.

O primeiro sintoma poderá ser uma alteração da marcha, que se torna bamboleante devido à fraqueza do quadril e músculos da perna. Os pacientes podem ter dificuldade para levantar ou subir escadas.

A fraqueza de cintura escapular dificulta a elevação dos braços, impedindo tarefas simples como pentear os cabelos, alimentar-se sozinho ou carregar objetos. Eventualmente, tarefas como digitar em computador ou outro teclado tornam-se difíceis em fases adiantadas.

O coração pode ser afetado na DMC, mas com menor frequência comparado com outras formas de distrofia muscular. As alterações são no músculo cardíaco (cardiomiopatia) ou de ritmo, razão pela qual o paciente necessita ser monitorado regularmente com eletrocardiograma, ecocardiograma doppler e holter de 24 horas. Quando necessário, medicamentos ou marca-passo são usados.

O comprometimento muscular respiratório também poderá ocorrer com a evolução da doença e é importante que a função respiratória seja acompanhada através de provas de função pulmonar e medidas de pico de fluxo de tosse. Alguns pacientes necessitam de suporte ventilatório, realizado através de ventilação não invasiva com aparelhos bilevel ou medidas de auxílio à tosse, sejam manuais, através de aparelhos de ressuscitação (ambu) e/ou prensa abdominal ou torácica, ou mecânicas através de aparelho especializado (Cough Assist).

O processo digestivo não parece estar acometido embora seja frequente a obstipação intestinal. As funções da bexiga e função sexual, realizadas por músculos involuntários, permanecem normais.

A dor não é uma parte importante da DMC, mas a dificuldade de locomoção e a inadequação de cadeira de rodas, por vezes, causam dores musculares e articulares. Fisioterapia para manter as articulações flexíveis e amplitude de movimento, banhos quentes e medicações analgésicas podem auxiliar.

O cérebro, o intelecto e os sentidos não são afetados na DMC.

## **2.4 Distrofia Fácio-Escápulo-Umeral**

A Distrofia Fácio-Escápulo-Umeral (*FSHD*), também conhecida como doença de Landouzy-Déjérine, é uma doença genética, de herança autossômica dominante, que acomete principalmente determinados grupos musculares. O termo compõe-se de 3 palavras de origem latina e designa um processo degenerativo primário do tecido muscular com tropismo para face, ombros e membros superiores, muito embora músculos de outros setores do corpo também possam ser atingidos<sup>1</sup>.

O gene responsável pela quase totalidade dos casos de FSHD (tipo 1A) está localizado no cromossomo 4 (região 4q35), onde encontramos deleção em fragmentos polimórficos no gene FRG1.

Todas as formas de FSHD têm herança autossômica dominante. Portanto, um indivíduo afetado corre o risco de 50% de transmitir o gene defeituoso a seus descendentes. A expressividade do gene, no entanto, é variável. Apesar de haver uma penetrância de 95% em torno dos 20 anos de idade, há graus de severidade diferentes dentro de uma mesma família.

A FSHD pode ser subdividida quanto à sua idade de início nas formas adulta e infantil. A forma adulta, que inclui o início na adolescência, é muito mais comum. Na forma infantil, de incidência rara, geralmente pode-se ter um curso mais severo, porém o motivo desta gravidade não está determinado. Há maior fraqueza muscular e, às vezes, com comprometimento de visão (doença de Coats e telangiectasias na retina) e audição (perda de audição neurosensorial bilateral nas frequências altas); convulsões têm sido documentadas em FSHDI.

As manifestações sintomáticas são muito variáveis. Muitos pacientes podem ter comprometimento mínimo, com capacidade para uma vida normal. Cerca de 20% necessitam cadeira de rodas com a evolução da doença, em idades mais avançadas. Não há ainda justificativa para esta heterogeneidade de comprometimento. Nesta forma de distrofia ocorre o fenômeno de antecipação: manifestação mais precoce e grave ao longo das gerações.

## **2.5 Distrofia Muscular Congênita**

A distrofia muscular congênita (DMC) compõe um grupo de miopatias caracterizadas por comprometimento muscular notado já ao nascimento, ou no primeiro ano de vida, com prevalência de 1:60.000 ao nascimento, e de 1:100.000 na população geral.

Trata-se de um grupo heterogêneo de doenças degenerativas, primárias e progressivas, do músculo esquelético. Histologicamente apresenta alterações distróficas dos músculos (intensa variabilidade do calibre das fibras, proliferação dos tecidos intersticiais, grau variável de necrose e degeneração das fibras musculares), na ausência de anormalidades estruturais específicas.

Clinicamente, marcadas por acentuada hipotonia muscular, fraqueza generalizada com retardo do desenvolvimento motor, retrações fibrotendíneas intensas e precoces, frequentemente distúrbios respiratórios e dificuldade alimentar.

As principais características clínicas incluem hipotonia, atrofia e fraqueza musculares estacionárias ou com mínima progressão, associadas com deformidades músculo - esqueléticas diversas. A fraqueza muscular predomina nas porções proximais dos membros. Os músculos paravertebrais, cervicais, mastigatórios e faciais são também acometidos. A eletroneuromiografia revela na maioria dos casos um padrão tipicamente miopático. A biópsia de músculo apresenta grande variação do tamanho das fibras, aumento do colágeno endomesial e raras necroses. Muitos desses pacientes apresentam ressonância nuclear magnética de crânio com hipodensidade difusa da substância branca, semelhante àquela encontrada nas leucodistrofias.

O diagnóstico é baseado na clínica, com presença de hipotonia neonatal, atraso no desenvolvimento motor e contraturas articulares. O prognóstico depende do grau do comprometimento da musculatura respiratória e do desenvolvimento de deformidades da coluna vertebral.

A DMC possui herança autossômica recessiva, estando a anomalia localizada no cromossomo 6 (6q22-23). Quase a metade dos casos é causada por mutações no gene da cadeia  $\beta 2$  da laminina-2, chamada de merosina, uma proteína da matriz extracelular que se relaciona com as proteínas intracitoplasmáticas, como a distrofina, através de interações com o complexo distroglicano na membrana da fibra muscular.

Outras formas mais raras de DMC são causadas pela deficiência genética de diversas proteínas, tais como o colágeno VI (DMC forma de Ullrich); selenoproteína-N1 (DMC forma com espinha rígida); fukutina (doença de Fukuyama); O-manose  $\beta$ -1,2-N-acetilglucosamiltransferase (doença muscle-eye-brain) e O-mannosyltransferase 1 (doença de Walker Warburg).

Existe ainda um grupo heterogêneo de pacientes com DMC, cujo defeito genético, ou a deficiência protéica, ainda não foram identificados. Estes pacientes são incluídos no subgrupo chamado de DMC com merosina presente.

A merosina é encontrada nas fibras do músculo de esquelético, na periferia da membrana das células de Schwann e em vasos sanguíneos cerebrais. Portanto, um paciente com deficiência de merosina pode desenvolver anormalidades da substância branca.

As DMC têm sido subclassificadas com base no envolvimento clínico do SNC. A DMC de Fukuyama, a Síndrome de Walker-Warburg e a doença Muscle-Eye-Brain, estão associadas a atraso mental grave e a malformações complexas do SNC. Designou-se de DMC clássica aos casos que não apresentavam envolvimento clínico do SNC: DMC pura.

Contudo, foi reconhecido que alguns destes doentes apresentavam alterações na substância branca, atraso mental e epilepsia. Em 1994, descobriu-se que a cadeia alfa-2-laminina da merosina era deficiente nos doentes com alterações da substância branca, devido a mutações do gene LAMA2 situado no cromossoma 6q24.

Após a descoberta da merosina, a DMC clássica foi subdividida em DMC merosina-negativa e DMC merosina-positiva.

Os pacientes com deficiência da merosina, em torno de 40-50% dos casos, apresentam um fenótipo mais grave. A maioria não chega a deambular e o comprometimento respiratório é mais intenso. Outro achado característico nesses pacientes é o comprometimento da substância branca do SNC, embora o nível cognitivo seja normal na maioria das crianças.

As crianças com deficiência de merosina apresentam intenso e difuso comprometimento muscular, notado antes dos seis meses de vida, e com grave atraso nas aquisições motoras. Os estudos que apresentam dados quanto à evolução destas crianças, revelaram que, apesar da gravidade motora, o padrão de força muscular é relativamente estável, ou com mínima progressão. No entanto, as perdas funcionais observadas durante a vida da criança estão mais relacionadas com a ocorrência de deformidades músculo - esqueléticas, especialmente de retrações musculares, e também do comprometimento respiratório.

Nos pacientes com a forma clássica, a maioria dos pacientes merosina-positiva tem quadro clínico moderado e é deambulante, ao passo que quase todos os pacientes merosina-negativa têm quadro clínico mais grave e não chegam a andar.

A maioria das crianças merosina-positiva mostra ampla variabilidade fenotípica: atrofia e fraqueza muscular leves ou moderadas, com padrão de predomínio proximal e retrações de predomínio distal; poucos têm retrações mais difusas e cifoescoliose, ou exibem a mesma gravidade dos merosina-negativa, embora sem dismorfismo facial tão evidente.

Os pacientes merosina-negativa apresentam fenótipo característico: dismorfismo e debilidade facial bilateral, pálate ogival, hipotonia muscular acentuada e difusa, com fraqueza muscular geralmente grau três, retrações fibrotendíneas generalizadas e precoces, atrofia muscular intensa com cifoescoliose, inteligência normal ou limítrofe e exames neurorradiológicos mostrando alteração difusa, raramente focal, da substância branca cerebral.

Até o presente momento não há tratamento definitivo para estas crianças. Apesar dos avanços em genética molecular, ainda não se conhece perfeitamente a correlação clínico-genética das diferentes formas de DMC, existindo formas não-classificáveis, principalmente do tipo merosina-positivas.

## **2.6 Distrofia Miotônica**

A Distrofia Muscular Miotônica (DMM) é uma forma de distrofia muscular de origem genética e hereditária e que afeta músculos e órgãos internos. É também conhecida como doença de Steinert, homenageando o médico que originalmente descreveu a doença em 1909.

A palavra miotônica é o adjetivo do termo miotonia, uma incapacidade de relaxar os músculos. Geralmente é percebida pela dificuldade em relaxar os dedos após fechar a mão. Pessoas onde o início da patologia ocorre na idade adulta podem simplesmente adaptar-se a este problema, e não perceberem que o relaxamento muscular lento é anormal.

O termo distrofia muscular significa degeneração muscular progressiva, com fraqueza e retrações do tecido muscular. Esta perda de massa muscular geralmente apresenta muito mais um problema para as pessoas com DMM do que a miotonia. Dores musculares também podem ocorrer.

Ao contrário de algumas formas de distrofia muscular, a DMM muitas vezes não se torna um problema até a idade adulta e, normalmente, permite que as pessoas tenham marcha independente na maior parte de suas vidas.

Há muita variação de gravidade, mesmo dentro da mesma família. Nem todo mundo tem todos os sintomas e nem todos os têm com a mesma intensidade. Para algumas pessoas os sintomas são bem leves, mesmo na meia idade, enquanto para outros a fraqueza e a fadiga são severamente limitantes para as atividades diárias.

A Distrofia Miotônica é geralmente classificada em dois tipos: Distrofia Miotônica Tipo I (DM1) e Distrofia Miotônica Tipo II (DM2). Na atualidade alguns acreditam que possa haver uma terceira forma - DM3.

A Distrofia Miotônica Tipo I (DM1) pode ser subdividida em 4 tipos distintos:

**Congênita:** Aparece no nascimento e é mais grave

**Juvenil:** Aparece após o nascimento, na adolescência

**Adulta:** Aparece a partir do final da terceira década até os 40 anos.

**De início tardio:** Aparece mais tarde, depois dos 40 anos e geralmente tem evolução de pouca severidade.

Como regra geral, quanto mais precoce a doença for aparente ou puder ser detectada, mais grave será.

## 2.7 Distrofia Muscular tipo Emery- Dreyfuss

A prevalência estimada é de 1 em 300,000.

A tríade clínica característica consiste em:

- 1) contraturas dos tendões de Aquiles, do cotovelo, do pescoço, começando desde o início da infância e posterior agravamento resultando no movimento limitado das articulações;
- 2) fraqueza muscular e atrofia lentamente progressivas (inicialmente com distribuição úmero-peroneal mas mais tarde torna-se mais difusa);
- 3) anomalias cardíacas (deficiências de condução, distúrbios do ritmo e miocardiopatia dilatada) normalmente manifesta-se após os 20 anos e pode levar a morte súbita (por vezes o sintoma inaugural da doença) e acidentes isquêmicos por embolismo. O decurso e gravidade da doença varia entre famílias e entre doentes da mesma família.

Foram descritos diferentes modos de transmissão: ligado ao X e autossômica dominante ou recessiva. Foram identificados dois genes causativos codificantes para as proteínas ubiquitosas da membrana nuclear: emerina (*EMD*; Xq28) para a EDMD ligada ao X e lamina A/C (*LMNA*; 1q21.2) para a EDMD com transmissão autossômica. Cerca de 45 % dos doentes não são portadores de mutações nestes genes sugerindo que outros genes causativos ainda permanecem por identificar.

O diagnóstico baseia-se no reconhecimento da tríade clínica (apesar das manifestações clínicas poderem estar ausentes na apresentação). A imagiologia muscular pode revelar envolvimento isolado dos soleares, sugestivo dos estados iniciais da doença. Para as formas ligadas ao X, a imunodeteção da emerina em vários tecidos (músculo, linfoblastos, pele) revela a ausência ou redução da proteína. O diagnóstico pode ser confirmado por mutações no gene *EMD*. Para as formas autossômicas, a análise molecular do gene *LMNA* é a única abordagem para confirmar o diagnóstico.

## 2.8 Distrofia Muscular Distal

Este grupo de doenças raras afeta homens e mulheres na fase adulta. A distrofia muscular distal provoca fraqueza e atrofia dos músculos conhecidos como ditais, como antebraços, mãos, pernas e pés. Geralmente, a distrofia muscular distal progride lentamente e afeta menos músculos do que outras formas de distrofia muscular.

## 2.9 Distrofia Muscular Óculofaríngea

A distrofia muscular oculofaríngea (OPMD) é uma doença genética com padrão predominantemente autossômico dominante, ligada ao gene *PABPN1*. A OPMD cursa com quadro de ptose progressiva, disfagia e fraqueza dos músculos proximais dos membros.

A doença usualmente se inicia na quinta ou sexta década de vida. Na sua forma recessiva, os sintomas costumam ser leves e mais tardios e o diagnóstico torna-se mais difícil, pode haver confusão com outros sintomas de doenças da terceira idade.

A OPMD tem uma prevalência estimada de 1:1.000 em estudo feito no Canadá. A maioria dos casos descritos na literatura tem história familiar positiva de doença neuromuscular, mas existem raros casos em que não foi possível estabelecer essa associação, a mutação é a explicação cabível.

A oftalmoparesia é frequente, origina-se precocemente. O acometimento dos músculos dos membros ocorre inicialmente nos distais, o músculo tibial anterior e os músculos intrínsecos das mãos são os mais comumente acometidos. Lu et al. acrescentam, ainda, que na OPMD o quadro surge mais frequentemente em adultos jovens com fraqueza severa nos músculos da face.

Dentre as alterações musculares detectadas, a disfagia é o sintoma que mais preocupa, pois é evidência do progressivo enfraquecimento da musculatura esofágica e faríngea, as quais são responsáveis pelo processo deglutitório. O grau de disfagia apresentado pelo paciente é um importante fator prognóstico da doença, uma vez que esses pacientes evoluem para a desnutrição.

O tratamento curativo da OPMD ainda é desconhecido. No entanto, pode-se fazer tratamento clínico ou cirúrgico com intuito de melhorar a qualidade de vida do paciente.

No caso da disfagia, pode-se introduzir mudança de consistência alimentar, adoção de manobras facilitadoras e fonoterapia deglutitória. Quando não mais existe evolução da terapia instituída, ou presença de perda ponderal importante, ou detecção de pneumonias aspirativas recorrentes, podem-se indicar tratamentos cirúrgicos, como a miotomia do músculo cricofaríngeo ou até a gastrostomia.

### **3. DEMANDAS DOS PACIENTES**

#### **Diagnóstico**

Consulta clínica com neurologista e geneticista

Exames:

- DNA
- Biópsia do músculo

#### **Acompanhamento médico especializado**

- Neurologista
- Pneumologista
- Cardiologista

#### **Exames para acompanhamento da DM**

- Ecocardiograma
- Eletrocardiograma
- Holter
- Raio X de coluna panorâmico
- Densitometria óssea
- Função pulmonar
- Espirometria

### **Equipe multidisciplinar**

- Nutricionista
- Fisioterapia
- Fonoaudiologia
- Terapia Ocupacional
- Psicologia
- Psicopedagoga para os casos de questões cognitivas

### **Equipamentos de uso**

- Órteses (antieuquino, tala extensora de joelho, órteses de membros superiores)
- Ressuscitador manual – Ambu
- Cadeiras de rodas motorizada
- BiPAP e circuito acessório
- Interfaces para ventilação não invasiva
- Ventiladores mais potentes
- Aparelho de auxílio à tosse

### **Medicamentos de uso contínuo**

- Corticóides: Prednisona e deflazacort
- Omeprazol
- Maleato de enalapril
- Entresto
- Inibidores da aldosterona (Espironolactona )
- Betabloqueadores (Carvedilol, metoprolol)
- Cálcio
- Vitamina D
- Bisfosfonatos: alendronato de sódio, risedronato de sódio, ibandronato de sódio.

#### 4. DISTROFIAS MUSCULARES NO BRASIL

Não existe um Censo Oficial da Distrofias Musculares no Brasil. Reconhecendo que o conhecimento do número de acometidos, a identificação e a localização dos pacientes com Distrofias seja fundamental para que Políticas Públicas de Saúde sejam efetivadas, a Aliança Distrofia Brasil, em parceria com a “Associação do Laboratório de Sistemas Integráveis Tecnológico” - LSI-TEC, uma entidade civil, de direito privado e sem fins lucrativos, realizará um levantamento de dados clínicos e demográficos de pessoas acometidas por Distrofias Musculares no Brasil.

##### “O observatório”

Tal estudo ocorrerá através da distribuição de questionários *online* para que os familiares e/ou pacientes preencham, podendo ter a participação de profissionais que assistam ao paciente se assim preferirem. Os familiares e pacientes tomarão contato com o questionário através da divulgação pelas Associações de DNM que compõe a Aliança Distrofia Brasil e pelas mídias sociais.

O Banco de dados seguirá as regras de privacidade de informações, como: Termo Livre Consentido, Compartilhamento dos Dados do Paciente com Anonimização de Identificação e através de Código por Paciente, além de Controle de Acesso por Perfil de Usuário, bem como seguirá a legislação de proteção de dados que estará vigente.

A partir da disseminação do preenchimento dos questionários, serão confeccionados Relatórios Periódicos das Estatísticas nacionais das informações demográficas e da doença dos pacientes de Distrofia Muscular.

##### **Panorama atual**

Pela ausência de dados estatísticos, citamos abaixo incidência/prevalência das distrofias musculares, calculados para uma população de 210.000.000

Doenças Neuromusculares: Incidência: 1:1000 pessoas

Estimativa brasileira:210.000 pessoas

Todas as Distrofias Musculares: Incidência: 1:2000 pessoas

Estimativa brasileira:105.000 pessoas

### *Subtipos*

- Distrofia Muscular de Duchenne DMD  
Incidência : 1:3500 nascidos do sexo masculino  
Prevalência: 3:100.000  
Estimativa brasileira: 6.300 pessoas
  
  - Distrofia Muscular de Becker  
Incidência : 1:30000 nascidos do sexo masculino  
Prevalência: 3:1.000.000  
Estimativa brasileira: 630 pessoas
  
  - Distrofia Muscular do tipo Cinturas (todos os subtipos)  
Prevalência: 8,1:1.000.000  
Estimativa brasileira: 1701 pessoas
  
  - Distrofia Muscular Fácio-Escápulo-Umeral  
Prevalência: 4:100.000  
Estimativa brasileira: 8400 pessoas
  
  - Distrofia Muscular Congênita (todos os subtipos)  
Prevalência: 1:100.000  
Estimativa brasileira: 2100 pessoas
  
  - Distrofia Miotônica  
Tipo 1: 1:8000  
Estimativa brasileira: 26250 pessoas  
  
Tipo 2: 1:10.000  
Estimativa brasileira: 21000 pessoas
  
  - Distrofia de Emery-Dreyfuss  
Prevalência: 1:300.000  
Estimativa brasileira: 700 pessoas
  
  - Distrofia Muscular Distal  
Não há dados
  
  - Distrofia Muscular óculo-faríngea  
Prevalência: 1:200.000  
Estimativa brasileira: 1050 pessoas
-



# Esclerose Múltipla: Dimensionando os impactos no ambiente ocupacional brasileiro

Nascimento, L.F, Kuriyama, S.N e Fidalgo-Neto, A.A.

## Lista de abreviações

EM - Esclerose Múltipla

EMRR - Esclerose Múltipla Remitente Recorrente

EMPP - Esclerose Múltipla Primária Progressiva

EMSP - Esclerose Múltipla Secundária Progressiva

EDSS - Escala Expandida do Estado da Incapacidade, do inglês *Expanded Disability Status Scale*

PcEM - Pessoa com Esclerose Múltipla

RM - Ressonância Magnética

SCI - Síndrome Clinicamente Isolada

SF - Sistema Funcional

# Lista de tabelas e figuras

## Tabelas

1. Critérios de inclusão e exclusão - página 5
2. Estratégia de busca do estudo - página 7
3. Fenótipos da EM conforme a classificação surto-progressão - página 18
4. Escala Expandida do Estado da Incapacidade - página 20
5. Critérios para a definição clínica da EMSP - página 24
6. Critérios de McDonald originais - página 26
7. Critérios de McDonald atualizados (2007) - página 29
8. Fatores prognósticos na Esclerose Múltipla - página 31
9. Distribuição de EDSS observada por Manouchehrinia, 2017 - página 37
10. Fatores de risco para queda na Esclerose Múltipla - página 42
11. Impactos da Esclerose Múltipla nas funções cognitivas - 45
12. Custos da Esclerose Múltipla conforme estudo e população - página 59
13. Benefícios concedidos pelo INSS para pessoas com Esclerose Múltipla no período de 2014-2018 - página 62
14. Característica dos benefícios temporários concedidos - página 64
15. Tempo de benefício para cada forma de filiação - página 65
16. Definições legais de deficiência conforme o decreto 3.298/99

## Figuras

1. Fluxograma do processo de seleção de estudos para o relatório - página 6
2. Mapa da distribuição de incidência da Esclerose Múltipla - página 11
3. Representação de um oligodendrócito envolvendo neurônios - página 13
4. Associação da latitude com a vitamina D e a EM - página 17
5. O padrão de progressão da EMRR - página 22
6. Recomendações gerais de tratamento com MMDs na EM conforme consenso brasileiro - página 34
7. Tipos de custo na Esclerose Múltipla - página 56
8. O aumento dos custos e piora da qualidade de vida em função da incapacidade na Esclerose Múltipla - página 57
9. Benefícios temporários concedidos por idade - página 64
10. Benefícios temporários concedidos e sua média de duração - página 58
11. Aposentadorias concedidos por idade - página 66
12. Distribuição do número de benefícios concedidos por UF - página 66
13. Benefícios concedidos por faixa salarial - página 67
14. Relação entre status empregatício e o tempo de doença - página 68
15. Taxa de ocupação na Esclerose Múltipla - página 69
16. Fatores que facilitaram a manutenção do emprego- página 69

17. Fatores externos que levaram à saída das PcEM da força de trabalho - página 70
18. Fatores que facilitariam o retorno das PcEM ao trabalho - página 71
19. Fatores relacionados à Esclerose Múltipla que afetam a vida profissional - página 71
20. Consultas públicas realizadas pelo Conitec em 2018 - página 73
21. Medicamentos dispensados pelo MS para Esclerose Múltipla no período 2015-2017 - página 76
22. Mapa do Brasil com as associações de pacientes de EM - página 78

# Sumário

<b>Lista de abreviações</b>	<b>1</b>
<b>Lista de tabelas e figuras</b>	<b>2</b>
Tabelas	2
Figuras	2
<b>Sumário</b>	<b>4</b>
<b>Sobre a metodologia do estudo</b>	<b>5</b>
<b>A Esclerose Múltipla</b>	<b>10</b>
Apresentações clínicas e bases bioquímicas	14
Esclerose múltipla remitente recorrente	19
Esclerose múltipla primária progressiva	22
Esclerose múltipla secundária progressiva	23
Diagnóstico	25
Prognóstico e tratamentos	29
A Pessoa com Esclerose Múltipla	36
Dados Epidemiológicos	36
A Pessoa com Esclerose Múltipla e o seu ambiente	38
Mobilidade	38
Mente e cognição	42
Outros aspectos que influenciam a relação com o ambiente	46
Necessidade de cuidadores e aspecto social	47
<b>Os impactos da esclerose múltipla no Brasil</b>	<b>49</b>
Os custos da Esclerose Múltipla	49
A esclerose múltipla e o aspecto ocupacional	61
<b>Políticas públicas voltadas para a Pessoa com Esclerose Múltipla no Brasil</b>	<b>72</b>
<b>Considerações Finais</b>	<b>80</b>
<b>Referências</b>	<b>83</b>

## Sobre a metodologia do estudo

O estudo que você lerá aborda, dentro do contexto ocupacional, os impactos da Esclerose Múltipla (EM) na sociedade brasileira. O foco principal do estudo foi avaliar no ambiente ocupacional quais seriam esses impactos e as ramificações decorrentes deles. A Esclerose Múltipla, como você verá no estudo, é uma doença complexa que tem como uma de suas principais consequências a perda funcional (que pode tornar-se progressiva) associada a perda da bainha de mielina dos neurônios. Ela é predominantemente diagnosticada em pessoas jovens, com idade próxima dos 30 anos e que frequentemente estão no início ou em ascensão em suas carreiras. Devido à esta particularidade, o ambiente ocupacional torna-se um importante ponto de estudo para permitir a tomada de medidas que busquem garantir a autonomia e a capacidade produtiva da pessoa com Esclerose Múltipla.

Neste estudo, utilizamos um modelo metodológico misto, com parte dos dados obtidos através da realização de uma revisão sistemática da literatura científica nacional e internacional da última década, e outra parte dos dados provenientes de dados públicos nacionais.

Dos métodos utilizados, a revisão sistemática trata-se de um empreendimento de busca de dados científicos de maneira a eliminar o máximo dos vieses possíveis no momento da coleta de dados já existentes na literatura. Para tal finalidade, critérios definidos *a priori foram adotados* para que o levantamento bibliográfico fosse o mais imparcial possível. Estes critérios são:

1. Definir a(s) pergunta(s) do estudo.
2. Elaborar critérios de inclusão e exclusão para os artigos.
3. Elaborar uma estratégia de busca.
4. Buscar artigos em bases de dados de artigos científicos (Pubmed, Scielo, Embase, Cochrane, etc).
5. Selecionar artigos a partir dos coletados pela estratégia de busca, utilizando os critérios de inclusão e de exclusão.
6. Avaliar a qualidade dos estudos obtidos\*
7. Analisar e interpretar os resultados dos estudos
8. Disseminar resultados

Realizando esses passos, um pesquisador provavelmente eliminará grande parte dos vieses associados à seleção de artigos para o embasamento de um estudo científico. Uma observação importante é que, conforme Uman (2011), a etapa de análise de qualidade dos estudos obtidos é mais adequada para revisões sistemáticas que estejam avaliando intervenções farmacológicas, não sendo tão adequada para estudos que avaliem intervenções não-farmacológicas ou estudos psicológicos. Na tabela 1 é possível ver as perguntas que o estudo buscou elucidar, assim como os critérios de inclusão e de exclusão dos artigos avaliados na elaboração deste estudo. Na tabela 2, está a estratégia de busca utilizada para a obtenção dos dados avaliados no estudo.

<b>Tabela 1: Perguntas do estudo e critérios de inclusão e exclusão dos estudos</b>	
Perguntas do estudo	Qual é o impacto da Esclerose Múltipla no ambiente ocupacional brasileiro? Quais as formas de diagnóstico e tratamento da doença? Quais foram os avanços tecnológicos recentes em tratamentos e diagnóstico? Qual é o impacto da jornada da doença na cadeia social e produtiva? Quais os impactos da doença no cotidiano do portador? Acesso à terapias e necessidades não atendidas? Quais são os impactos nos sistemas de seguridade social?
Critérios de Inclusão	Entre 2010 e 2019 Em humanos adultos Estudos clínicos, meta-análises, estudos multicêntricos, estudos observacionais, revisões e revisões sistemáticas
Critérios de Exclusão	Cartas ao editor, comentários Esclerose Múltipla não é o foco do estudo Avaliações específicas de medicamentos Validação de questionário Não relevante ao tema do estudo
Bases de dados	Pubmed, LILACS, Scielo

Utilizando a estratégia de busca, obtivemos **3275** artigos nas 3 bases de dados avaliadas em 15/06/2019. Destes artigos, foram selecionados preliminarmente **1049** artigos. A seleção final dos artigos ocorreu conforme o esquema na Figura 1. A partir dos artigos selecionados foi realizada a análise e interpretação dos resultados obtidos pelos estudos.

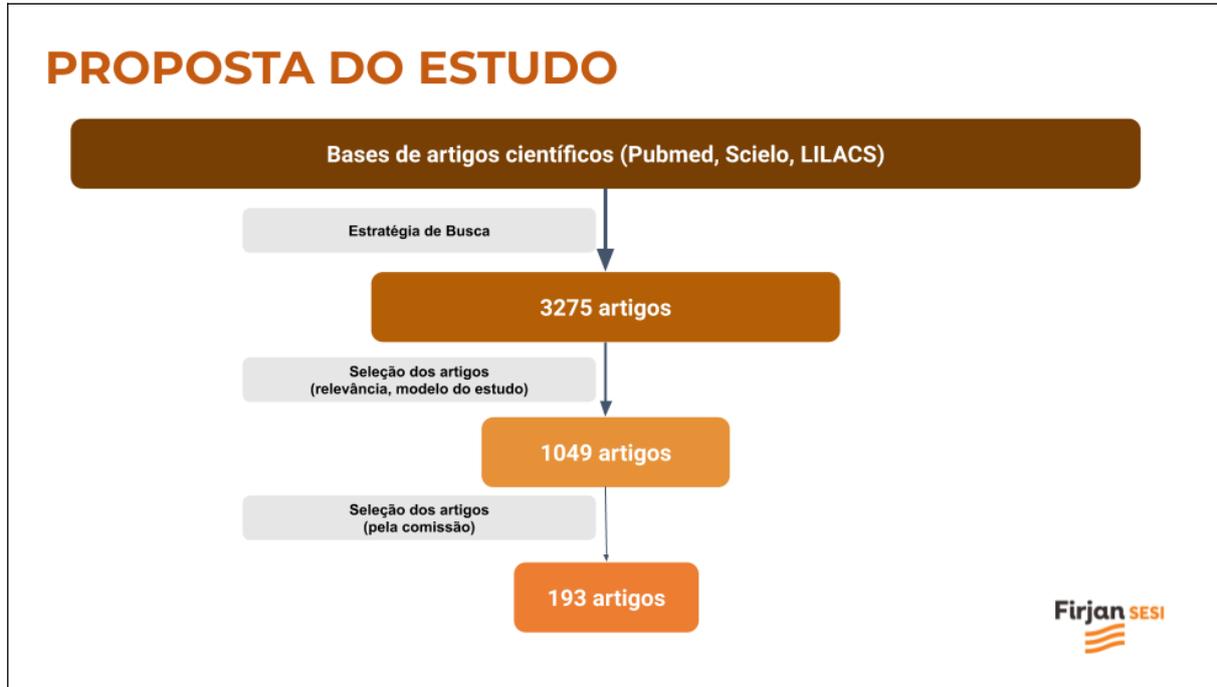


Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos para o relatório.

Avaliamos dados abertos oriundos do sistema de seguridade social. Em nosso estudo, avaliamos 7384 registros de benefícios concedidos à pessoas com Esclerose Múltipla no intervalo que corresponde a registros no período de janeiro/2014 até dezembro/2018. Estes registros incluem informações como sexo, idade, renda, localidade e UF, além do tipo de benefício concedido e sua duração.

O estudo foi dividido em 4 partes para melhor organização do conteúdo. Na primeira parte do estudo, discutiremos sobre a Esclerose Múltipla, com o objetivo de familiarizar o leitor com o contexto clínico, psicológico e social da doença e da pessoa com Esclerose Múltipla. Esta parte do estudo abordará as principais manifestações da Esclerose Múltipla, as opções de tratamento atuais, as alterações no estilo de vida e a relação do portador de esclerose múltipla com o seu ambiente.

<b>Tabela 2: Estratégia de busca do estudo</b>	
<p><b>Domínio 1</b> (Custo e Qualidade de Vida)</p>	<p><i>w:(“Esclerose Múltipla” AND (mh:(farmacoeconomia OR orçamentos OR dependência OR “Custos e Análise de Custo” OR “Efeitos Psicossociais da Doença” OR “Modelos Econométricos” OR “Custos de Cuidados de Saúde” OR “Gastos em Saúde” OR “Qualidade de Vida” OR “quality-adjusted life years”))))</i></p> <p><i>“Multiple Sclerosis” AND ((budgets[MeSH Terms]) OR (burden cost(s)[MeSH Terms]) OR (cost analysis[MeSH Terms]) OR (cost of illness[MeSH Terms]) OR (costing[MeSH Terms]) OR (economic(s) econometric models[MeSH Terms]) OR (expenditure(s) fee for service[MeSH Terms]) OR (health care costs[MeSH Terms]) OR (health expenditures[MeSH Terms]) OR (pharmacoeconomics[MeSH Terms]) OR (prescription fees[MeSH Terms]) OR (quality of life[MeSH Terms]) OR (quality-adjusted life years[MeSH Terms]) OR (time factor(s)[MeSH Terms]))</i></p>
<p><b>Domínio 2</b> (Emprego)</p>	<p><i>tw:(esclerose múltipla AND (mh:(absenteísmo OR emprego OR eficiência OR aposentadoria OR “Avaliação da Capacidade de Trabalho” OR “Tolerância ao Trabalho Programado” OR “Simplificação do Trabalho” OR “Ambiente de Trabalho” OR “Carga de Trabalho” OR “Readaptação ao Emprego” OR “Local de Trabalho” OR “Retorno ao Trabalho” OR “Direito ao Trabalho”))))</i></p> <p><i>“Multiple Sclerosis” AND ((absenteeism[MeSH Terms]) OR (employment [MeSH Terms]) OR (employability[MeSH Terms]) OR (productivity[MeSH Terms]) OR (retirement[MeSH Terms]) OR (unemployment[MeSH Terms]) OR (work[MeSH Terms]) OR (work capacity evaluation[MeSH Terms]) OR (work change[MeSH Terms]) OR (work loss[MeSH Terms]))</i></p>
<p><b>Domínio 3</b> (Mortalidade e morbidade)</p>	<p><i>tw:(“Esclerose Múltipla” AND (mh:(“Índice de Gravidade de Doença” OR Morbidade OR Morte OR “Pessoas com Deficiência” OR “Licença Médica” OR “Anos de Vida Perdidos por Incapacidade” OR “mortalidade”))))</i></p> <p><i>“Multiple Sclerosis” AND ((death and dying[MeSH Terms]) OR (disability[MeSH Terms]) OR (mortality[MeSH Terms]) OR (morbidity[MeSH Terms]) OR (severity of illness index[MeSH Terms]))</i></p>
<p><b>Domínio 4</b> (Cuidados e adaptações)</p>	<p><i>tw:(“Esclerose Múltipla” AND (mh:(“Equipamentos Médicos Duráveis ” OR “Automóveis” OR “Condução de Veículo” OR “Estruturas de Acesso ” OR “Previdência Social” OR “Serviço Social ” OR “Assistência Pública ” OR “Assistência de Longa Duração” OR “Assistência ao Paciente ” OR “Sistemas Pré-Pagos de Saúde ” OR “Seguro Saúde” OR cuidadores OR “Seguridade Social” OR “Avaliação da Deficiência” OR “Seguro por Invalidez”))))</i></p> <p><i>“Multiple Sclerosis” AND ((assisted living[MeSH Terms]) OR (caregivers[MeSH Terms]) OR (carer cash[MeSH Terms]) OR (welfare[MeSH Terms]) OR (community services[MeSH Terms]) OR (disability evaluation[MeSH Terms]) OR (disability insurance[MeSH Terms]) OR (family group homes[MeSH Terms]) OR (health insurance[MeSH Terms]) OR (health maintenance organizations[MeSH Terms]) OR (husbands informal care[MeSH Terms]) OR (long-term care[MeSH Terms]) OR (Medicaid[MeSH Terms]) OR (Medicare[MeSH Terms]) OR (outreach programs[MeSH Terms]) OR (public assistance[MeSH Terms]) OR (social assistance[MeSH Terms]) OR (social care[MeSH Terms]) OR (social services[MeSH Terms]) OR (social security[MeSH Terms]) OR (social welfare[MeSH Terms]) OR (spouses welfare[MeSH Terms]) OR (services wives[MeSH Terms]) OR (accommodations[MeSH Terms]) OR (architectural accessibility[MeSH Terms]) OR (automobile(s)[MeSH Terms]) OR (automobile driving[MeSH Terms]) OR (automobile modification(s)[MeSH Terms]) OR (durable medical equipment[MeSH Terms]) OR (home modification(s)</i></p>

	<i>[MeSH Terms] OR ( housing mobility aids[MeSH Terms] OR ( motor vehicles transportation[MeSH Terms]))</i>
<p><b>Domínio 5</b></p> <p><b>(Políticas públicas)</b></p>	<p><i>tw:("Esclerose Múltipla" AND (mh:("Política de Saúde" OR "Formulação de Políticas" OR "Política Pública" OR "Políticas Públicas de Saúde")))</i></p> <p><i>■"Multiple Sclerosis" AND ((Health Policy[MeSH Terms] OR (Policy Making[MeSH Terms]) OR (Public Policy[MeSH Terms]))</i></p>

Na segunda parte do estudo, iremos contextualizar as dificuldades associadas à Esclerose Múltipla no ambiente ocupacional. Serão contrastados dados disponíveis na literatura e dados obtidos por nós com a finalidade de dimensionar a empregabilidade, o impacto social e as implicações socioeconômicas da doença.

Na terceira parte do estudo, iremos nos voltar para o levantamento do contexto atual das políticas públicas no país voltadas para o cuidado da EM. Serão discutidas as principais políticas envolvidas na assistência do portador de Esclerose Múltipla e em como elas afetam a vida destes indivíduos.

A quarta e última parte levantará, a partir das informações obtidas no estudo, questionamentos acerca do estado atual do quadro dos pacientes de EM no Brasil. Estes *insights* têm como finalidade auxiliar os interessados no estudo a visualizar e se posicionar quanto a situação ocupacional dos portadores de EM no Brasil.

## A Esclerose Múltipla

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória, caracterizada pela perda da bainha de mielina dos neurônios (desmielinização), frequentemente associada aos neurônios da matéria branca do sistema nervoso. As principais lesões se concentram nos neurônios da medula, cerebelo e dos nervos ópticos. Embora a Esclerose Múltipla seja considerada uma doença rara, é a principal doença neurológica a atingir jovens adultos no mundo (Redjak, Jackson & Giovannoni, 2010). A doença é observada em indivíduos cuja idade é distribuída em uma ampla faixa, com média no momento do diagnóstico de 28,2 anos. Recebe importante influência de fatores genéticos e ambientais, sendo a localização geográfica e a exposição à luz solar alguns dos fatores que mais se correlacionam com a ocorrência da Esclerose Múltipla em um grupo ou população.

Estudos em bancos de dados de pacientes mostram que a doença apresenta padrões de progressão dos sintomas bem definidos e similar em diversos pacientes. Tais padrões também demonstram que a Esclerose Múltipla tende a reduzir a expectativa de vida e aumentar a mortalidade daqueles que a possuem, elevando a Esclerose Múltipla à um problema de saúde pública (Hurwitz, 2011).

Atualmente, duas principais teorias tentam explicar os motivos pelo qual a doença ocorre:

I) A **hipótese da higiene** (ou “hipótese da privação microbiana”) que postula que na sociedade moderna ocorre uma baixa exposição à patógenos durante a primeira infância que leva à um aumento no risco de doenças imunomoduladas na vida adulta como a Esclerose Múltipla (Wendel-Haga & Celius, 2017);

II) A **hipótese do gradiente da latitude**, que postula que a Esclerose Múltipla está associada à bandas geoepidemiológicas onde a incidência de Esclerose Múltipla varia conforme a latitude. A proximidade dos polos está associada à uma maior incidência de EM nestas faixas. (Simpson Jr e colaboradores, 2011; Taylor e colaboradores, 2010)

Apesar destas duas hipóteses predominantes, também existem dados que sugerem outras possibilidades explicativas, como infecções virais pelos vírus da família *herpesviridae* estarem associadas ao desenvolvimento de condições que

favorecem o aparecimento da Esclerose Múltipla (Olival e colaboradores, 2013). Consequente desta diversidade de hipóteses plausíveis, a doença ainda não é completamente caracterizada unicamente como uma doença neurológica de caráter degenerativo, autoimune ou até como uma doença viral latente/persistente a despeito da vasta literatura científica sobre o tema (Milo & Kahana, 2010).

Esta dificuldade na caracterização é produto da heterogeneidade da doença, que gera dados conflitantes sobre as causas da Esclerose Múltipla: enquanto estudos falham em correlacionar parâmetros associados à exposição à patógenos na infância (como o número de irmãos, a exposição à animais ou estar matriculado em uma creche) à incidência de Esclerose Múltipla, outros dados validam a hipótese higiênica ao relacionar a correlação entre o histórico de infecção por helmintos ou pela bactéria *H.pylori* à uma ocorrência menor de Esclerose Múltipla (Wendel-Haga & Celius, 2011).

O mesmo é observado pelos estudos que avaliam a hipótese do gradiente da latitude, onde a relação também não é clara: enquanto existem dados que corroboram que a Esclerose Múltipla está associada à latitude, países em regiões de latitude similares (Estados Unidos, Espanha, Japão e China, por exemplo) possuem grandes variações na incidência de Esclerose Múltipla entre seus habitantes (Simpson Jr e colaboradores, 2011; Browne e colaboradores, 2013; Fig 2). Assim, é prudente discutirmos a Esclerose Múltipla como uma doença imunomodulada de causas multifatoriais.

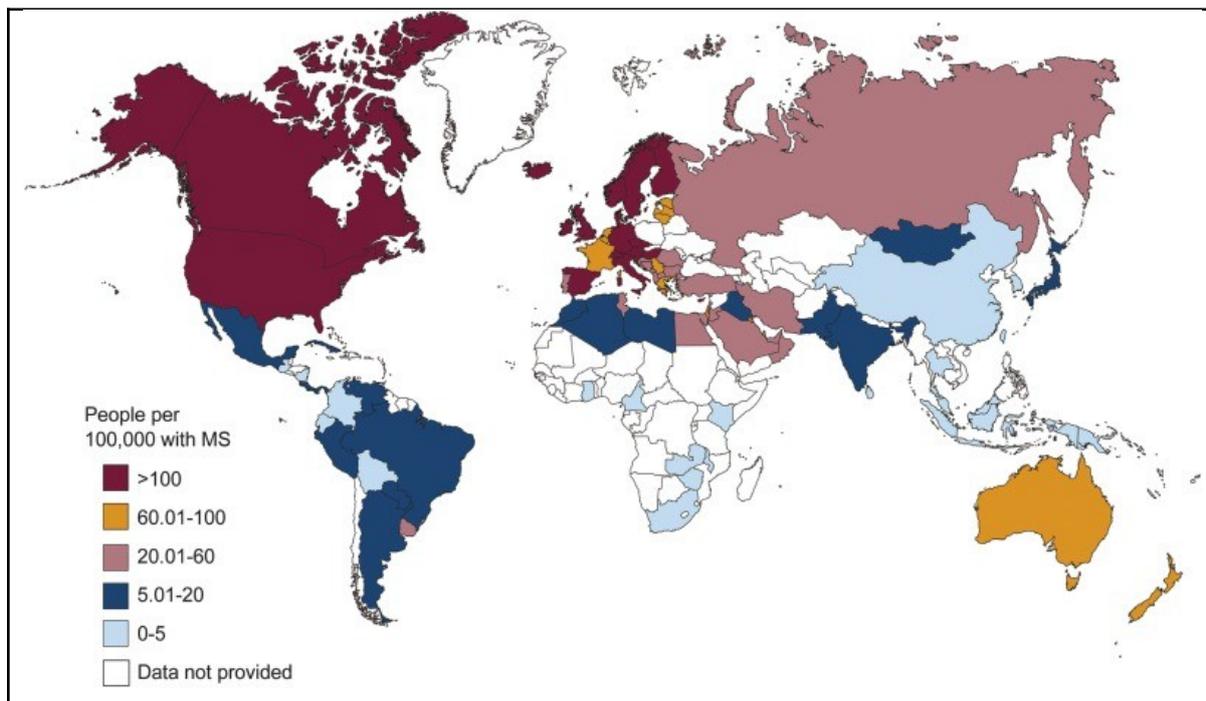


Figura 2: Mapa de distribuição de incidência de EM. Adaptado de Browne e colaboradores, 2011.

Na Esclerose Múltipla, ocorre um processo inflamatório que tem como produto final o dano na bainha de mielina dos neurônios. Este processo ocorre predominantemente nas células da matéria branca do sistema nervoso e pode causar a perda de função dos neurônios que foram afetados conforme a doença progride (Alvarado e colaboradores, 2015; fig. 3). Devido à natureza inespecífica dos processos inflamatórios generalizados, as lesões podem ocorrer em sítios difusos de dano à bainha de mielina, o que tem como consequência o amplo quadro de sintomas sofridos pela pessoa com Esclerose Múltipla (PcEM).

Dentre os principais sintomas relatados pelas pessoas que convivem com a doença estão (Cavenaghi e colaboradores, 2017; Broła, Mitosek-Szewczyk & Opara, 2014) :

- Dores neuropáticas;
- Nevralgias e cefaleias
- Sensação de dormência (parestesias) ou perda de sensação
- Perda de equilíbrio

- Problemas associados ao trato urinário e gastrointestinal, como constipação e incontinência urinária.
- Fadiga
- Alterações no raciocínio e memória

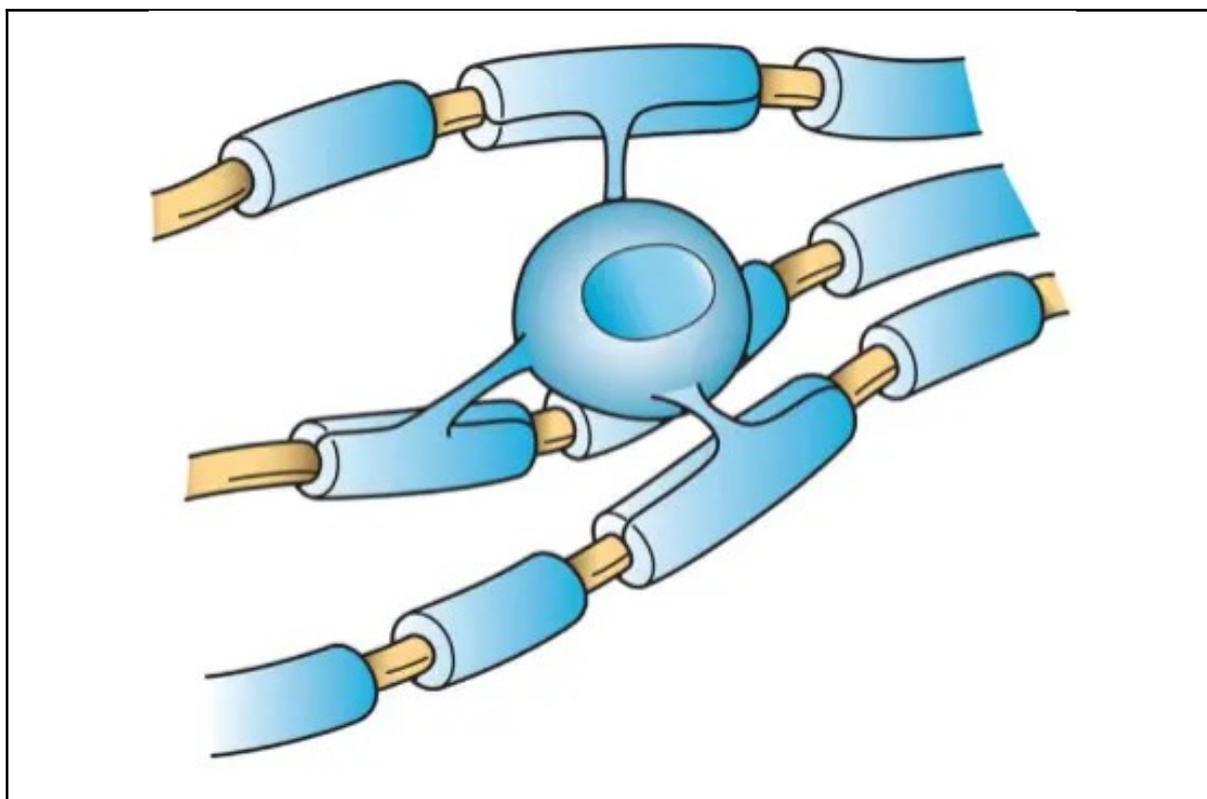


Figura 3: Representação de um oligodendrócito envolvendo neurônios adjacentes. Arte por Holly Fischer em licença Creative Commons 3.0.

Conseqüentemente, os impactos da doença são muitos e afetam não somente o indivíduo que convive com a doença, mas atingem também seus familiares e a sociedade como um todo. Pessoas com Esclerose Múltipla apresentam risco elevado para doenças como depressão e ansiedade (Marrie e colaboradores, 2015) e também observam uma redução de sua participação social em atividades ao ar livre e nas esferas doméstica e lúdica (Ben Ari Shevil e colaboradores, 2014). Um dos grandes desafios para as PcEM são as dificuldades para se manterem na força de trabalho, com esta população apresentando taxas de desemprego maiores que a população em geral (Moore e colaboradores, 2013; Van Dijk e colaboradores, 2016). Também são atingidos seus cuidadores, que devido à

complexidade de sintomas da EM, se envolvem por mais tempo no cuidado da PcEM (Buchanan, Radin & Huang, 2010) e têm suas vidas modificadas prática e emocionalmente em torno do tratamento e do cuidado à pessoa com Esclerose Múltipla (Appleton e colaboradores, 2018).

Na Esclerose Múltipla, observa-se o aumento dos custos indiretos, oriundos da perda de capacidade produtiva da pessoa que vive com a doença e seus impactos na cadeia produtiva das pessoas que realizam o cuidado da pessoa com Esclerose Múltipla. Este custo pode ser contabilizado por até 47% dos custos associados com a doença (Wundes e colaboradores, 2010). No Brasil, os custos diretos, que envolvem a obtenção de cuidados médico-hospitalares e outros cuidados podem chegar a até 90% dos custos envolvidos no cuidado da EM (da Silva e colaboradores, 2016).

A seguir, explicaremos os fundamentos bioquímicos por trás dos sintomas e complicações da doença assim como discorreremos sobre as apresentações clínicas da Esclerose Múltipla. Desta forma, esperamos que ao fim do capítulo o leitor seja capaz de compreender melhor como a Esclerose Múltipla afeta aqueles que convivem com ela.

## **Apresentações clínicas e bases bioquímicas**

A Esclerose Múltipla, uma doença que atinge o sistema nervoso, é caracterizada através da ocorrência de processo inflamatório que resulta na destruição da bainha de mielina dos neurônios; estruturas responsáveis pelo isolamento elétrico dos neurônios com conseqüente aumento da velocidade de condução dos impulsos nervosos. As conseqüências destes danos às bainhas de mielina são diversas, pois dependem de quais neurônios foram afetados (Markowitz, 2013). Por conta desta característica, a EM é uma doença com importante heterogeneidade nas suas manifestações clínicas.

Na Esclerose Múltipla, ocorre uma disfunção imunológica associada ao dano aos oligodendrócitos, que são células especializadas do sistema nervoso responsáveis pela produção da bainha de mielina e que usam esta estrutura para envolver o corpo dos neurônios vizinhos. Na sequência de eventos que levam ao dano na Esclerose Múltipla, um processo inflamatório inespecífico acidentalmente identifica os oligodendrócitos como alvos imunológicos através da possível similaridade estrutural a uma molécula antigênica. Conseqüente deste erro de

identificação, células T do sistema imunológico são ativadas e atacam o complexo oligodendrócito-bainha de mielina. Ao serem ativadas, as células T e os oligodendrócitos envolvidos iniciam a liberação de espécies reativas de oxigênio e moléculas pró-inflamatórias, como as citocinas IL-beta e TNF-alfa, que promovem dano oriundo do stress oxidativo sobre as bainhas de mielina (Markowitz, 2013; Flores-Alvarado, 2015; Zindler & Zipp, 2010).

Este tipo de dano leva à formação de lesões no tecido que são tipicamente observadas na análise e diagnóstico da Esclerose Múltipla. Este processo inflamatório presente nas lesões inicia um ciclo de caráter auto propagativo que tem como produto final o dano à bainha de mielina dos neurônios nas regiões atingidas. A natureza deste mecanismo bioquímico aponta para a redução no processo oxidativo e/ou inflamatório como um importante alvo no processo de mitigação e tratamento dos sintomas da Esclerose Múltipla (Popescu, 2013).

Através da análise dos tecidos afetados, foram obtidos dados que sugerem a existência de quatro padrões imunopatológicos nas lesões observadas na Esclerose Múltipla. Estes padrões podem estar por trás dos mecanismos que promovem dano à bainha de mielina. Nos padrões denominados I e II, o dano à bainha de mielina é mediado pelas células T do sistema imunológico (no padrão I) ou pelas células T associadas à anticorpos (no padrão II). Nos padrões denominados III e IV, as lesões sugerem o envolvimento disfuncional dos oligodendrócitos, cuja disfunção aparenta ser um artefato remanescente de um dano associado à uma infecção viral ou mediada por toxina (Lucchinetti, 2000).

Estes padrões foram consistentes entre lesões observadas na mesma pessoa, porém, heterogêneos entre pessoas diferentes observadas no estudo. Isto é, se a análise das lesões de uma pessoa demonstrava o padrão tipo I, não se observava outros padrões diferentes na mesma pessoa, porém, pessoas diferentes apresentavam padrões diferentes. Estes dados apontam para a possibilidade de que a Esclerose Múltipla seja uma doença bioquimicamente heterogênea e que diversos mecanismos etiológicos possam estar envolvidos no processo que inicia o processo inflamatório mencionado anteriormente que culmina nos danos às bainhas de mielina.

Independente do mecanismo pelo qual a perda da bainha de mielina ocorre, o entendimento da comunidade médica e científica é que a susceptibilidade à

Esclerose Múltipla é multifatorial e que seus fatores de risco incluem fatores genéticos e ambientais.

Dentre os fatores genéticos, é importante a associação da doença com a distribuição familiar: a ocorrência de Esclerose Múltipla é mais frequente entre gêmeos homozigóticos em relação a gêmeos dizigóticos, irmãos e meio irmãos. Também é observado que mesmo entre parentes diretos, a incidência de Esclerose Múltipla é vinte vezes maior que em comparação com a população em geral (Markowitz, 2013).

O mapeamento genômico de populações demonstra que alterações na região HLA do cromossomo 6 está relacionada com a ocorrência da Esclerose Múltipla (Redjak, Jackson e Giovannoni, 2010). Estas alterações são mais prevalentes em populações europeias, cujo padrão migratório correlaciona-se com as regiões de relativa prevalência global (vide figura 2). No entanto, apesar do potencial dos fatores genéticos em explicar a Esclerose Múltipla, existem mais de 100 *locus* genéticos polimórficos associados à Esclerose Múltipla. Todos possuem uma pequena probabilidade de estarem ativos em pessoas com Esclerose Múltipla e, até hoje, nenhum candidato genético foi associado diretamente à um desfecho clínico na Esclerose Múltipla (Jokubaitis & Butzkueven, 2016).

Dentre os fatores ambientais, é importante a associação da Esclerose Múltipla com baixos níveis de vitaminas A e D, a obesidade e o uso de tabaco uma vez que a existência de alterações nestes fatores é relevante na incidência da Esclerose Múltipla (Fragoso, 2014).

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel, sintetizada na pele, fígado e rins (em sequência) quando a pele entra em contato com radiação ultravioleta do tipo B ou com a luz solar e possui diversos efeitos biológicos, dentre eles capacidade anti-inflamatória e antiproliferativa. Estudos demonstram que a hipovitaminose D está correlacionada positivamente com a Esclerose Múltipla, pois a vitamina D é associada à imunomodulação no processo de maturação das células T do sistema imunológico (Pakpoor & Ramagopalan, 2014; Pierrot-Deseilligny, 2009). A produção de vitamina D é um fator associado à localização geográfica: pessoas em regiões de altas latitudes (regiões mais próximas aos pólos) apresentam baixa concentração de vitamina D sérica e baixo grau de exposição à luz solar (fig. 4). A sua importância é notada a partir de dados que sugerem que a suplementação de vitamina D possui

efeitos importantes na mortalidade em PcEM: Em um estudo sobre a suplementação de vitamina D em pacientes com Esclerose Múltipla, foi observado uma redução de até 17.06% nos grupos que faziam uso de vitamina D em relação àqueles que não o faziam (Grant, 2011).

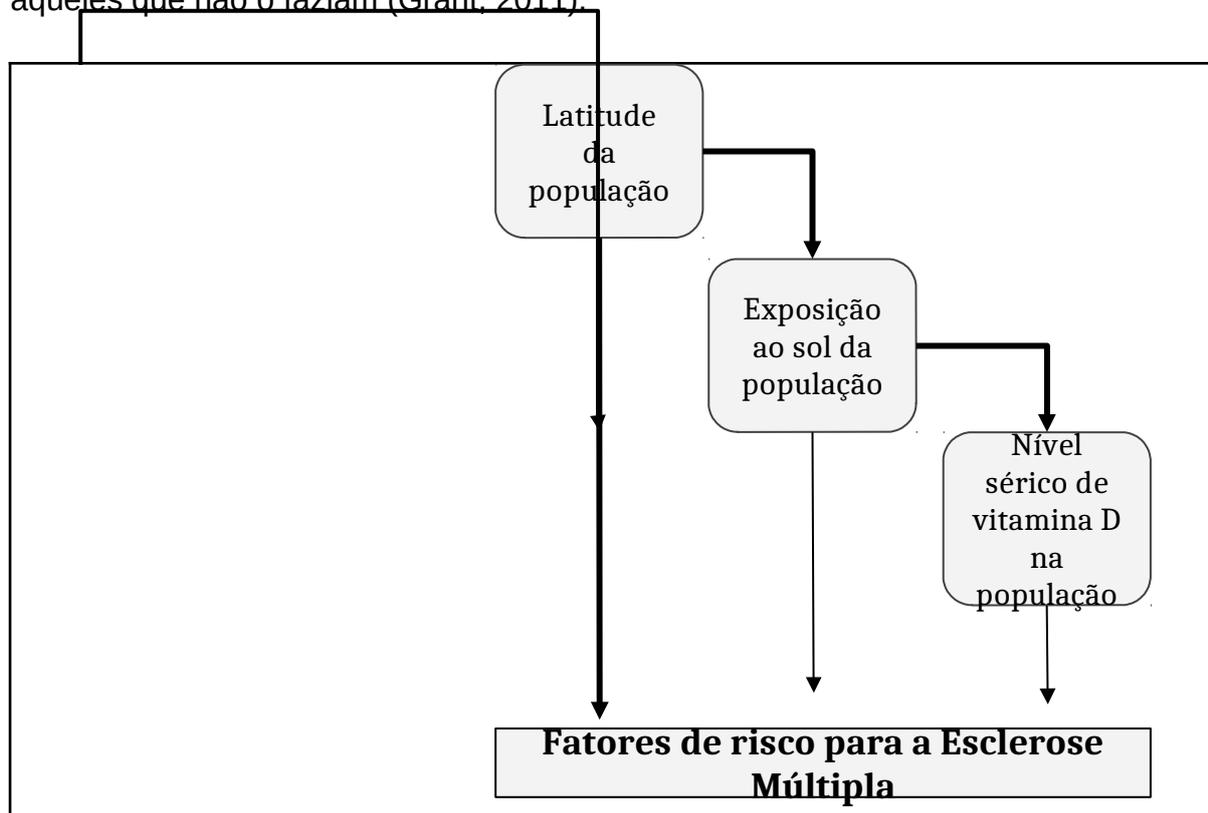


Figura 4: Associação da latitude com a vitamina D e a EM. Adaptado de Pierrot-Deseilligny, 2009

A vitamina A também é uma vitamina relacionada com a Esclerose Múltipla. A hipovitaminose A é uma condição que está associada à uma pior progressão de doença (Fragoso, 2014). Estipula-se que isto ocorra uma vez que a vitamina A está envolvida nos processos de formação de células T, assim como a vitamina D, e também está associada aos processos de reconstrução da bainha de mielina, com efeito positivo na recuperação do processo inflamatório (Bitarafan e colaboradores, 2015).

Similarmente, a obesidade também está relacionada com a Esclerose Múltipla, com a obesidade infantil sendo um fator de risco para a ocorrência da doença em momentos tardios, com o processo inflamatório mediado pelas adipocinas (Guerrero-Garcia e colaboradores, 2018).

A insuficiência venosa cerebrospinal crônica, embora não seja um fator genético ou ambiental, também está associada com a EM. Em um estudo que avaliou a relação da presença desta condição com a incidência da doença, foi

observado uma incidência 13 vezes maior em relação a indivíduos sadios. Neste caso, a hipoperfusão cerebral é sido considerada um fator de risco para a EM (Morovic & Zamboni, 2012).

A combinação de fatores ambientais e genéticos contribuem para a dificuldade na caracterização dos motivos que levam ao desenvolvimento da Esclerose Múltipla, o que ressalta a natureza multifatorial da doença.

A Esclerose Múltipla se manifesta de maneiras diferentes conforme o fenótipo da doença e estes fenótipos (ou subtipos) da Esclerose Múltipla são caracterizados pelo seu posicionamento em um modelo de 2 eixos, representados pela existência de progressão de doença (progressivo) e pela ocorrência de surtos (remitente-recorrente). A doença ainda pode estar num estado ativado ou inativado, diferenciado pela ocorrência de novos surtos ou o aparecimento/crescimento de lesões em relação à ausência destes parâmetros (Lublin, 2014; tabela 4).

**Tabela 3: Fenótipos da EM conforme a classificação surto-progressão**

	Sem surtos	Com surtos
Sem progressão	<i>Esclerose Múltipla Benigna</i>	<i>Esclerose Múltipla Remitente Recorrente</i>
Com progressão	<i>Esclerose Múltipla Primária Progressiva</i>	<i>Esclerose Múltipla Secundária Progressiva</i> <i>Esclerose Múltipla Progressiva Remitente</i>

Assim, a Esclerose Múltipla se manifesta em três subtipos principais:

- I) *Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR);*
- II) *Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP);*
- III) *Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP).*

Na EMRR, o dano ocorre em surtos e apresenta remissão quase completa ao fim dos surtos. É o tipo mais prevalente de Esclerose Múltipla, acumulando aproximadamente 85% dos casos da doença no momento do diagnóstico. Por sua vez, na EMPP, o dano ocorre continuamente e tem como consequência a piora progressiva dos sintomas. Por fim, a EMSP é considerada uma possível evolução do curso natural da EMRR, onde a pessoa com Esclerose Múltipla evolui com piora progressiva dos sintomas associada à surtos de doença (Confavreux & Vukusic, 2006; Orbach e colaboradores, 2012).

Existe ainda um subtipo mais raro, a Esclerose Múltipla Progressiva Recorrente, que ocorre em menos de 5% dos pacientes e que é caracterizada por um perfil progressivo com exacerbações, porém sem períodos de remissão, que não abordaremos neste bloco.

A esclerose múltipla é frequentemente avaliada através da escala expandida do status de incapacidade, a EDSS (*Expanded Disability Status Scale*), elaborada em 1983 por Kurtzke (Kurtzke, 1983). A EDSS avalia 8 domínios, chamados sistemas funcionais, graduados de 0 - que é a capacidade funcional normal - até 6 - comprometimento funcional máximo. Por sua vez, a escala é pontuada através da avaliação dos sistemas funcionais e varia de 0, onde não há comprometimento funcional, até 10, onde o comprometimento é total (morte).

Em muitos dos estudos que serão mencionados no relatório, a pontuação na EDSS será mencionada como forma de avaliar a capacidade funcional dos pacientes estudados. A tabela 5 exhibe os sistemas funcionais e a EDSS em tradução livre para o português brasileiro. A ferramenta não foi oficialmente traduzida para o português brasileiro e a tradução a seguir não passou pela validação da ferramenta.

#### Esclerose múltipla remitente recorrente

Como a mais prevalente manifestação da Esclerose Múltipla, a Esclerose Múltipla Remitente Recorrente apresenta os mesmos mecanismos patológicos que as demais manifestações da Esclerose Múltipla. Este fenótipo da doença é, como o nome sugere, caracterizado pela alternância entre relapsos e remissão dos sintomas da Esclerose Múltipla.

<b>Tabela 4: Escala Expandida do Estado de Incapacidade</b>	
<b>EDSS</b>	<b>Características</b>
<b>0</b>	Exame neurológico normal (todos os SF grau 0; cerebral, grau 1 aceitável)
<b>1</b>	Sem incapacidade (1 SF grau 1)
<b>1.5</b>	Sem incapacidade (2 SF grau 1)
<b>2</b>	Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)
<b>2.5</b>	Incapacidade mínima em 2 SF ( 2 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)

<b>3</b>	Incapacidade moderada em 1 SF ( 1 SF grau 3, outros grau 0 ou 1) ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3/4 SF grau 2, outros grau 0 ou 1). Deambulando plenamente.
<b>3.5</b>	Deambulação plena, com incapacidade moderada em 1SF (1 SF grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1).
<b>4</b>	Deambulação plena até 500 m sem ajuda ou descanso, auto suficiente em uma rotina de 12 horas num dia (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)
<b>4.5</b>	Deambulação plena, até 300 m sem ajuda ou descanso. Com alguma limitação da atividade ou requer assistência mínima (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)
<b>5</b>	Deambulação até 200 m sem ajuda ou descanso. Limitação nas atividades diárias ( equivalentes são 1 SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinação de graus menores excedendo o escore 4.0)
<b>5.5</b>	Deambulação até 100 m sem ajuda ou descanso. Incapacidade impedindo atividades plenas diárias (equivalentes são 1SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinações de graus menores excedendo o escore 4.0)
<b>6</b>	Assistência intermitente ou com auxílio unilateral constante de bengala, muleta ou suporte (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)
<b>6.5</b>	Assistência bilateral (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)
<b>7</b>	Não anda 5 m mesmo com ajuda. Restrito a cadeira de rodas. Transfere-se da cadeira para a cama (equivalentes são combinações com mais de 1 SF 4+, ou piramidal grau 5 isoladamente)
<b>7.5</b>	Consegue apenas dar poucos passos. Restrito á cadeira de rodas. Necessita ajuda para transferir-se (equivalentes são combinações com mais que 1 SF grau 4+)
<b>8</b>	Restrito ao leito, mas pode ficar fora da cama. Retém funções de autocuidado; bom uso dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)
<b>8.5</b>	Restrito ao leito constantemente. Retém algumas funções de autocuidado e dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)
<b>9</b>	Paciente incapacitado no leito. Pode comunicar, não come, não deglute (equivalentes é a maioria de SF grau 4+)
<b>9.5</b>	Paciente totalmente incapacitado no leito. Não comunica, não come, não deglute (equivalentes são quase todos de SF grau 4+)
<b>10</b>	Morte por Esclerose Múltipla

Frequentemente, seu início é observado após a ocorrência de uma síndrome clinicamente isolada (SCI), que é definida como um evento clínico que envolve algum acometimento do sistema nervoso central. A síndrome é clinicamente compatível com um episódio de desmielinização e é um dos primeiros eventos que podem levar ao diagnóstico da Esclerose Múltipla. A ocorrência de uma SCI possui viés de gênero, com risco relativo maior para mulheres em relação aos homens (Dobson, Ramagopalan & Giovannoni, 2011). Os eventos mais bem definidos para uma SCI são neurite óptica, mielite parcial e disfunções do tronco ou do cerebelo.

Uma SCI pode estar num estado ativo ou inativo e é identificada através do estudo da imagem de ressonância magnética (Lublin, 2014).

Estima-se que, dentre aqueles que apresentaram um episódio de uma SCI, cerca de 82% destes indivíduos podem evoluir para a forma Remitente Recorrente da Esclerose Múltipla quando observadas lesões clinicamente silenciosas na avaliação por ressonância magnética. Nos que não apresentam lesões na ressonância, a taxa de conversão é de 21% (Fisniku e colaboradores, 2014).

Dados demonstram também que cerca de 1/3 dos pacientes que apresentam sua primeira SCI já apresentaram sintomas sugestivos de desmielinização prévia antes da ocorrência deste evento. É observado, através de ressonância magnética, que alguns pacientes apresentam sequelas de danos associados à desmielinização prévia no momento de uma SCI. Isto aponta para a hipótese de que a SCI seja a culminação de um dano desmielinizante prévio. A identificação precoce de lesões associadas à ocorrência de uma SCI é um fator relacionado a este fenótipo da Esclerose Múltipla (Gout e colaboradores, 2011).

Na Esclerose Múltipla Remitente Recorrente, os sintomas ocorrem através de surtos, onde a atividade inflamatória é exacerbada e células do sistema imunológico cruzam a barreira hematoencefálica potencializando o processo inflamatório e o dano às bainhas de mielina. Estes surtos de atividade inflamatória então cedem e o indivíduo possui remissão completa em grande parte dos surtos (Doshi e Chataway, 2017; fig 5).

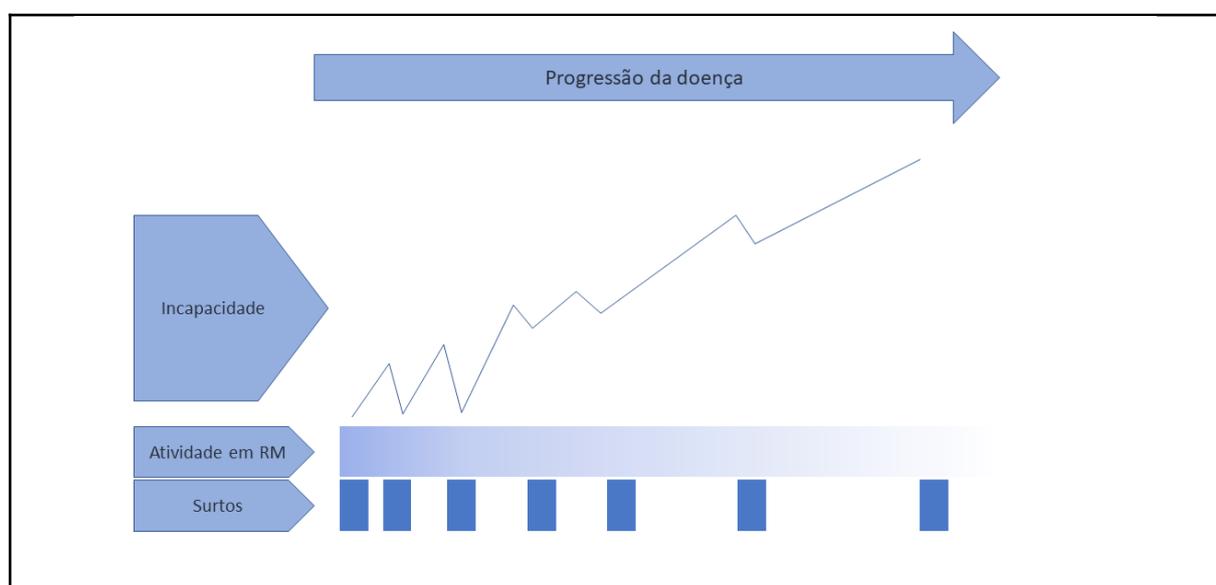


Figura 5: O padrão de progressão da EMRR. Adaptado de Doshi e Chataway, 2017.

Apesar da remissão dos sintomas, a EMRR pode deixar sequelas ao fim dos surtos incompletamente remidos que cumulativamente levam à progressão da disfunção associada à desmielinização neuronal. O dano prolongado associado ao processo inflamatório leva à alterações permanentes como atrofia tanto nas regiões ricas em matéria cinza quanto nas ricas em matéria branca. Em alguns casos, a EMRR pode progredir para uma forma com perfil de progressão da disfunção, a EMSP (De Stefano e colaboradores, 2010; Doshi e Chataway, 2017).

O avanço dos tratamentos disponíveis tem melhorado a qualidade de vida da pessoa com Esclerose Múltipla. No caso da EMRR, estudos demonstram que a adesão ao tratamento reduz a Taxa de Remissão Anualizada (TRA), que é uma medida elaborada para medir a frequência dos eventos de remissão de EMRR, e quanto menor seu valor, melhor. Observa-se também, independente do tratamento utilizado, uma redução na TRA conforme novos estudos são elaborados em relação aos estudos de anos anteriores, o que indica uma melhoria nos tratamentos disponíveis (Inusah e colaboradores, 2010).

### Esclerose múltipla primária progressiva

A forma primária progressiva é menos comum que a remitente recorrente, contabilizando cerca de 10-15% dos casos de Esclerose Múltipla no momento do diagnóstico. Também conta com um perfil de sintomas e progressão completamente diferente do padrão de surtos e remissão da EMRR. Na EMPP, observa-se um perfil de doença em que não ocorrem surtos, porém o dano aos oligodendrócitos segue continuamente, culminando num curso de doença caracterizado pela perda de função progressiva (Gajofatto, Turatti e Benedetti, 2017).

Enquanto em surtos de EMRR observam-se sintomas como neurite óptica, alterações no tronco cerebral ou cerebelo e síndromes parciais da medula espinhal, na EMPP são mais comuns manifestações como paraparesias espásticas, síndromes da medula espinhal e alterações de visão. Também apresenta um viés de gênero menor (aproximadamente 1:1, com uma leve predominância no sexo masculino) e um início de sintomas mais tardio, com média próxima dos 40 anos (Rice e colaboradores, 2013).

Conseqüentemente, o diagnóstico da EMPP possui diferenças importantes em relação ao diagnóstico da EMRR. Na EMPP são observadas lesões em múltiplas regiões do cérebro na avaliação por ressonância magnética por alterações

na visualização em T2 e T1 (lesões em T2). A existência destas lesões na EMPP pode ser um fator preditivo para a progressão da doença (Bodini, 2011).

Na EMPP, grande parte dos pacientes atinge um platô de progressão, onde os sintomas da doença se estabilizam, embora existam pacientes no qual a progressão é constante. A base patológica para a EMPP parece estar mais proximamente relacionada ao dano neuronal consequente da perda da bainha de mielina e à atrofia das regiões atingidas pelo processo inflamatório. Desta forma, avalia-se que na EMPP o dano continuado à bainha de mielina e aos neurônios esteja por trás da progressão de doença na Esclerose Múltipla, seja na EMPP ou na EMSP (Hurwitz, 2009, Tallantyre, 2009; Doshi 2017).

### Esclerose múltipla secundária progressiva

Ocorrendo como uma progressão da Esclerose Múltipla Remitente Recorrente, a EMSP é uma das manifestações possíveis da Esclerose Múltipla e está associada à piora de prognóstico da doença. Apesar de normalmente ocorrer a remissão dos sintomas, em pacientes que apresentam a forma remitente-recorrente algumas sequelas podem permanecer ao fim dos surtos incompletamente remidos que, cumulativamente, levam à progressão da disfunção associada à desmielinização neuronal. Em alguns casos, a EMRR pode progredir para a EMSP (Doshi e Chataway 2017; DeStefano e colaboradores, 2011).

O dano prolongado associado ao processo inflamatório leva à alterações permanentes como atrofia tanto nas regiões ricas em matéria cinza quanto nas ricas em matéria branca. Logo, o diagnóstico da EMSP é difícil e está associado à piora ao longo do tempo da funcionalidade da pessoa que apresentava o padrão da EMRR. Em geral, por conta disto, a EMSP é diagnosticada de maneira retrospectiva levando em conta a piora do paciente (Lublin, 2014).

Estudos de coorte têm demonstrado que o tempo médio de conversão de um paciente que apresenta o subtipo EMRR para um paciente que apresenta um padrão EMSP está entre 15 e 19 anos a partir do momento do diagnóstico (Lublin e colaboradores<sup>(2)</sup>, 2014; Weinshenker e colaboradores, 1989). Além disso, demonstram que a EMSP está associada à manutenção da piora dos sintomas. Estipula-se que a EMSP pode ser definida através dos critérios expressos na tabela abaixo (Lorscheider e colaboradores, 2014; tabela 6):

**Tabela 5: Critérios para a definição clínica da EMSP**

	EDSS < 6	EDSS >= 6
EDSS inicial	>=4	
Progressão de EDSS	1 ponto a mais sem ocorrência de novos surtos	0.5 pontos a mais sem ocorrência de novos surtos
Alterações funcionais piramidais	Presentes	
Sustentabilidade de progressão	Presente por mais de 3 meses	

Adaptado de Lorscheider J, Defining secondary progressive multiple sclerosis

Na EMSP, observa-se uma vulnerabilidade da matéria branca aos danos sustentados da Esclerose Múltipla. Um estudo aponta que, nos pacientes que evoluíram para o padrão EMSP, eram observadas lesões hipodensas em regiões ricas em matéria branca, como o *corpus callosum* e o trato corticoespinal. Tais dados sugerem a possibilidade da predisposição de progressão para a EMSP em indivíduos com EMRR (Fili e colaboradores, 2011).

Assim, a EMSP pode ser descrita como uma possível complicação do curso natural da progressão da EMRR, caracterizada pela progressão dos sintomas, como na EMPP, mas associadas à presença de surtos como os da EMRR.

## Diagnóstico

A Esclerose Múltipla possui um perfil de sintomas difusos, dependentes da localização espaço-temporal das lesões promovidas pelo processo inflamatório associado à desmielinização. Histologicamente, as lesões causadas pela Esclerose Múltipla, independentemente do subtipo, são caracterizadas pela presença de placas de desmielinização. A histologia destas placas variam conforme o estágio do processo inflamatório e se dividem essencialmente em 6 estágios: inflamação, quebra da mielina, astrogliose, dano aos oligodendrócitos, neurodegeneração e perda axonal, e remielinização. Placas ativas são encontradas nos primeiros 3 estágios e são mais comumente no subtipo recorrente-remitente da Esclerose Múltipla em relação às placas crônicas. Nas placas crônicas, observam-se os 2 penúltimos estágios do processo inflamatório, além deste tipo de lesão ser mais comumente encontrada nos subtipos progressivos da Esclerose Múltipla em relação às placas ativas. No entanto, ambos os tipos de placas costumam estar presentes em pessoas com Esclerose Múltipla (Popescu, 2013).

O diagnóstico da Esclerose Múltipla se baseia no achado por diagnóstico de imagem associado à história clínica do paciente e à achados laboratoriais. Particularmente, avalia-se a ocorrência de síndromes clinicamente isoladas e de progressão de disfunção ao longo do tempo (Rejdak, Jackson & Giovannoni, 2010). Estes achados clínicos e por imagem buscam evidenciar a presença de lesões dispersas espacial e temporalmente que indiquem a natureza do processo. Dentre os achados clínicos, a ressonância magnética, a análise do fluido cerebrospinal e a análise dos potenciais evocados são importantes dados para fomentar o diagnóstico da Esclerose Múltipla (Matas e colaboradores, 2010; Bermel & Naismith, 2015; Filippi & Rocca, 2015; Huss e colaboradores, 2016).

Na prática clínica, o diagnóstico da Esclerose Múltipla é norteado pelos critérios de McDonald. A ferramenta foi elaborada em 2001 como produto final de um painel internacional sobre Esclerose Múltipla e tinha como finalidade substituir critérios diagnósticos mais antigos, como os critérios de Poser e de Schumacher. A ferramenta inicial clarificou definições sobre o que constitui um surto de Esclerose Múltipla, sobre a mensuração do intervalo entre surtos e sobre quais critérios constituem anormalidade nos parâmetros avaliados para o diagnóstico da Esclerose Múltipla (Ressonância Magnética, Fluido Cerebrospinal, Potencial Evocado Visual) e em seguida define critérios diagnósticos com base nestas definições (McDonald, 2001). A ferramenta passou por revisões em 2005, 2010 e 2017, que é a revisão mais atualizada atualmente.

Na versão atual, os critérios levaram em consideração o avanço na distinção de síndromes clínicas e doenças com sobreposição de critérios diagnósticos com a Esclerose Múltipla, como a Neuromielite Óptica e a Síndrome Clinicamente Isolada, além de atualizar os critérios de diagnóstico de imagem com base nas recomendações elaboradas pelo consenso MAGNIMS, que se baseou nos avanços tecnológicos das últimas técnicas em diagnóstico por imagem, particularmente em ressonância magnética (Filippi et al, 2016).

Comparada com a iteração original, os critérios abordam conceitualmente definições de termos como síndrome clinicamente isolada, os cursos naturais da doença, disseminação espacial e temporal e sobre diversos subtipos de lesões encontradas na Esclerose Múltipla. Ademais, ressalta a noção de validade intercultural da ferramenta e os resultados obtidos na revisão prévia, de 2010.

Fornece, com base nestes achados, uma revisão dos critérios definidos previamente (Thompson et al, 2017). A tabela 7 elenca os critérios elaborados em 2001 e nos permite comparar com a sua revisão mais atual, na tabela 7, ambas traduzidas livremente.

Tabela 6: Critérios de McDonald originais	
Apresentação clínica	Critérios adicionais para o diagnóstico de EM
<i>Dois ou mais surtos; Evidência clínica objetiva de duas ou mais lesões</i>	Nenhum
<i>Dois ou mais surtos; Evidência clínica objetiva de uma lesão</i>	Disseminação espacial demonstrada por ressonância magnética <b>ou</b> duas ou mais lesões detectadas em ressonância magnética consistentes com EM associado ao resultado positivo na análise de fluido cerebroespinal <b>ou</b> aguardar novos surtos afetando um novo sítio
<i>Um surto; Evidência clínica objetiva de duas ou mais lesões</i>	Disseminação temporal demonstrada por ressonância magnética <b>ou</b> a ocorrência de um segundo surto
<i>Um surto; Evidência clínica objetiva de uma lesão (apresentação monosintomática, SCI)</i>	Disseminação espacial demonstrada por ressonância magnética <b>ou</b> duas ou mais lesões consistentes com EM associado ao resultado positivo na análise do fluido cerebroespinal <b>e</b> disseminação temporal demonstrada por <b>ou</b> a ocorrência de um segundo surto
<i>Progressão neurológica insidiosa sugestiva de EM</i>	Resultado positivo na análise do fluido cerebroespinal <b>e</b> disseminação espacial, demonstrada por:  1) 9 ou mais lesões detectáveis na sequência T2 da avaliação de RM do cérebro ou,  2) 2 ou mais lesões na medula espinhal ou,  3) 4-8 lesões cerebrais e uma lesão na medula espinhal ou PEVs anormais associados à 4-8 lesões cerebrais ou menos de 4 lesões cerebrais associados à uma lesão na medula espinhal demonstrada por ressonância magnética ou progressão contínua por 1 ano.

Os critérios de McDonald têm se mostrado importantes no diagnóstico precoce da Esclerose Múltipla. Dados demonstram que a utilização dos critérios de McDonald atualizados permitem identificar precocemente pessoas que desenvolveram Esclerose Múltipla cerca de 2 anos antes do diagnóstico pelos critérios prévios. No estudo, observou-se que 82,5% dos indivíduos acompanhados atendiam aos critérios de McDonald revisados cerca de 1-4 anos antes de atender os critérios previamente vigentes (Gaetani, 2018). O atraso do diagnóstico representa um fator de prognóstico ruim, uma vez que o dano inflamatório atua por

um tempo prolongado em relação àqueles que iniciam o tratamento precocemente (Fernández e colaboradores, 2010; Scalfari e colaboradores, 2010). Dados demonstram que a utilização dos critérios de McDonald permitiram a postergação da evolução clínica de pacientes que apresentaram uma SCI, assim como permite a redução da TRA em pacientes com EMRR em relação àqueles que tiveram o diagnóstico mais tarde (Fernández e colaboradores, 2010).

Em outras palavras, o diagnóstico adequado através dos critérios de McDonald permite às pessoas que possuem risco ou eventos clínicos associados à desmielinização conseguir iniciar o tratamento de maneira precoce, garantindo assim melhores resultados e prognóstico de tratamento

<b>Tabela 7: Critérios de McDonald atualizados (2017)</b>	
<b>Apresentação clínica</b>	<b>Critérios adicionais para o diagnóstico de EM</b>
<b>Em indivíduos que apresentaram uma SCI ou surto</b>	
<i>Dois ou mais surtos; Evidência clínica objetiva de duas ou mais lesões <b>ou</b> Dois ou mais surtos; Evidência clínica objetiva de uma lesão com evidência histórica de surto prévio envolvendo lesão em diferente sítio</i>	Nenhum
<i>Dois ou mais surtos; Evidência clínica de uma lesão</i>	Disseminação espacial demonstrada por ao menos um destes critérios: 1) Mais um surto afetando um sítio diferente do sistema nervoso central <b>ou</b> ; 2) Uma ou mais lesões na sequência T2 em ressonância magnética típicas de EM em duas ou mais áreas do sistema nervoso central nas regiões periventricular, cortical, justacortical, infratentorial ou medula espinhal
<i>Um surto; Evidência clínica de duas ou mais lesões</i>	Disseminação temporal, demonstrada por ao menos um destes critérios: 1) Ocorrência de outro surto <b>ou</b> ; 2) Presença simultânea de lesões ativas e inativas típicas de EM em ressonância magnética <b>ou</b> novas lesões na sequência T2 em ressonância magnética comparada à avaliação inicial <b>ou</b> ; 3) Presença de bandas oligoclonais na análise de fluido cerebrospinal
<i>Um surto; Evidência clínica de uma lesão</i>	Disseminação espacial, demonstrada por ao menos um destes critérios: 1) Outro surto afetando um sítio diferente do sistema nervoso central

	<p>2) Uma ou mais lesões na sequência T2 em ressonância magnética em duas ou mais áreas do sistema nervoso central.</p> <p><b>e</b></p> <p>Disseminação temporal, demonstrada por ao menos um destes critérios:</p> <p>1) Ocorrência de outro surto <b>ou</b>;</p> <p>2) Presença simultânea de lesões ativas e inativas típicas de EM em ressonância magnética <b>ou</b> novas lesões na sequência T2 em ressonância magnética comparada à avaliação inicial <b>ou</b>;</p> <p>3) Presença de bandas oligoclonais na análise de fluido cerebrospinal</p>
<b>Em indivíduos com progressão continuada desde o início dos sintomas</b>	
<p><i>1 ano de progressão de doença (retrospectiva ou prospectiva)</i></p>	<p>Disseminação espacial demonstrada por:</p> <p>1) 1 ou mais lesões detectáveis na sequência T2 em ressonância magnética típicas de EM <b>ou</b>;</p> <p>2) 2 ou mais lesões detectáveis na sequência T2 em ressonância magnética na medula espinhal <b>ou</b>;</p> <p>3) Presença de bandas oligoclonais no fluido cerebrospinal</p>

Apesar do importante papel dos critérios de McDonald no diagnóstico da Esclerose Múltipla, existem fatores de confundimento e outras doenças que devem ser consideradas, como a Neuromielite Óptica, que também é uma doença desmielinizante e que já foi considerada parte do espectro das manifestações da Esclerose Múltipla. Deve-se considerar também a existência de um conjunto de doenças infecciosas que podem simular sintomas e achados clínicos próximos aos da Esclerose Múltipla. Como exemplo temos os sintomas observados nas manifestações extra hepáticas do vírus da hepatite C, nas infecções por vírus da família *herpesviridae* ou nas infecções por citomegalovírus (da Rocha e colaboradores, 2013).

Somados à dificuldade de diagnóstico, que exige evidências clínicas sugestivas de EM associadas à presença de evidências objetivas em imagem ou análise de fluido cerebrospinal, a relativa raridade da Esclerose Múltipla dificulta a consideração da Esclerose Múltipla como possibilidade diagnóstica nos primeiros

momentos, podendo atrasar o diagnóstico e afetando negativamente o tratamento (Fernández e colaboradores, 2010; Gout, 2011).

## Prognóstico e tratamentos

Como visto anteriormente, a ocorrência de uma SCI é um evento que demarca um importante ponto na história natural da Esclerose Múltipla. Dados estimam que a conversão de pacientes que apresentaram uma SCI para a Esclerose Múltipla é de cerca de 60% (Kuhle, Disanto e Dobson, 2015), e dentro destes a conversão ocorre numa faixa de 2 à 5 anos, com aproximadamente metade destes ocorrendo nos primeiros dois anos (Miller, 2012). Assim, a ocorrência de uma SCI é um importante fator prognóstico para o desenvolvimento da Esclerose Múltipla em indivíduos sadios.

Dentro destes fatores, Tintore *et al* (2015) avaliou um universo de 686 pacientes que apresentaram uma SCI e realizou uma análise multivariada dos fatores prognósticos para a conversão de uma SCI em Esclerose Múltipla ou para o preenchimento dos critérios de McDonald e o tempo de uma SCI até a evolução para um EDSS 3. Seus dados demonstraram que: 1) o número de lesões observadas em ressonância magnéticas estava fortemente associado à conversão para a EM; 2) a presença de bandas oligoclonais na análise do fluido cerebroespinal estava associada com a conversão; 3) que a idade também estava correlacionada com o risco maior de conversão da SCI, com indivíduos mais jovens sob maior risco de conversão. Os mesmos fatores prognósticos também eram válidos para a progressão até o EDSS 3, com diferenças na idade, onde indivíduos mais velhos apresentaram menor risco de progressão e na intensidade com a qual o número de lesões afetava o prognóstico. É importante notar que o início precoce da terapia reduziu tanto a chance de conversão quanto a chance de progressão observadas no estudo (Tintore, 2005).

Em revisão, Mowry e Renoux levantaram, em dois estudos independentes, um conjunto de fatores prognósticos a serem considerados na Esclerose Múltipla. Os fatores elencados abordavam as seguintes dimensões: clínica, demográfica, ambiental, biológica, genética e quanto ao curso de doença nas Esclerose Múltipla (Mowry, 2011; Renoux, 2011).

Dentre os fatores clínicos e demográficos levantados, a ocorrência de novos ataques nos primeiros cinco anos está associada à progressão de doença para um

EDSS 6, assim como para a conversão para EMSP a partir da EMRR. Tal dado foi observado por Hampshire-Araújo e colaboradores em seu estudo sobre pacientes com Esclerose Múltipla maligna. Observou-se que idade está associada com a severidade dos surtos e a recuperação destes: Quanto mais jovem a pessoa com Esclerose Múltipla, mais intensos e severos são o primeiro e segundo surtos, no entanto, conforme a idade aumenta, pior é a recuperação pós surto inicial. Avaliou-se que a etnia também influencia a forma como a EM se manifesta: em negros, a EM era associada à presença de lesões multifocais dispersas em regiões envolvidas com o controle motor. Conseqüentemente, quando ocorre progressão da doença, esta população apresenta maior incidência de deficiências em relação aos brancos e hispânicos. Os hispânicos por sua vez apresentam uma TRA maior que as outras etnias (Hampshire-Araújo e colaboradores, 2017).

Na análise em ressonância magnética, correlaciona-se ao prognóstico de piora de doença o achado clínico de maior volume de lesões na sequência T2 em ressonância magnética em relação àqueles que com menor volume. Também observa-se a correlação de lesões encontradas na medula espinhal com a progressão de piora no EDSS.

Considerando os dados ambientais, observa-se que a deficiência de vitamina D está associada a uma frequência maior de relapsos, assim como a suplementação de vitamina D reduz, em análises caso-controle, o risco de surtos na Esclerose Múltipla (Mesliniene e colaboradores, 2013). Mowry também relatou que a associação entre o stress físico e psicológico são importantes fatores prognósticos para a ocorrência de surtos e que a vacinação e a ocorrência de infecções podem estar associadas com a ocorrência de surtos (Mowry, 2011).

Finalmente, Mowry também observou que o curso clínico inicial da EM está associada com a sua evolução: nos pacientes que apresentaram múltiplos surtos nos primeiros anos apresentaram pior evolução de doença, assim como a recuperação incompleta estava associada com piora dos sintomas. Na EM o tratamento precoce está associado à um melhor prognóstico clínico, reduzindo o número de surtos e a TRA, o surgimento de novas lesões e a piora da disfunção.

O Consenso Brasileiro para o Tratamento da Esclerose Múltipla é um documento elaborado pela Academia Brasileira de Neurologia e serve para orientar a prática médica no tratamento da Esclerose Múltipla. O documento considera

fatores prognósticos similares aos supracitados e estão disponíveis na tabela 9 (Marques e colaboradores, 2018).

<b>Tabela 8: Fatores prognósticos de pior progressão na Esclerose Múltipla</b>
Características demográficas
Sexo masculino
Idade > 40 anos no início
Etnia negra ou latina
Características clínicas
Surtos severos (surtos associados à piora >1 ponto na escala de EDSS ou a piora de 2 pontos ou mais em qualquer sistema funcional, ou surtos que requeiram internação hospitalar, ou surtos que requeiram o uso de corticosteróides ou outros tratamentos para fase aguda)
Surtos multifocais, especialmente se afetam funções motores, cerebelares, cognitivas ou de controle de esfíncteres
Surtos debilitantes (surtos com recuperação parcial ou incompleta)
Surtos frequentes nos primeiros 2-5 anos após início de sintomas ou intervalos curto entre surtos
Acumulação acelerada de incapacidade relacionada à surtos (Ex.: Alcançando o EDSS $\geq$ 3 em menos de 3 anos)
Características em RM
Alta carga de doença no início dos sintomas (volume elevado de lesões em leitura T2 na ressonância magnética, lesões na leitura T1 sugestiva de “buracos negros”, sinais precoces de atrofia cerebral, lesões infratentoriais e lesões da medula espinhal)
Evidência de atividade no acompanhamento clínico (ex.: Novas ou crescentes lesões na leitura T2 na ressonância magnética, ou lesões realçadas por gadolínio)

Tabela 9: Fatores de prognóstico piorado na EM

No Brasil, o tratamento é majoritariamente norteado por dois documentos: O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), que é um documento fornecido pelo SUS para orientar o tratamento da Esclerose Múltipla dentro do sistema de saúde e o Consenso Brasileiro para o Tratamento da Esclerose Múltipla, elaborado em 2018 pela Academia Brasileira de Neurologia para orientar a prática médica no tratamento da Esclerose Múltipla. A Esclerose Múltipla não tem cura e, considerando a natureza inflamatória por trás da doença, os tratamentos buscam controlar sua progressão e sintomas e podem ser categorizados em três grupos: Medicamentos para o tratamento das exacerbações/surtos, medicamentos modificadores de doença (MMDs) e medicamentos sintomáticos (Hart & Bainbridge, 2016).

No primeiro grupo, os medicamentos visam controlar o processo inflamatório agudo que promove a exacerbação dos sintomas através da desmielinização. Nesta

categoria, estão incluídos medicamentos anti-inflamatórios corticosteróides orais ou intravenosos em alta dose. Em grávidas, é preconizado o uso de imunoglobulinas, que são consideradas seguras para esta população.

O segundo grupo de medicamentos considera medicamentos cujos alvos estão associados à modificação dos fatores que levam ao processo inflamatório, como a modulação da resposta de células e moléculas do sistema imunológico. Este grupo é conhecido como medicamentos modificadores de doença (MMDs) e são umas das principais ferramentas do tratamento para a Esclerose Múltipla a longo prazo (Hart & Bainbridge, 2016; Happe, 2013). A sua escolha envolve diversos fatores para cada caso, pois a resposta a estes medicamentos possui importante variabilidade individual (Laroni e colaboradores, 2017; Milo, 2015), particularmente no que tange à tolerância ao tratamento. Independentemente do medicamento, o início precoce do tratamento com MMDs está associado à redução dos surtos e à estabilização dos sintomas da Esclerose Múltipla (Fazekas e colaboradores, 2010).

O tratamento de sintomas é multidisciplinar e se vale do uso de medicamentos como a Amantadina para o manejo de sintomas como a fadiga. Nesta categoria, as intervenções não-farmacológicas visam restaurar ou preservar o estado funcional, social e emocional da pessoa com Esclerose Múltipla. Terapia ocupacional e exercício tem se mostrado eficazes no manejo dos sintomas e na manutenção da autonomia dos indivíduos (Hart & Bainbridge, 2016; Negahban, Rezaie e Goharpey, 2013; Carter e colaboradores, 2014; Dodd e colaboradores, 2011).

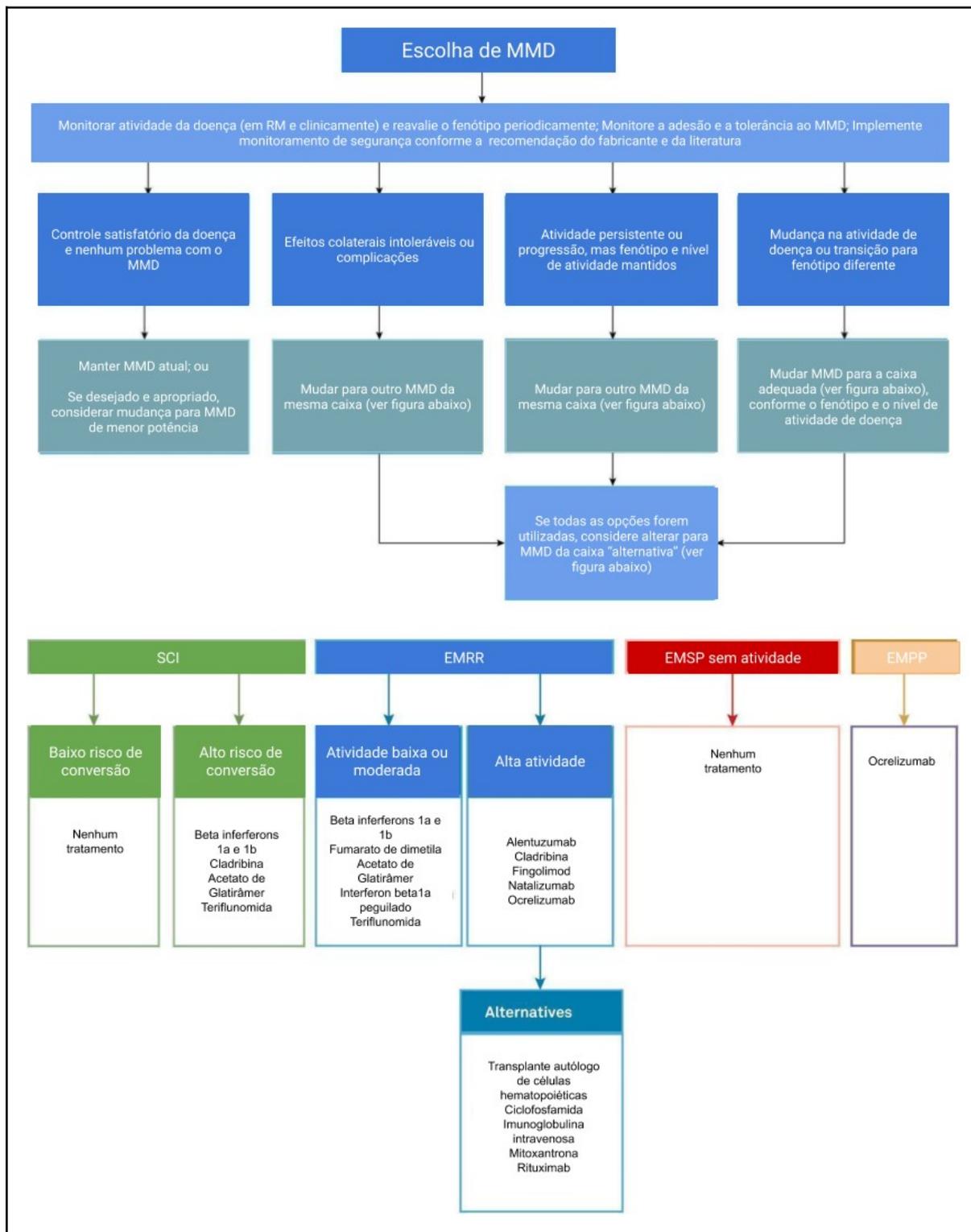


Figura 6: Recomendações gerais de tratamento com MMDs na EM conforme consenso brasileiro

O PCDT mais atual define quatro linhas de tratamento para a Esclerose Múltipla Remitente Recorrente e Esclerose Múltipla Secundária Progressiva, atualmente não abrangendo o tratamento da Esclerose Múltipla Primária Progressiva. Conforme o PCDT, os medicamentos para cada linha são:

- Na primeira linha, estão os medicamentos **Glatiramer**, **Teriflunomida** e as **Betainterferonas**. Também se considera o uso da Azatioprina como opção nos pacientes que não apresentaram boa adesão às formas parenterais.
- Na segunda linha estão os medicamentos da primeira linha, caso estes não tenham sido tentados, além de **Fingolimode** e **Fumarato de Dimetila** em casos de falha terapêutica ou resposta clínica sub-ótima.
- Na terceira linha, está previsto o uso de **Fingolimode**, caso este não tenha sido utilizado na primeira linha.
- Na quarta e última linha, está o **Natalizumabe**, que só deve ser utilizado após falha terapêutica às linhas anteriores ou intolerância ao Fingolimode.

Em comparação com o Consenso Brasileiro para o Tratamento da Esclerose Múltipla, podemos destacar duas diferenças importantes: 1) enquanto o PCDT se baseia em linhas de tratamento, o consenso trabalha com o tratamento direcionado à EM de baixa/moderada atividade e alta atividade, indicando MMDs diferentes para cada caso. O documento também contempla o tratamento da EMPP. Também sugere outros tipos de terapias, como o transplante autólogo, em caso de falha terapêutica às terapias propostas. Além disso, o consenso considera uma gama maior de tratamentos possíveis, incluindo medicamentos mais modernos como **Alentuzumabe**, **Claribidina**, **Natalizumabe** e **Ocrelizumabe**. Referente ao último, o consenso indica seu uso no tratamento da EMPP por ser o único medicamento aprovado para esta indicação, porém ressalva que a recomendação do seu uso deve ser considerada caso a caso após a pesagem dos seus riscos em relação aos benefícios.

Pode-se relevar a gama limitada de tratamentos considerados pelo PCDT ao se considerar o seu papel estratégico como documento norteador do tratamento da Esclerose Múltipla no âmbito do SUS, o que implica na escala de custos ao adotar novos medicamentos cujos benefícios podem ser iguais ou não superiores aos tratamentos vigentes.

## A Pessoa com Esclerose Múltipla

A Esclerose Múltipla atinge cerca de 2.3 milhões de pessoas, conforme estudo realizado pela Federação Internacional pela Esclerose Múltipla (MSIF, *Multiple Sclerosis International Foundation*; Browne 2014). O estudo publicado em 2014 foi o último censo global sobre a Esclerose Múltipla. Somente no Brasil, segundo o último levantamento que realizado pela ABEM em colaboração com o estudo da MSIF, foi estimado que 35 mil brasileiros convivem com a doença (ABEM, 2013).

Assim, compreender a realidade da pessoa com Esclerose Múltipla envolve não somente listar os sintomas e manifestações da doença, mas também compreender as profundas mudanças causadas na vida das pessoas com Esclerose Múltipla e das pessoas que convivem com ela em todas as esferas.

Esta seção se dedicará a descrever algo próximo a uma “persona” de uma pessoa com Esclerose Múltipla, assim como trará de dados epidemiológicos descritivos e estudos que avaliem o aspecto psicossocial da pessoa com EM.

## Dados Epidemiológicos

A Esclerose Múltipla é uma doença relativamente rara. Um levantamento realizado pela equipe do grupo responsável pelo *Global Burden of Disease* em 2016, avaliou a prevalência da Esclerose Múltipla em relação à série histórica iniciada em 1990. No momento da publicação do estudo 2.221.188 pessoas possuíam Esclerose Múltipla globalmente, o que representava um aumento de 10,4% em relação ao número de pessoas em 1990. A maior parte destas pessoas estavam em regiões de alta renda como América do Norte, Europa Ocidental e Australasia. Este valor implica em uma taxa de ocorrência global de aproximadamente 33 casos por cada 100.000 pessoas, com uma variação de 140 casos para cada 100mil pessoas na América do Norte até 2.1 casos para cada 100mil pessoas na África Subsaariana (Browne, 2014).

Outros estudos também reportam distribuições similares de pessoas com Esclerose Múltipla no globo, atribuindo a possível variação geográfica também à desigualdade de recursos disponíveis para o diagnóstico e tratamento da Esclerose Múltipla (Browne, 2014; Koch-Henriksen,2010).

A Esclerose Múltipla é desproporcionalmente prevalente em mulheres, com uma relação aproximada de 2 mulheres com Esclerose Múltipla para cada homem que apresenta a doença. Em meta-análise foi observado que a idade média em que a Esclerose Múltipla era descoberta era de 35.1 anos, sendo que o diagnóstico em mulheres tem média de 34.9 anos, enquanto nos homens a média de idade no diagnóstico era de 36.1 anos (Magyari, 2016).

Em um estudo que visou relacionar a capacidade funcional com a idade da pessoa com Esclerose Múltipla, observou-se a seguinte distribuição do EDSS numa população de 26.058 pessoas com Esclerose Múltipla (Manouchehrinia,2017):

**Tabela 9: Distribuição de EDSS observada por Manouchehrinia, 2017**

<b>Pontuação no EDSS</b>	<b>Número de pessoas (% do total)</b>
0-2.5	11070 (42,49 %)
3.0 - 4.0	4955 (19,02 %)
4.5 - 6.0	4719 (18,10 %)
6.5 - 8	4627 (17,76 %)
8.5 - 10	687 (2,63 %)

Adaptado de Manouchehrinia, Age Related Multiple Sclerosis Severity Score: Disability ranked by age, 2017

Ou seja, conforme a distribuição observada no estudo, a maioria das pessoas com Esclerose Múltipla se encontram num estado de capacidade funcional elevado, necessitando de muito pouco auxílio para gerenciar sua rotina. Estudos similares realizados no Brasil também corroboram com estas observações, com relatos de avaliações da EDSS com pontuações majoritariamente inferiores à 4, onde a incapacidade ainda está no patamar baixo a moderado (Lana-Peixoto e colaboradores, 2012; Negreiros e colaboradores, 2015; Ribeiro e colaboradores, 2011).

Em geral, a maior parte das pessoas que convivem com a Esclerose Múltipla apresentam o fenótipo remitente recorrente e receberam seu diagnóstico em uma intervalo de, aproximadamente, 5 à 10 anos atrás (Ribeiro e colaboradores, 2011; Manouchehrinia,2017; Borü e colaboradores, 2018; Ojeda e colaboradores, 2013;

Koutsouraki e colaboradores, 2010). Ademais, a doença atinge pessoas da etnia caucasiana com maior frequência do que etnias mongolóides, como os ameríndios, e do que negros (Negrotto e colaboradores, 2018; Aguirre-Cruz e colaboradores, 2011).

## A Pessoa com Esclerose Múltipla e o seu ambiente

### Mobilidade

Conforme o que foi discutido acima, a Esclerose Múltipla é uma doença com uma grande variabilidade de sintomas e com potencial para promover alterações significativas no estilo de vida dos indivíduos que convivem com ela.

Anteriormente, falamos sobre a Escala Expandida do Estado da Incapacidade, a EDSS, e como ela era utilizada no acompanhamento e na mensuração da incapacidade na Esclerose Múltipla. Podemos, ao relembrar a EDSS, categorizar alguns pontos chaves para marcar a progressão da incapacidade na doença. Em particular, a chegada ao EDSS 3 representa o fim das disfunções leves, com acometimento moderado em ao menos um dos sistemas funcionais. Por sua vez, a chegada ao EDSS 6 reflete o início da necessidade de tecnologias assistivas como bengalas ou muletas.

Em um estudo que avaliou a marcha em pessoas com Esclerose Múltipla, Kalron observou que indivíduos com pontuações no EDSS entre 0 e 3,5 não apresentam diferenças significativas na marcha. Porém, conforme a pontuação no EDSS aumentava, a variação entre o tamanho do passo, suporte em caminhada e tempo do passo aumentava. No grupo de pessoas com Esclerose Múltipla apresentaram passos inconsistentes na marcha, representando uma deterioração da capacidade de mobilidade conforme a Esclerose Múltipla avança (Kalron, 2016).

Existem outras alterações na capacidade funcional que podem não ser refletidas pela EDSS. Em um estudo que acompanhou a evolução da incapacidade na Esclerose Múltipla, foram comparadas as ferramentas EDSS e a TFIM (*Total Functional Independence Measure*, Medida Total da Independência Funcional), que avalia a independência funcional em atividades como o autocuidado, transferências cama-cadeira e atividades que envolvem o raciocínio. Foi observado que, apesar da progressão da Esclerose Múltipla, em alguns pacientes a EDSS permanecia igual enquanto eram observadas alterações na TFIM. Os dados obtidos pelo estudo sugerem que a EDSS, embora esteja fortemente correlacionada com a piora da

capacidade na Esclerose Múltipla, pode não ser tão sensível em identificar perdas funcionais em atividades rotineiras (Rabadi & Vincent, 2013).

Estas alterações trazem desafios que devem ser contornados ou superados na organização do ambiente em que a pessoa com Esclerose Múltipla vive. Em um estudo sobre o risco de quedas em um centro de reabilitação, pacientes com Esclerose Múltipla, Doença de Parkinson ou pós Acidente Vascular Cerebral (AVC) foram acompanhados durante o período de estudo quanto a ocorrência de quedas. Dentre os grupos estudados, os pacientes com Esclerose Múltipla foram o segundo grupo com maior incidência de quedas (Beghi e colaboradores, 2018). Em outro estudo, foram acompanhadas 148 pessoas com Esclerose Múltipla com pontuações do EDSS que variaram de 3.5 à 6.5 durante um ano para avaliar o risco de queda. Dentre as 148 pessoas acompanhadas, 70.27% (104 indivíduos) registraram a ocorrência de 672 quedas, com cerca de metade destas relatando que caíram mais de uma vez durante o período do estudo. O estudo avaliou como fatores de risco para quedas na Esclerose Múltipla problemas associados à incontinência, o uso de medicamentos e alterações no tônus muscular (Gunn e colaboradores, 2013).

Nos pacientes que já se encontram em uso de tecnologias assistivas, 89% daqueles acompanhados relataram já terem sofrido quedas por conta da Esclerose Múltipla e 50.5% destes relataram ter tido quedas nos últimos 3 meses. No estudo, foi observado que aqueles que caíram apresentavam maior fadiga em relação àqueles que não caíram e sofriam mais com a Esclerose Múltipla tanto na esfera física quanto na psicológica. É importante notar que embora pareça que aqueles que usam tecnologias assistivas têm maior risco de quedas que a população em geral, na realidade, o uso de tecnologias assistivas representa um fator de proteção para quedas em pessoas com Esclerose Múltipla que apresentavam dificuldades de locomoção (Coote e colaboradores, 2013; Coote e colaboradores, 2014).

Ademais, em revisão sistemática, Gianni e colaboradores (2014) avaliaram os resultados de 115 estudos sobre o risco de quedas na Esclerose Múltipla e observaram que, dentre todos os fatores de riscos de quedas em pessoas com Esclerose Múltipla, os principais fatores estão dispostos na tabela abaixo:

**Tabela 10: Fatores de risco para queda na Esclerose Múltipla**

<b>Fatores de risco para queda na Esclerose Múltipla</b>
Tempo de duração da doença
Curso progressivo da doença
Uso de tecnologias assistivas
Marcha relativamente mais lenta
Problemas equilíbrio (avaliadas por testes como o <i>Timed up and Go Test</i> )
Problemas de oscilação postural com olhos abertos
Problemas de oscilação postural com olhos fechados
Nível geral de incapacidade

Adaptado de: A systematic review of factors associated with accidental falls in people with multiple sclerosis: a meta-analytic approach.

Braga e colaboradores (2016) observaram uma correlação positiva entre a fadiga e a incapacidade na Esclerose Múltipla ao avaliar pessoas com Esclerose Múltipla Remitente Recorrente. No grupo estudado, nas pessoas em que os sintomas de sonolência e fadiga foram relatados, também foi observada a presença de achados neurológicos associados à incapacidade.

A fadiga e a incapacidade estão correlacionadas com a piora na qualidade de vida da pessoa com Esclerose Múltipla. Nogueira e colaboradores (2009), avaliaram um grupo de pacientes com Esclerose Múltipla quanto a diversas medidas de capacidade funcional como o EDSS, a Escala da Severidade da Fadiga (*Fatigue Severity Scale*), o Teste da Caixa e Bloco (*Box and Block test*) e assim como testes para avaliação da marcha e da espasticidade. Todos estes fatores se correlacionaram com a piora no aspecto físico da qualidade de vida da pessoa com Esclerose Múltipla, ressaltando que a perda da capacidade funcional e à perda da capacidade de gestão do ambiente implica em impactos negativos na pessoa com Esclerose Múltipla.

A espasticidade é outro sintoma da Esclerose Múltipla com impactos negativos na capacidade da pessoa com Esclerose Múltipla em lidar com o seu ambiente. O estudo MOVE avaliou 419 pessoas com Esclerose Múltipla e observou que dentre os sintomas que os pacientes relataram associados à espasticidade, a rigidez dos membros (74% dos respondentes) e a restrição da mobilidade (55% dos respondentes) impactavam negativamente sua vida (Berger, 2014). Apesar destes impactos, a espasticidade é raramente tratada de modo satisfatório para os pacientes, uma vez que os medicamentos disponíveis não conseguem controlar os

sintomas relatados na Esclerose Múltipla (Flachenecker, 2013). Consequentemente, a espasticidade também afeta negativamente a qualidade de vida na Esclerose Múltipla e varia conforme a severidade da manifestação dos sintomas (Arroyo, Massana e Vila, 2013).

Estes dados nos levam a considerar que o entorno da pessoa que convive com a Esclerose Múltipla deve ser favorável à prevenção de quedas, à facilitação da orientação do equilíbrio e ao amparo da fadiga.

Diversas medidas visam paramentar a pessoa com Esclerose Múltipla para manter sua capacidade funcional e adaptarem-se ao seu ambiente. Estas medidas visam remediar as alterações causadas pela Esclerose Múltipla mencionadas anteriormente como alterações de equilíbrio e espasticidade. Como exemplo, através do treinamento da propriocepção visual, foi observado a redução no risco de quedas em pessoas com Esclerose Múltipla (Prosperini e colaboradores, 2010). É bem documentado o impacto positivo do exercício na Esclerose Múltipla garantido melhorias pequenas (Roti & Sandroff, 2015), mas significativas, em equilíbrio, fadiga e na marcha das pessoas que convivem com a doença. Outras abordagens incluem estratégias como o Yoga (Cramer e colaboradores, 2014) ou o treinamento aquático, onde foi observado que a prática destas atividades melhora a capacidade das pessoas com Esclerose Múltipla de resistir à fadiga e também afeta positivamente sua qualidade de vida (Kargarfard, 2012).

É importante mais uma vez notar que o início precoce do tratamento está associado a desfechos clinicamente mais positivos como o retardo da incapacidade na Esclerose Múltipla (Cocco e colaboradores, 2015).

## Mente e cognição

Na Esclerose Múltipla, observa-se em 43% a 72% das pessoas, dependendo do estudo avaliado, a presença de alterações na capacidade de raciocínio conhecidas em conjunto como déficits cognitivos. Estas alterações incluem alterações como mudanças nas capacidades de prestar atenção, de aprendizado, memória ou processamento de informações e afetam negativamente a qualidade de vida da pessoa com Esclerose Múltipla.

Estes sintomas complexos possuem relação com o volume das lesões e área destas no cérebro, sendo um achado importante na avaliação por ressonância magnética. Em revisão, Rojas *et al* (2016) avaliou o impacto clínico da atrofia

cerebral em pacientes com Esclerose Múltipla. Ao avaliar o impacto da atrofia nos déficits cognitivos, observou que a atrofia cerebral na Esclerose Múltipla pode reduzir as reservas cognitivas, reduzir a velocidade de processamento de informações, aumentar a fadiga e aumentar a deterioração cognitiva. Tais achados estão associados à perda axonal decorrente do dano à bainha de mielina dos neurônios afetados pela Esclerose Múltipla.

Complementar ao trabalho de Rojas, Rimkus e colaboradores (2019) analisaram as alterações na conectividade neuronal no declínio da capacidade cognitiva da Esclerose Múltipla. Foi observado que para a ocorrência de declínio cognitivo e incapacidade como um todo, a localização da lesão possui um grande fator de importância. As alterações cognitivas observadas nos pacientes possuem forte correlação com o local da lesão, como por exemplo, lesões observadas na região frontal estava fortemente associada com alterações na capacidade executiva e na atenção. O autor sugere que conforme estas lesões aparecem, elas comprometem as rotas de processamento de informações no sistema nervoso central e conseqüentemente afetam a capacidade cognitiva da pessoa com Esclerose Múltipla.

Ferreira avaliou através de revisão sistemática o impacto da Esclerose Múltipla em diferentes funções cognitivas: memória, velocidade de processamento, funções executivas, atenção, concentração, habilidades visuoespaciais e visuoconstrutivas e aprendizagem, orientação e fluência verbal. A autora observou o seguinte (tabela 13):

<b>Tabela 11: Impactos da Esclerose Múltipla nas funções cognitivas</b>	
<b>Função cognitiva</b>	<b>Impacto da EM</b>
<i>Memória</i>	A EM pode afetar as memórias visuoespaciais e verbal, assim como a retenção de informações. A EM também afeta a memória de trabalho, usada para o processamento de informações.
<i>Velocidade de processamento</i>	A EM afeta negativamente a velocidade de processamento pois está associada a aquisição de dados através dos processos que envolvem memória.
<i>Funções Executivas</i>	Não são frequentes na EM.
<i>Atenção</i>	Existe uma fraca relação entre a ocorrência de EM e a redução da capacidade de prestar atenção, porém é controversa e não confirmada.
<i>Concentração</i>	Não existiam estudos suficientes sobre alterações de concentração na EM;

<i>Habilidades visuoespaciais</i>	Apesar de existirem poucos dados publicados sobre o impacto nestes campos, estes sugerem que a EM possa inferir dano nos neurônios envolvidos com a rota visuoperceptiva.
<i>Habilidades visuoconstrutivas</i>	
<i>Aprendizado</i>	Existem pouquíssimos dados disponíveis sobre o impacto da EM nestas funções cognitivas. Porém o autor avalia que estas capacidades são afetadas diretamente pelas alterações na memória e na velocidade de processamento.
<i>Orientação</i>	
<i>Fluência Verbal</i>	

Adaptado De Ferreira, Alterações Cognitivas Na Esclerose Múltipla, 2011

Apesar destas alterações possuírem potencial para impactar negativamente a qualidade de vida de pessoas com Esclerose Múltipla, existem outros fatores que devem ser considerados na esfera psicossocial da pessoa com Esclerose Múltipla. Giovannetti e colaboradores (2015) observaram que em pacientes com Esclerose Múltipla, fatores como a pontuação no EDSS, o tempo de doença, idade, problemas de marcha e fadiga também devem ser considerados.

Outro sintoma que também afeta a forma como as pessoas com Esclerose Múltipla lida com o ambiente no seu entorno é a dor. Estima-se que cerca de dois terços das pessoas que apresentam Esclerose Múltipla relatam a sofrer com dores. A presença de dores está fortemente associada à pontuação no EDSS e à presença de depressão e ansiedade nestes indivíduos. As dores mais comumente relatadas estão associadas à dores de cabeça, dores neuropáticas em extremidades, nevralgia do nervo trigêmeo, dores nas costas e ao sinal de Lhermite (uma sensação de choque que percorrer a coluna e irradia para os membros ao se realizar o movimento de inclinar a cabeça para baixo).

A dor na Esclerose Múltipla é importante fator na qualidade de vida da pessoa que convive com a doença. Em um estudo longitudinal que durou cerca de 10 anos, Young e colaboradores observaram que durante o decorrer do estudo, os pacientes que relataram maiores dores apresentaram uma deterioração da qualidade de vida maior em relação aos demais avaliados, assim como aumentaram a necessidade de cuidados formais (por um cuidador) e o uso de medicamentos e serviços de saúde.

Associado à convivência com a dor estão mecanismos de adaptação que afetam a maneira como a pessoa com a Esclerose Múltipla lida com seu ambiente. Arewasikporn e colaboradores (2018), ao avaliar um grupo de 163 pessoas com

Esclerose Múltipla que relataram dor e fadiga, observaram que os pacientes acompanhados possuíam o mecanismo de catastrofização da dor como mediador da intensidade desta e sua interferência em suas atividades. Nestes pacientes, a depressão estava também associada com emoções negativas associadas à dor e à fadiga na Esclerose Múltipla.

É importante notar a relação entre a dor na Esclerose Múltipla e a comorbidade com a depressão. Alschuler, Ehde e Jensen (2013), em revisão, avaliam que os mecanismos da depressão e da dor são sinérgicos. Isto é, quando uma pessoa com Esclerose Múltipla apresenta depressão, os mecanismos de adaptação à dor são comprometidos e ela sofre mais. Por sua vez, por sentir mais dor, a pessoa agrava o estado de depressão com uma visão mais negativa da doença.

Na Esclerose Múltipla, a presença de síndromes psiquiátricas como a depressão e ansiedade são mais prevalentes que na população em geral. Estima-se que cerca de 40-60% das pessoas com Esclerose Múltipla apresentam depressão em algum momento e cerca de 36% das pessoas com Esclerose Múltipla sofrem com ansiedade. No entanto, o mecanismo pelo qual a depressão ocorre na Esclerose Múltipla não apresenta os mesmos padrões que o da população em geral, sendo majoritariamente crônica.

Na Esclerose Múltipla podem ocorrer dois eventos neuropsiquiátricos importantes: por um lado, temos o dano causado à bainha de mielina em diversas estruturas do sistema nervoso central, por outro, temos a convivência com uma doença crônica, sem cura e cujos sintomas podem afetar negativamente a qualidade de vida.

Goretti e colaboradores (2009) acompanharam 104 pacientes com Esclerose Múltipla a fim de avaliar seus mecanismos psicológicos de adaptação à nova condição e observou que dentre os pacientes avaliados, estratégias de esquiva eram mais frequente utilizadas do que estratégias de focadas em problemas para a adaptação psicológica na Esclerose Múltipla. Durante a intervenção, foi notado que a aplicação de estratégias mais positivas melhorou a qualidade de vida dos pacientes, favorecendo o início de acompanhamento psicológico como medida positiva na Esclerose Múltipla.

Stathopoulou e colaboradores (2010) avaliaram, em revisão, o impacto das características de personalidade na Esclerose Múltipla. Foi notado no estudo que as

características psicológicas afetam os mecanismos de adaptação psicológica à doença. Em pessoas com Esclerose Múltipla, os mecanismos de adaptação mais frequentemente utilizados são emocionalmente centrados. Tais mecanismos podem se manifestar através da ocultação dos sentimentos, busca de apoio emocional em outras pessoas, a reconsideração da importância de um evento ou até a negação de uma emoção. Neste contexto, mecanismos como o uso do otimismo parecem estar mais fortemente associados com prognósticos positivos, enquanto mecanismos voltados à hostilidade ou esquiva estão associados com maior vulnerabilidade psicológica na Esclerose Múltipla. Características como introversão e neuroticismo podem estar associadas à mecanismos mal adaptativos e problemas de cognição na Esclerose Múltipla (Roy e colaboradores, 2017).

Corroborando com isto, foi observado em um estudo que acompanhou 84 mulheres com Esclerose Múltipla que a presença de características de personalidade esquivas está associada à uma piora na qualidade de vida na Esclerose Múltipla (Mohamadi e colaboradores, 2016). Também se observa que somado às características de personalidade esquiva, a pessoa com Esclerose Múltipla pode apresentar baixa autoestima e utilizar a simplificação como maneira de lidar com seus problemas, o que está associado à uma piora na qualidade de vida destes indivíduo (Ozura e colaboradores, 2010).

Dlugonski e colaboradores (2012) ao avaliar a relação com a autoestima na Esclerose Múltipla observaram que o número de passos dados e o grau de apoio social foram associados mudanças na qualidade de vida na Esclerose Múltipla. Os autores sugerem que o apoio social é uma variável modificável na Esclerose Múltipla que tem potencial para a melhoria da autoestima e conseqüentemente fomentar mecanismos de adaptação mais saudáveis. O apoio social na Esclerose Múltipla pode ser prejudicado, uma vez que na participação em atividades sociais é reduzida na presença de sintomas como fadiga e alterações cognitivas (Ben Ari Shevil, 2014).

### Outros aspectos que influenciam a relação com o ambiente

Devido à natureza inespecífica dos processos inflamatórios da Esclerose Múltipla, a pessoa que convive com a doença pode apresentar sintomas em quaisquer áreas que estejam relacionadas com o controle do sistema nervoso central. Uma das áreas onde este impacto é sentido pelas pessoas com Esclerose

Múltipla é o controle das funções autonômicas como o controle do trato urinário e intestinal.

Conforme mapeamento pelo Comitê Norte Americano de Pesquisas para a Esclerose Múltipla (NARCOMS), de 9700 pessoas avaliadas 65% relataram a ocorrência de ao menos um sintoma moderado ou severo envolvendo o trato urinário. O sintoma mais frequentemente relatados pelos pacientes era a urgência urinária. A presença deste conjunto de sintomas está correlacionada com a piora na qualidade de vida da pessoa com Esclerose Múltipla (Mahajan, Patel e Marrie, 2010).

Uma outra faceta deste problema está associada à problemas com o intestino através da doença intestinal neurogênica (DIN). A DIN afeta pessoas com Esclerose Múltipla e as impacta através de sintomas como a sensação de defecação incompleta, sensação de inchaço e redução do apetite.

Existem estratégias para o gerenciamento destes problemas, como a prática de exercícios pélvicos, que está associada à um melhor controle do trato urinário e à uma melhora na qualidade de vida (Lúcio e colaboradores, 2010; Lúcio e colaboradores, 2016). No cuidado da DIN, McClurg e colaboradores (2018) observaram que através da administração de massagens abdominais, o grupo que recebeu a intervenção apresentou uma melhora pequena, porém importante dos sintomas intestinais. Apesar destas estratégias, é importante considerar que o ambiente da pessoa com Esclerose Múltipla idealmente deva contemplar a possibilidade de fácil acesso ao banheiro.

### Necessidade de cuidadores e aspecto social

É estimado que cerca de apenas 30% das pessoas com Esclerose Múltipla necessitem de cuidados fornecidos por terceiros (Buchanan, 2010). Dentre aqueles que necessitam de cuidados por terceiros, Buchanan e colaboradores (2010) aplicaram um questionário para avaliar as percepções do cuidado pelos cuidadores. Em uma escala de 0 à 10, onde 10 significa concordância total e 0 significa discordância total, aproximadamente 75% dos cuidadores não veem o cuidado na Esclerose Múltipla como um problema grave. Sobre os cuidados realizados, a maior parte dos cuidadores relata estar envolvida no suporte a atividades rotineiras (cuidar da casa, preparar as refeições etc.) e no suporte ao autocuidado da pessoa com EM (se vestir, etc).

Hillman (2013) avaliou as características do cuidado fornecido por cuidadores na Esclerose Múltipla e observou o seguinte:

- Em comparação com as outras doenças que exigem cuidados, a Esclerose Múltipla tem como características a maior prevalência de cuidadores do sexo masculino (53% vs 35%);
- A maioria dos cuidadores vive com o recebedor do cuidado e tendem a ser seus cônjuges. O tempo de cuidado é 3 vezes maior que os das demais doenças (13 anos vs 4 anos).
- Relatam satisfação no cuidado com a Esclerose Múltipla, com 66% dos respondentes relatando que se sentem recompensados pelo cuidado prestado, 80% se sentem orgulhosos do cuidado prestado e 57% relatando que se sentem realizados pelo cuidado prestado.

Appleton e colaboradores (2018) avaliaram a maneira como a Esclerose Múltipla afeta a dinâmica de casais onde um dos cônjuges é uma pessoa com Esclerose Múltipla e o outro torna-se cuidador. A síntese dos dados obtidos permitiu a construção de seis conceitos que definem esta dinâmica:

1) *Apreciação e Aceitação: A Esclerose Múltipla é vista como algo compartilhado pelo casal, que torna-se mais próximo e apreciador das características do outro. Também manifesta-se através de um senso de esperança compartilhado entre o casal ;*

2) *Compromisso: O cuidador assume o compromisso de estar ao lado da pessoa com Esclerose Múltipla, sentindo-se obrigado a prestar o cuidado por um dever que pode ou não ser matrimonial ;*

3) *Tornando-se o cuidador: O cuidador lentamente se envolve do papel do cuidador no relacionamento, podendo inicialmente rejeitar esta posição, mas eventualmente tomando ação nas tarefas envolvidas no cuidado da pessoa com Esclerose Múltipla;*

4) *Lidando com a perda: As mudanças na Esclerose Múltipla imputam em pequenas perdas cumulativas que se manifestam na vida do casal. O casal pode sentir falta do parceiro como amante, perder o contato com amigos ou familiares ao longo do curso da doença;*

5) As areias do tempo: *A Esclerose Múltipla apresenta uma incerteza temporal e em severidade, o que leva os cuidadores a levarem o cuidado com a doença numa base dia-a-dia;*

6) Contratempos com serviços: *Para cuidar da pessoa com Esclerose Múltipla, o cuidador deve lidar com diversos de serviços de saúde, podendo sentir dificuldades em obter informações úteis e o suporte necessário para exercer o cuidado.*

Estas dinâmicas alteram a vida da pessoa com Esclerose Múltipla e do seu cuidador, mudando a maneira como ela se relaciona com o seu ambiente. É importante notar que o ato de se tornar cuidador implica em um fardo para o indivíduo nesta posição. Buchanan e colaboradores (2010) avaliou o impacto da posição de cuidador em esposos de mulheres com Esclerose Múltipla. Foi observado que a quantidade de tempo despendido no cuidado da pessoa com Esclerose Múltipla e a restrição na liberdade para execução das atividades diárias.

## Os impactos da esclerose múltipla no Brasil

### Os custos da Esclerose Múltipla

A Esclerose Múltipla é uma doença que, como vimos anteriormente, pode trazer implicações que alteram o estilo de vida da pessoa que convive com a doença e das pessoas em seu entorno. Tais implicações possuem custos associados na vida do paciente que podem ser divididos em custos diretos e indiretos. Nos custos diretos estão envolvidos os custos médicos, como consultas e medicamentos, e não-médicos, como adaptações e apoios; nos indiretos temos custos associados à perda de produtividade e impactos como licenças médicas e a aposentadoria precoce (fig. 7.; Giovannoni e colaboradores, 2016).

Em revisão, Kolasa (2013) avaliou 17 estudos sobre os custos da Esclerose Múltipla que avaliaram, em conjunto, 30.046 pessoas. Nos estudos a variação da pontuação no EDSS variou de 2.7 até 5.1, com média de pontuação igual a 4. Em média, 36% das pessoas acompanhadas estava empregada no momento do estudo e o mesmo percentual teve concedida uma aposentadoria precoce. Também foi observado que apenas 46% dos respondentes estavam em tratamento no período

dos estudos. O custo médio anual, em dólares ajustados pelo de Paridade de Poder de Compra, foi de US\$41,133. Deste valor total, 54% estava associado à custos relacionados à perda de produtividade e 46% associado ao custo das terapias e adaptações requeridas pelos pacientes.

Um outro estudo avaliou somente os custos indiretos da Esclerose Múltipla, utilizando metodologias e parâmetros de avaliação similares ao estudo mencionado anteriormente. Neste estudo foi observado que os custos com a Esclerose Múltipla estão relacionados ao grau de incapacidade: pessoas com pontuação no EDSS  $\leq 3$  apresentaram custos indiretos de US\$ 3.726,00, enquanto aqueles com EDSS  $> 7$  chegavam a ter custos de até US\$ 19.264,00 por ano (Stawowczyk e colaboradores, 2015).

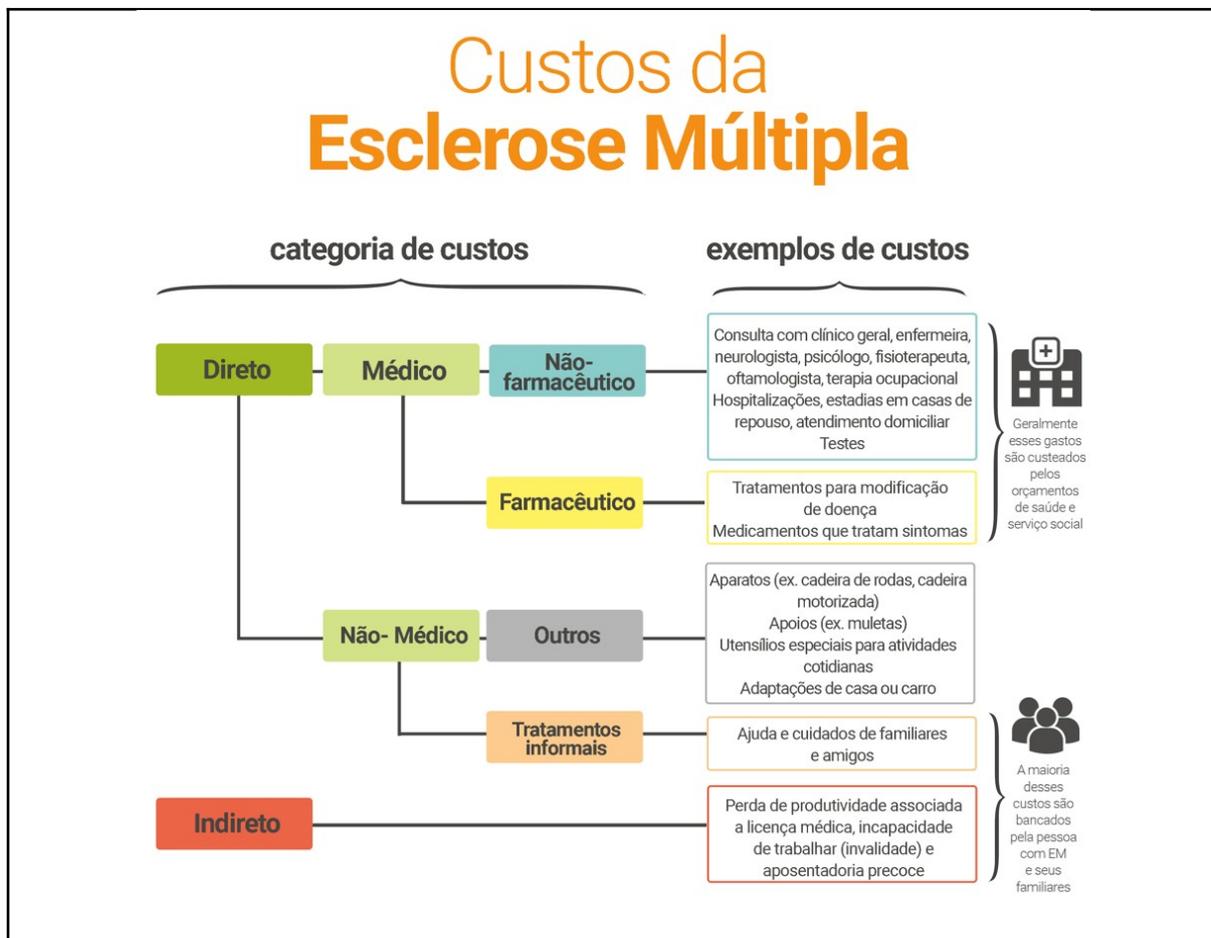


Figura 7: Tipos de custo na Esclerose Múltipla. Adaptado de Observatório EM, 2018.

Isto ocorre pois na Esclerose Múltipla a incapacidade traz desafios para o cuidado. Um estudo avaliou cerca de 3000 pessoas com Esclerose Múltipla a fim de estudar o quanto a incapacidade afeta os custos e a qualidade de vida na Esclerose

Múltipla. Foi observado pelos autores que a incapacidade está diretamente correlacionada com os custos na Esclerose Múltipla (fig 12). Também foi observado que a piora na qualidade está também associada à incapacidade em gerenciar atividades de mobilidade, autocuidado e de vida diária (Coleman et al, 2013). Outro estudo associou a perda de destreza manual ao aumento de custos na Esclerose Múltipla (Koch, 2014). Também se observou que a espasticidade imputa em custos até 2.4 vezes maiores para a pessoa com Esclerose Múltipla que apresenta este sintoma em relação àquelas que não apresentam (Svensonn, Borg e Nilson, 2014).

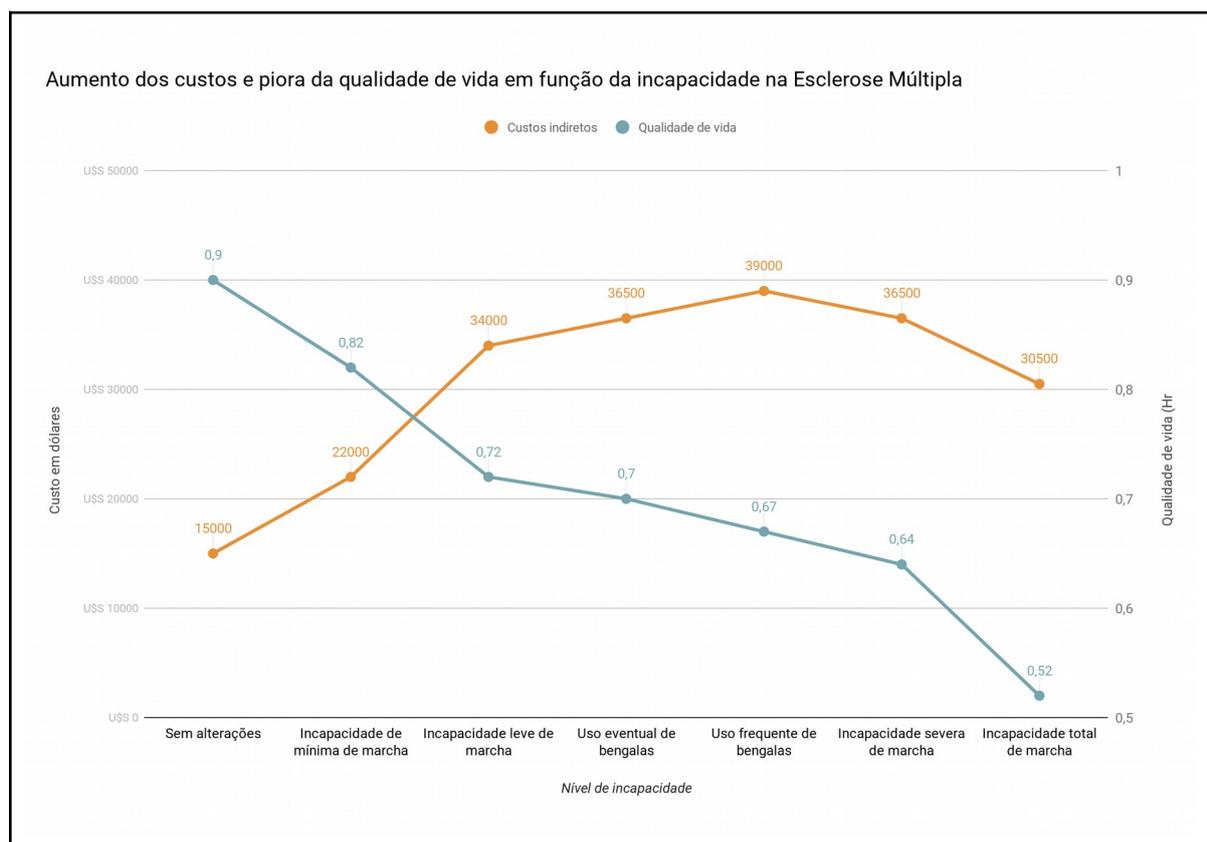


Figura 8: O aumento dos custos e piora da qualidade de vida em função da incapacidade na Esclerose Múltipla. Adaptado de Coleman I, *Impact of Mobility Impairment on Indirect Costs and Health-Related Quality of Life in Multiple Sclerosis*.

Uma revisão realizada por Wundes e colaboradores (2010) demonstrou que a perda na qualidade de vida na Esclerose Múltipla está associada ao aumento dos custos intangíveis na Esclerose Múltipla. Custos intangíveis são aqueles que não conseguem ser facilmente quantificados, porém estão associados ao sofrimento e as mudanças associadas à doença. No estudo, quanto maior o EDSS observado, maior era a perda de anos devido à piora na qualidade de vida avaliada (*Quality Adjusted Life Years*) e os custos associados. Interessantemente, o maior salto em

custos observado ocorria na transição entre as faixas de EDSS 1-3 e 3.5-5, onde o salto era de aproximadamente 8 vezes o custo prévio.

Na avaliação dos custos diretos, Moccia e colaboradores (2014) avaliaram os fatores prognósticos do aumento de custos na Esclerose Múltipla Remite Recorrente durante um período de 10 anos. O estudo avaliou os custos associados à aquisição e administração dos medicamentos, assim como acompanharam fatores da Esclerose Múltipla a fim de correlacionar estes custos. Foi observado que o aumento de um ponto no EDSS estava associado à um aumento de custos diretos anuais 13,22% maior e que cada ano de doença estava associada à uma redução de custos de 0,76% para cada ano. O sexo feminino apresentou uma redução dos custos anuais de 12,43% e a conversão para a EMSP com uma redução de 14,26%.

Estes dados podem estar relacionados aos custos associados aos surtos na Esclerose Múltipla. Em análise de 9421 pacientes com EMRR, dividiu-se as pessoas em grupos com nenhum surto, surtos com baixa/moderada severidade e surtos com intensa severidade. Os grupos que apresentaram surtos tinham custos maiores do que o grupo com nenhum surto, assim como a intensidade do surto estava associada a custos maiores. Também foi visto que a uma maior frequência de surtos estava relacionada a custos maiores na Esclerose Múltipla (Parisé e colaboradores, 2013).

Em análises de custo regionais, foi observado que nos Estados Unidos, o custo com a Esclerose Múltipla variou de US\$ 8.528,00 à US\$ 54.244,00 anuais conforme o estudo avaliado (Adelman, Rane e Villa, 2013). Nos Estados Unidos, 77% dos custos estavam relacionados aos custos diretos, enquanto somente 23% dos custos eram custos indiretos. Ao comparar com os custos de doenças crônicas no país, a Esclerose Múltipla foi a segunda doença mais custosa, somente atrás da Doença Cardíaca Congestiva. Na Europa, os custos variam de € 20.000,00/ano até € 100.000,00/ano conforme a severidade da doença e a distribuição dos custos se dava, em ordem, custos indiretos, outros custos diretos (como consultas e hospitalizações), terapia medicamentosa (MMDs) e o cuidado informal. Os autores ressaltaram que o EDSS é um dos principais preditores de custos na Esclerose Múltipla, com valores maiores do EDSS refletindo em maiores custos para a pessoa com Esclerose Múltipla (Kobelt e colaboradores, 2006).

Na América Latina, apesar da escassez deste tipo de análise, existem alguns dados elaborados sobre o tema que nos permite entender os custos da Esclerose Múltipla nesta região. Um estudo argentino avaliou os custos da Esclerose Múltipla em função da severidade da doença dividindo os pacientes em 3 grupos: EDSS < 3; EDSS entre 3 e 7; EDSS > 7. Os custos variaram de US\$ 36.025,00 (no primeiro grupo) à US\$ 50.712,00 (no grupo com EDSS > 7). Foi observado que os pacientes no terceiro grupo utilizavam mais frequentemente serviços médicos e consultas, mais medicamentos e adaptações, o que implicou em um maior custo direto. Por sua vez, os custos indiretos aumentavam conforme a incapacidade aumentava, com um aumento drástico de aposentadorias precoces e licenças médicas a partir do segundo grupo (Ysraelit, 2014). No Brasil, foi constatado um custo médio de US\$19.012,32, porém não foi observado diferenças significativas entre os grupos de severidade. No estudo, os custos com terapias medicamentosas (MMDs) eram o maior custo nos grupos com severidade leve e moderada, porém no grupo de maior severidade foi constatado que outros custos diretos apresentam um maior peso nos custos observados (Da Silva, 2016).

Romano e colaboradores (2013) ressaltam que a literatura sobre os custos da Esclerose Múltipla na América Latina é escassa, porém observam padrões similares aos encontrados na Europa e na América do Norte, com custos maiores associados à MMDs nos graus de severidade mais baixos e o aumento dos custos indiretos associados à perda de produtividade em grupos com severidade maior. A tabela 15 apresenta um resumo dos estudos de custo e os valores encontrados nestes estudos.

<b>Tabela 12: Custos da Esclerose Múltipla conforme a população</b>				
<b>Estudo</b>	<b>População</b>	<b>Custo mínimo</b>	<b>Custo máximo</b>	<b>Observações</b>
Da Silva e colaboradores, 2016	Pessoas brasileiras com Esclerose Múltipla	US\$8.546,36	US\$29.478,28	O custo médio observado no estudo foi de US\$19.012,32. O estudo avaliou custos diretos e indiretos.
Ysraelit e colaboradores, 2014	Pessoas argentinas com Esclerose Múltipla	US\$36.025	US\$50.712	O custo variou conforme o EDSS dos pacientes. O estudo avaliou custos diretos e indiretos.
Adelman, Rane e Villa, 2013	Revisão de artigos sobre custos na população dos	US\$828	US\$54.244	Os custos diretos representaram 77% dos custos observados no estudo. A doença é a segunda mais custosa no país.

	Estados Unidos			
Parisé e colaboradores, 2013	Pessoas com Esclerose Múltipla Remitente Recorrente nos Estados Unidos	US\$8.269	US\$24.180	O estudo também avaliou o impacto sobre os cuidadores. A maior frequência de surtos implicou em custos mais elevados.
Svensson, Borg e Nilsson, 2014	Pessoas suecas com Esclerose Múltipla apresentando espasticidade	€2.614	€426.439	A média dos custos observada no estudo foi de €114,293. Os custos diretos e médicos representaram 67% dos custos. A espasticidade mais severa implicou em maiores custos.
Coleman e colaboradores, 2013	Pessoas com Esclerose Múltipla residentes nos Estados Unidos	US\$21.245	US\$38,510	O estudo avaliou o impacto da mobilidade nos custos indiretos da EM.
Gracia e colaboradores, 2018	Pessoas com Esclerose Múltipla no Panamá	US\$24,676.40	US\$18.807,98	Foi observado que o aumento da severidade da doença reduziu os custos totais. Esta redução foi associada à menor influência da perda de produtividade no cálculo dos custos.
Ruutinen e colaboradores, 2016	Pessoas com Esclerose Múltipla na Finlândia	€10,835	€109,901	O custo médio observado no estudo foi de €46,994.
Lebrun-Frenay e colaboradores, 2017	Pessoas com Esclerose Múltipla na França	€22.600	€48.100	Todos os estudos foram realizados com o mesmo desenho em países diferentes como parte de uma avaliação internacional dos custos da Esclerose Múltipla na Europa.
Flachenecker e colaboradores, 2017	Pessoas com Esclerose Múltipla na Alemanha	€28.200	€62.700	
Battaglia e colaboradores, 2017	Pessoas com Esclerose Múltipla na Itália	€22.900	€53.300	
Oreja-Guevara e colaboradores, 2017	Pessoas com Esclerose Múltipla na Espanha	€20.600	€68.700	
Thompson e colaboradores	Pessoas com Esclerose Múltipla no Reino Unido	£11.400	£36.500	
Havrdova e colaboradores	Pessoas com Esclerose Múltipla no	Kč257.000	Kč489.000	

	República Tcheca			
--	------------------	--	--	--

## Dados da seguridade social

Em nossa análise, obtivemos dados concedidos pelo Instituto Nacional de Seguridade Social, o INSS, sobre os benefícios concedidos pelo órgão nos anos de 2014 até 2018 para pessoas com Esclerose Múltipla.

Dentre os benefícios concedidos, à grande maioria foi concedida o benefício de auxílio doença previdenciário, correspondendo por 68,5% dos benefícios concedidos no período avaliado. O benefício é concedido àqueles trabalhadores em situação de incapacidade para o trabalho de caráter temporário, como na ocorrência de surtos na Esclerose Múltipla. O segundo benefício mais concedido às pessoas com Esclerose Múltipla é o auxílio por invalidez previdenciária, que correspondeu por 25,4% dos benefícios e é concedido quando a incapacidade é considerada permanente em perícia médica.

A concessão dos benefícios previdenciários é condicionada à condição de segurado no INSS, e dado a natureza do sistema de seguridade brasileiro, não depende do estado empregatício do segurado, mas da contribuição ao INSS. Nos benefícios avaliados, ao considerar as formas de filiação Autônomo, Doméstico, Facultativo, Segurado Social e Empregado como formas em que existe atividade laboral, observa-se uma taxa de ocupação de 69,9% nos benefícios temporários. Na aposentadoria por invalidez, a taxa é de 77,67%.

Uma relação interessante é a dos benefícios de amparo social ao deficiente. Este tipo de benefício foi implementado pela lei 8742/93, também conhecida como Lei Orgânica da Assistência Social (LOAS). Nos dados obtidos, os beneficiários desta categoria apresentaram uma taxa de ocupação de somente 32,6%. A tabela 16 apresenta os dados sobre os tipos de benefícios concedidos.

**Tabela 13: Benefícios concedidos pelo INSS para pessoas com Esclerose Múltipla no período de 2014-2018.**

<i>Benefícios concedidos</i>	<i>n</i>	
	Feminino	Masculino
<b>Benefícios Totais</b>	<b>5160</b>	<b>2223</b>
<i>Auxílio Doença Previdenciário</i>	<b>3607</b>	<b>1449</b>

<i>Forma de Filiação ao INSS</i>		
Autônomo	634	252
Desempregado	678	301
Doméstico	81	4
Empregado	1981	815
Facultativo	143	23
Segurado Especial	89	54
Trabalhador Avulso	1	
<b>Aposentadoria por Invalidez Previdenciária</b>	<b>1231</b>	<b>650</b>
<i>Forma de Filiação ao INSS</i>		
Autônomo	260	146
Desempregado	311	161
Doméstico	38	2
Empregado	490	302
Facultativo	69	8
Optante Pela Lei 6.184/74	3	38
Segurado Especial	54	1
<b>Amparo Assistencial ao deficiente</b>	<b>318</b>	<b>114</b>
<i>Forma de Filiação ao INSS</i>		
Autônomo	49	27
Desempregado	210	81
Doméstico	16	1
Empresário	1	1
Facultativo	39	4
Segurado Especial	2	
Trabalhador Avulso	1	
<b>Auxílio Doença por Acidente de Trabalho</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<i>Forma de Filiação ao INSS</i>		
Desempregado	1	2
Empregado	1	

Ao avaliarmos os benefícios temporários concedidos, notamos que o tempo médio da duração do auxílio doença foi, em média, de 128,7 dias. Este tipo de benefício era mais comumente concedido à faixa de idade dos 25 aos 39 anos, grupo que representa 55,1% dos benefícios concedidos nesta categoria. A figura 9

representa a distribuição do número de benefícios concedidos para cada faixa etária. A tabela 17 representa a síntese dos dados e a duração do benefício por faixa etária.

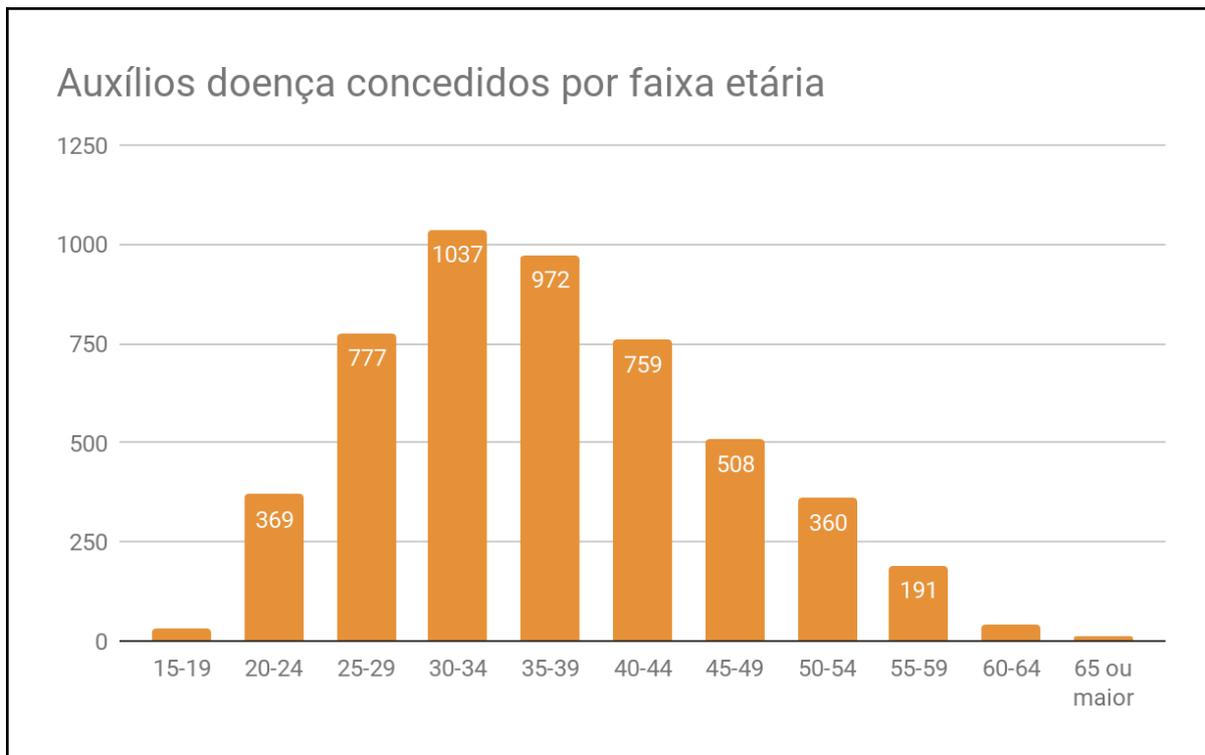


Figura 9: Benefícios temporários concedidos por idade.

**Tabela 14: Característica dos benefícios temporários concedidos**

<i>Faixa Etária</i>	<i>Benefícios concedidos</i>	<i>Média de duração (em dias)</i>
Auxílio Doença	<b>5056</b>	<b>128,73</b>
<i>Idade</i>		
15-19 anos	31	76,52
20-24 anos	369	121,12
25-29 anos	777	126,09
30-34 anos	1037	125,29
35-39 anos	972	132,48
40-44 anos	759	132,37
45-49 anos	508	139,30
50-54 anos	360	124,39
55-54 anos	191	133,92
55-59 anos	42	106,69
60-64 anos	9	98,44
65 ou maior	1	167,00
Auxílio Doença por Acidente de Trabalho	<b>4</b>	<b>97,50</b>
<i>Idade</i>		
20-24 anos	1	110,00
35-39 anos	1	0,00
40-44 anos	2	140,00
<b>Total Geral</b>	<b>5060</b>	<b>128,71</b>

Ao se avaliar os a duração destes benefícios em função da forma de filiação ao INSS, foi notado que em média, indivíduos empregados via CLT obtiveram 30 dias a menos de benefícios que aqueles em outras categorias. Os maiores benefícios concedidos foram concedidos aos segurados facultativos (155,7 dias), aos segurados especiais (153,6 dias) e aos desempregados (150,6 dias).

Os dados obtidos também apontam para um padrão de aposentadoria precoce na Esclerose Múltipla. Ao considerarmos a idade mínima possível para a concessão da aposentadoria por contribuição (30 anos para homens e 25 anos para mulheres) para alguém que começou a trabalhar com 20 anos, observamos que, entre as mulheres 58,3% se aposentaram antes de serem elegíveis a este tipo de

aposentadoria. Dentre os homens, este valor sobe para 74,3%. De um total de 1874 benefícios concedidos no período, 53,1% destes foram concedidos a pessoas com menos de 45, indicando uma frequência de aposentadorias precoces elevada nesta população (fig. 10).

**Tabela 15: Tempo de benefício para cada forma de filiação**

<i>Forma de Filiação ao INSS</i>	<i>Benefícios concedidos</i>	<i>Média de duração (em dias)</i>
Autônomo	886	145
Desempregado	979	150
Doméstico	85	121
Empregado	2796	114
Facultativo	166	155
Segurado Especial	143	153
<b>Total Geral</b>	<b>5056</b>	<b>129</b>

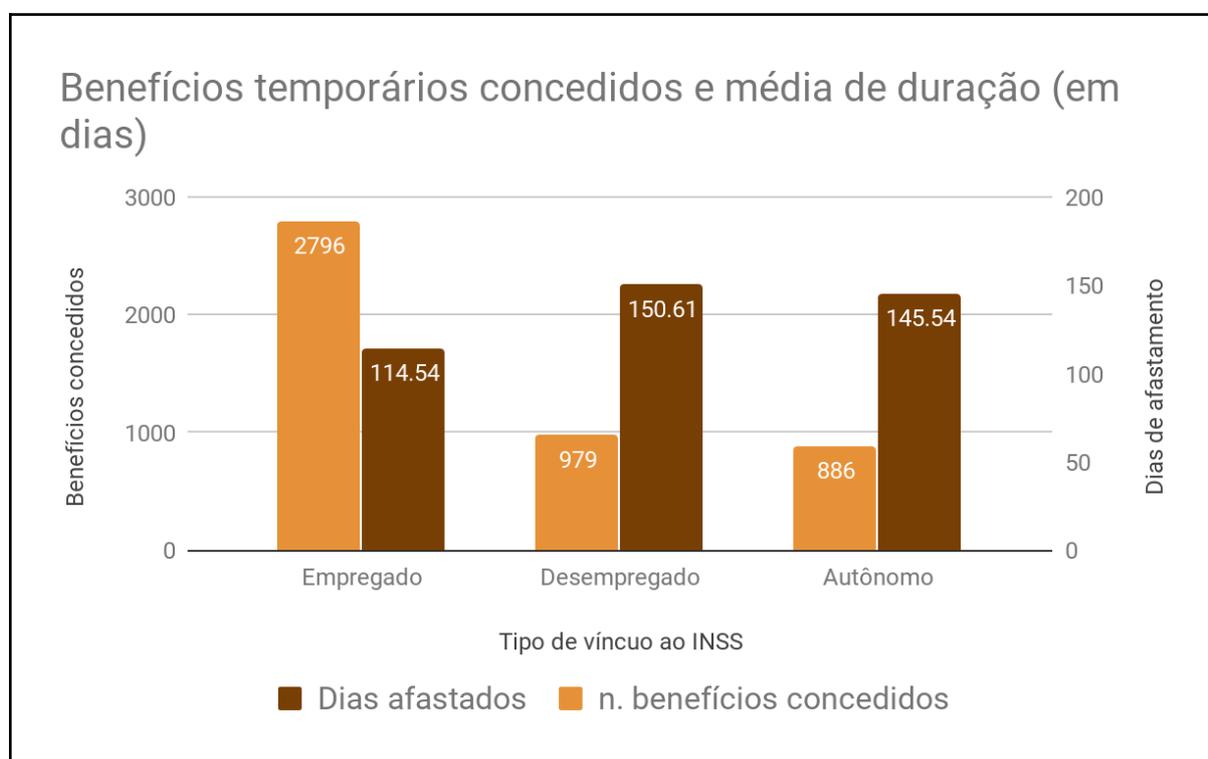


Figura 10. Benefícios temporários concedidos e a média de duração

Ao se avaliar os benefícios concedidos, observou-se uma maior prevalência de benefícios concedidos no estado de São Paulo. No entanto, ao corrigir a quantidade de benefícios concedidos pela população do estado, foi possível notar um gradiente geográfico com uma tendência de maior prevalência nas regiões mais ao sul do país, condizente com a hipótese do gradiente de latitude.

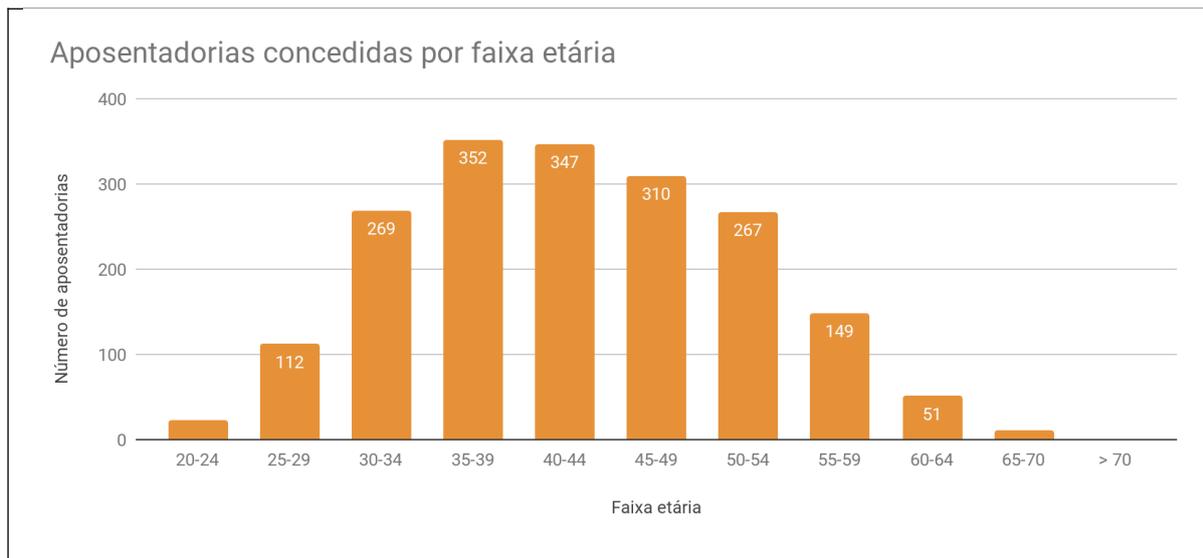


Figura 11: Aposentadorias concedidos por idade

Apesar disto, vale ressaltar que nestas regiões estão os maiores centros urbanos no país, o que apresenta um fator de influência sobre a disponibilidade de recursos disponíveis para o diagnóstico da Esclerose Múltipla no país (fig. 16.).

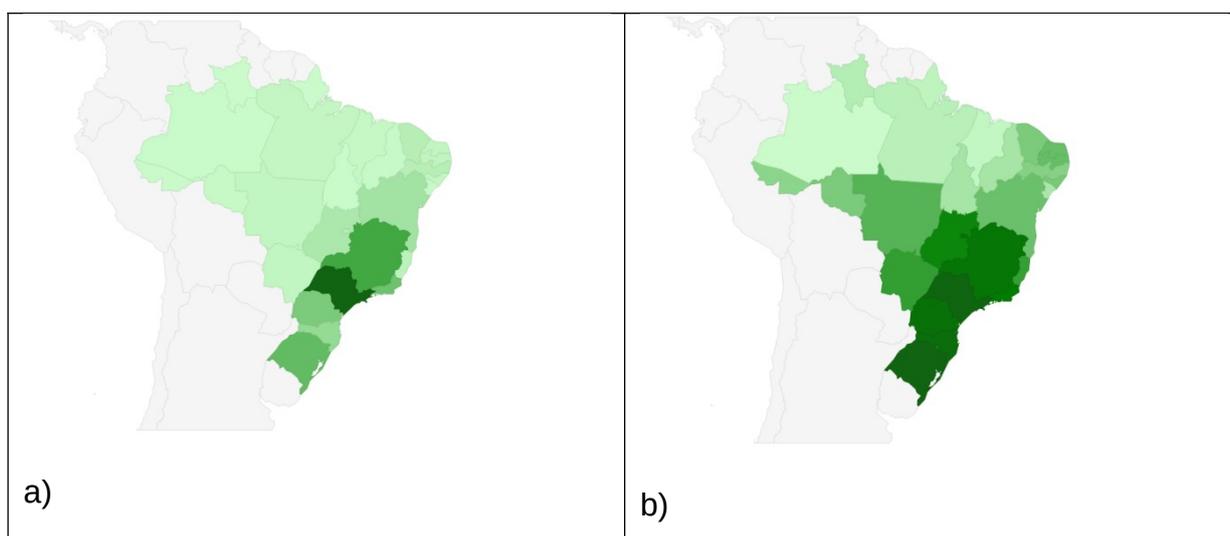


Figura 12. Distribuição do número de benefícios concedidos por UF. a) em valores absolutos; b) ajustado pela população do estado.

Ao avaliar a faixa salarial dos indivíduos que receberam os benefícios, notamos que a maior parte dos benefícios concedidos é de R\$ 1.567,20. Esta faixa engloba 65,9% das aposentadorias concedidas e 70,2% dos benefícios concedidos no período avaliado (fig. 17).

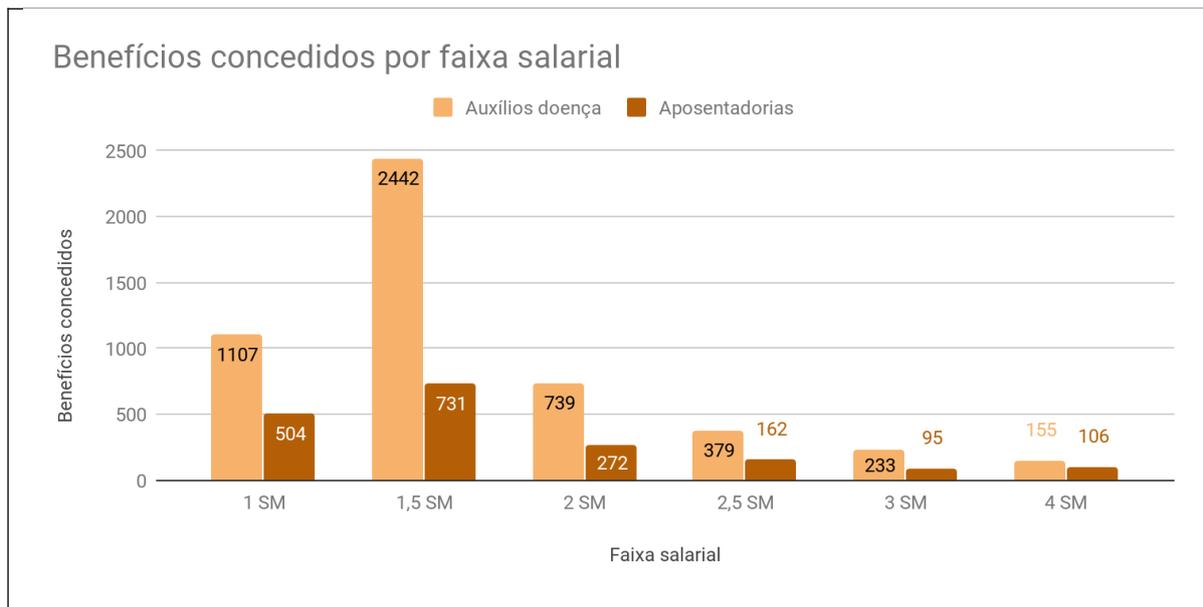


Figura 13: Benefícios concedidos por faixa salarial

Um estudo sobre o impacto da Esclerose Múltipla na aposentadoria precoce no sistema de seguridade social dinamarquês revelou que a probabilidade de uma pessoa com Esclerose Múltipla não estar aposentada era de 70% para o período de 5 anos após o diagnóstico e de 22% após 20 anos. Este dado, no estudo, implicou numa menor renda das pessoas que se aposentaram precocemente em relação a população ordinária (Pfleger, Flachs, Koch-Hernkisen, 2009).

Nossos dados demonstram que a Esclerose Múltipla implica em um fardo sobre o sistema da seguridade social, com a população avaliada apresentando taxas de ocupação menores que as da população em geral, uma média de 5 meses de afastamento por indivíduo e uma taxa de aposentadoria precoce elevada.

É importante ressaltar que, na avaliação dos custos, é importante notar a relação do uso de terapias com o custo total. Ivanova e colaboradores (2012) acompanharam 648 pacientes com Esclerose Múltipla em um período de dois anos e os classificou em pacientes com boa adesão à terapia medicamentosa com MMDs (448) e pacientes com má adesão à terapia medicamentosa. Dentre os bons aderentes, foi observado um aumento do custo associado à aquisição dos MMDs, porém, considerando os custos totais da doença, os bons aderentes apresentaram uma redução no custo total em relação aos maus aderentes uma vez que apresentaram uma frequência de surtos inferior.

Em um estudo que também avaliou a adesão à terapia com MMDs observou que a boa adesão reduz a utilização de serviços de saúde, assim como o número de dias de afastamento e os custos diretos e indiretos observados. No estudo, o aumento da adesão tem o efeito de reduzir visitas hospitalares e os demais custos envolvidos na Esclerose Múltipla (Yermakov e colaboradores, 2015).

Avalia-se que o custo das terapias modificadores de doenças sejam o principal custo médico associado à Esclerose Múltipla, podendo chegar até US\$ 70.000,00 ao ano nos Estados Unidos, apresentando, neste mercado, uma relação custo-eficácia indesejável mesmo quando a economia com outros custos é ponderada. No entanto, ainda existe controvérsias na forma como são valorados os custos dos MMDs neste tipo de estudo, e que talvez seja necessário a existência de medidas de valoração que reflitam o impacto em outros custos relacionados à Esclerose Múltipla (Hartung, 2017).

Ao avaliar o uso de MMDs em desfechos associados aos custos e ao absenteísmo, constatou-se que o uso de MMDs reduz a frequência de licenças médicas e reduz os custos associados à Esclerose Múltipla. Assim, é relevante o impacto do uso de MMDs na Esclerose Múltipla considerando seus impactos na cadeia produtiva (Rajagopalan, 2011).

## **A esclerose múltipla e o aspecto ocupacional**

A Esclerose Múltipla apresenta uma gama de sintomas que podem implicar em alterações na maneira como a pessoa com Esclerose Múltipla lida com seu entorno. Estas alterações podem afetar a maneira como a pessoa com Esclerose Múltipla trabalha e convive em sociedade (Malachy & Phillips, 2015). Ao avaliar 941 pessoas com Esclerose Múltipla, Fantoni-Quinton e colaboradores (2016) observou que 27,2% dos respondentes cessaram o trabalho por conta de uma complicação relacionada à Esclerose Múltipla. Dentre as pessoas com Esclerose Múltipla que permanecem empregadas, é frequente a mudança de função no trabalho ou a redução da carga horária (Moore e colaboradores, 2013).

Em revisão, Raggi e colaboradores (2015) avaliaram 42 estudos avaliando o desemprego e dificuldades relacionadas ao trabalho na Esclerose Múltipla. Os estudos avaliaram um total de 31.192 pacientes e constataram que existe forte evidência ligando sintomas como problemas de mobilidade, incapacidade física, duração da doença e a pontuação na EDSS com a ocorrência de eventos como a

redução da carga horária e desemprego. Um resultado similar foi encontrado por Bøe Lunde e colaboradores (2014), que avaliaram 89,9% da população com Esclerose Múltipla em um município norueguês e constataram que 45% dos avaliados permaneceram empregados após uma duração média de 19 anos de doença. Os autores evidenciaram que o baixo grau de incapacidade, fadiga e um menor tempo de duração de doença estavam associados a estar empregado. Outra grande revisão avaliou um conjunto de estudos que englobou 32.507 pacientes e também foi notado que os sintomas mais frequentemente reportados afetando o estado empregatício eram a fadiga, a mobilidade e alterações cognitivas (Schiavolin, 2013).

Dentre os principais fatores que afetam a empregabilidade na Esclerose Múltipla, a capacidade cognitiva está associada a um aumento no desemprego. Campbell e colaboradores (2017) acompanharam um grupo de pacientes com Esclerose Múltipla e classificou-os em grupos com alterações cognitivas e sem tais alterações. O grupo que apresentou alterações apresentou taxas de desemprego maiores do que os sem alterações. Resultados similares foram observados por Honan e colaboradores (2015), por Morrow e colaboradores (2010) em outros estudos e por Clemens e Landon (2018).

A existência de fatores cognitivos e físicos que afetam a capacidade produtiva traz à tona o desafio de identificar pessoas com Esclerose Múltipla com maior risco de desemprego. Kordovski e colaboradores (2015) avaliaram 200 pessoas, sendo 62 controles e 138 pessoas com Esclerose Múltipla que responderam a um questionário sobre os eventos negativos que tiveram no trabalho e sobre as acomodações necessárias. Em seguida foi aplicada uma bateria de exames e testes neurológicos e constatou-se que nos indivíduos com maior frequência de eventos negativos estavam presentes déficits motores, verbais e na velocidade de processamento. A presença destes déficits deve ser considerada um fator de risco para a perda de emprego em pessoas com Esclerose Múltipla.

Uma análise dos perfis latentes foi utilizada para estudar padrões de incapacidade em subpopulações de pessoas com Esclerose Múltipla através da aplicação de uma bateria de testes neurológicos que avaliaram fatores como marcha, destreza manual e velocidade de processamento. No estudo, foram observados 4 perfis de incapacidade (Frndak e colaboradores, 2016):

1. Um perfil altamente funcional (9% dos casos).
2. Um perfil abaixo da média em todas as avaliações (55%).
3. Um perfil com pobre função motora, mas cognição regular (17%).
4. Um perfil amplamente pobre em todas as avaliações (18%).

A análise de regressão a partir dos relatos de eventos negativos no trabalho, foi observado que o perfil #4 apresentava uma maior probabilidade de ter relatado tais eventos, classificando este grupo como um grupo de risco para a perda de emprego. Em outro estudo, van der Hiele e colaboradores (2015) analisaram a capacidade executiva de pessoas com Esclerose Múltipla em função da participação no trabalho e notou que os pacientes desempregados apresentaram maiores dificuldades em organização e planejamento, maior capacidade de serem distraídos e maior fadiga cognitiva em comparação aos que estavam empregados.

Glanz e colaboradores (2012) levantaram dados que abordam a maneira como os sintomas da Esclerose Múltipla podem afetar as taxas de absenteísmo (quando o funcionário não vai ao trabalho devido à doença) e presenteísmo (quando o funcionário apresenta perda de produtividade, mas está presente). A taxa de absenteísmo observada no estudo foi relativamente baixa (14%) em relação à taxa de presenteísmo (46%). Enquanto o absenteísmo não estava relacionado significativamente com fatores relacionados à doença, o presenteísmo se correlacionou significativamente com fatores como a incapacidade, depressão, ansiedade e a redução na qualidade de vida.

Um estudo realizado por Salter e colaboradores (2017) avaliou o impacto da Esclerose Múltipla no absenteísmo e no status empregatício de 5887 pessoas com Esclerose Múltipla em idade produtiva. Foi observado que o status empregatício e o absenteísmo observados estavam relacionados ao grau de incapacidade, da presença de déficits cognitivos e fadiga. Os autores apontaram a necessidade de terapias que visem prevenir o avanço dos sintomas a fim de manter as pessoas com Esclerose Múltipla na força de trabalho.

Seguindo a mesma linha, Van der Hiele e colaboradores (2014) avaliaram os fatores envolvidos na participação no trabalho de pessoas com Esclerose Múltipla em estágios iniciais. O estudo constatou que pacientes empregados apresentavam

menor incapacidade física, melhor memória e menor impacto da fadiga do que aqueles que não possuíam trabalho remunerado. Em outras palavras, os autores reconheceram que o grau de independência física é um dos determinantes do status empregatício e que os tratamentos no início da Esclerose Múltipla têm papel importante na manutenção desta capacidade. Tais achados também são compartilhados por Krause e colaboradores (2013).

Doogan e Playford (2016) avaliam que na Esclerose Múltipla ocorra uma interação complexa entre os fatores de doença e fatores contextuais (associados ao ambiente ocupacional) que influenciam o status empregatício de pessoas com Esclerose Múltipla. Segundo os autores, esta interação leva ao conceito de instabilidade do trabalho, onde as demandas e a capacidade de execução individual se desencontram.

Na instabilidade do trabalho, fatores psicológicos podem estar envolvidos na retenção do trabalho. Em estudo realizado por Wicks e colaboradores (2016), empregados com Esclerose Múltipla foram avaliados em dois momentos para identificação (em um primeiro momento) e avaliação (em um segundo momento) de temas chave associados à empregabilidade. Foi notado que a ansiedade e a depressão estavam fortemente relacionadas à instabilidade no trabalho. Aqueles com provável depressão apresentavam instabilidade 7,1 vezes maior que os que não apresentavam.

Além dos fatores psicológicos, foi visto em uma avaliação que comparou a incapacidade no trabalho antes e após o diagnóstico da Esclerose Múltipla, realizada por Gyllenstein e colaboradores (2016) que observaram que nos cinco anos anteriores ao diagnóstico, era notado um aumento no número de dias afastados e no uso de auxílio doença como indicativos da incapacidade no trabalho. Foi observado no estudo que o nível de instrução elevado foi um atenuador desta incapacidade no trabalho. Por sua vez, Šabanagić-Hajrić e Alajbegović (2015) avaliaram o impacto da escolaridade e do estado empregatício na qualidade de vida na Esclerose Múltipla e observaram que a escolaridade apresenta um benefício não significativo na qualidade de vida, porém a manutenção do emprego está melhor associada à qualidade de vida.

O trabalho de Flesner e colaboradores (2013) também aponta para outros que influenciam a capacidade produtiva. No estudo, além do baixo nível de

incapacidade e fadiga, estavam associados com uma maior capacidade produtiva a idade, o sexo masculino e o nível de instrução elevado. O resultado também foi encontrado por outros autores (Forslin e colaboradores, 2018). A presença dos fatores positivos para a capacidade produtiva também implicou numa maior qualidade de vida dos indivíduos observados. Outros estudos também notam esta relação com o tipo de atividade executada e o grau de instrução dos indivíduos (Glad e colaboradores, 2011).

Associado à estas mudanças na capacidade de trabalhar, a Esclerose Múltipla também está relacionada à eventos adversos no ambiente de trabalho. Incerti e colaboradores (2017) avaliou como os fatores mencionados anteriormente afetam a ocorrência de acidentes no ambiente de trabalho. Foi observado que a ocorrência de acidentes estava relacionada à fatores como ansiedade, depressão e fadiga cognitiva, mas não relacionadas ao grau de incapacidade. Ademais, Frndak e colaboradores (2015) avaliaram a ocorrência destes eventos negativos e notaram que no grupo de pessoas com Esclerose Múltipla que iniciaram o estudo empregadas e perderam o emprego durante o curso do estudo, a frequência de eventos negativos como críticas ao desempenho e redução de responsabilidades estava associada à uma piora na incapacidade e à um curso de doença progressivo.

A ocorrência destes eventos negativos podem estar relacionados à percepção dos empregadores quanto aos sintomas associados à doença. Em outro estudo por Frnadk e colaboradores (2015), os autores avaliaram a divulgação da doença com os empregadores e a relação com eventos negativos no ambiente de trabalho. Os dados obtidos revelaram que as pessoas que decidiram divulgar a Esclerose Múltipla haviam relatado maior frequência de eventos negativos e acomodações no ambiente de trabalho, no entanto, a opção da divulgação estava mais relacionada à incapacidade física do que problemas com a cognição. Apesar disto, reconhecem que a decisão é multifacetada e que possui fatores como o grau de incapacidade, a relação com o empregador e a ocorrência de problemas no trabalho. Eles levantam também que a divulgação precoce pode ajudar a manter o status empregatício se forem seguidas de acomodações apropriadas no ambiente de trabalho.

A divulgação da Esclerose Múltipla aparenta estar associada à desfechos positivos. Em uma análise da qualidade de vida, Matarrozzi e colaboradores (2016)

avaliaram a qualidade de vida antes da divulgação e em intervalos após a divulgação (30 dias, 1 ano e 4 anos). Os autores observaram que a satisfação com a sua saúde antes da divulgação do diagnóstico era pior do que a observada em todos os períodos seguintes. A divulgação permitiu às pessoas estudadas ressignificar aspectos que envolvem sua identidade, como família e trabalho.

Também foi observado que a divulgação do diagnóstico está associada a uma melhoria no status empregatício e na continuidade do emprego. No estudo, foram avaliadas 1438 pessoas com Esclerose Múltipla e observou-se que aqueles que decidiram divulgar seu diagnóstico apresentavam maior probabilidade de estar empregados no terceiro ano de acompanhamento. Esta probabilidade permanecia mesmo quando fatores como a incapacidade, sexo e idade eram considerados (Kirk-Brown e colaboradores, 2014).

Existem dados que sugerem que a manutenção do emprego possui um caráter positivo na saúde da pessoa com Esclerose Múltipla. Krokavcova e colaboradores (2012) avaliaram pessoas com Esclerose Múltipla e o impacto do status empregatício na percepção da saúde física e mental destes indivíduos. O estudo constatou uma associação positiva entre estar empregado e a saúde física, porém este fator era atenuado pelo aumento do EDSS. Pessoas que relataram se sentirem mais saudáveis apresentam uma probabilidade 2,46 vezes maior de estarem empregadas, independentemente do sexo, idade ou nível de instrução. Em jovens, o status empregatício era uma variável explicativa para a saúde física e mental. Com resultados similares, Chiu e colaboradores (2015) avaliam que intervenções de saúde pública que visem garantir a retenção do status empregatício devem ser consideradas no cuidado com Esclerose Múltipla (Krokavcova e colaboradores, 2010; Chiu e colaboradores, 2015).

Ao avaliar as preocupações em relação ao trabalho de 1.924 pessoas com Esclerose Múltipla, divididas em duas dimensões (importância e satisfação), van der Hiele e colaboradores (2015) notaram que apesar da alta taxa de desemprego, as pessoas com Esclerose Múltipla relataram maior satisfação nestas áreas de preocupação. O estudo MS@Work foi um estudo prospectivo observacional de 3 anos que visou avaliar os fatores envolvidos na participação no trabalho de pessoas com Esclerose Múltipla remitente recorrente. Em um estudo da coorte acompanhada pelo MS@Work, 163 trabalhadores com EM foram pareadas com 163

trabalhadores oriundos da população e foram comparados quanto aos seus “conjuntos de capacidade”, que estão associados a valores que representam a melhora da qualidade de vida através do trabalho e o alcance de uma função valiosa. Apesar de relatarem piores desfechos de saúde e capacidade, os trabalhadores com EM apresentaram um maior conjunto de capacidades em comparação aos controles e dentro deste conjunto, aqueles que possuíam um conjunto maior possuíam também melhores empregos e desfechos relacionados à saúde (van Gorp et al, 2018; Rumrill et al, 2015;van der Hiele, 2015).

Este tipo de informação nos aponta para a possibilidade da reabilitação vocacional como alternativa para viabilização da manutenção do estado empregatício na Esclerose Múltipla. Em um estudo por Chiu e colaboradores (2015), 1920 pessoas com Esclerose Múltipla passaram por um processo de reabilitação vocacional e foi observado que 48,1% destas conseguiram um emprego após a reabilitação. Outra abordagem é a adaptação do ambiente ocupacional para acomodar a pessoa com Esclerose Múltipla. Em avaliação por Leslie e colaboradores (2015), 25% dos indivíduos acompanhados necessitaram de adaptação, reivindicação que foi atendida por 87,7% dos empregadores. Estes indivíduos apresentaram maior severidade de sintomas, alterações cognitivas e um perfil progressivo de EM. No entanto, apesar das acomodações, este grupo reportou maior pessimismo com a carreira e se sentem mal colocados.

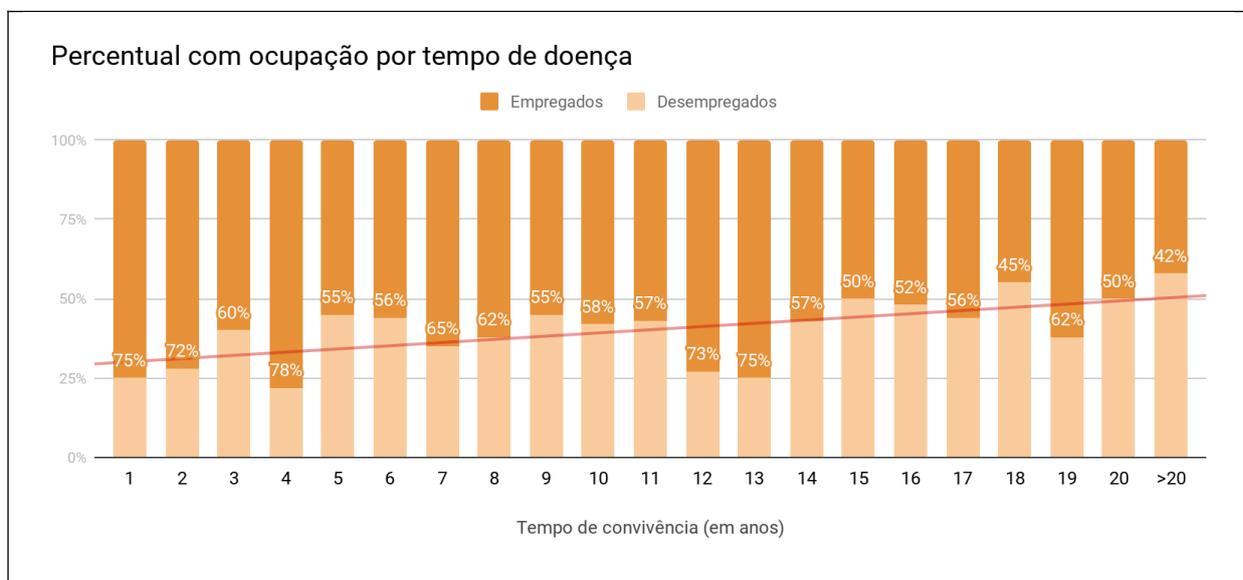


Figura 14.: Relação entre status empregatício e o tempo de doença. Adaptado de Estrutti, 2019.

Em um levantamento por Estrutti e colaboradores (2018), foram entrevistados 804 brasileiros com Esclerose Múltipla. No estudo, foi observado que 77% das pessoas estavam empregadas no momento do diagnóstico, porém 59% dos indivíduos estavam empregados no momento do estudo. O valor é similar ao encontrado por nós, assim como também foi observado que o tempo de convivência com a doença estava relacionado ao estado empregatício.

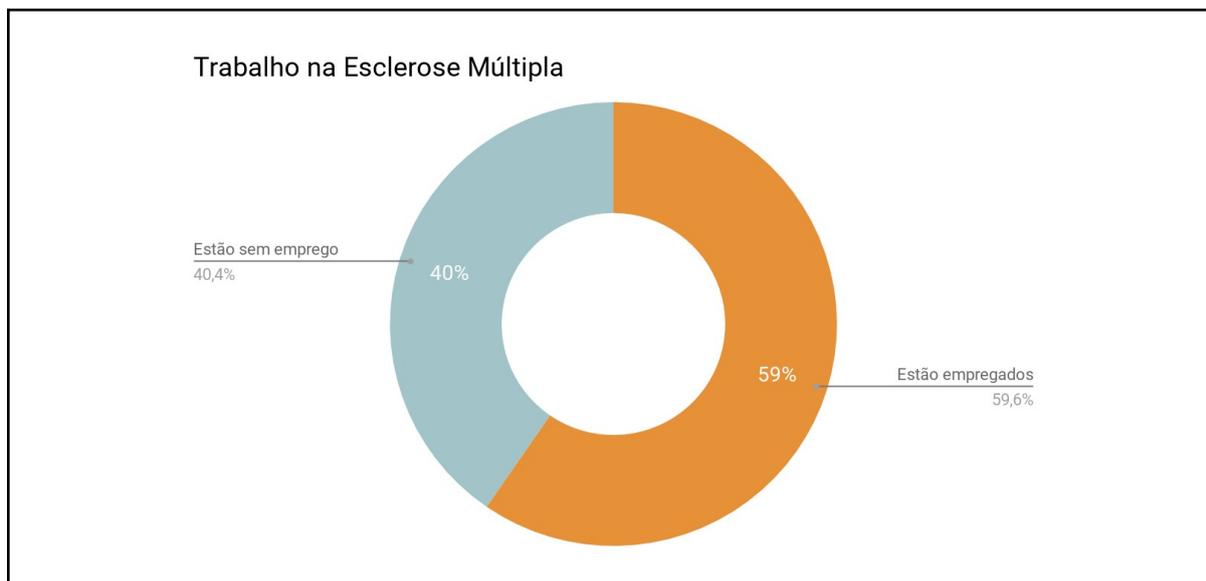


Figura 15.: Taxa de ocupação na Esclerose Múltipla. Adaptado de Estrutti, 2019.

Em um levantamento pela MSIF, foram observados fatores que favoreceram a manutenção do emprego com a Esclerose Múltipla. Este são, em ordem de frequência: *EM estável*, *Trabalho sentado*, *Medicamentos*, *Flexibilidade de horário*, *Pausas durante o expediente* e *Carga de trabalho previsível* (MSIF, 2016; Fig. 15).

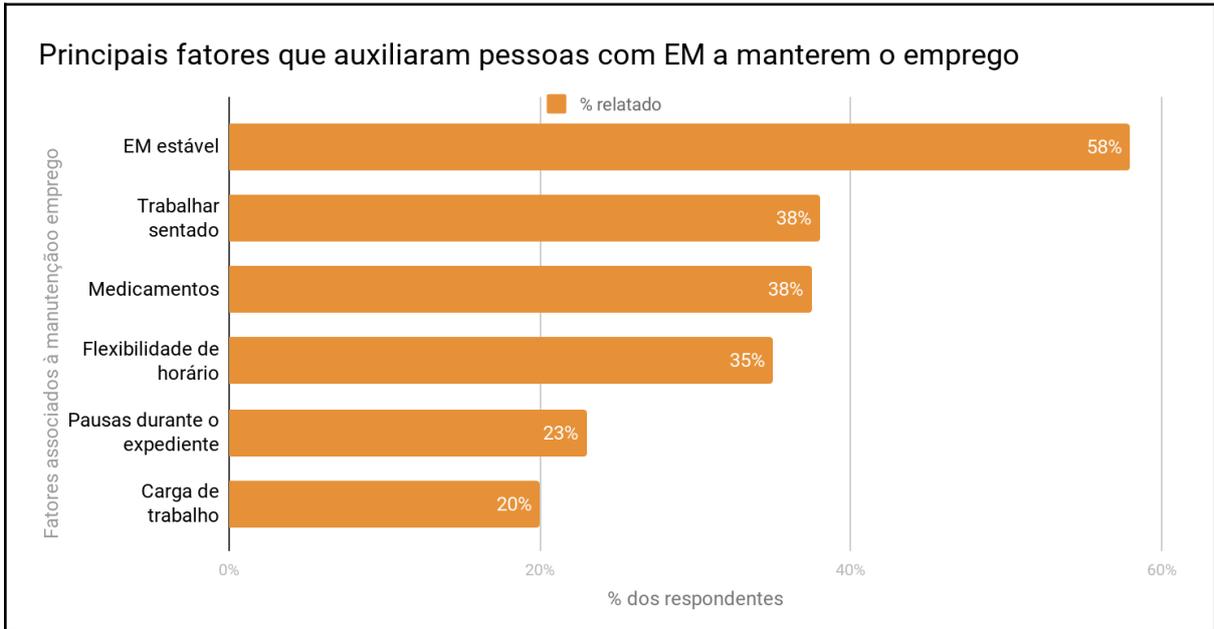


Figura 16.: Fatores que auxiliaram a manutenção do emprego, Adaptado de MSIF, Global Employment Report, 2016

Para os indivíduos sem emprego, o levantamento da MSIF abordou os fatores externos e internos associados ao afastamento da força de trabalho e quais mudanças poderiam facilitar seu retorno ao ambiente de trabalho. Os respondentes relataram que as três principais causas de saída da força de trabalho tinham relação com a previsibilidade da carga de trabalho (34%), a não concessão de intervalos quando necessário devido a fadiga (24%) e a falta de apoio dos colegas (24%).

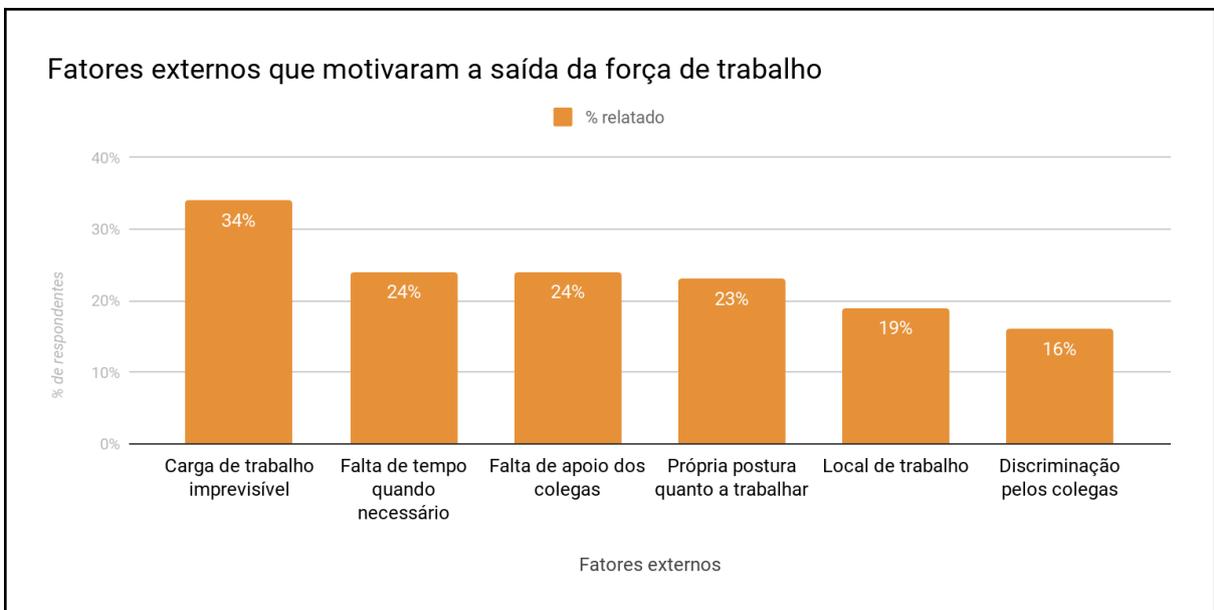


Figura 17. Fatores externos que motivaram a saída da força de trabalho. Adaptado de MSIF, Global Employment Report, 2016

Quanto aos fatores que facilitariam o retorno ao ambiente de trabalho, os relatos incluíram temas como a flexibilidade das empresas com as condições da doença, a possibilidade de realizar pausas durante o expediente e a compreensão e suporte dos colegas de trabalho (Figura 23).

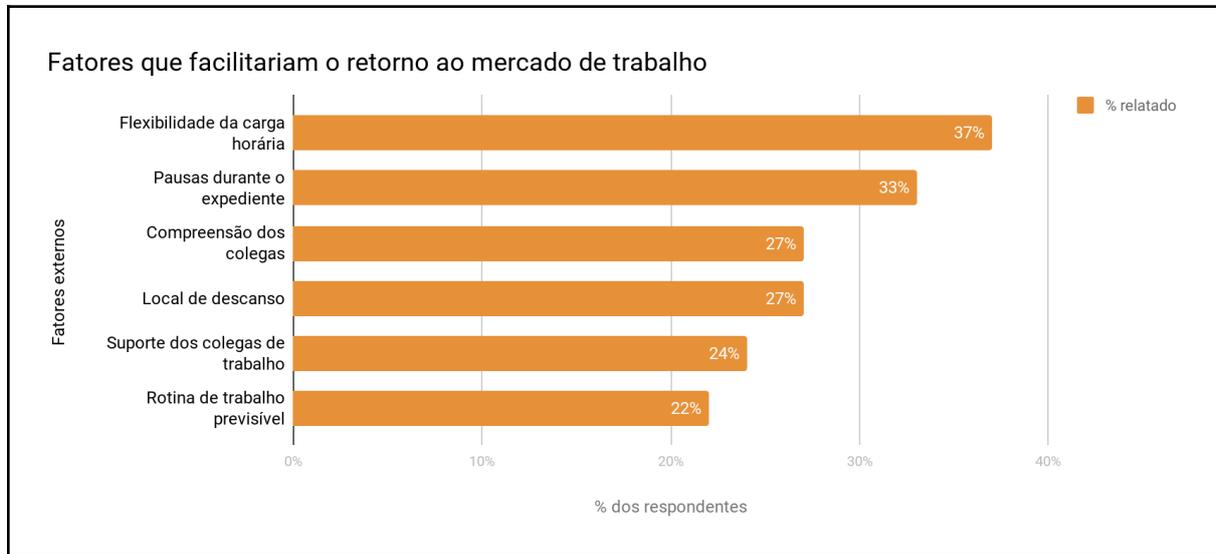


Figura 18: Motivos que facilitariam o retorno das PcEM da força de trabalho

O levantamento também aponta quais fatores relacionados à Esclerose Múltipla estão associados a impactos negativos na vida profissional (Figura 19).

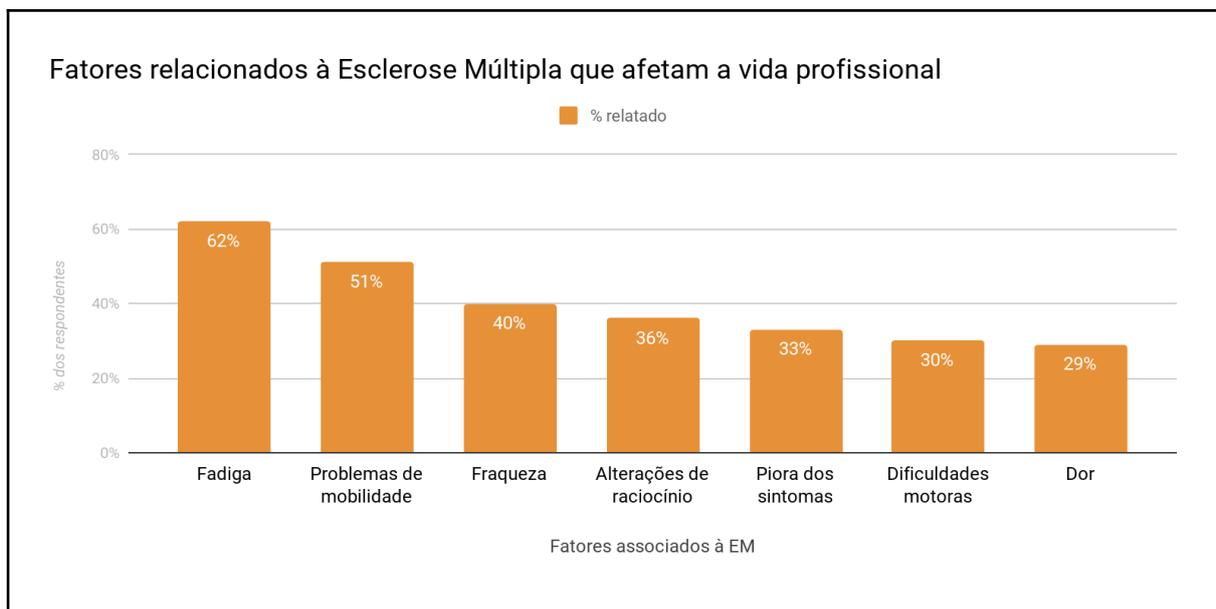


Figura 19: Fatores relacionados à Esclerose Múltipla que afetam a vida profissional

# Políticas públicas voltadas para a Pessoa com Esclerose Múltipla no Brasil

Em vista da possibilidade de vulnerabilidade da pessoa com Esclerose Múltipla, é necessário que existam políticas públicas voltadas para esta população. A Esclerose Múltipla é considerada uma doença rara e sofre das mesmas dificuldades que outras doenças raras possuem para a elaboração de políticas públicas voltadas para ela. Clark e Clark (2013) levantam que a elaboração de políticas públicas voltadas para doenças raras deve considerar uma definição clara no SUS, assim como manter um registro nacional de pacientes e facilitar o desenvolvimento e implementação de novas terapias e acesso à elas.

No Brasil, considera-se doença rara aquela doença cuja taxa de prevalência na população seja menor que 65 por 100 mil habitantes (Ministério da Saúde, 2019), tendo a Esclerose Múltipla uma taxa de prevalência, no Brasil, de cerca de 15 por 100 mil habitantes. Desde 2014 temos a Política Nacional de Doenças Raras (PNDR), que tem entre seus objetivos a melhoria do acesso da população à serviços e informação, reduzir a incapacidade causada pelas doenças raras e contribuir para a melhora da qualidade de vida da pessoa que possui uma doença rara, como a Esclerose Múltipla (Brasil, 2014; CONITEC, 2019).

A PNDR prevê que as doenças raras sejam tratadas integralmente no sistema único de saúde e da garantia de acesso ao serviço. De modo complementar, também prevê mecanismos de participação social e de participação no processo de incorporação de tecnologias para o tratamento das doenças raras através da Comissão Nacional Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC/MS). A política também considera a distribuição de incentivos financeiros para as equipes de saúde envolvidas no cuidado da pessoa com Doença Rara.

Neste contexto, a incorporação de novas tecnologias torna-se um fator importante na disponibilidade de tratamentos para pessoas com Esclerose Múltipla. A CONITEC foi estabelecida pela lei 12.401/11 e é regulamentada pelo decreto 7647/11, que determina que o órgão é responsável pela incorporação de

tecnologias e elaboração dos PCDTs no sistema de saúde, assim como também permite ao órgão solicitar estudos de avaliação de tecnologias. Uma outra atribuição importante do órgão é atualizar a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). O órgão também realiza consultas públicas a fim de obter informações quanto à opinião pública sobre as tecnologias avaliadas como mecanismo de controle social.

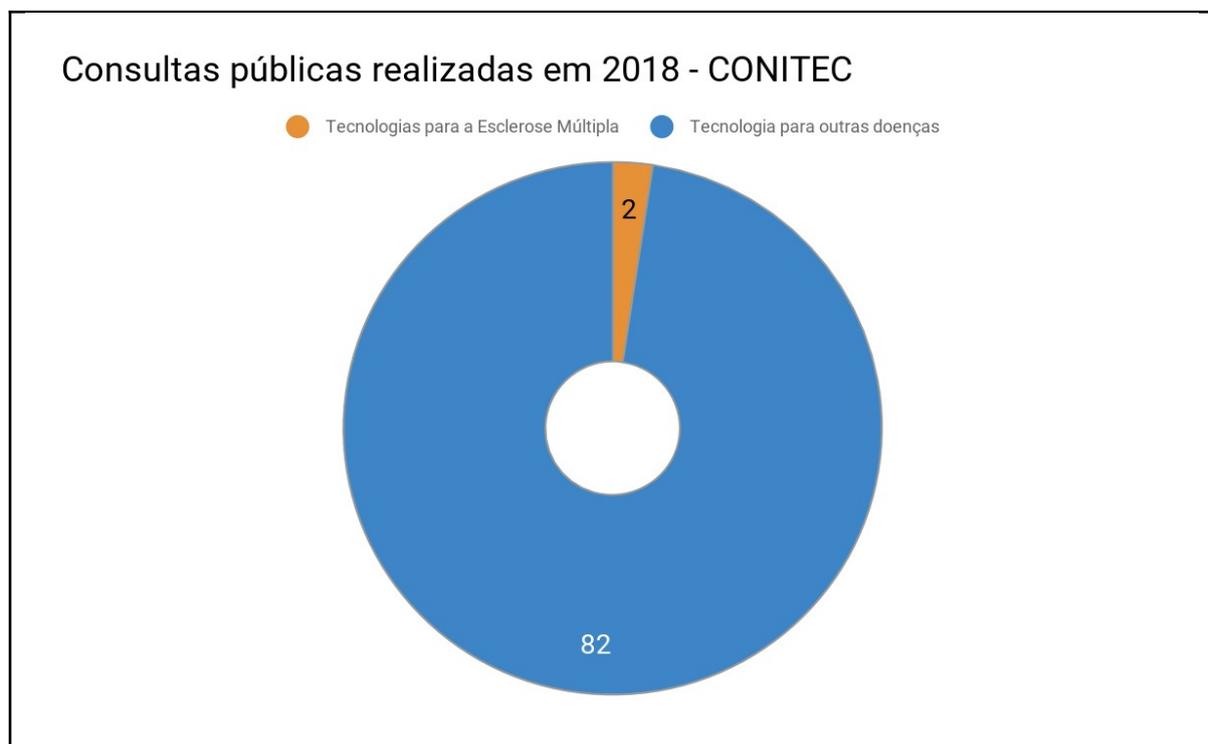


Figura 20. Consultas públicas realizadas pelo CONITEC em 2018.

Em 2018, a CONITEC realizou 84 consultas públicas, com somente 2 dessas envolvendo a Esclerose Múltipla: uma delas era sobre a incorporação do Acetato de Glatirâmer 40 mg para o tratamento da Esclerose Múltipla recorrente remitente (CP 53/2018) e outra sobre a incorporação Alentuzumabe para o tratamento de esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica a duas ou mais terapias (CP 49/2018). Em ambas as consultas, o parecer inicial foi contrário à incorporação das tecnologias avaliadas.

Em resposta ao parecer, tanto as respostas técnicas quanto as experiências e opiniões consideradas foram majoritariamente contra a recomendação inicial. Na CP 49/2018, 89,7% das contribuições técnico-científicas foram totalmente contra a recomendação inicial e 91,94% das experiências ou opiniões foram totalmente contra a recomendação. A CP 53/2018 obteve um perfil de respostas similar, com

84,21% das contribuições técnicas sendo totalmente contra a recomendação e 91,52% das experiências e opiniões totalmente contra a recomendação da CONITEC. A CONITEC incorporou o Glatirâmer 40mg, enquanto não foi incorporado ao rol de medicamentos disponíveis o medicamento Alentuzumabe.

Até a data da escrita deste relatório, 37 consultas públicas foram realizadas pelo CONITEC este ano. Dentre estas estão três consultas envolvendo a Esclerose Múltipla: 1) uma proposta de novo PCDT para a Esclerose Múltipla (CP 3/2019); 2) a incorporação do Ocrelizumabe no tratamento da esclerose múltipla primária progressiva (CP 9/2019); 3) a incorporação do Ocrelizumabe no tratamento das formas recorrentes de esclerose múltipla (CP 10/2019). De maneira similar às consultas realizadas em 2018, a recomendação inicial da incorporação dos medicamentos consultados foi negativa.

A resposta novamente foi majoritariamente contra a recomendação das incorporações. Na CP 9/2019, 96,10% das respostas técnicas foram totalmente contra a recomendação da CONITEC e 93,54% das experiências e opiniões se colocaram contra a recomendação preliminar. Na CP 10/2019 foi observado 92,95% das respostas técnicas contra a recomendação e 91,6% das experiências e opiniões contra o parecer. Independente da resposta do público, a CONITEC não incorporou o Ocrelizumabe para nenhuma das indicações consultadas. O órgão relatou como fatores principais para a não incorporação a existência de terapias já disponíveis no sistema de saúde, assim como a falta de dados sobre o perfil de segurança do medicamento em larga escala em relação ao custo do medicamento.

Especificamente para a Esclerose Múltipla, o tratamento é norteado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, mencionado na primeira parte do relatório. O documento é previsto pela lei 8080/90 e é definido como:

*“Documento que estabelece critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS”*

Logo, o documento elaborado pela CONITEC é considerado como base norteadora do tratamento no âmbito do sistema público de saúde e versa sobre as opções

terapêuticas disponíveis para a pessoa com Esclerose Múltipla e define o diagnóstico e a forma adequada de tratamento para a Esclerose Múltipla.

Na avaliação do PCDT proposto na CP 3/2019, 86,9% dos respondentes avaliaram a proposta de PCDT como 'Boa' ou 'Muito Boa', porém frequentemente foi ressaltado que o SUS deveria incorporar medicamentos novos com maior agilidade, assim como melhorar a disponibilização dos medicamentos e alcance da rede para os usuários do sistema de saúde. O PCDT proposto foi aceito e está atualmente em vigência conforme as linhas descritas na primeira parte do relatório.

A dispensação dos medicamentos para o tratamento da Esclerose Múltipla está sob a responsabilidade do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) no âmbito da Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Ao estar vinculada ao CEAF, o medicamento está disponibilizado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais e é financiada pelo ministério da saúde, devendo estar vinculada à um PCDT. No entanto, a dispensação é feita pela secretaria de saúde de estado ao usuário final.

Em um levantamento recente, a associação Amigos Múltiplos pela Esclerose - AME observou durante o período de 2015 até 2017 foram dispensadas 2.225.867 unidades de medicamentos para o tratamento da Esclerose Múltipla. A distribuição destes medicamentos está disponível no gráfico abaixo (fig. 21). O levantamento também relatou que aproximadamente 47% dos medicamentos utilizados por seus afiliados não estava disponível no momento da dispensação (em 2017) e que as falhas de abastecimento caíram de 73,2% para 47,2% durante o período observado. Os dados apontam para possíveis fragilidades no sistema de gestão em nível federal, uma vez que os medicamentos são somente dispensados pelas secretarias estaduais.

### **Perfil dos Medicamentos Dispensados para Esclerose Múltipla**

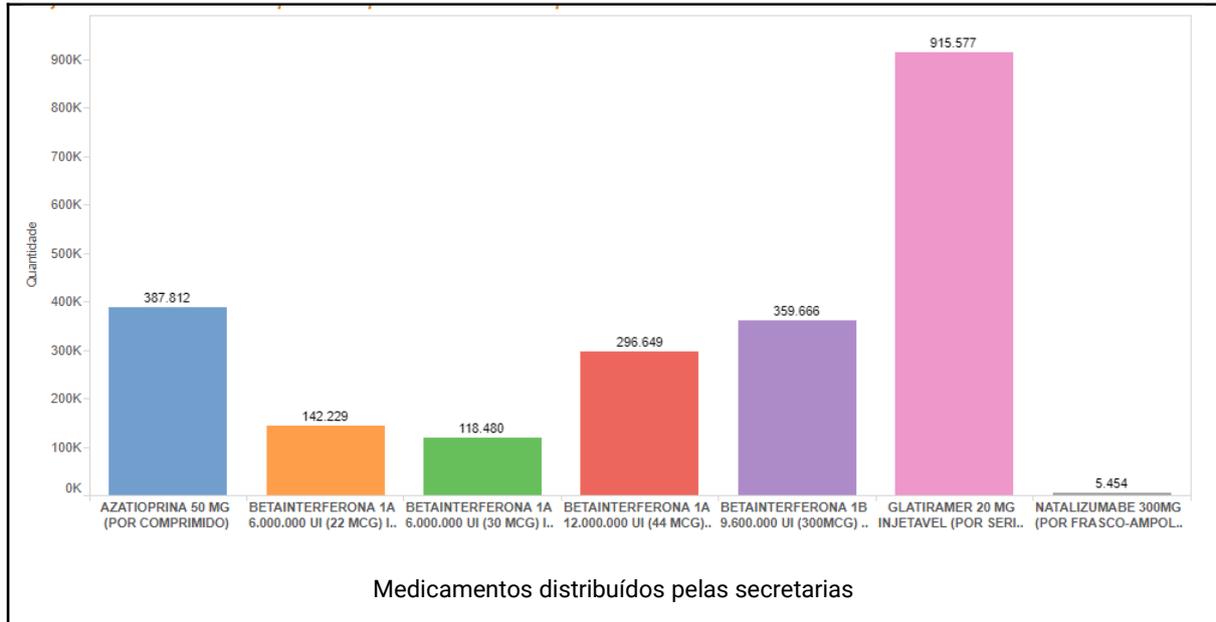


Figura 21: Medicamentos dispensados pelo MS para Esclerose Múltipla no período de 2015-2017

Uma instituição importante nas políticas públicas para as doenças raras são os centros de referência. Instituídos na PNDR, estes centros são instituições de saúde especializadas e capacitadas para o cuidado da pessoa com doença rara, assim com a Esclerose Múltipla. Atualmente existem oito centros de referência capacitados para o acompanhamento e tratamento da Esclerose Múltipla, sendo eles:

- O Hospital de Apoio de Brasília, no Distrito Federal
- A Associação de Pais e Amigos Excepcionais (APAE), em Anápolis - GO
- A Associação de Assistência à Criança Deficiente (AACD), em Recife - PE
- O Hospital Pequeno Príncipe de Curitiba, em Curitiba - PR
- O Instituto Fernandes Figueira, no Rio de Janeiro - RJ
- O Hospital das Clínicas de Porto Alegre, em Porto Alegre -RS
- O Ambulatório de Especialidades da Faculdade de Medicina do ABC, em Santo André - SP

- A Associação de Pais e Amigos Excepcionais (APAE), em Salvador - BA

Estes centros estão diretamente envolvidos no cuidado da pessoa com Doença Rara, porém a pessoa com Doença Rara ainda pode ser contemplada pela atenção no SUS em todas as outras esferas que necessite. Outros hospitais também possuem ambulatórios dedicados ao acompanhamento de pacientes com Esclerose Múltipla. O PCDT para a Esclerose Múltipla determina que o centro de referência seja o local responsável pela avaliação diagnóstica e prescrição de medicamentos para a pessoa com Esclerose Múltipla.

As associações de pacientes, familiares e amigos da pessoa com Esclerose Múltipla tem papel importante na defesa dos direitos deste grupo de pessoas. O mecanismo legal para criação destas associações é norteado pela lei 9790/99, que versa sobre a qualificação de pessoas jurídicas de direito privado, sem fins lucrativos, como Organizações da Sociedade Civil de Interesse Público, e pelo decreto 3100/99, que define requisitos a serem seguidos pelas pessoas jurídicas que se enquadrem na lei 9790/99.

As associações são definidas como grupos de pessoas que voluntariamente se unem em torno de uma causa e, no caso da Esclerose Múltipla, tem se mostrado como representantes da pessoa com Esclerose Múltipla no contexto das políticas públicas. Atualmente existem 32 associações que atuam especificamente em prol da pessoa com a Esclerose Múltipla, estando envolvidas na elaboração de políticas públicas, participação em comitês. Estas associações são a principal forma de organização social realizadas pelas pessoas com Esclerose Múltipla e contam com um grande número de associados.

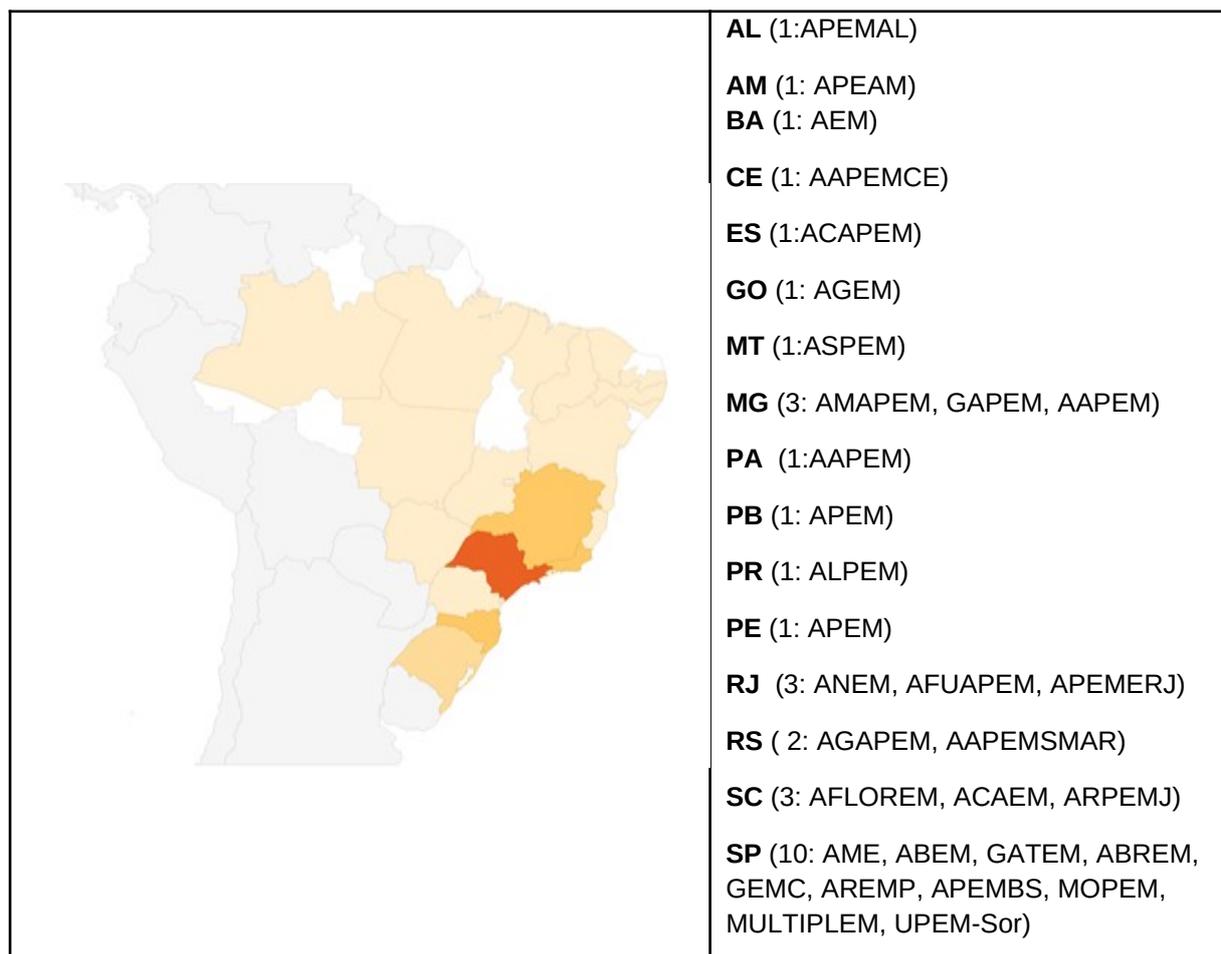


Figura 22. Mapa do Brasil com as associações de pacientes de EM

Existem movimentos nas mais diversas esferas públicas brasileiras dedicadas à defesa da pessoa com doença rara e com Esclerose Múltipla. Estes movimentos têm como finalidade a defesa dos interesses, assim como a busca de leis que os favoreçam e melhorem sua qualidade de vida. Exemplos notáveis são o Comitê Estadual de Defesa dos Direitos Humanos das Pessoas com Doenças Raras do Rio de Janeiro (CEDDHPD/RJ), a Comissão de Doenças Raras da OAB-CE e a Frente Parlamentar de Doenças Raras da Câmara Federal de Deputados. Também se torna mais comum a discussão de políticas voltadas para a pessoa com Doença Rara, o que aponta que existência destes movimentos sinaliza que, apesar de recentes, a sociedade tem tomado maior consciência da pessoa com Doença Rara, e por consequência, aumenta a notoriedade da realidade de doenças como a Esclerose Múltipla.

Um dos principais anseios da população com Esclerose Múltipla observados neste estudo foi relacionado a preocupações financeiras. A Esclerose Múltipla é

uma doença que pode promover a incapacidade nos indivíduos que a possuem, porém, a maioria das PcEM não apresentam deficiências visíveis. A lei 8.213/91, popularmente conhecida como lei das cotas, prevê no artigo 93 a obrigação das empresas de conceder ao menos 2% de vagas para indivíduos para beneficiários reabilitados ou portadores de deficiências.

Entretanto, o decreto 3.298/99 regulamenta a lei 7853/89, que dispõe sobre a Política Nacional para a Integração da Pessoa Portadora de Deficiência, e define critérios legais para a o conceito de deficiência, deficiência permanente e incapacidade. Estes conceitos estão disponíveis na tabela abaixo:

**Tabela 16 : Definições legais de deficiência conforme o decreto 3.298/99.**

<b>Conceito</b>	<b>Definição</b>
Deficiência	Toda perda ou anormalidade de uma estrutura ou função psicológica, fisiológica ou anatômica que gere incapacidade para o desempenho de atividade, dentro do padrão considerado normal para o ser humano.
Deficiência permanente	Aquela que ocorreu ou se estabilizou durante um período de tempo suficiente para não permitir recuperação ou ter probabilidade de que se altere, apesar de novos tratamentos.
Incapacidade	Uma redução efetiva e acentuada da capacidade de integração social, com necessidade de equipamentos, adaptações, meios ou recursos especiais para que a pessoa portadora de deficiência possa receber ou transmitir informações necessárias ao seu bem-estar pessoal e ao desempenho de função ou atividade a ser exercida.

Embora a pessoa com Esclerose Múltipla apresenta sintomas que as incapacitam de maneira significativa, a característica de surtos na EMRR dificulta o enquadramento legal da PcEM como deficiente, separando-as da possibilidade de serem enquadradas como deficientes e obter o suporte legal oferecido à esta população.

Em suma, as políticas públicas disponíveis para o suporte à PcEM estão em uma fase de desenvolvimento, onde existem arcabouços legais que preveem benefícios para este conjunto de indivíduos, porém com uma carência de políticas públicas direcionadas à individualidade de sintomas existentes na Esclerose Múltipla. Assim, é imprescindível que sejam desenvolvidas políticas neste âmbito a fim de atender as necessidades não supridas das pessoas com Esclerose Múltipla.

## Considerações Finais

Através dos dados obtidos, foi possível avaliar o perfil da Esclerose Múltipla no Brasil e seus impactos na sociedade. A Esclerose Múltipla é uma doença que atinge uma grande proporção de indivíduos jovens e cujo impacto afeta significativamente a sociedade e em nosso estudo foi possível observar que a Esclerose Múltipla atinge majoritariamente a população em plena idade produtiva, com a faixa etária de 20 até 65 anos contendo a esmagadora maioria dos respondentes no estudo.

Similar aos dados da literatura, grande parte dos respondentes ao estudo era do sexo feminino e apresentaram um grau de autonomia elevado em autoavaliação. No contexto das PcEM que obtiveram benefícios, o perfil observado também foi similar com predominância do sexo feminino e pessoas em idade produtiva.

A prevalência da EM nesta população é um fator que implica em uma maior oneração aos sistemas de seguridade social como o INSS e o SUS, uma vez que constitucionalmente estes sistemas são responsáveis pelo suporte à PcEM.

Na EM, existem duas categorias de custos envolvidos com a convivência com a Esclerose Múltipla: Os custos diretos, que estão relacionados ao tratamento médico, hospitalar e medicamentoso e; os custos indiretos, que são aqueles envolvidos com a perda de produtividade associada à EM.

Na nossa avaliação, os principais custos com a Esclerose Múltipla estão associados não somente à aquisição de medicamentos pelos indivíduos com EM (ou pelas entidades públicas), mas também com custos associados à perda de produtividade, incluindo a concessão de benefícios temporários, como o auxílio doença, e definitivos, como a aposentadoria por invalidez. Nos dados avaliados, foram observados que os benefícios temporários gera, em média, 4 meses de afastamento do trabalho por ano. Por outro lado, a taxa de aposentadoria precoce na população avaliada foi muito elevada, com uma fração majoritária dos beneficiários deixando a força de trabalho 20 anos antes da idade mínima para aposentadoria.

É importante notar que a Esclerose Múltipla traz importantes desafios para a PcEM, principalmente no que tange a sua possibilidade de manter-se empregada: Embora no início da doença a capacidade produtiva seja plena, é observado que

com o passar dos anos com a convivência da EM aparecem problemas relacionados aos sintomas da doença.

Somado à estes fatores, a natureza errática dos sintomas da EMRR pode trazer situações desconfortáveis como a desvalorização dos sintomas sofridos pela PcEM quando estes são invisíveis. Esta desvalorização gera um estigma sobre o empregado que é visto com maus olhos pelos empregadores, segundo relatos. É notório o desconhecimento da EM pela sociedade, que confunde a doença com síndromes como a Esclerose Lateral Amiotrófica, demências ou doenças psiquiátricas.

Foi observado o impacto da incapacidade crescente sobre o aspecto ocupacional e as medidas demandadas pelas PcEM para a reintegração na força de trabalho, assim como àquelas necessárias para a manutenção do estado empregatício. Notou-se que as PcEM possuem a necessidade de maior flexibilização de suas rotinas de trabalho para lidar com os sintomas, e que frequentemente sua capacidade para trabalho era mantida quando tal necessidade era atendida.

Exemplos dessas adaptações envolvem a mudança de função e atividades para acomodação da PcEM e das adaptações ambientais e ocupacionais relatadas como a flexibilização ou redução da carga horária. Também foi observado que a aposentadoria é frequentemente relatada como um alívio pois remove preocupações financeiras envolvidas na EM.

Apesar das dificuldades relatadas, existe um número de mecanismos legais voltados para a defesa da pessoa com Esclerose Múltipla, como a Política Nacional de Doenças Raras. A PNDR determina guias para o cuidado adequado e a manutenção da autonomia da PcEM. Estas políticas têm como consequência a priorização da incorporação de tecnologias pela CONITEC e a elaboração dos PCDTs direcionados para estas doenças.

Apesar destas políticas públicas, existe o desencontro entre o amparo legal e a capacidade administrativas, com as faltas de medicamentos e demora na atualização como fator de defasagem das políticas públicas em relação à literatura mais atual sobre o tratamento na Esclerose Múltipla. Ademais, existem mecanismos legais voltados para a proteção da PcEM como associações e frentes que buscam a consolidação de políticas públicas para esta população. No entanto, as leis não são

totalmente abrangentes às peculiaridades deste público e carecem de políticas direcionadas às PcEM.

Infelizmente, a despeito desses esforços, falta conhecimento público sobre a Esclerose Múltipla. A doença é pouco conhecida pela população, o que torna seus sintomas, dificuldades e tratamentos pouco acessíveis para aqueles que dependem do conhecimento destes. Desta forma, é imprescindível que existam medidas que visem aumentar a conscientização da EM no âmbito sociocultural a fim de garantir a representatividade e o acesso desta população ao tratamento adequado.

A garantia do acesso ao diagnóstico e tratamento adequado é imprescindível na EM. Indivíduos que são tratados precocemente apresentam um retardo significativo na progressão de sintomas com menos eventos negativos e melhor qualidade de vida. Desta forma, os custos associados a esse paciente são menores devido a menor taxa de desemprego, maior produtividade e menor taxa de afastamento pela previdência. Neste contexto, é necessário que exista a disponibilidade de recursos para o diagnóstico e opções terapêuticas que atendam a PcEM de maneira adequada.

A lentificação da progressão da doença na Esclerose Múltipla pode garantir maior autonomia e capacidade às PcEM, mantendo-as mais ativas, saudáveis e com maior qualidade de vida pelo maior tempo possível.

## Referências:

1. Aguirre-Cruz L. et al, **Multiple sclerosis in Caucasians and Latino Americans**, *Autoimmunity*. 2011 Nov;44(7):571-5
2. Alschuler, K. N., Ehde, D. M., & Jensen, M. P. **The co-occurrence of pain and depression in adults with multiple sclerosis**. *Rehabilitation psychology*, 58(2), 217–221. , 2013
3. Appleton, D. et al, **Our disease: a qualitative meta-synthesis of the experiences of spousal/partner caregivers of people with multiple sclerosis**, *Scand J Caring Sci*; 2018; 32; 1262– 1278
4. Arewasikporn, et al, **Cognitive and affective mechanisms of pain and fatigue in multiple sclerosis**. *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, 37(6), 544–552, 2018
5. Arroyo R, Massana M, Vila C., **Correlation between spasticity and quality of life in patients with multiple sclerosis: the CANDLE study**. *Int J Neurosci*. 2013 Dec;123(12):850-8.
6. Associação Brasileira de Esclerose Múltipla, **Atlas da Esclerose Múltipla 2013**, página oficial da ABEM, 2015. Disponível em: <<http://abem.org.br/esclerose/atlas-da-esclerose-multipla-2013/>>. Acesso em 01/08/2019
7. Battaglia, M., et al, **New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Italy**. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(2\_suppl), 104–116. (2017)
8. Beghi, E. et al., **Prediction of Falls in Subjects Suffering From Parkinson Disease, Multiple Sclerosis, and Stroke**, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, Volume 99, Issue 4, 641 - 651
9. Ben Ari Shevil E1, Johansson S, Ytterberg C, Bergström J, von Koch L. **How are cognitive impairment, fatigue and signs of depression related to participation in daily life among persons with multiple sclerosis?** *Disabil Rehabil*. 2014;36(23):2012-8. doi: 10.3109/09638288.2014.887797. Epub 2014 Feb 14.
10. Bermel R.A, Naismith, R.T, **Using MRI to make informed clinical decisions in multiple sclerosis care**, *Current Opinion in Neurology*: June 2015 - Volume 28 - Issue 3 - p 244–249

11. Bishop M., & Rumrill, P.D, **Multiple sclerosis: Etiology, symptoms, incidence and prevalence, and implications for community living and employment**, Work, vol. 52, no. 4, pp. 725-734, 2015
12. Bitarafan S. et al, **Impact of Vitamin A Supplementation on Disease Progression in Patients with Multiple Sclerosis**. Arch Iran Med. 2015 Jul;18(7):435-40. doi: 0151807/AIM.008.
13. Bodini B. et al. **T2 lesion location really matters: a 10 year follow-up study in primary progressive multiple sclerosis**. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82(1):72–77. doi:10.1136/jnnp.2009.201574
14. Bogdan F. G. et al, **Pathology of Multiple Sclerosis: Where Do We Stand?** Continuum (Minneapolis, Minn). 2013 Aug;19(4 Multiple Sclerosis):901-21. doi: 10.1212/01.CON.0000433291.23091.65.
15. BRAGA, D.M. et al . **Positive correlation between functional disability, excessive daytime sleepiness, and fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis**. Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo , v. 74, n. 6, p. 433-438, June 2016
16. Brasil, **DECRETO Nº 3.298, DE 20 DE DEZEMBRO DE 1999**, Regulamenta a Lei no 7.853, de 24 de outubro de 1989, dispõe sobre a Política Nacional para a Integração da Pessoa Portadora de Deficiência, consolida as normas de proteção, e dá outras providências., 199
17. Brasil, **LEI Nº 12.401, DE 28 DE ABRIL DE 2011**, Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. 2011
18. Brasil, **LEI Nº 7.853, DE 24 DE OUTUBRO DE 1989**, Dispõe sobre o apoio às pessoas portadoras de deficiência, sua integração social, sobre a Coordenadoria Nacional para Integração da Pessoa Portadora de Deficiência - Corde, institui a tutela jurisdicional de interesses coletivos ou difusos dessas pessoas, disciplina a atuação do Ministério Público, define crimes, e dá outras providências.
19. Brasil, **LEI Nº 8.080, DE 19 DE SETEMBRO DE 1990**, Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências, 1990
20. Brasil, **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, 2014

21. Brasil. **LEI No 9.790, DE 23 DE MARÇO DE 1999**, Dispõe sobre a qualificação de pessoas jurídicas de direito privado, sem fins lucrativos, como Organizações da Sociedade Civil de Interesse Público, institui e disciplina o Termo de Parceria, e dá outras providências, 199
22. Brola W., Mitosek-Szewczyk K., Opara J. **Symptomatology and pathogenesis of different types of pain in multiple sclerosis**. *Neurol Neurochir Pol.* 2014;48(4):272-9. doi: 10.1016/j.pjnns.2014.07.009. Epub 2014 Jul 30.
23. Buchanan, R., Radin, D., Chakravorty, B. J., & Tyry, T. **Perceptions of informal care givers: Health and support services provided to people with multiple sclerosis**. *Disability and Rehabilitation*, 32(6), 500–510., 2010.
24. Buchanan R., Radin D., Huang C. **Burden among male caregivers assisting people with multiple sclerosis**. *Gend Med.* 2010 Dec;7(6):637-46.
25. Bøe Lunde, H. M., Telstad, W., Grytten, N., Kyte, L., Aarseth, J., Myhr, K. M., & Bø, L. **Employment among patients with multiple sclerosis-a population study**. *PloS one*, 9(7), e103317, 2014
26. Câmara R. H., **Análise de conteúdo: da teoria à prática em pesquisas sociais aplicadas às organizações**, Gerais: Revista Interinstitucional de Psicologia, 6(2), jul-dez, 2013,179-191
27. Campbell J, Rashid W, Cercignani M, et al **Cognitive impairment among patients with multiple sclerosis: associations with employment and quality of life**, *Postgraduate Medical Journal* 2017;93:143-147.
28. Carter A, et al, **Pragmatic intervention for increasing self-directed exercise behaviour and improving important health outcomes in people with multiple sclerosis: a randomised controlled trial**. *Mult Scler.* 2014
29. Charles Pierrot-Deseilligny, **Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis**, *J Neurol.* 2009 Sep; 256(9): 1468–1479.
30. Chiu, C. et al, **Employment as a health promotion intervention for persons with multiple sclerosis**, *Work*, vol. 52, no. 4, pp. 749-756, 2015
31. Clark L. e Clark O., **Doenças raras e a necessidade de políticas públicas**, Evidências Consultoria, 2013

32. Clemens, Laura et al., **How does cognition relate to employment in multiple sclerosis? A systematic review**, *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, Volume 26, 183 - 191
33. Cocco, E. et al. (2015) **Influence of treatments in multiple sclerosis disability: A cohort study**, *Multiple Sclerosis Journal*, 21(4), pp. 433–441.
34. Coleman, C. I. et al, **Impact of mobility impairment on indirect costs and health-related quality of life in multiple sclerosis**. *PloS one*, 8(1), . 2013
35. Confavreux C., Vukusic S. **Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept**. *Brain*. 2006 Mar;129(Pt 3):606-16. Epub 2006 Jan 16.
36. Coote S, Finlayson M, Sosnoff JJ., **Level of mobility limitations and falls status in persons with multiple sclerosis**, *Arch Phys Med Rehabil*. 2014 May;95(5):862-6. doi: 10.1016/j.apmr.2013.10.018. Epub 2013 Nov 8.
37. Coote S et al, **Falls in People With Multiple Sclerosis Who Use a Walking Aid: Prevalence, Factors, and Effect of Strength and Balance Interventions**, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2013;94:616-21
38. Cramer, H. et al, **Yoga for multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis**. *PloS one*, 9(11), (2014).
39. da Silva N. et al, **Cost analysis of multiple sclerosis in Brazil: a cross-sectional multicenter study**. *BMC Health Serv Res*. 2016 Mar 24;16:102. doi: 10.1186/s12913-016-1352-3.
40. DeStefano et al, **Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes**, *Neurology*. 2010 Jun 8;74(23):1868-76.
41. Dobson R., Ramagopalan R., Giovannoni G., **The effect of gender in clinically isolated syndrome (CIS): a meta-analysis**, *Multiple Sclerosis Journal*, v.18 n.5, p. 600-604
42. Dodd, K. et al., **Progressive resistance training did not improve walking but can improve muscle performance, quality of life and fatigue in adults with multiple sclerosis: a randomized controlled trial**, *Multiple Sclerosis Journal*, 17(11), pp. 1362–1374, 2011
43. Doogan, C., & Playford, E. D. **Supporting work for people with multiple sclerosis**. *Multiple Sclerosis Journal*, 20(6), 646–650, 2016

44. do Olival, G.S. et al, **Multiple sclerosis and herpesvirus interaction**, Arquivos de Neuro-Psiquiatria, vol.71 no.9B, São Paulo Sept. 2013
45. Doshi A, Chataway J., **Multiple sclerosis, a treatable disease**, Clin Med (Lond). 2017 Dec; 17(6): 530–536. Emerging and Evolving Topics in Multiple Sclerosis Pathogenesis and Treatments pp 105-115 |
46. Duglonski D. et al, **Possible antecedents and consequences of self-esteem in persons with multiple sclerosis: Preliminary evidence from a cross-sectional analysis**, Rehabilitation Psychology, Vol 57(1), Feb 2012, 35-42
47. ESTRUTTI, Carolina Martines et al . **Employment status of people diagnosed with multiple sclerosis in Brazil**. Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo , v. 77, n. 5, p. 341-345, May 2019 .
48. Fantoni-Quinton et al, **Impact of multiple sclerosis on employment and use of job-retention strategies: The situation in France in 2015**, Journal of Rehabilitation Medicine
49. Fazekas, F. et al, **Decision-making for and impact of early immunomodulatory treatment: the Austrian Clinically Isolated Syndrome Study (ACISS)**. European Journal of Neurology, n.17, 2010
50. Fernández O et al, **Characteristics of multiple sclerosis at onset and delay of diagnosis and treatment in Spain (the Novo Study)**, J Neurol. 2010 Sep;257(9):1500-7
51. Fili L et al, **Spatiotemporal distribution of white matter lesions in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis**, Mult Scler. 2012 Nov;18(11):1577-84
52. Filippi M, et al. **MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines**, Lancet Neurol. 2016;15(3):292–303. doi:10.1016/S1474-4422(15)00393-2
53. Filippi M & Rocca M.A, **Novel MRI approaches to assess patients with multiple sclerosis**, Current Opinion in Neurology: June 2010 - Volume 23 - Issue 3 - p 212–217
54. Fisniku et al, **Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis**, Brain, Volume 131, Issue 3, March 2008, Pages 808–817,

55. Flachenecker, P, Henze, T, Zettl, UK. **Spasticity in patients with multiple sclerosis – clinical characteristics, treatment and quality of life.** Acta Neurol Scand: 2014: 129: 154–162.
56. Flensner, G. et al, **Work capacity and health-related quality of life among individuals with multiple sclerosis reduced by fatigue: a cross-sectional study.** BMC public health, 13, 224., 2013
57. Flores-Alvarado L.J. et al, **Pathogenic mechanisms of neuronal damage in multiple sclerosis.** Invest Clin. 2015 Jun;56(2):201-14.
58. Forslin, Mia et al, **Predictors for Employment Status in People With Multiple Sclerosis: A 10-Year Longitudinal Observational Study,** Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, Volume 99, Issue 8, 1483 - 1490
59. Fragoso, Y.D, **Modifiable environmental factors in multiple sclerosis** Arq. Neuro-Psiquiatr. vol.72 no.11 São Paulo Nov. 2014
60. Frndak, S. E. et al. **Disclosure of disease status among employed multiple sclerosis patients: Association with negative work events and accommodations.** *Multiple Sclerosis Journal*, 21(2), 225–234, 2015
61. Frndak, Seth E. et al., **Negative work events reported online precede job loss in multiple sclerosis,** Journal of the Neurological Sciences, Volume 357, Issue 1, 209 - 214
62. Frndak S.E. et al, **Latent profile analysis of regression-based norms demonstrates relationship of compounding MS symptom burden and negative work events.** Clin Neuropsychol. 2016 Oct;30(7):1050-62.
63. Gabriel A.,Rane S.G & Villa, K.F., **The cost burden of multiple sclerosis in the United States: a systematic review of the literature,** Journal of Medical Economics, 16:5, 639-647, 2013
64. Gaetani, L., Prosperini, L., Mancini, A. et al. **2017 revisions of McDonald criteria shorten the time to diagnosis of multiple sclerosis in clinically isolated syndromes,** J Neurol (2018) 265: 2684
65. Gajofatto A., Turatti M. & Benedetti M.D., **Primary progressive multiple sclerosis: current therapeutic strategies and future perspectives,** Expert Review of Neurotherapeutics, 17:4, 393-406, 2017

66. Giannì C, Prosperini L, Jonsdottir J, Cattaneo D, **A systematic review of factors associated with accidental falls in people with multiple sclerosis: a meta-analytic approach**, Clin Rehabil. 2014 Jul;28(7):704-16, 2014
67. Giovannoni, G. et al., **Brain health: time matters in multiple sclerosis**, Multiple Sclerosis and Related Disorders, Volume 9, S5 - S48
68. Glad SB, Nyland H, Aarseth JH, et al, **How long can you keep working with benign multiple sclerosis?** Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2011;82:78-82.
69. Glanz, B.I. et al, **Work Productivity in Relapsing Multiple Sclerosis: Associations with Disability, Depression, Fatigue, Anxiety, Cognition, and Health-Related Quality of Life**, Value in Health, Volume 15, Issue 8, 1029 - 1035
70. Goretti, B., Portaccio, E., Zipoli, V. et al, **Coping strategies, psychological variables and their relationship with quality of life in multiple sclerosis**, Neurol Sci (2009) 30: 15
71. Gout et al, **Prior suggestive symptoms in one-third of patients consulting for a "first" demyelinating event.**, J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011 Mar;82(3):323-5. doi: 10.1136/jnnp.2008.166421. Epub 2010 Nov 19.
72. Grant WB1. **An estimate of the global reduction in mortality rates through doubling vitamin D levels.** Eur J Clin Nutr. 2011 Sep;65(9):1016-26. doi: 10.1038/ejcn.2011.68. Epub 2011 Jul 6.
73. Guerrero-García J.J. et al, **Multiple Sclerosis and Obesity: Possible Roles of Adipokines.** Mediators Inflamm. 2016;2016:4036232. Epub 2016 Sep 18.
74. Gunn, H. et al, **Risk factors for falls in multiple sclerosis: an observational study**, Multiple Sclerosis Journal, 19(14), pp. 1913–1922, 2013
75. Gustavo San Martin, **Distribuição da falta esclerose múltipla (2015 a 2017)**, Observatório Esclerose Múltipla. Disponível em <<https://observatorioem.org.br/falta-remedio-em-sus/>>
76. Gyllensten H, Wiberg M, Alexanderson K, et al **How does work disability of patients with MS develop before and after diagnosis? A nationwide cohort study with a reference group** ,BMJ Open 2016;6:e012731, 2016
77. HAMPSHIRE-ARAUJO, Fabrício et al . **Malignant multiple sclerosis: clinical and demographic prognostic factors.** Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo , v. 75, n. 3, p. 139-141, Mar. 2017 .

78. Happe, L, **Choosing the Best Treatment for Multiple Sclerosis: Comparative Effectiveness**, Safety, and Other Factors Involved in Disease-Modifying Therapy Choice, *Current Topics in Multiple Sclerosis*, 2013
79. HART F, BAINBRIDGE, J, **Current and Emerging Treatment of Multiple Sclerosis**, Cost-Effectiveness of Disease- Modifying Therapies in Multiple Sclerosis: A Managed Care Perspective, 2016
80. Hartung D. M, **Economics and Cost-Effectiveness of Multiple Sclerosis Therapies in the USA**. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 14(4), 1018–1026 (2017).
81. Havrdova, E. et al. **New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results of the Czech Republic**, *Multiple Sclerosis Journal*, 23(2\_suppl), pp. 41–52. (2017)
82. Hillman, L. **Caregiving in Multiple Sclerosis**. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 24(4), 619–627. 2013.
83. Honan, C., Brown, R., & Batchelor, J. **Perceived Cognitive Difficulties and Cognitive Test Performance as Predictors of Employment Outcomes in People with Multiple Sclerosis**. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 21(2), 156-168, 2015
84. Hurwitz B.J., **Analysis of current multiple sclerosis registries**, *Neurology*, v76,n.4, p.7-13, 2011.
85. Hurwitz B.J., **The diagnosis of multiple sclerosis and the clinical subtypes**. *Ann Indian Acad Neurol*. 2009;12(4):226–230. doi:10.4103/0972-2327.58276
86. Huss AM et al, **Importance of cerebrospinal fluid analysis in the era of McDonald 2010 criteria: a German-Austrian retrospective multicenter study in patients with a clinically isolated syndrome**, *J Neurol*. 2016;263(12):2499–2504. doi:10.1007/s00415-016-8302-1
87. Incerti, C.C., Argento, O., Magistrale, G. et al, **Adverse working events in patients with multiple sclerosis**, *Neurol Sci*, 38: 349. 2017
88. Inusah et al, **Assessing changes in relapse rates in multiple sclerosis**, *Mult Scler*. 2010 Dec;16(12):1414-21
89. *Invest Clin*. 2015 Jun;56(2):201-14.

90. J. I. Ivanova, R. E. Bergman, H. G. Birnbaum, A. L. Phillips, M. Stewart & D. M. Meletiche **Impact of medication adherence to disease-modifying drugs on severe relapse, and direct and indirect costs among employees with multiple sclerosis in the US**, Journal of Medical Economics, 15:3, 601-609, 2012
91. Jokubaitis VG1, Butzkueven H2. **A genetic basis for multiple sclerosis severity: Red herring or real?** Mol Cell Probes. 2016 Dec;30(6):357-365.,2018
92. Kalron, A., **Gait variability across the disability spectrum in people with multiple sclerosis**, Journal of the Neurological Sciences, Volume 361, 1 - 6
93. Kargarfard, M. et al, **Effect of Aquatic Exercise Training on Fatigue and Health-Related Quality of Life in Patients With Multiple Sclerosis**,Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, Volume 93, Issue 10, 1701 - 1708, 2012
94. Kirk-Brown, A., Van Dijk, P., Simmons, R., Bourne, M., & Cooper, B. (2014). **Disclosure of diagnosis of multiple sclerosis in the workplace positively affects employment status and job tenure**. Multiple Sclerosis Journal, 20(7), 871–876.
95. Kobelt, G., Berg, J., Lindgren, P., & Jönsson, B. (2006). **Costs and quality of life in multiple sclerosis in Europe: method of assessment and analysis**. The European Journal of Health Economics, 7(S02), 5–13
96. Koch, M. W. et al.**Hand dexterity and direct disease related cost in multiple sclerosis**, Journal of the Neurological Sciences, Volume 341, Issue 1, 51 - 54
97. Koch-Henriksen, N. et al.**The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology**, The Lancet Neurology, Volume 9, Issue 5, 520 - 532
98. Kolasa K., **How much is the cost of multiple sclerosis--systematic literature review**, Przegl Epidemiol.;n.67, v.1, p.75-79,2013
99. Kordovski, V. M. et al., **Identifying employed multiple sclerosis patients at-risk for job loss: When do negative work events pose a threat?** Multiple Sclerosis and Related Disorders, Volume 4, Issue 5, 409 - 413
100. Koutsouraki E., Costa V. & Baloyannis V., **Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: A Review**, International Review of Psychiatry, 22:1, 2-13, 2010
101. Krause, I., Kern, S., Horntrich, A., & Ziemssen, T. **Employment status in multiple sclerosis: impact of disease-specific and non-disease-specific factors**. Multiple Sclerosis Journal, 19(13), 1792–1799, 2013

102. Krokavcova, M. et al, **Self-rated health and employment status in patients with multiple sclerosis**, Disability and Rehabilitation, 32:21, 1742-1748, 2010
103. Krokavcova M. et al, **Employment status and perceived health status in younger and older people with multiple sclerosis.**, Int J Rehabil Res. 2012 Mar;35(1):40-7
104. Kuhle, J, Disanto, G, Dobson, R. **Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study**. Mult Sclerosis, v.21, n.8, p.1013–1024, 2015
105. Kurtzke, J.F., **Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS)**, NEUROLOGY (Cleveland), v.33, p.1444-52, 1983
106. LANA-PEIXOTO, Marco A. et al . **The prevalence of multiple sclerosis in Belo Horizonte, Brazil**. Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo , v. 70, n. 2, p. 102-107, Feb. 2012 .
107. Laroni A. et al, **Assessing association of comorbidities with treatment choice and persistence in MS: A real-life multicenter study**, Neurology. 2017 Nov 1 Published online 2017 Nov 1. doi: 10.1212/WNL.0000000000004686
108. Lebrun-Frenay, C. et al., **New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for France**, Multiple Sclerosis Journal, 23(2\_suppl), pp. 65–77. (2017)
109. Leslie M et al, **Patterns in workplace accommodations for people with multiple sclerosis to overcome cognitive and other disease-related limitations**. NeuroRehabilitation. 2015;37(3):425-3
110. Lorscheider J. et al, **Defining secondary progressive multiple sclerosis**, Brain, Volume 139, Issue 9, September 2016, Pages 2395–2405
111. Lublin F.D. et al. **Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions**. Neurology. 2014;83(3):278–286.
112. Lublin F.D. **New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification**, Eur Neurol 2014;72(suppl 1):1-5 <https://doi.org/10.1159/000367614>
113. Lucchinetti C. et al, **Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination**. Ann Neurol. 2000 Jun;47(6):707-17.

114. Lúcio, A. C., et al, **Pelvic floor muscle training in the treatment of lower urinary tract dysfunction in women with multiple sclerosis.** *Neurourol. Urodyn.*, 29: 1410-1413, 2010
115. Lúcio, A.C. et al, **Pelvic Floor Muscle Training With and Without Electrical Stimulation in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms in Women With Multiple Sclerosis,** *Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing.* 43(4):414–419, JULY/AUGUST 2016
116. Magyari, M. , **Gender differences in multiple sclerosis epidemiology and treatment response,** *DANISH MEDICAL JOURNAL,* 2016;63(3):B5212
117. Mahajan ST, Patel PB, Marrie RA., **Under treatment of overactive bladder symptoms in patients with multiple sclerosis: an ancillary analysis of the NARCOMS Patient Registry.** *J Urol.* 2010 Apr;183(4):1432-7.
118. Manouchehrinia A, Westerlind H, Kingwell E, et al. **Age Related Multiple Sclerosis Severity Score: Disability ranked by age.** *Mult Scler.* 2017;23(14):1938–1946. doi:10.1177/1352458517690618
119. Markowitz C.E., **A Data-Driven Approach to Improving Clinical and Economic Outcomes in Multiple Sclerosis,** *MD Multiple Sclerosis Update Supplements,* 2013
120. MARQUES, Vanessa Daccach et al . **Brazilian Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis.** *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo , v. 76, n. 8, p. 539-554, Aug. 2018 .
121. Marrie R.A.et al, **The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review.** *Mult Scler.* 2015 Mar;21(3):305-17. doi: 10.1177/1352458514564487. Epub 2015 Jan 12.
122. Matas, C.G. et al . **Auditory evoked potentials and multiple sclerosis.** *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo , v. 68, n. 4, p. 528-534, Aug. 2010.
123. Mattarozzi, K., Casini, F., Baldin, E., Baldini, M., Lugaresi, A., Milani, P., ... G.E.Ro.N.I.Mu.S. Group (2016). **Assessing subjective quality of life domains after multiple sclerosis diagnosis disclosure.** *Health expectations : an international journal of public participation in health care and health policy,* 19(2), 437–447.

124. McClurg D, Harris F, Goodman K, et al. **Abdominal massage plus advice, compared with advice only, for neurogenic bowel dysfunction in MS: a RCT.** Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2018 Oct.
125. McDonald, I. et al , **Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis.** Ann Neurol., 50: 121-127. 2001
126. Mesliniene S et al, **Role of vitamin D in the onset, progression, and severity of multiple sclerosis.** Endocr Pract. 2013 Jan-Feb;19(1):129-36. doi: 10.4158/EP12152.RA. Review.
127. Miller, D.H., Chard, D.T., Ciccarelli, O. **Clinically isolated syndromes.** Lancet Neurol 2012; 11: 157–169.
128. Milo, R. , **Effectiveness of multiple sclerosis treatment with current immunomodulatory drugs,** Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2015
129. Miloa R. & Kahanaab E., **Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment,** Autoimmun Rev. Mar;v.9,n.5,p.387-94, 2010
130. Ministério de Saúde, **Doenças raras: o que são, causas, tratamento, diagnóstico e prevenção,** Página do Ministério da Saúde, disponível em: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/doencas-raras>, acessado em 01/08/2018
131. Moccia, M., Palladino, R., Lanzillo, R., Triassi, M. and Brescia Morra, V. ( 2017), **Predictors of the 10-year direct costs for treating multiple sclerosis.** *Acta Neurologica Scandinavica*, 135: 522– 528.
132. Mohamadi, A., Davoodi-Makinejad, M., Azimi, A., & Nafissi, S, **Personality characteristics in MS patients: The role of avoidant personality.** *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 144, 23–27. 2016.
133. Moore, Phil, et al. **Demographic and Clinical Factors Associated with Changes in Employment in Multiple Sclerosis,** *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 19, no. 12, Oct. 2013, pp. 1647–1654,
134. Moore P. et al, **Demographic and clinical factors associated with changes in employment in multiple sclerosis,** *Mult Scler.* 2013 Oct;19(12):1647-54
135. Morovic S., Zamboni P. **CCSVI is associated with multiple sclerosis.** *Neurol Res.* 2012 Oct;34(8):770-9. doi: 10.1179/1743132812Y.0000000035.

136. Morrow, S.A et al, **Predicting loss of employment over three years in multiple sclerosis: clinically meaningful cognitive decline**, Clin Neuropsychol.24(7):1131-45. 2010
137. Motl RW, Sandroff BM, **Benefits of Exercise Training in Multiple Sclerosis**.Curr Neurol Neurosci Rep. 2015 Sep;15(9):62
138. Mowry, E. M., **Natural History of Multiple Sclerosis: Early Prognostic Factors**, Neurologic Clinics, Volume 29, Issue 2, 279 - 292
139. MS@Work Study Group (2015). **The MS@Work study: a 3-year prospective observational study on factors involved with work participation in patients with relapsing-remitting Multiple Sclerosis**. BMC neurology, 15, 134.
140. MSIF, **Global MS Employment Report 2016**, Multiple Sclerosis International Foundation, 2016. Disponível em <<https://www.msif.org/wp-content/uploads/2016/05/Global-MS-Employment-Report-2016.pdf>>
141. Negahban H, Rezaie S, Goharpey S., **Massage therapy and exercise therapy in patients with multiple sclerosis: a randomized controlled pilot study**. Clin Rehabil. 2013 Dec;27(12):1126-36. doi: 10.1177/0269215513491586. 2013
142. NEGREIROS, André Augusto Lemos Vidal de et al . **Clinical and epidemiological profile of patients diagnosed with multiple sclerosis in João Pessoa, Paraíba, Brazil**. Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo , v. 73, n. 9, p. 741-745, Sept. 2015 .
143. Negrotto, L. et al, **Evolution of multiple sclerosis prevalence and phenotype in Latin America**, Multiple Sclerosis and Related Disorders, Volume 22, 97 - 102
144. NOGUEIRA, L.A.C et al . **The effect of functional limitations and fatigue on the quality of life in people with multiple sclerosis**. Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo , v. 67, n. 3b, p. 812-817, Sept. 2009
145. Ojeda E. et al, **Prevalence and clinical features of multiple sclerosis in Latin America**, Clinical Neurology and Neurosurgery, Volume 115, Issue 4, 2013,Pages 381-387
146. Orbach R. et al, **Comparison of Disease Activity in SPMS and PPMS in the Context of Multicenter Clinical Trials**, PLoS One. 2012; 7(10): e45409

147. Oreja-Guevara, C. et al. **New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Spain**, *Multiple Sclerosis Journal*, 23(2\_suppl), pp. 166–178. (2017)
148. Ožura A., Erdberg P., Šega, S., **Personality characteristics of multiple sclerosis patients: A Rorschach investigation**, *Clinical Neurology and Neurosurgery*, Volume 112, Issue 7, 2010, Pages 629-632,
149. Pakpoor J., Ramagopalan S., **Evidence for an Association Between Vitamin D and Multiple Sclerosis**, *Curr Top Behav Neurosci*. 2015
150. Parisé, H. et al, **Direct and indirect cost burden associated with multiple sclerosis relapses: Excess costs of persons with MS and their spouse caregivers**, *Journal of the Neurological Sciences*, Volume 330, Issue 1, 71 - 77
151. Paul Browne, PhD, Dhia Chandraratna, PhD, Ceri Angood, MPH, Helen Tremlett, PhD, Chris Baker, MPH, Bruce V. Taylor, MD, and Alan J. Thompson, MD, FRCP, **Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity** *Neurology*. 2014 Sep 9; 83(11): 1022–1024.
152. Pflieger, C. C., Flachs, E. and Koch-Henriksen, N. (2010), **Social consequences of multiple sclerosis (1): early pension and temporary unemployment—a historical prospective cohort study**, *Multiple Sclerosis Journal*, 16(1), pp. 121–126
153. Pieter A Van Dijk, Andrea K Kirk-Brown, Bruce Taylor, Ingrid van der Mei **Closing the gap: Longitudinal changes in employment for Australians with multiple sclerosis**, *Mult Scler*. 2017 Sep;23(10):1415-1423
154. Prosperini L, et al, **Visuo-proprioceptive training reduces risk of falls in patients with multiple sclerosis**, *Mult Scler*. 2010 Apr;16(4):491-9
155. Rabadi, M.H. & Vincent, A.S, **Comparison of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale and the Functional Independence Measure: measures of multiple sclerosis-related disability**, *Disability and Rehabilitation*, 35:22, 1877-1884, 2013
156. Raggi A. ,et al, **Work-related problems in multiple sclerosis: a literature review on its associates and determinants**, *Disability and Rehabilitation*, 38:10, 936-944, 2016
157. Rajagopalan K. et al, **Comparing costs and absences for multiple sclerosis among US employees: pre- and post-treatment initiation**, *Current Medical Research and Opinion*, 27:1, 179-188

158. Rejdak K., Jackson S., Giovannoni G.. **Multiple sclerosis: a practical overview for clinicians**, British Medical Bulletin, v.95, n.1, p.79–104, 2010.
159. Renoux, C., **Natural History of Multiple Sclerosis: Long-Term Prognostic Factors**, Neurologic Clinics, Volume 29, Issue 2, 293 - 308
160. RIBEIRO, Sônia Beatriz Félix et al . **Clinical and epidemiological profile of patients with multiple sclerosis in Uberaba, Minas Gerais, Brazil**. Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo , v. 69, n. 2a, p. 184-187, Apr. 2011 .
161. Rice C.M. et al **Primary progressive multiple sclerosis: progress and challenges**, Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2013;84:1100-1106.
162. Rimkus, C. M., et al, Gray matter networks and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 25(3), 382–391, 2019
163. ROCHA, A. J. da et al . **Central nervous system infectious diseases mimicking multiple sclerosis: recognizing distinguishable features using MRI**. Arq. Neuro-Psiquiatria, São Paulo , v. 71, n. 9B, p. 738-746, 2013 .
164. ROJAS, J.A. et al . **Brain atrophy in multiple sclerosis: therapeutic, cognitive and clinical impact**. Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo , v. 74, n. 3, p. 235-243, Mar. 2016 .
165. ROMANO, Marina et al . **There is much to be learnt about the costs of multiple sclerosis in Latin America**. Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo , v. 71, n. 8, p. 549-555, Aug. 2013 .
166. Roy, S. et al, **Trait neuroticism, extraversion, and conscientiousness in multiple sclerosis: Link to cognitive impairment?**, Multiple Sclerosis Journal, 24(2), pp. 205–213. 2018
167. Rumrill PD, Roessler RT, Li J, Daly K, Leslie M, **The employment concerns of Americans with multiple sclerosis: Perspectives from a national sample**. Work. 2015;52(4):735-48
168. Šabanagić-Hajrić S, Alajbegović A., **Impacts of education level and employment status on health-related quality of life in multiple sclerosis patients**, Med Glas (Zenica). 2015 Feb;12(1):61-7.
169. Salter A. et al, **Employment and absenteeism in working-age persons with multiple sclerosis**, Journal of Medical Economics, 20:5, 493-502, 2017

170. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, et al. **The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability.** *Brain*. 2010;133(Pt 7):1914–1929. doi:10.1093/brain/awq118
171. Schiavolin et al, **Factors related to difficulties with employment in patients with multiple sclerosis: a review of 2002–2011 literature**, *International Journal of Rehabilitation Research*. 36(2):105–111, JUNE 2013
172. Simpson Jr S. et al, **Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v.82, n.10, p.1132-41, 2011
173. Stathopoulou A, Christopoulos P, Soubasi E, Gourzis P, **Personality characteristics and disorders in multiple sclerosis patients: assessment and treatment.** *Int Rev Psychiatry*. 2010;22(1):43-54.
174. Stawowczyk, E. et al, **The indirect costs of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis**, *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 15:5, 759-786, 2015
175. Svensson, J, Borg, S, Nilsson, P. **Costs and quality of life in multiple sclerosis patients with spasticity.** *Acta Neurol Scand* 2014: 129: 13– 20.
176. Sweetland, J. , Howse, E. & Playford D.E, **A systematic review of research undertaken in vocational rehabilitation for people with multiple sclerosis**, *Disability and Rehabilitation*, 34:24, 2031-2038,2012
177. Tallantyre E.C. et al, **Greater loss of axons in primary progressive multiple sclerosis plaques compared to secondary progressive disease**, *Brain*, Volume 132, Issue 5, May 2009, Pages 1190–1199
178. Taylor B.V. et al, **Latitudinal variation in incidence and type of first central nervous system demyelinating events**, *Mult Sclerosis*, v.16, n.4, p.398-405, 2010.
179. Thomas Berger, **Multiple sclerosis spasticity daily management: retrospective data from Europe**, *Expert Review of Neurotherapeutics*, 13:sup1, 3-7, DOI: 10.1586/ern.13.3, 2013
180. Thompson, A. et al , **New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for the United Kingdom**, *Multiple Sclerosis Journal*, 23(2\_suppl), pp. 204–216. (2017)

181. Thompson Et Al, **Diagnosis Of Multiple Sclerosis: 2017 Revisions Of The Mcdonald Criteria**, *Lancet Neurol* 2017, Volume 17, Issue 2, P162-173, February 01, 2018
182. Tintore M et al, **Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis**, *Brain*, n,138, v.7,p.1863-1874 *Brain*, 2015
183. Türk Börü, Ülkü et al. **Multiple sclerosis prevalence study: The comparison of 3 coastal cities, located in the black sea and mediterranean regions of Turkey**, *Medicine* vol. 97,42 (2018): e12856. doi:10.1097/MD.00000000000012856,
184. Uman LS. **Systematic reviews and meta-analyses**. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;20(1):57–59.
185. van der Hiele, K. et al, **Work Participation and Executive Abilities in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis**. *PloS one*, 10(6), e0129228. 2015.
186. Van der Hiele K et al, **A Pilot Study on Factors Involved with Work Participation in the Early Stages of Multiple Sclerosis**. *PLOS ONE* 9(8): e105673., 2014
187. van Gorp, D. et al. **The capability set for work - correlates of sustainable employability in workers with multiple sclerosis**. *Health and quality of life outcomes*, 16(1), 113. , 2018
188. Vitor B.C. et al, **Characterization of the first symptoms of multiple sclerosis in a Brazilian center: cross-sectional study**, *Sao Paulo Med. J.* vol.135 no.3 São Paulo May/June 2017
189. Wallin, M. T et al., **Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016**, *The Lancet Neurology*, Volume 18, Issue 3, 269 - 285, 2016
190. Weinshenker, B. G. et al, **The Natural History Of Multiple Sclerosis: A Geographically Based Study: I. Clinical Course And Disability**, *Brain*, Volume 112, Issue 1, February 1989, Pages 133–146,
191. Wendel-Haga M.,Celius E.G., **Is the hygiene hypothesis relevant for the risk of multiple sclerosis?** *Acta Neurol Scand*, v.136, n.201, p.26-30, 2017.
192. Wicks CR, Ward K, Stroud A, Tennant A, Ford HL., **Multiple sclerosis and employment: Associations of psychological factors and work instability**. *J Rehabil Med*. 2016 Oct 12;48(9):799-805

193. Wundes, A., Brown, T., Bienen, E. J., & Coleman, C. I. (2010). **Contribution of intangible costs to the economic burden of multiple sclerosis.** Journal of Medical Economics, 13(4), 626–632.
194. Wundes A. et al, **Contribution of intangible costs to the economic burden of multiple sclerosis.** J Med Econ. 2010;13(4):626-32
195. Yermakov, S. et al, **Impact of increasing adherence to disease-modifying therapies on healthcare resource utilization and direct medical and indirect work loss costs for patients with multiple sclerosis,** Journal of Medical Economics, 18:9, 711-720, 2015
196. YSRRAELIT, C. et al . ENCOMS: **Argentinian survey in cost of illness and unmet needs in multiple sclerosis.** Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo , v. 72, n. 5, p. 337-343, May 2014
197. Zindler E., Zipp F. **Neuronal injury in chronic CNS inflammation.** Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2010 Dec;24(4):551-62. 2010



Of. ABH 11/10/2019

São Paulo, 23 de outubro de 2019

Prezado Senhor

Deputado Federal Diego Garcia

Presidente da Frente Parlamentar das Doenças Raras e

Relator da Subcomissão Especial de Doenças Raras

A ABH (Associação Brasil Huntington), entidade de apoio às famílias com a Doença de Huntington (DH), agradece imensamente a atenção dada pelo Deputado e seu Chefe de Gabinete Sr. Francisco Augusto na audiência do dia 17/10/2019, quando conversamos sobre nosso pleito principal: a inclusão da Doença de Huntington no Rol das Doenças Graves. Na oportunidade, comentamos sobre outras demandas da ABH, diretamente relacionadas à melhoria das condições de saúde e de vida de pacientes e familiares, e combinamos de enviá-las por escrito, o que fazemos agora.

A Doença de Huntington, CID G-10, é uma doença neurodegenerativa, progressiva, incapacitante, extremamente grave, pertencente ao grupo das Doenças Raras (**seguem anexos com mais informações sobre a DH e sobre o nosso trabalho na ABH**).

Os principais sintomas da DH são movimentos involuntários dos membros inferiores (que prejudica o caminhar e aumenta muito a possibilidade de quedas) e superiores (que dificulta atos cotidianos, como alimentar-se, por exemplo); disartria (fala desarticulada); disfagia (dificuldade de engolir), engasgos frequentes (com risco de sufocação e broncopneumonia por aspiração), alterações comportamentais, psicológicas e psiquiátricas (ansiedade, depressão, surtos de raiva, mania de perseguição etc.) e cognitivas (dificuldade de planejamento, de atenção, de discernimento de consequências dos atos etc.).

Geralmente, a DH se manifesta na fase produtiva do portador do gene defeituoso, e os sintomas avançam rapidamente, levando a pessoa a depender cada vez mais de cuidadores e de equipamentos, como cadeira de rodas, até chegar a ficar imobilizada em um leito, ter de usar sonda gástrica ou nasoenteral, entre inúmeras outras limitações. Por fim, como a DH ainda não cura, nem tratamento adequado, o paciente vem a óbito.

Até julho de 2019, registramos **2.942 famílias cadastradas na ABH**, em vários estados, inclusive famílias de outros países (**conforme demonstrativo anexo**).

Tendo em vista esse gravíssimo quadro da DH, solicitamos ao senhor deputado propor, em caráter de urgência, na Câmara dos Deputados, alteração do artigo 151 da Lei nº 8.213, de 24/07/1991, que "dispõe sobre os Planos de Benefícios da Previdência Social e dá outras providências", para incluir a **Doença de Huntington CID G-10 no Rol das Doenças Graves**, entre as doenças cujos portadores são dispensados de cumprir o prazo de carência para usufruir dos benefícios de auxílio-doença e aposentadoria por invalidez, bem como facilitar a análise da concessão do BPC (Benefício da Prestação Continuada/LOAS).

Solicitamos também que peça ao Presidente da Câmara colocar na ordem do dia a votação do PL nº 1.686/2015, que trata da "alteração da Lei nº 7713, de 22/12/1988, para incluir a Doença de Huntington, a linfangioleiomiomatose pulmonar e as doenças reumáticas, neuromusculares e osteoarticulares crônicas ou degenerativas entre as doenças e condições cujos portadores são beneficiados com isenção de Imposto de Renda sobre seus proventos de aposentadoria e reforma" (**último despacho anexo**).

Ademais, precisamos que nos auxilie na formulação e encaminhamento do PCDT (Protocolos Clínicos Diretrizes Terapêuticas) junto à CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia) no SUS, para Doença de Huntington, afim de que os profissionais de saúde tenham acesso a informações sobre a DH e se estabeleça uma linha minimamente padronizada de tratamento.

**Além das demandas citadas, elencamos outras:**

- **Implantação do Programa ILP** (Instituições de Longa Permanência) para pessoas com Doença de Huntington e outras Doenças Raras, degenerativas e incapacitantes, independentemente da idade, que sejam acopladas com um

equipamento de saúde, seja ambulatório de especialidade, seja hospital. Implantar nos mesmos moldes da ILPI (Instituição de Longa Permanência para Idosos), contemplando os três tipos I, II, III, de acordo com o grau de dependência de cada paciente.

- **Inclusão do teste biomolecular no SUS** para Doença de Huntington. O teste genético elucidará todas as dúvidas sobre o diagnóstico.
- **Aconselhamento genético.** Como é uma doença autossômica dominante, se o pai ou a mãe for portador do gene defeituoso, o filho tem a chance de herdá-lo, o que causa uma tremenda ansiedade em saber se vai ou não desenvolver a doença, se deve ou não gerar filhos, como será o futuro etc. É um grande dilema vivenciado pelas famílias.
- **Disponibilização de alimentação enteral no SUS.** Os pacientes que dependem desse tipo de alimentação muitas das vezes recorrem à judicialização.
- **Aumento das equipes multidisciplinares e multiprofissionais no SUS:** fisioterapeutas, psicólogos, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionais, nutricionistas, assistentes sociais e cuidadores domiciliares. Todos esses profissionais irão contribuir para melhor qualidade de vida, fortalecimento físico, psíquico e social de pacientes e familiares.
- **Ampliação do transporte tipo ambulância para a locomoção de paciente e acompanhante** em consultas, exames e sessões de tratamento pelas equipes multidisciplinares e multiprofissionais.
- **Implantação junto aos equipamentos de saúde de atendimento integral** para pessoas e familiares vivendo com a Doença de Huntington e outras Doenças Raras **nas regiões ribeirinhas e demais de difícil acesso.**
- **Sensibilização da sociedade civil,** por meio de material impresso (cartilhas, folhetos) ou audiovisuais, em *sites* do governo (como o do Ministério da Saúde), em campanhas governamentais em rádio e emissoras de TV, explicando o que é a Doença de Huntington, seus sintomas, predominância na faixa etária, cuidados com o paciente e também com o cuidador (costumeiramente um familiar em risco de também ser portador da doença).

É importante darmos continuidade ao nosso trabalho junto ao Poder Legislativo de sensibilização aos parlamentares sobre as Doenças Raras, focando na Doença de Huntington, dando visibilidade a ela e sermos atendidos no pleito ora solicitado.

Desde já agradecemos sua dedicada atenção com nossa causa!

Cordialmente,

**Vita Aguiar de Oliveira**

Presidente da ABH – Associação Brasil Huntington

Contato: (11) 9-7208-9766

ABH - (11) 9-3280-2248

## Famílias cadastradas na ABH até 22/julho/2019

Por estado		Por região	
AC	2	Norte	78
AL	43	Nordeste	235
AM	17	Centro-Oeste	207
AP	5	Sudeste	1802
BA	78	Sul	444
CE	34	Total	2766
DF	72	Cidades não identificadas	148
ES	57	<b>Total Brasil</b>	<b>2914</b>
GO	67	Outros países	28
MA	15	<b>Total geral</b>	<b>2942</b>
MG	261		
MS	36		
MT	32		
PA	26		
PB	4		
PE	36		
PI	5		
PR	190		
RJ	248		
RN	10		
RO	11		
RR	1		
RS	136		
SC	118		
SE	10		
SP	1.236		
TO	16		
Cidades não identificadas	148		
<b>Total Geral</b>	<b>2.914</b>		

São Paulo, 25 de outubro de 2019

Vita Aguiar de Oliveira  
Presidente



## Release

### Doença de Huntington

A **Doença de Huntington**(DH) é uma doença genética rara, hereditária, autossômica dominante, neurodegenerativa, que afeta o sistema nervoso central, causando alterações do movimento, do comportamento e da capacidade cognitiva. Também conhecida por Coreia de Huntington, a DH já foi chamada de Dança de São Vito ou Doença de São Guido.

Atinge homens e mulheres de todas as raças e grupos étnicos e, de forma geral, tem seu início na fase adulta, entre os 35 e 50 anos, mas pode afetar também crianças e pessoas com mais de 50 anos. Filhos que tenham um dos pais afetado pela DH têm 50% de chances de herdar o gene alterado.

Os primeiros sintomas aparecem lenta e progressivamente: espasmos musculares leves, falhas da memória, mudanças de comportamento, dificuldades da deglutição e da fala, que se acentuam com o desenvolvimento da doença, levando o indivíduo à completa dependência.

A DH é uma doença familiar não só pela herança genética, mas também pelo forte impacto que causa em toda família, pois, mesmo que nem todos os membros sejam afetados fisicamente, o são emocional, social e, com frequência, economicamente, pois os pacientes saem do mercado de trabalho precocemente, muitas vezes não conseguindo se aposentar por invalidez. As alterações de comportamento são os sintomas mais difíceis de se lidar, o que causa diversos problemas familiares.

As famílias com DH pagam um grande tributo para que a doença não passe para novas gerações: não ter filhos biológicos ou tê-los através de fertilização assistida com teste genético pré-implantacional, o que traz dilemas éticos para algumas pessoas, além do alto custo. Essas famílias também enfrentam um índice de suicídios muito mais alto do que na população em geral e ainda vivem com o conflito de fazerem ou não o teste genético preditivo (teste em assintomáticos, que diz se a pessoa herdou ou não o gene, mas não pode dizer quando se dará o início dos sintomas nem sua gravidade), pois, por ser de herança autossômica dominante, todo aquele que herdar o gene vai desenvolver a doença em algum momento de sua vida (desde que não morra antes de outra causa).

Não existe ainda cura ou tratamento eficaz para a DH, nem formas de preveni-la, mas é possível – e importante – melhorar a qualidade de vida dos pacientes com medicamentos para controlar os sintomas, e prolongar sua independência através de terapias de apoio como fisioterapia, terapia ocupacional, psicologia, fonoaudiologia, nutrição, etc. Contudo, felizmente, as pesquisas científicas na área da Engenharia Genética estão cada vez mais promissoras e sinalizam que, num futuro próximo, haverá medicamentos mais eficientes para este mal.

### A ABH

Fundada em 1997, a ABH é uma organização sem fins econômicos, que tem como missão assessorar as famílias com a Doença de Huntington, defender os interesses e direitos dos pacientes e familiares através de políticas públicas de assistência social e de saúde, aproximar portadores, familiares, cuidadores e profissionais para troca de experiências e ajuda mútua; incentivar e orientar a formação de grupos regionais; estimular pesquisas e a capacitação de profissionais, além de divulgar informações que diminuam o desconhecimento sobre a doença e suas implicações.

Com sede em São Paulo, atualmente a ABH conta com o apoio de três núcleos regionais: em Alagoas, Minas Gerais e Brasília. Os trabalhos desenvolvidos pela ABH são mantidos por doações de amigos, familiares e simpatizantes da causa e são executados por voluntários e, eventualmente, com o apoio de autônomos.

Em julho de 2018 um grupo de 7 jovens brasileiros participou, em Barranquilla, Colômbia, de um treinamento para lideranças de jovens latino americanos de famílias com a DH, ministrado pela HDYO-*Huntington's Disease Young Organization*. Em outubro de 2018 esses jovens criaram a **ABHJovem** e, desde então, trabalham ativamente pelas redes sociais e já promoveram dois encontros em cidades onde a prevalência da DH é maior (um no interior de Minas Gerais e outro no interior de Alagoas) como parte do que denominaram "**Caravanas ABHJovem**". No primeiro semestre de 2020 deverão ir ao sertão cearense.

Jovens que se juntaram ao grupo inicial já estão se articulando, em suas regiões, para incentivar a formação e/ou reativação de núcleos regionais, como no Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro e Mato Grosso.

Atualmente a ABH tem 2.960 famílias cadastradas, o que significa um número aproximadamente três vezes maior de pacientes e portadores do gene ainda assintomáticos (já que são vários membros afetados por família). Estima-se que no Brasil sejam de 13.000 a 19.000 portadores e de 65.000 a 95.000 pessoas em risco para a DH (seus descendentes).

A ABH luta para que se mude o olhar para as doenças raras, para que se dê a elas a divulgação e o esclarecimento necessários, diminuindo assim o preconceito, o estigma e a exclusão social que, muitas vezes, acompanha essas famílias. Luta ainda para que sejam criadas/implementadas políticas públicas de acesso ao diagnóstico e tratamento e de amparo social. Para isso participa de movimentos e grupos afins que se reúnem para ter maior representatividade diante dos poderes públicos, como a Aliança Brasileira de Genética, Grupos de Doenças Raras, Fórum dos Portadores de Patologias do estado de São Paulo-FOPPESP que, no momento, defendem a implementação da Portaria 199 do Ministério da Saúde (Atenção Integral das Doenças Raras no SUS).

É com o objetivo de ***promover a melhoria da qualidade de vida das famílias com a DH*** que a ABH quer chamar a atenção para a problemática que envolve a doença e sensibilizar a população em geral para aderir à sua causa.

Alie-se à ABH: seja um associado, um parceiro, um patrocinador, um voluntário. Divulgue a DH. Encaminhe à ABH pacientes ou seus familiares e sinta o conforto de estar colaborando para que muitas pessoas possam viver melhor, apesar de tantas limitações.

A ABH precisa de ajuda, de **sua** ajuda!

***Huntington - jamais irá degenerar nossa esperança!***

S. Paulo, setembro de 2019

*Vita Aguiar de Oliveira*

Presidente

Maiores informações:

**ABH – Associação Brasil Huntington**

Tel: (11) 3280-2248

Site: [www.abh.org.br](http://www.abh.org.br) - E-mail: [abh.atendimento@abh.org.br](mailto:abh.atendimento@abh.org.br)

Doações podem ser feitas em nome de:

**ABH – Associação Brasil Huntington**

**CNPJ:** 02.316.505/0001-95

**Banco do Brasil:** agência 1189-4 – c/c 49.163-2

**Banco Itaú:** agência 0190 – c/c 10.275-6

**Banco Bradesco** (exclusivo para a ABHJovem): agência: 0105-8 – c/c 240.655-1



# De origem portuguesa, doença genética pode afetar milhares de brasileiros

Registros históricos apontam que a PAF provavelmente chegou ao Brasil na época das Grandes Navegações

Genética e hereditária, a polineuropatia amiloidótica familiar (PAF), ou paramiloidose, é uma doença irreversível que provoca a perda progressiva dos movimentos, levando o paciente à morte dez anos após os primeiros sintomas, se não houver tratamento adequado. De origem predominantemente portuguesa, a PAF passou a integrar a lista de doenças raras prioritárias para o governo brasileiro em 2015.

A origem da doença a torna especialmente importante para o Brasil, que abriga um número de descendentes de portugueses maior que a própria população de Portugal. Embora se trate de uma doença rara, em Portugal a PAF apresenta uma prevalência elevada, chegando a um caso a cada 500 habitantes em algumas regiões<sup>1</sup>. Os japoneses também apresentam uma incidência aumentada da doença em relação à população em geral, assim como suecos e africanos.

## Herança genética

Degenerativa e com elevado potencial incapacitante, a PAF costuma se manifestar inicialmente por meio de formigamentos e perda de sensibilidade à temperatura nos membros inferiores. Posteriormente, esses sintomas evoluem para braços e mãos, levando à atrofia e à perda gradual dos movimentos. Geralmente, os pacientes recebem o diagnóstico entre os 30 e os 40 anos de idade, no auge da vida produtiva.

Sob o ponto de vista da genética, a PAF é uma doença neuromuscular autossômica e dominante, ou seja, o filho de um paciente apresenta 50% de risco de também ser portador da mutação que causa a enfermidade, sendo a V30M a mutação mais comum no Brasil. Nesses pacientes, essas mutações ocorrem em uma proteína do corpo chamada transtirretina. (TTR), que é produzida principalmente pelo fígado.



No paciente com PAF, a mutação leva à produção de proteínas TTR instáveis, que se depositam em vários tecidos do corpo, interferindo em seu funcionamento. A progressão da doença é variável entre os pacientes, mas normalmente há uma combinação de sintomas, envolvendo diferentes órgãos. Podem ocorrer alterações gastrointestinais, como episódios alternados de diarreia e constipação, insuficiência renal e cardíaca, além de perturbações visuais, como glaucoma e olho seco. Desmaios ou tonturas, geralmente ao se levantar ou mudar de posição bruscamente, compõem o quadro. Pacientes homens também podem apresentar quadros de disfunção erétil<sup>2;3</sup>.

### **O caminho do gene**

Conhecida em Portugal como “doença dos pezinhos”, considerando que um dos primeiros sintomas costuma ser a perda de sensibilidade nos pés, a PAF foi identificada pela primeira vez em 1939, pelo neurologista português Corino de Andrade. Ao tratar uma mulher de 37 anos, residente em Póvoa de Varzim, na região do Porto, o médico desconfiou de uma síndrome neurológica ainda não descrita e se aprofundou nos estudos procurando eliminar algumas outras hipóteses de diagnóstico, tais como hanseníase, toxicoses e outras doenças degenerativas hereditárias. Em 1952, o neurologista publicou os primeiros artigos que descrevem a polineuropatia amiloidótica familiar (PAF).

De fato, os registros históricos apontam que Póvoa do Varzim é o ponto de origem mais provável para a PAF em Portugal, como afirma o historiador Manuel Couto, professor da Universidade do Porto. “Pela alta concentração de famílias acometidas pela doença nessa região, provavelmente este é o berço de todos os casos portugueses de PAF. Posteriormente, consideramos que a mutação deva ter seguido ao longo da costa portuguesa, acompanhando as viagens dos pescadores, para depois chegar ao interior do país, seguindo as transações comerciais e agrícolas”, explica. Os estudos sobre

a origem da doença apontam que a PAF teria começado a se espalhar mundialmente há pouco mais de 500 anos, a partir do crescimento e do deslocamento da população portuguesa, especialmente para o Brasil.

A hipótese da origem portuguesa para a maioria dos casos de PAF identificados no Brasil foi discutida em um estudo divulgado pela publicação científica *Humans Genetics*, em 2008, envolvendo indivíduos de famílias portuguesas, suecas e brasileiras. Segundo a publicação, os brasileiros estudados apresentavam o mesmo tipo de mutação que predomina entre os pacientes portugueses, a V30M.



Estima-se que o ancestral comum mais recente (MRCA) tenha vivido há cerca de 650 anos, idade compatível com a época dos mais importantes e intensos fluxos migratórios de Portugal<sup>4</sup>.

Embora não existam estatísticas oficiais sobre a PAF no Brasil, estima-se que existam milhares de brasileiros com a doença, o que pode fazer do País uma das nações com o maior número de pacientes no mundo. Projeções da Academia Brasileira de Neurologia (ABN) sugerem, contudo, que mais de 90% desses pacientes ainda não tenham sido diagnosticados, considerando o amplo desconhecimento sobre a doença no País. Em Portugal, por outro lado, mais de 90% dos portadores já foram identificados, possibilitando a esses pacientes a chance de tratar a doença precocemente.

#### **Referências**

1. Alves IL, Altland K, Almeida MR, et al. Screening and biochemical characterization of transthyretin variants in the Portuguese population. *Hum Mutat.* 1997;9(3):226-33.
2. Coutinho P. In: Glenner GG et al, eds. *Amyloid and amyloidosis.* Amsterdam: Excerpta Medica, 1980.
3. Benson MD et al. *Amyloid* 1996;3:44-56.
4. Zaros C, et al. *Ann Hum Genet.* 2008;72(Pt 4):478-84



## De origem portuguesa, doença genética pode afetar milhares de brasileiros

A PAF costuma se manifestar entre 30 e 40 anos, levando o paciente à morte cerca de 10 anos após os primeiros sintomas, se não houver tratamento

Genética e hereditária, a polineuropatia amiloidótica familiar (PAF), ou paramiloidose, é uma doença irreversível que provoca a perda progressiva dos movimentos, levando o paciente à morte dez anos após os primeiros sintomas, se não houver tratamento adequado. Originária principalmente de Portugal, a PAF passou a integrar a lista de doenças raras prioritárias para o governo brasileiro no ano passado.

Embora se trate de uma doença rara, a PAF apresenta uma prevalência elevada em Portugal, chegando a um caso a cada 500 habitantes em algumas regiões<sup>1</sup>. Os japoneses também apresentam uma incidência aumentada da doença em relação à população em geral, assim como suecos e africanos.

“As origens da enfermidade fazem dela uma doença especialmente relevante para o Brasil, que abriga um número de descendentes de portugueses superior ao total de habitantes de Portugal”, diz a médica Márcia Waddington Cruz, doutora em neurologia e responsável pelo principal centro de tratamento da PAF no Brasil, o Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello, no Rio de Janeiro.

Embora não existam estatísticas nacionais oficiais sobre a PAF, estima-se que existam milhares de brasileiros com a doença, o que pode fazer do País uma das nações com o maior número de pacientes no mundo. “O problema é que mais de 90% desses pacientes ainda não foram diagnosticados. Isso se deve, em grande parte, ao amplo desconhecimento sobre a doença no Brasil”, diz o neurologista Acary Souza Bulle Oliveira, da Academia Brasileira de Neurologia.



Em Portugal, por outro lado, mais de 90% dos portadores já foram identificados, possibilitando a esses pacientes a chance de interromper a doença.

Geralmente, os pacientes recebem o diagnóstico entre os 30 e os 40 anos de idade, no auge da vida produtiva. Degenerativa e com elevado potencial incapacitante, a PAF costuma se manifestar inicialmente por meio de formigamentos e perda de sensibilidade à temperatura nos membros inferiores. Posteriormente, esses sintomas evoluem para braços e mãos, levando à atrofia e à perda gradual dos movimentos.

“Os pacientes com PAF sofrem muito porque a doença lhes tira de uma condição de vida totalmente normal para um estado degenerativo muito crônico”, comenta o atleta alagoano Guilherme Jucá, de 37 anos, conhecido como Pigmeu. Seus planos de participar de grandes competições esportivas foram duramente interrompidos em 2005, quando ele recebeu o diagnóstico de PAF.

Com 14 kg de massa muscular a menos, Jucá foi perdendo a força nas pernas e nos braços, bem como os movimentos dos dedos dos pés. Foi quando ele se viu obrigado a buscar tratamento e a abandonar o kitesurf, uma modalidade que mistura windsurf, wakeboard e surf, na qual o atleta desliza sobre a água em uma pranchinha, puxado pelo kite, uma espécie de pipa. Em 2006, submeteu-se a um transplante de fígado, única opção disponível naquele momento no Brasil para impedir a progressão da doença.

Aos poucos, Jucá começou a alimentar suas esperanças de voltar ao kitesurf. Mas, apesar das muitas sessões de fisioterapia, continuava muito fraco e até mesmo caminhar parecia difícil demais. “Nesta época, o windsurf estava a todo vapor em Maceió. Sempre que eu passava pela praia, ficava olhando aquelas pessoas e pensava que, se conseguisse velejar de wind, poderia voltar para o kitesurf”, conta. Foi quando, em 2008, se encheu de coragem e foi em busca de uma escola de windsurfe.

A primeira aula de windsurfe, lembra Jucá, foi um desastre total. “Mas, mesmo sem conseguir nem sequer ficar em pé na prancha, que é o básico nesse



esporte, eu estava feliz", afirma. Nem mesmo o comentário pessimista de um dos funcionários da escola conseguiu abalar sua força de vontade. "Ele disse: 'esse cara não se ligou que ele não tem condições de fazer isso'. Passei direto pelo funcionário e fui fazer a aula. De fato, levei 30 dias para fazer o que um aluno regular pode fazer em 10", recorda. Mas, pouco tempo depois, Jucá já colecionava prêmios windsurf, competindo de igual para igual com esportistas sem nenhuma limitação física.

A primeira conquista do atleta foi o 3º lugar no desafio Alagoas x Bahia na categoria Fórmula Windsurf Sport de Maceió, em 2011. No ano seguinte foi campeão, vencendo todas as baterias. Participou ainda de uma etapa do Campeonato Brasileiro e chegou a disputar um Sul-Americano de Fórmula Experience. Desde 2013, seu novo desafio tem sido recuperar a performance no kitesurf, que voltou a praticar. "E tem mais: já entrei em contato com a Federação Brasileira de Vela para concorrer durante os Jogos Paraolímpicos de 2020. Quem sabe um dia não trago uma medalha para o Brasil?", desafia.

### **Herança genética**

A PAF é uma doença neuromuscular autossômica e dominante, ou seja, o filho de um paciente apresenta 50% de risco de também ser portador da mutação que causa a enfermidade, sendo a V30M a mutação mais comum. Nesses pacientes, essas mutações ocorrem em uma proteína do corpo chamada transtiretina. (TTR), que é produzida principalmente pelo fígado.

No paciente com PAF, a mutação leva à produção de proteínas TTR instáveis, que se depositam em vários tecidos do corpo, interferindo em seu funcionamento. A progressão da doença é variável entre os pacientes, mas normalmente há uma combinação de sintomas, envolvendo diferentes órgãos. Podem ocorrer alterações gastrointestinais, como episódios alternados de diarreia e constipação, insuficiência renal e cardíaca, além de perturbações visuais, como glaucoma e olho seco. Desmaios ou tonturas, geralmente ao se levantar ou mudar de posição bruscamente, compõem o quadro. Pacientes homens também podem apresentar quadros de disfunção erétil<sup>2,3</sup>.



## Referências

1. Alves IL, Altland K, Almeida MR, et al. Screening and biochemical characterization of transthyretin variants in the Portuguese population. *Hum Mutat.* 1997;9(3):226-33.
2. Coutinho P. In: Glenner GG et al, eds. *Amyloid and amyloidosis.* Amsterdam: Excerpta Medica, 1980.
3. Benson MD et al. *Amyloid* 1996;3:44–56.

# Primeiro medicamento para doença genética irreversível chega ao Brasil

Comercializado em mais de 30 países, Vyndaqel é capaz de atrasar a progressão da PAF e melhorar a qualidade de vida dos pacientes

Acaba de chegar ao Brasil o primeiro e único medicamento específico para uma doença genética chamada polineuropatia amiloidótica familiar (PAF), ou paramiloidose, mais comum em descendentes de portugueses. Resultado de um programa inovador de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) conduzido ao longo de 10 anos, Vyndaqel (tafimidis), se mostrou capaz de atrasar significativamente a progressão da doença em pacientes medicados na fase inicial da enfermidade. Anteriormente, a única opção de tratamento para a PAF era passar por um transplante hepático, um procedimento bastante complexo. Assim, Vyndaqel chega como uma opção muito importante para esses pacientes.

Aprovado na União Europeia em 2011 e comercializado em mais de 30 países, Vyndaqel é o medicamento mais estudado para pacientes com PAF no mundo. No estudo pivotal, após 18 meses de tratamento, 60% dos pacientes que utilizaram Vyndaqel não tiveram progressão da doença, ante 38% daqueles tratados com placebo, segundo a escala NIS-LL (Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb), que é um sistema de avaliação clínica que reúne testes de sensibilidade, força muscular e reflexos para dimensionar o comprometimento dos membros inferiores em pacientes com neuropatias periféricas.

Na escala NIS-LL, as avaliações dos pacientes se baseiam em uma pontuação que varia de 0 (estado normal) a 88 (comprometimento total). Em uma outra análise baseada nesse sistema, envolvendo três estudos com Vyndaqel, os pacientes foram tratados por até 5,5 anos. Nesse estágio, sem tratamento, os pacientes já necessitam de auxílio para caminhar. Com a medicação, contudo, a progressão média da doença no grupo estudado foi de apenas 5,3 pontos na escala NIS-LL. Sem tratamento adequado, esses pacientes sobrevivem apenas dez anos, em média, após os primeiros sintomas.

Nos estudos, Vyndaqel também se mostrou capaz de impedir a perda de peso corporal não intencional nos pacientes, uma vez que a PAF costuma ser acompanhada por distúrbios gastrointestinais que muitas vezes levam à desnutrição. A doença é causada por uma mutação no gene da proteína TTR, o que leva à produção de proteínas instáveis. Essas estruturas defeituosas, em vez de fluírem pelo



plasma sanguíneo, se acumulam em diferentes órgãos do corpo, interferindo em seu funcionamento. Vyndaquel (tafamidis) age impedindo que essas proteínas se desestabilizem.



# DOENÇAS RARAS NO SUS

## VISÃO GERAL SOBRE A FIBROSE CÍSTICA (FC)

### 1. Doenças Raras

Conforme definido pelo Ministério da Saúde as doenças raras no Brasil são caracterizadas por uma ampla diversidade de sinais e sintomas e variam não só de doença para doença, mas também de pessoa para pessoa acometida pela mesma condição. Manifestações relativamente frequentes podem simular doenças comuns, dificultando o seu diagnóstico, causando elevado sofrimento clínico e psicossocial aos afetados, bem como para suas famílias.

As doenças raras podem ser: degenerativas ou proliferativas.

Geralmente, as doenças raras são crônicas, progressivas e incapacitantes, podendo ser degenerativas e também levar à morte, afetando a qualidade de vida das pessoas e de suas famílias. Além disso, muitas delas não possuem cura, de modo que o tratamento consiste em acompanhamento clínico, fisioterápico, fonoaudiológico, psicoterápico, entre outros, com o objetivo de aliviar os sintomas ou retardar seu aparecimento.

Considera-se doença rara aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos. O número exato de doenças raras não é conhecido. Estima-se que existam entre 6.000 a 8.000 tipos diferentes de doenças raras em todo o mundo.

Oitenta por cento (80%) delas decorrem de fatores genéticos, as demais advêm de causas ambientais, infecciosas, imunológicas, entre outras. Muito embora sejam individualmente raras, como um grupo elas acometem um percentual significativo da população, o que resulta em um problema de saúde relevante (1)

### 2. Rede assistencial para pacientes de doenças raras

A Portaria 199/2014 do Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e aprovou as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), com incentivos financeiros para serviços credenciados de atenção especializada e de referência, inclusive com a oferta de atendimento multidisciplinar. Essa regulação é considerada uma vitória para as várias associações de pacientes que se organizam em prol da melhor qualidade de vida para as pessoas com doenças raras no Brasil, entretanto, passados 5 anos da sua publicação apenas 9 centros de referência (CR) foram credenciados pelo Ministério da Saúde para o atendimento da população com doenças raras no país, **evidenciando a necessidade de atualização dos critérios e normas técnicas para credenciamento destes CR e maior acesso à saúde da população no SUS.** (2)

### 3. Cenário da Fibrose Cística no SUS

A Fibrose Cística (FC) ou Mucoviscidose, como também é conhecida, é uma das doenças hereditárias consideradas graves determinada por um padrão de herança autossômico recessivo e afeta especialmente os pulmões e o pâncreas, num processo obstrutivo causado pelo aumento da viscosidade do muco. Nos pulmões, esse aumento na viscosidade bloqueia as vias aéreas propiciando a proliferação bacteriana (especialmente pseudomonas e estafilococos), o que leva à infecção crônica, à lesão pulmonar e ao óbito por disfunção respiratória. No pâncreas, quando os ductos estão obstruídos pela secreção espessa, há uma perda de enzimas digestivas, levando à má nutrição.

Esta **doença apresenta um índice de mortalidade elevado**, porém, nos últimos anos, o prognóstico tem melhorado muito, mostrando índices de 75% de sobrevivência até o final da adolescência e de 50% até a terceira década de vida.

Muitas crianças com Fibrose Cística não apresentam nenhum sinal ou sintoma da doença ao nascimento. Isto pode perdurar por semanas, meses ou mesmo anos. Cerca de 5% a 10% dos pacientes afetados nascem com obstrução intestinal por mecônio, a qual pode ser visualizada já na avaliação ultrassonográfica. A síndrome íleo meconial envolve distensão abdominal, impossibilidade de evacuação e vômitos. Eventualmente, mesmo os adultos podem apresentar um quadro semelhante a este. Dentre os demais sintomas podem estar incluídos: esteatorreia, dificuldade de ganho de peso, problemas respiratórios, perda de sal pelo suor, dor abdominal recorrente, icterícia prolongada, edema hipoproteinêmico, pancreatite recorrente, cirrose biliar, acrodermatite enteropática e retardo no desenvolvimento somático.

O curso clínico da doença se caracteriza por períodos de remissão e períodos de exacerbação, com aumento da frequência e gravidade das exacerbações com o passar do tempo.

Diante de uma doença com um prognóstico tão grave e cuja sintomatologia manifesta-se geralmente em torno dos primeiros anos de vida, os programas de triagem neonatal são de importância fundamental para o seu acompanhamento adequado. O diagnóstico presuntivo é estabelecido com a análise dos níveis da tripsina imunorreativa (IRT). O teste deve ser realizado em amostras colhidas em até 30 dias de vida do RN. O exame confirmatório dos casos suspeitos é a dosagem de cloretos no suor "Teste de Suor".

A quantidade anormal de sal nas secreções corporais, especialmente no pulmão e no pâncreas, leva a uma perda pelo suor, fato que é característico da doença em bebês e crianças maiores. Quando a análise do teor de cloro no suor mostrar níveis alterados e quadro clínico compatível, pode-se estabelecer o diagnóstico de Fibrose Cística.

Em países de grande miscigenação racial, como o Brasil, a doença pode manifestar-se em todo o tipo de população. Não existe variação de incidência em função do sexo, afetando homens e

mulheres de maneira igual, numa incidência em torno de 1 caso positivo para cada 10.000 indivíduos (3)

Atualmente o Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística (GBEFC), uma associação civil de direito privado e sem fins lucrativos, descreve que o tratamento da FC é complexo e envolve atendimento em Centros especializados e utilização de medicamentos de alto custo. A doença decorre da presença de variantes patogênicas em ambos os alelos do gene CFTR, que codifica uma proteína de mesmo nome. Essa proteína é um canal de cloreto e bicarbonato, presente na superfície apical das células epiteliais de diversos órgãos e sistemas do corpo humano. Defeitos na síntese e/ou função dessa proteína resultam em manifestações clínicas de intensidade variável, incluindo insuficiência pancreática exócrina e malabsorção de nutrientes, doença pulmonar crônica progressiva, risco aumentado de desidratação e distúrbios metabólicos, com redução significativa da expectativa de vida.

Tratamentos disponíveis no atual PCDT de FC do SUS atuam no controle dessas manifestações, sem efeito na causa primária da doença. Entre eles, podemos citar a terapia de reposição de enzimas pancreáticas junto a todas as refeições para melhorar a absorção dos nutrientes, o uso de suplementos alimentares para melhorar o aporte calórico, o uso de fluidificantes das secreções pulmonares, de antibióticos orais ou inalatórios e a realização de fisioterapia respiratória rotineira para controle das manifestações pulmonares.

**Registro Brasileiro de Fibrose Cística:** a FC é uma das poucas doenças raras que dispõe de um registro Nacional de Pacientes e rastreamento obrigatório no SUS pelo teste de triagem neonatal, através da dosagem do tripsinogênio imunorreativo, de tal modo que cerca de 250 casos são diagnosticados anualmente. Existem hoje cerca de 5.000 pacientes cadastrados no Registro Brasileiro de Fibrose Cística, base de dados proveniente da atuação de profissionais de saúde de mais de 50 Centros de referência distribuídos pelo país. O Registro de pacientes tem acesso protegido e conta com dados demográficos, de diagnóstico (incluindo genética) e de tratamento e evolução da doença, com divulgação periódica dos dados no site [www.gbefc.org.br](http://www.gbefc.org.br). (4)

#### **4. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Fibrose Cística no SUS**

Os PCDT's são documentos que reúnem orientações e recomendações para profissionais de saúde, gestores e pacientes sobre o diagnóstico, o tratamento e o acompanhamento de diversas doenças ou situações de saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Estes documentos norteiam o acesso às práticas e tratamentos recomendados no SUS e são uma importante ferramenta para a gestão e regulação da utilização de medicamentos, produtos e procedimentos. A atualização dos PCDT's acontece periodicamente ou sempre que houver inclusão, alteração ou exclusão de uma tecnologia que gere a necessidade de rever as orientações no cuidado em saúde. Todos os serviços do SUS devem seguir as suas recomendações e

implantar as condições para disponibilizar a linha de cuidado e as tecnologias recomendadas para a situação de saúde em questão (5).

O atual PCDT de Fibrose Cística (FC) no SUS foi atualizado em 2017 e contempla apenas as terapias sintomáticas para o tratamento da FC e não inclui as mais recentes inovações terapêuticas que atuam diretamente nas causas da doença, tais como: os moduladores de CFTR, (6).

As alterações no gene CFTR podem resultar em maior ou menor expressão da proteína CFTR nas células epiteliais, e em maior ou menor comprometimento de sua função. A expressão clínica do paciente depende, portanto, dessa resultante – quantidade e função da proteína. A descoberta das novas drogas moduladoras da função da proteína CFTR resultaram em grande entusiasmo para pacientes e profissionais de saúde envolvidos no tratamento da doença.

Trata-se de tratamentos que atuam na causa da doença, e não apenas nas consequências. As novas drogas moduladoras da função da CFTR que estão habitualmente disponíveis são os potenciadores (que aumentam a função da proteína), e os corretores (que interferem no processamento protéico e resultam em aumento da expressão da proteína na superfície apical das células). A variante mais frequente em todo o mundo, denominada F508del, resulta em defeito de processamento da proteína, não sendo expressa na superfície celular. Mesmo quando expressa por efeito de drogas corretoras do processamento, resulta ainda em defeito de função e estabilidade da proteína na superfície da célula (6). Pacientes portadores de variantes como a F508del necessitam das duas classes de moduladores para correção do problema; já pacientes com variantes como G551D ou S549R, que afetam apenas a função da proteína, necessitam apenas de uma droga potenciadora da função da CFTR (7).

Portanto, torna-se imperioso discutir a atualização do atual PCDT de Fibrose Cística com objetivo de melhorar o acesso da população às tecnologias mais avançadas, bem como promover o amplo debate social para identificar oportunidades de melhorias na atual Portaria N. 199/2014 que visem agilizar o processo de cadastro de novos centros de referência em Doenças Raras no SUS.

(1) <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/doencas-raras>

(2) <https://www.anahp.com.br/noticias/noticias-do-mercado/gestores-de-saude-discutem-portaria-de-doencas-raras/>

(3) <http://www.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-da-triagem-neonatal/fibrose-cistica-fc>

(4) <http://portalgbefc.org.br/category/abefc/>

(5) <http://conitec.gov.br/publicadas-novas-atualizacoes-de-pcdt>

(6) <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/outubro/09/PCDT-Fibrose-Cistica-Pulmao.pdf>

(7) <http://portalgbefc.org.br/recomendacoes-para-uso-de-drogas-moduladores-da-funcao-da-proteina-cftr/>

Registro Brasileiro de

# Fibrose Cística

# 2016



## RELATÓRIO ANUAL DE 2016

O Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) contém dados demográficos, de diagnóstico e tratamento de pacientes com fibrose cística (FC) do Brasil, com o objetivo de melhorar a atenção à doença em nosso país. Esta iniciativa completa oito anos com a publicação do presente Relatório, com a participação crescente de colegas e cada vez mais Centros atuando no país. Pela primeira vez na história da FC no País, obtivemos um enorme salto no conhecimento da genética de nossos pacientes, graças ao patrocínio de uma empresa farmacêutica, a rápida atuação de um laboratório privado de São Paulo, e a coordenação do Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC). Entretanto, ainda há muito a se fazer pelos pacientes brasileiros, que sofrem com a falta de acesso a recursos diagnósticos e terapêuticos em várias regiões do país. A continuidade e solidez do REBRAFC é de importância capital neste cenário, pois representa o principal recurso documentado da real situação dos pacientes brasileiros, e sua evolução ao longo dos anos – demonstrando, portanto, como a FC está sendo diagnosticada e tratada no país.

Seguimos acreditando que esta iniciativa pode contribuir para mudanças na agenda do poder público, resultando numa melhor assistência à saúde dos indivíduos com FC no país.

## SOBRE A FIBROSE CÍSTICA E O GBEFC:

A fibrose cística (FC) é uma doença de herança autossômica recessiva com acometimento multissistêmico (sistema respiratório, gastrointestinal, hepático e genitourinário). Trata-se de uma doença complexa, de característica progressiva e potencialmente letal, ainda pouco conhecida em nosso país, apesar da existência de alguns Centros e profissionais dedicados a estudá-la e cuidar dos pacientes há muitos anos. O tratamento é também complexo e envolve medicamentos de alto custo, alguns deles custeados pelo Ministério da Saúde e outros pelas Secretarias Estaduais de Saúde, de tal modo que o acesso aos medicamentos não é uniforme no país.

O Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC) é uma organização sem fins lucrativos composta por profissionais de saúde atuantes na área, criada em 05 de novembro de 2003. Entre as atividades do GBEFC, podemos citar a divulgação de pesquisas, treinamento de pessoal e auxílio na implantação de Centros de tratamento da FC no país, realização de Congressos no país sobre a doença e atuação junto ao Ministério da Saúde para a definição de um protocolo nacional de atenção à FC.

Além da recente publicação das Diretrizes Brasileiras de Diagnóstico e Tratamento da Fibrose Cística, o GBEFC vem atuando de forma bastante incisiva, ao promover visitas técnicas aos Centros de vários Estados. O GBEFC vem ainda promovendo a melhora do diagnóstico da FC, seja através da recente iniciativa de genotipagem, como pela expansão de acesso ao teste do suor de qualidade, através do empréstimo de cloridrômetros a alguns importantes Centros brasileiros de atenção à FC.

O GBEFC mantém um site de internet ([www.gbefc.org.br](http://www.gbefc.org.br)) que disponibiliza diversas informações sobre a fibrose cística; o presente Relatório e os Relatórios anteriores estão disponíveis para download gratuito neste site nas versões de língua portuguesa e inglesa.

## COMITÊ EXECUTIVO DO REGISTRO BRASILEIRO DE FIBROSE CÍSTICA:

### Dr. Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho

- Coordenador executivo do REBRAFC
- Médico Assistente da Unidade de Pneumologia Pediátrica do Instituto da Criança - HCFMUSP
- Pesquisador do Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP

### Dr. Francisco José Caldeira Reis

- Ex-presidente do Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística
- Professor Adjunto de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG
- Pneumologista Pediátrico pelo Serviço do Prof. Victor Chernick - University of Manitoba - Children's Hospital of Winnipeg - Manitoba - Canadá.
- Assessor do Hospital Infantil João Paulo II - Rede FHEMIG - Belo Horizonte, MG

### Dr. Paulo José Cauduro Maróstica

- Professor Titular, Departamento de Pediatria - UFRGS
- Coordenador do PPG em Saúde da Criança e do Adolescente - UFRGS
- Chefe da Unidade de Pneumologia Infantil - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS

### Dr. Rodrigo Abensur Athanzio

- Médico Assistente do Serviço de Pneumologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da FMUSP

### Dra. Neiva Damaceno

- Professora Assistente do Grupo de Pneumologia Pediátrica da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo
- Ex-Presidente do Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC)

### Adilson Yuuji Hira

- Engenheiro
- Laboratório de Sistemas Integráveis da Escola Politécnica da USP

### Angela Tavares Paes

- Estatística - Universidade Federal do Estado de São Paulo - UNIFESP
- Doutorado pelo Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo (IME-USP)
- Setor de Estatística Aplicada - Pró Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa - Universidade Federal de São Paulo

Este relatório descreve dados do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), que contém aspectos demográficos, de diagnóstico e tratamento de pacientes com fibrose cística do Brasil. São apresentados os dados de pacientes com seguimento durante o ano de 2016 e incluídos no Registro em 2017. Até o momento de geração do banco de dados para a análise, 4.654 pacientes haviam sido registrados na base de dados, dos quais 4.258 (91,5%) tinham algum seguimento registrado.

O número de registros e de seguimentos vem crescendo anualmente conforme mostra a Figura 1. Em 2017 foram observados 848 registros novos, um número bem expressivo quando comparado ao ano anterior. O número anual de seguimentos não subiu na mesma proporção que os registros, mas continua aumentando conforme se observa no Figura 1.

Mesmo com o aumento do número de registros, mais de 60% dos pacientes têm pelo menos três anos de seguimento e 76,5% têm pelo menos 2 anos de seguimento (Tabela 1). Esses dados deixam clara a contínua atualização do banco de dados da REBRAFC quanto ao acompanhamento dos casos registrados.

FIGURA 1

### Crescimento do número de registros e seguimentos entre 2009 e 2016.

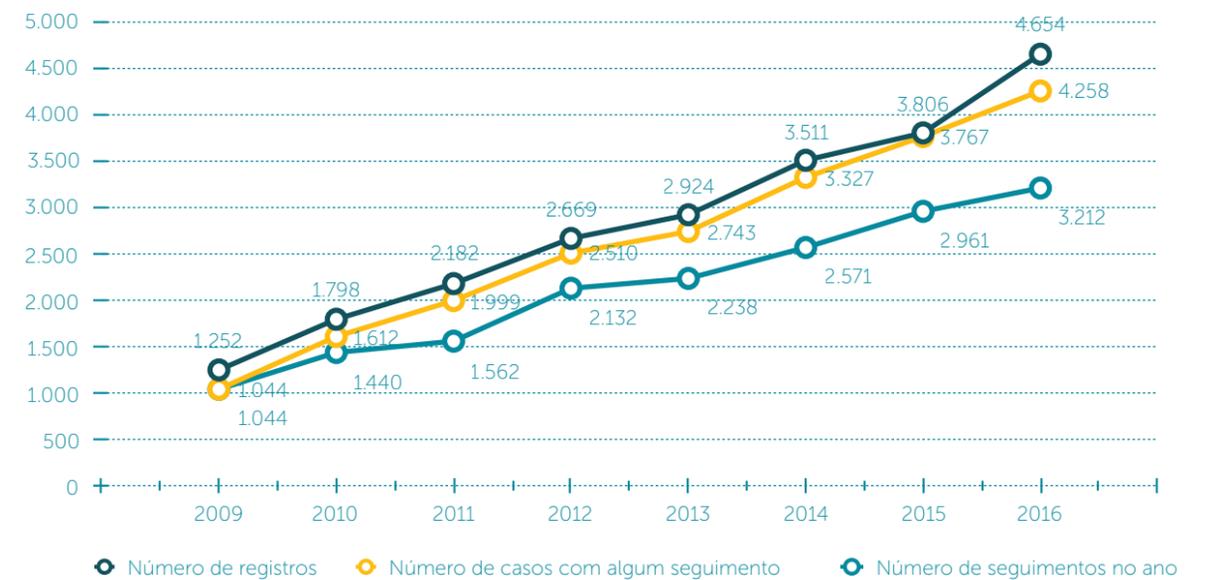


TABELA 1

### Distribuição dos pacientes quanto ao tempo de seguimento.

TEMPO DE SEGUIMENTO	n	%	% ACUMULADA
8 anos	380	8,2%	8,2%
7 anos	425	9,1%	17,3%
6 anos	408	8,8%	26,1%
5 anos	478	10,3%	36,3%
4 anos	498	10,7%	47,0%
3 anos	665	14,3%	61,3%
2 anos	705	15,1%	76,5%
1 ano	699	15,0%	91,5%
Sem seguimento	396	8,5%	100,0%
<b>TOTAL</b>	<b>4654</b>	<b>100%</b>	

Para a descrição dos dados pessoais e diagnóstico foram considerados todos os pacientes registrados (n=4.654). Para a análise dos dados de seguimento, foram considerados apenas os dados com ano de referência 2016 (inseridos em 2017), que totalizam 3.212 pacientes.

# 02. DADOS DEMOGRÁFICOS

TABELA 2

## Distribuição dos pacientes segundo Estado de nascimento, 2016.

ESTADO DE ORIGEM	n	%	ESTADO DE ORIGEM	n	%
São Paulo	1185	25,5	Sergipe	45	1,0
Minas Gerais	527	11,3	Rio Grande do Norte	32	0,7
Rio Grande do Sul	463	9,9	Alagoas	31	0,7
Bahia	451	9,7	Maranhão	21	0,5
Rio de Janeiro	389	8,4	Paraíba	19	0,4
Paraná	295	6,3	Amazonas	11	0,2
Santa Catarina	234	5,0	Tocantins	11	0,2
Espírito Santo	158	3,4	Piauí	10	0,2
Pará	158	3,4	Rondônia	9	0,2
Ceará	115	2,5	Amapá	5	0,1
Goias	94	2,0	Acre	3	0,1
Distrito Federal	80	1,7	Roraima	3	0,1
Pernambuco	76	1,6	Não informado	124	2,7
Mato Grosso do Sul	54	1,2			
Mato Grosso	51	1,1			
			<b>TOTAL</b>	<b>4.654</b>	<b>100</b>

*n = número de pacientes.*

FIGURA 2

## Distribuição dos pacientes quanto ao Estado de nascimento, 2016.

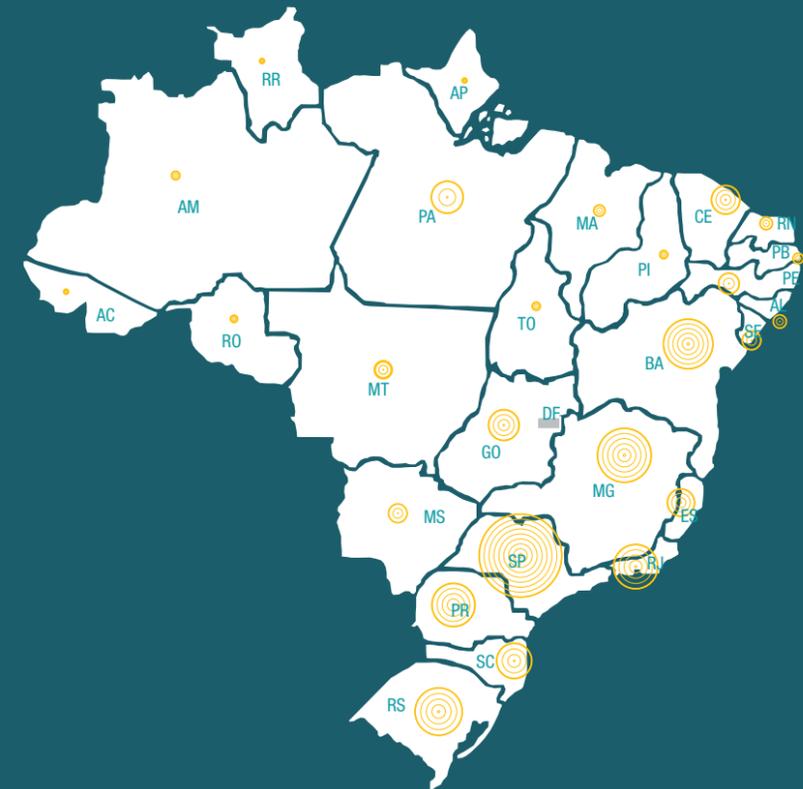


TABELA 3

**Distribuição dos pacientes segundo Região de nascimento, 2016.**

REGIÃO DE NASCIMENTO	n	%
Sudeste	2.259	48,5%
Sul	992	21,3%
Nordeste	800	17,2%
Centro-oeste	279	6,0%
Norte	200	4,3%
Não informado	124	2,7%
<b>TOTAL</b>	<b>4.654</b>	<b>100%</b>

TABELA 4

**Distribuição dos pacientes por Estado onde se situa seu Centro de Atendimento, 2016.**

ESTADO DO CENTRO DE ATENDIMENTO	n	(%)	ESTADO DO CENTRO DE ATENDIMENTO	n	(%)
São Paulo	1.269	27,3	Goiás	91	2,0
Minas Gerais	538	11,6	Pernambuco	73	1,6
Rio Grande do Sul	506	10,9	Mato Grosso do Sul	50	1,1
Bahia	445	9,6	Sergipe	40	0,9
Rio de Janeiro	389	8,4	Mato Grosso	39	0,8
Paraná	331	7,1	Rio Grande do Norte	32	0,7
Santa Catarina	211	4,5	Alagoas	31	0,7
Espírito Santo	169	3,6	Maranhão	18	0,4
Pará	161	3,5	Paraíba	14	0,3
Distrito Federal	127	2,7	Amazonas	3	0,1
Ceará	117	2,5	<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>4.654</b>	<b>100%</b>

n = número de pacientes.

TABELA 5

**Distribuição dos pacientes quanto ao sexo e cor/raça, 2016.**

SEXO	n (%)	COR / RAÇA	n (%)
Masculino	2.421 (52,0%)	Branca	3.186 (68,5%)
Feminino	2.233 (48,0%)	Parda	1.162 (25,0%)
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>4.654 (100%)</b>	Preta	293 (6,3%)
		Amarela	10 (0,2%)
		Indígena	3 (0,1%)
		<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>4.654 (100%)</b>

n = número de pacientes.

FIGURA 3

**Distribuição dos pacientes por Estado onde se situa seu Centro de Atendimento, 2015 e 2016.**

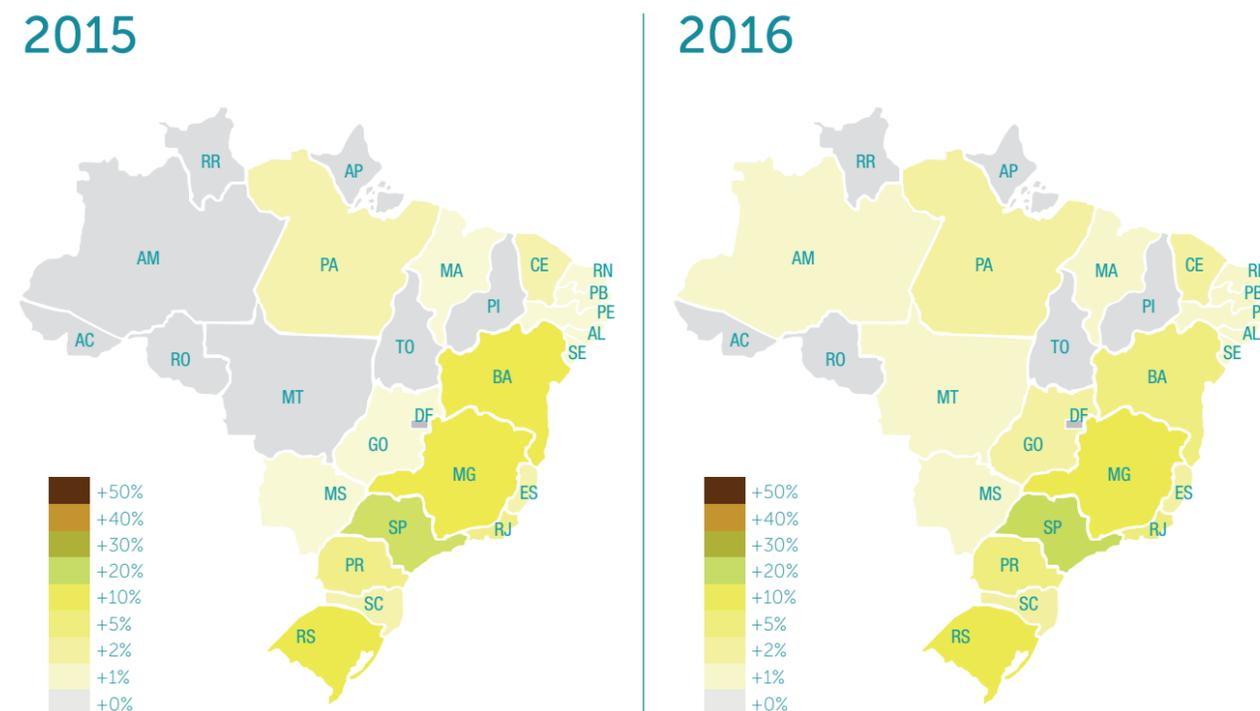


TABELA 6

**Descrição dos pacientes em relação à idade atual (idade da última espirometria ou antropometria), 2016.**

IDADE (EM ANOS)	
Média (desvio padrão)	13,84 (11,37)
Mediana (p25-p75)	12,53 (5,75 – 18,38)
<b>TOTAL DE PACIENTES COM INFORMAÇÃO DA IDADE</b>	<b>3.126</b>
<b>PACIENTES QUE FORAM A ÓBITO</b>	<b>59</b>
<b>PACIENTES SEM ESPIROMETRIA NEM ANTROPOMETRIA</b>	<b>27</b>
<b>TOTAL DE PACIENTES COM SEGUIMENTO EM 2016</b>	<b>3.212</b>

n=número de pacientes; p25 = percentil 25, p75=percentil 75.

FIGURA 4

**Distribuição dos pacientes em relação à idade atual (idade da última espirometria/antropometria) (N=3.126), 2016.**

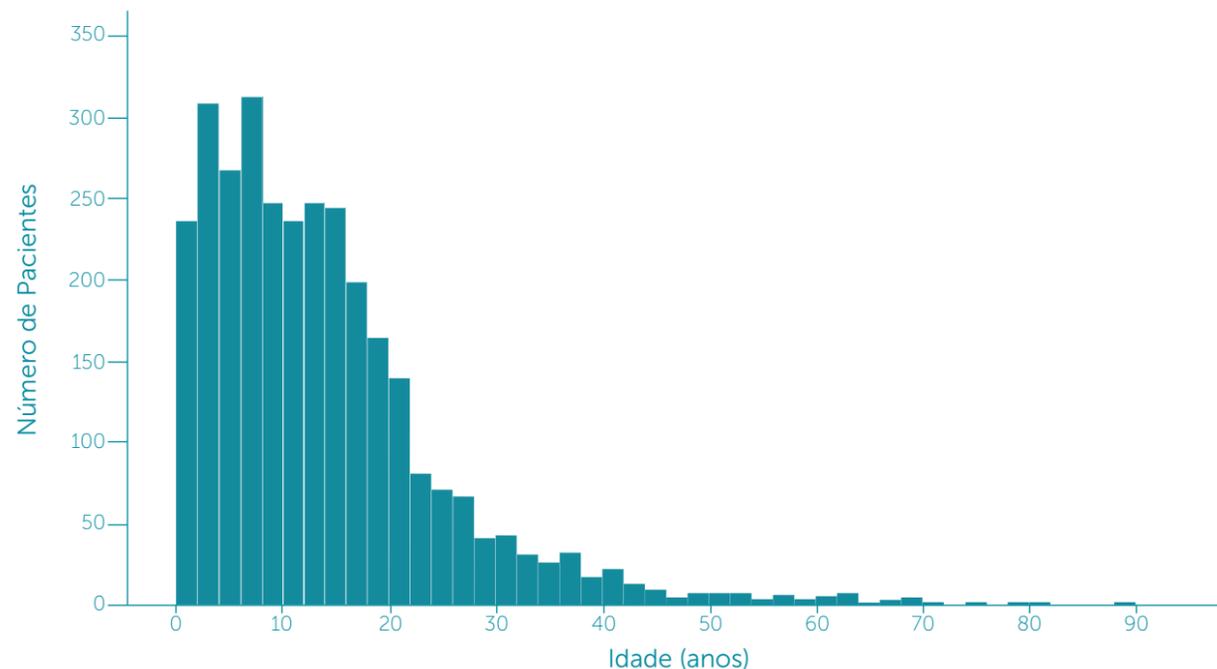


FIGURA 5

**Distribuição dos pacientes em relação à idade atual (idade da última espirometria/antropometria) segundo sexo (N=3.126), 2016.**

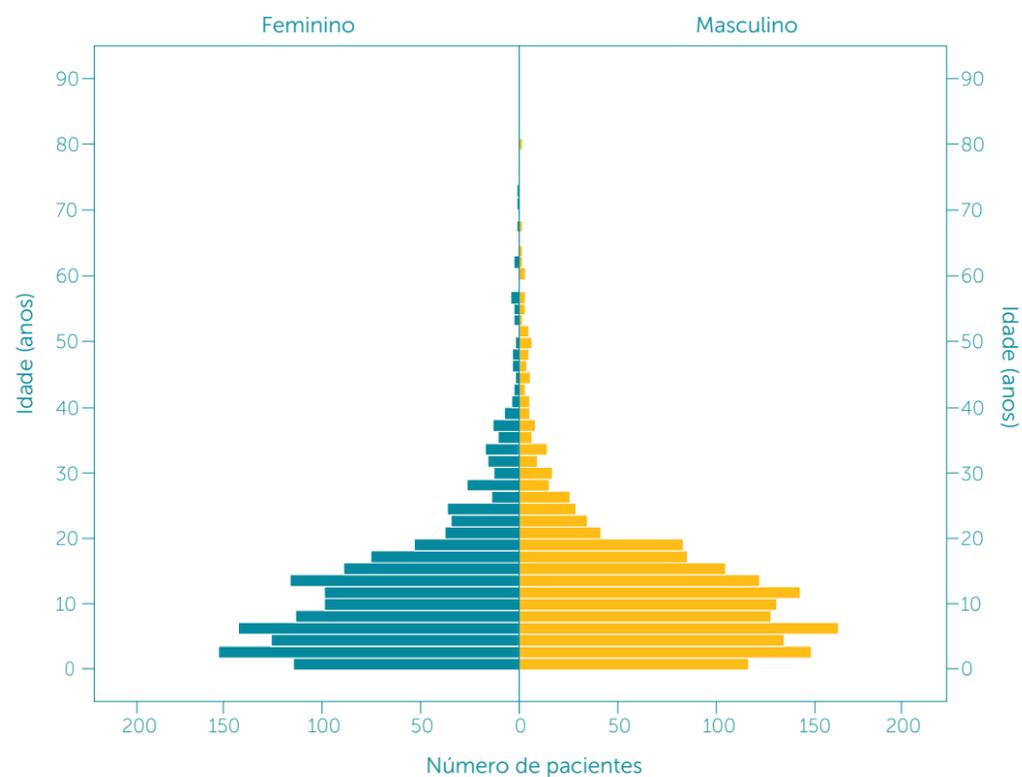


TABELA 7

**Distribuição dos pacientes quanto à faixa etária atual, 2016.**

FAIXA ETÁRIA	n (%)
Até 5 anos	679 (21,7%)
> 5 a 10	696 (22,3%)
>10 a 15	614 (19,6%)
>15 a 20	479 (15,3%)
>20 a 25	256 (8,2%)
>25 a 30	144 (4,6%)
>30 a 35	86 (2,8%)
>35 a 40	63 (2,0%)
>40 a 45	38 (1,2%)
>45 a 50	18 (0,6%)
>50 anos	53 (1,7%)
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>3.126 (100%)</b>

FAIXA ETÁRIA (PEDIÁTRICA – ADULTA)	n (%)
Menos de 18 anos	2.241 (71,7%)
18 anos ou mais	885 (28,3%)
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>3.126 (100%)</b>

n = número de pacientes.

FIGURA 6

**Evolução da idade atual no período de 2009 a 2016. Valores em medianas.**

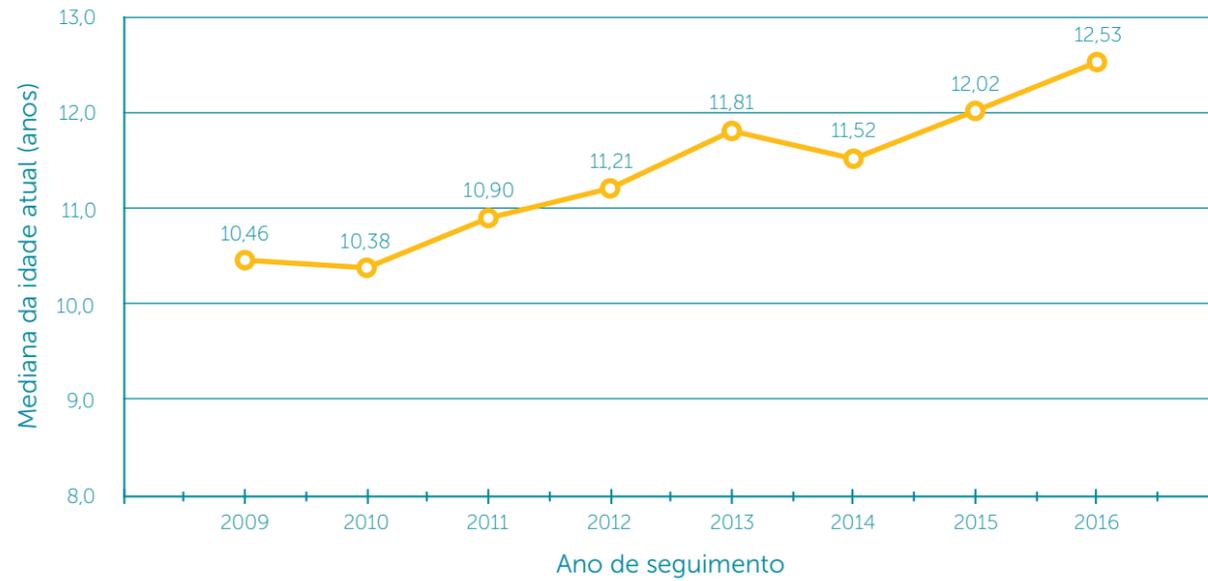
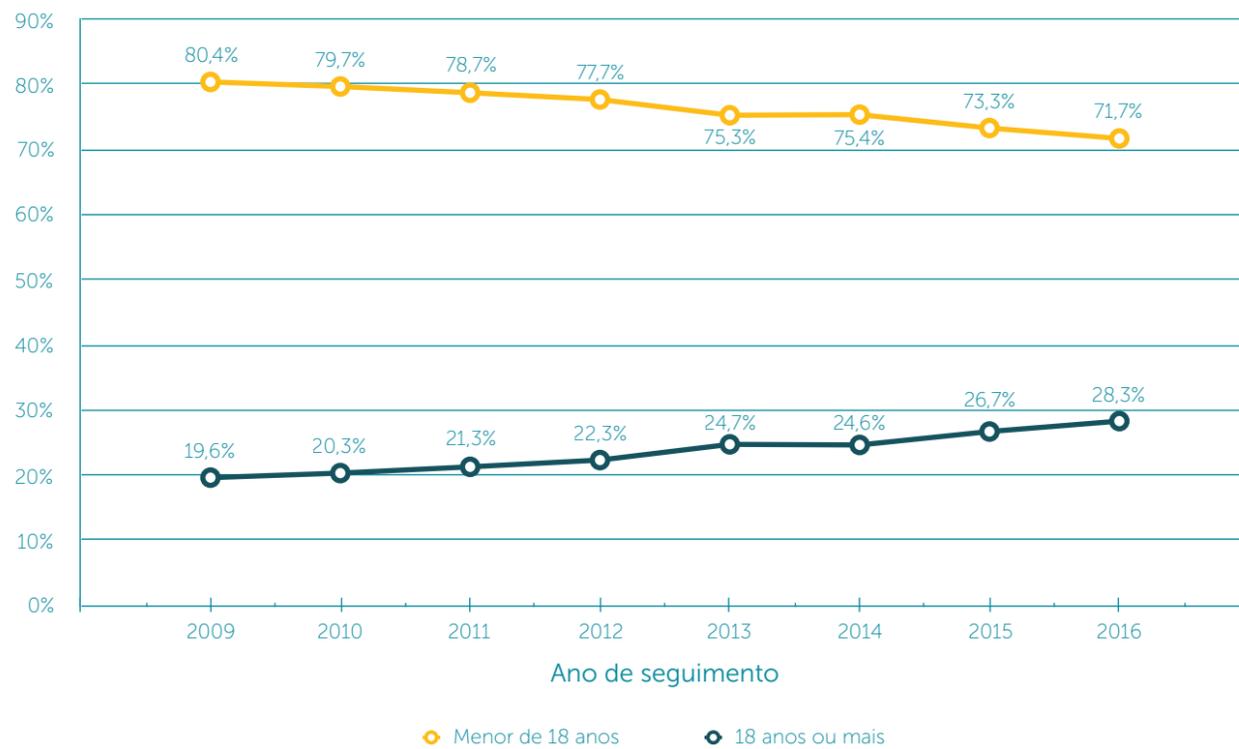


FIGURA 7

**Distribuição dos pacientes quanto à faixa etária pediátrica no período de 2009 a 2016.**



# 03. DADOS DO DIAGNÓSTICO

TABELA 8

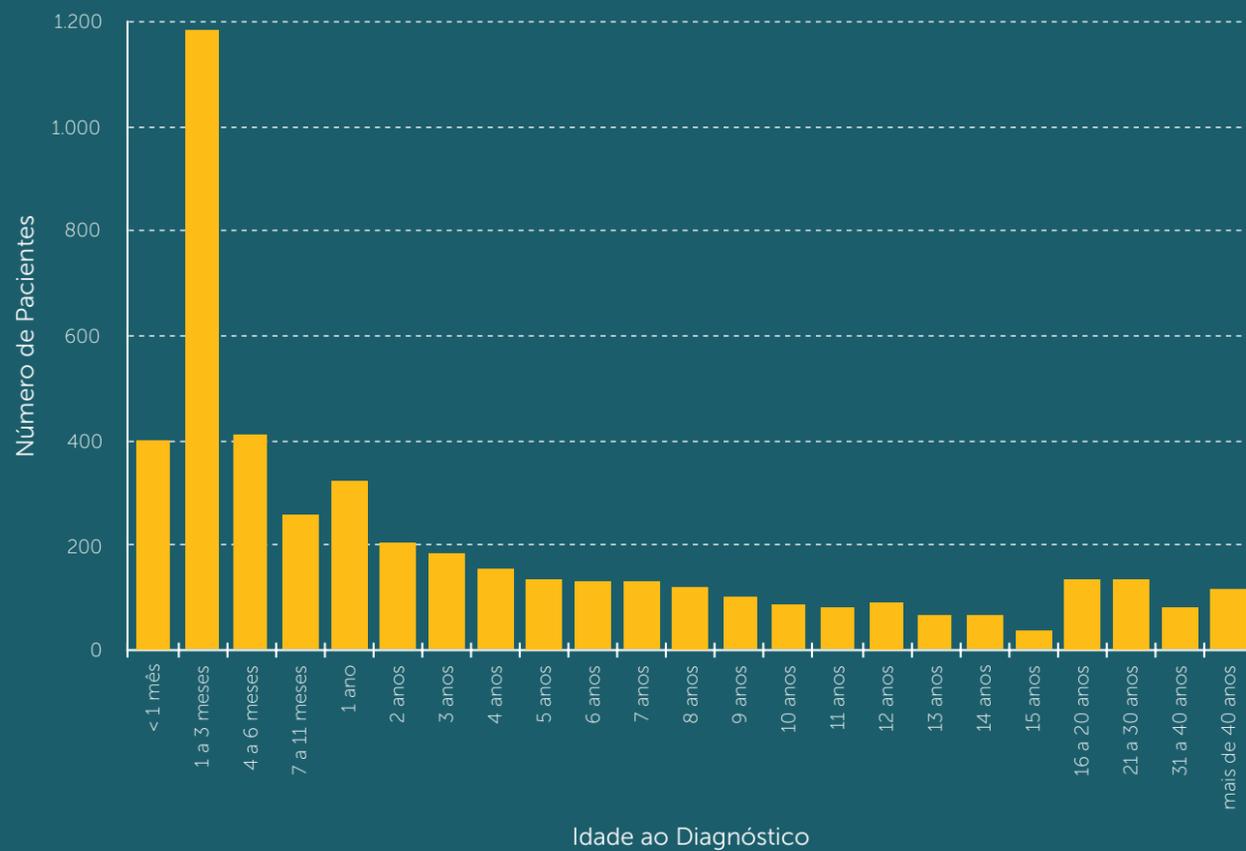
**Descrição dos pacientes em relação à idade no diagnóstico.**

IDADE (EM ANOS)	
Média (desvio padrão)	6,03 (10,69)
Mediana (p25-p75)	1,13 (0,20 - 7,64)
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>4.646</b>
<b>PACIENTES SEM INFORMAÇÃO*</b>	<b>8</b>

*n*=número de pacientes; p25 = percentil 25, p75=percentil 75.  
\*datas de nascimento/diagnóstico com preenchimento incorreto.

FIGURA 8

**Distribuição dos pacientes em relação à idade ao diagnóstico.**



A Figura 9 apresenta a mediana da idade ao diagnóstico de acordo com o ano em que os casos foram diagnosticados, considerando o período entre 2009 e 2016. No gráfico pode-se observar que nos últimos 4 anos, a mediana manteve-se abaixo de 6 meses de idade.

FIGURA 9

**Variações da idade do diagnóstico ao longo dos anos. Valores em medianas.**

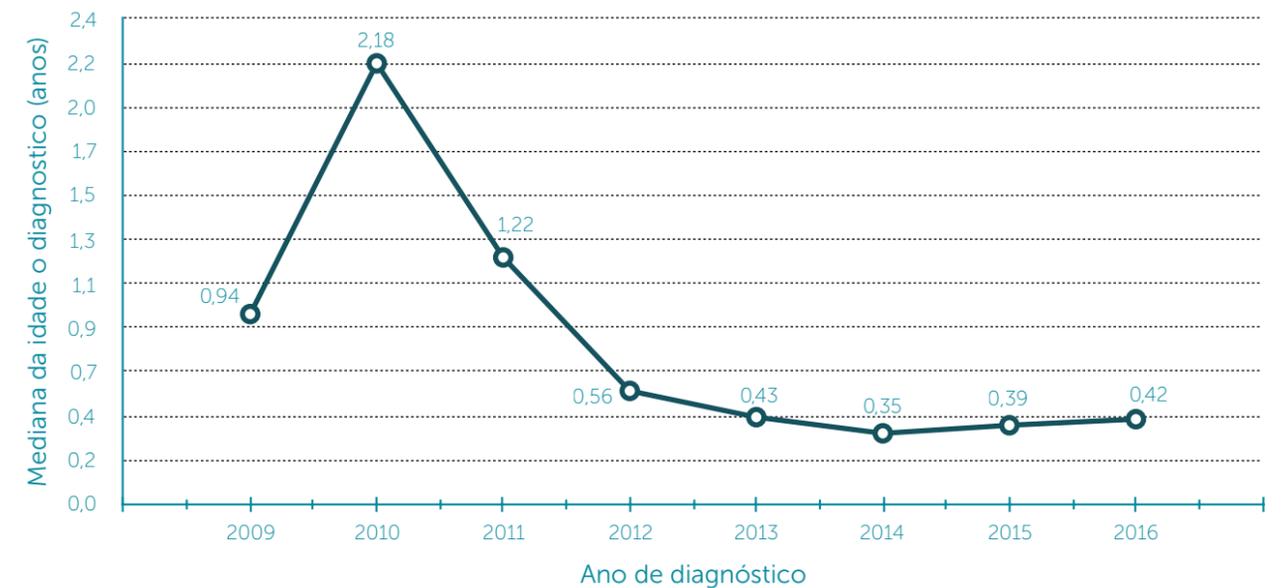


TABELA 9

**Distribuição dos pacientes quanto às condições para diagnóstico.**

CONDIÇÕES PARA O DIAGNÓSTICO	n	(%)
Sintomas respiratórios persistentes	2.777	59,7%
Déficit crescimento / Desnutrição	1.741	37,4%
Esteatorreia ou Má absorção	1.583	34,0%
Triagem Neonatal (TIR)	1.471	31,6%
História familiar	391	8,4%
Íleo meconial clínico ou cirúrgico	345	7,4%
Doença Sinusal e/ou pólipos nasal	291	6,3%
Distúrbio metabólico	270	5,8%
Edema / anemia	178	3,8%
Icterícia prolongada	46	1,0%
Prolapso retal	39	0,8%
Infertilidade	23	0,5%
Outras	232	5,0%
Condição Desconhecida	113	2,4%
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>4.654</b>	<b>100%</b>

*n*=número de pacientes.

TABELA 10

**Descrição dos pacientes em relação ao teste do suor.**

	<b>CLORETO (mEq/l)</b>	<b>MASSA (mg)</b>	<b>CONDUTIVIDADE (mmol/l)</b>
Média (desvio padrão)	90,06 (26,77)	146,83 (79,11)	101,5 (20,9)
Mediana (p25-p75)	90,00 (71,0-105,50)	135,00 (100-187)	104,0 (93,5-114)
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>3.946</b>	<b>2.739</b>	<b>624</b>

*n=número de pacientes; p25 = percentil 25, p75=percentil 75. Para cloreto e massa foram consideradas as médias das 2 medidas realizadas.*

TABELA 11

**Diagnóstico através de triagem neonatal - Dosagem do tripsinogênio Imunorreativo (TIR).**

<b>DOSAGEM DO TRIPSINOGÊNIO IMUNORREATIVO (TIR) (ng/ml)</b>	<b>1ª DOSAGEM</b>	<b>2ª DOSAGEM</b>
Média (desvio padrão)	199,5 (120,8)	200,4 (129,2)
Mediana (p25-p75)	171,0 (120-249)	169,0 (116-247)
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>1.271</b>	<b>975</b>

TABELA 12

**Outros exames relatados para o diagnóstico.**

	<b>n (%)</b>
Medida da diferença de potencial nasal	113 (2,4%)
Biópsia retal	77 (1,7%)
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>4.654 (100%)</b>

*n=número de pacientes*

Assim como nos anos anteriores, verificou-se que a idade ao diagnóstico é significativamente menor entre os pacientes que realizam triagem neonatal ( $p < 0,001$ , Tabela 13 e Figura 10).

TABELA 13

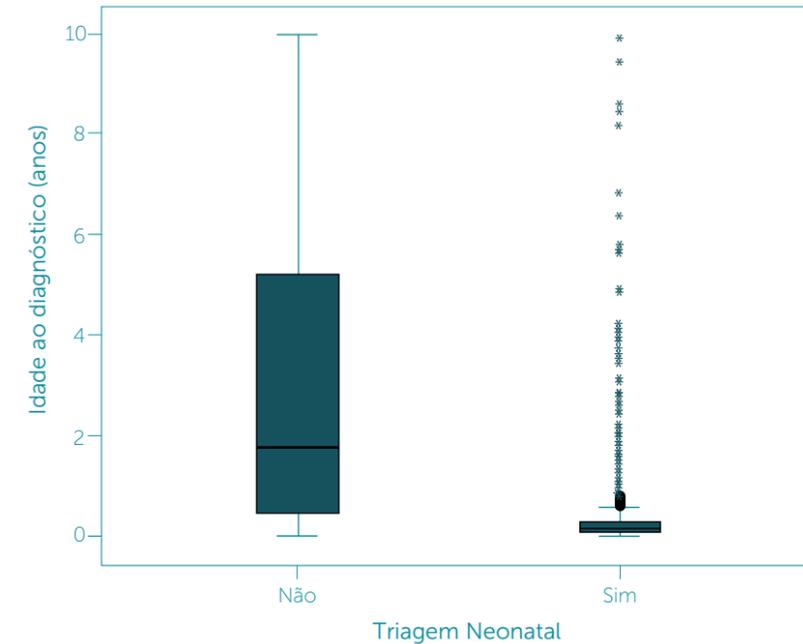
**Descrição dos pacientes em relação à idade ao diagnóstico em pacientes com e sem triagem neonatal.**

<b>IDADE AO DIAGNÓSTICO (EM ANOS)</b>	<b>TRIAGEM NEONATAL</b>		
	<b>NÃO</b>	<b>SIM</b>	<b>TOTAL</b>
Média (desvio padrão)	8,62 (12,06)	0,44 (1,21)	6,03 (10,69)
Mediana (p25-p75)	4,38 (0,76-11,13)	0,14 (0,09-0,29)	1,13 (0,20 - 7,64)
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>3.176</b>	<b>1.470</b>	<b>4.646</b>
<b>PACIENTES SEM INFORMAÇÃO</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>8</b>

*p25 = percentil 25, p75=percentil 75.*

FIGURA 10

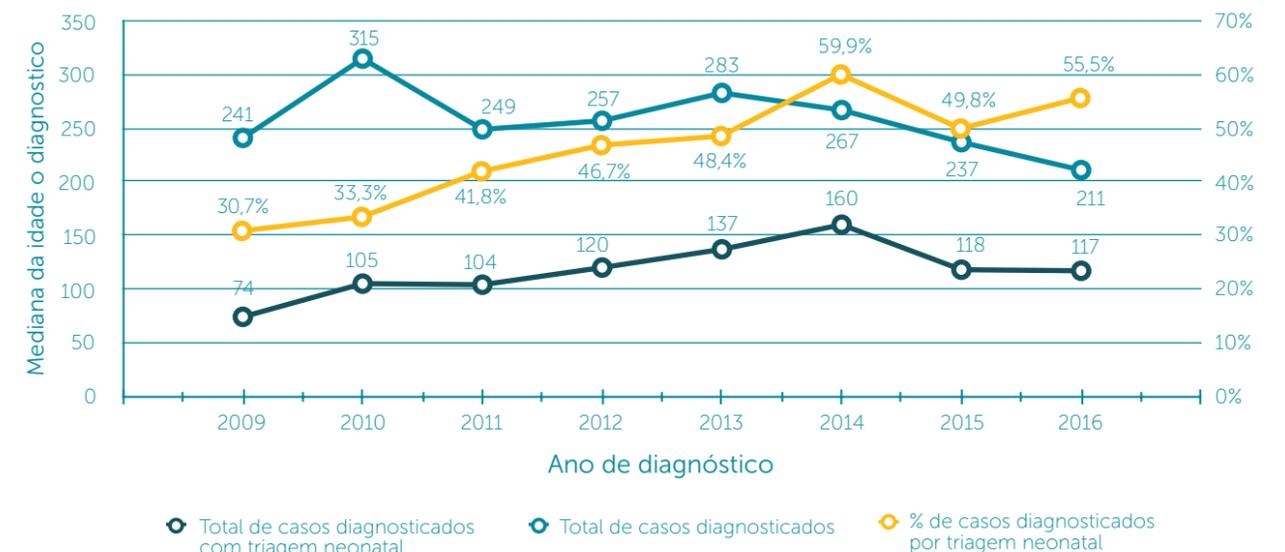
**Distribuição dos pacientes quanto à idade ao diagnóstico segundo triagem neonatal - considerando apenas pacientes diagnosticados até 10 anos de idade.**



No período de 2009 a 2016 foram diagnosticados 2.208 casos de fibrose cística, dos quais 1.004 (45,5%) foram diagnosticados por meio da triagem neonatal.

FIGURA 11

**Diagnóstico por meio da triagem neonatal no período entre 2009 e 2016.**



Os dados de genética apresentados neste relatório incluem parte dos resultados da recente iniciativa brasileira de sequenciar os exons (além de regiões intrônicas justapostas) do gene CFTR de todos os pacientes sem definição de seu genótipo. Como consequência, no período de março a outubro de 2017, mais de 1.200 casos realizaram o exame e tiveram seus resultados incorporados no banco de dados do REBRAFC, com dados extraídos em novembro de 2017. Por conta disso, observa-se um grande acréscimo no contingente de pacientes com investigação genotípica, atingindo quase 70% de todos os casos registrados (Tabela 14, Figura 12).

# 04. DADOS DE GENÉTICA

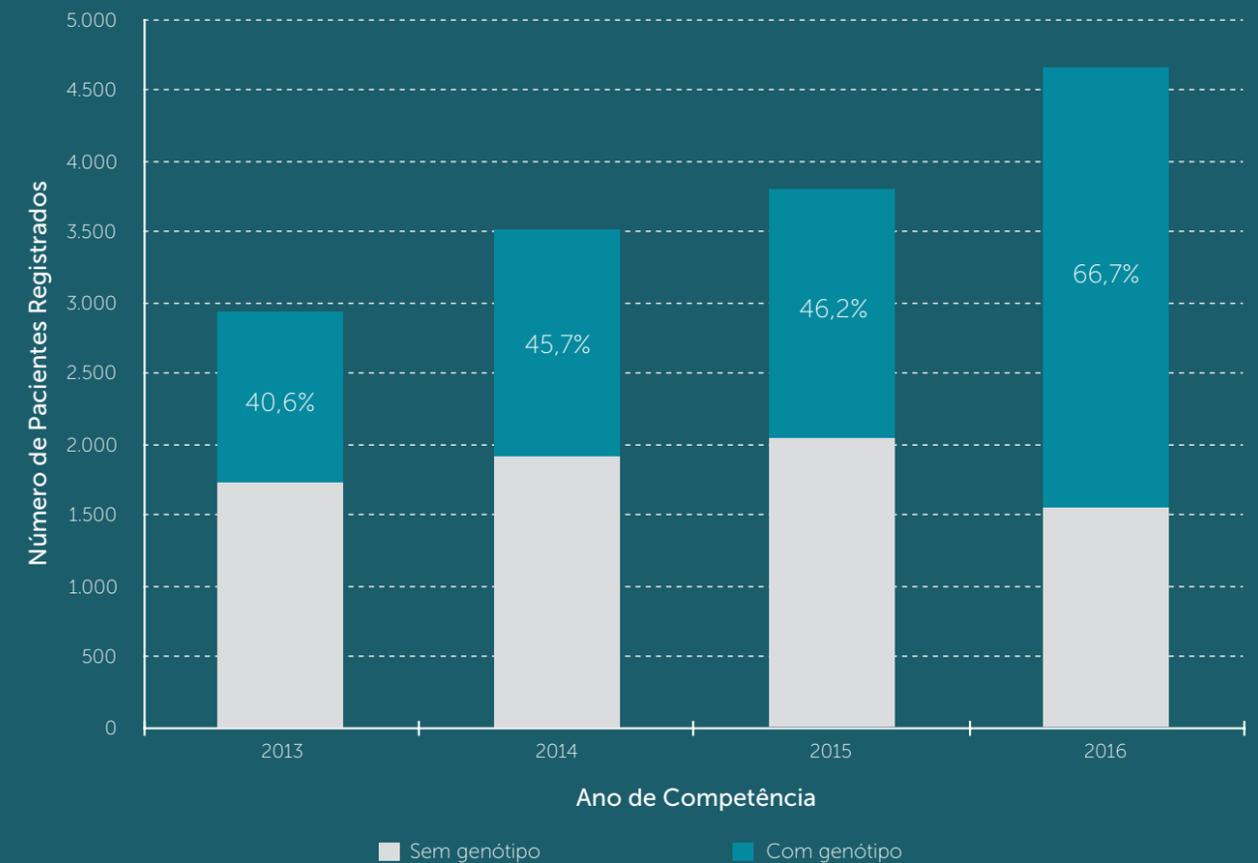
TABELA 14

**Descrição dos pacientes quanto à realização de estudo do genótipo nos anos 2013 a 2016 (incluindo exames realizados até outubro de 2017).**

GENÓTIPO REALIZADO	2013 n (%)	2014 n (%)	2015 n (%)	2016 n (%)
Não	1.737 (59,4%)	1.907 (54,3%)	2.046 (53,8%)	1.550 (33,3%)
Sim	1.187 (40,6%)	1.604 (45,7%)	1.760 (46,2%)	3.104 (66,7%)
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>2.924 (100%)</b>	<b>3.511 (100%)</b>	<b>3.806 (100%)</b>	<b>4.654 (100%)</b>

FIGURA 12

**Número total de pacientes registrados e proporção de pacientes com genotipagem ao longo dos anos.**



Na análise da proporção de pacientes estudados **por região de nascimento**, é possível verificar que houve um salto significativo em todas as regiões brasileiras, restando apenas a região Norte com menos de 50% dos pacientes com genótipo realizado (Tabela 15).

TABELA 15

**Descrição dos pacientes quanto à realização de estudo do genótipo por região de nascimento (incluindo exames realizados até outubro de 2017).**

REGIÃO DE NASCIMENTO	2013 (%)	2014 (%)	2015 (%)	2016 (%)
Sudeste	39,2%	47,7%	47,6%	68,6%
Sul	54,7%	55,9%	57,2%	73,7%
Nordeste	31,0%	32,9%	33,2%	54,5%
Centro Oeste	47,6%	41,0%	45,6%	73,1%
Norte	19,0%	40,0%	39,3%	45,5%
<b>TOTAL</b>	<b>40,6%</b>	<b>45,7%</b>	<b>46,2%</b>	<b>66,7%</b>

Analisando os resultados de genótipo da FC, observa-se que 64,5% dos casos tem um resultado positivo, isto é, homozigoto ou heterozigoto com identificação de duas ou mais variantes patogênicas, e 24,4% dos casos foram inconclusivos, com identificação de apenas uma variante ou uma variante patogênica e outra de significado incerto. Cerca de 11% dos pacientes tiveram resultado negativo, sem identificação de variantes (Tabela 16).

TABELA 16

**Descrição dos resultados de genotipagem dos pacientes que realizaram teste genético.**

RESULTADO DO EXAME GENÉTICO	n (%)
Positivo	2.002 (64,5%)
Inconclusivo	757 (24,4%)
Negativo	345 (11,1%)
<b>TOTAL DE PACIENTES COM GENÓTIPO</b>	<b>3.104 (100%)</b>

Negativo: nenhuma variante identificada / Inconclusivo: apenas uma variante ou uma variante patogênica e uma de significado incerto / Positivo: homozigoto ou heterozigoto com identificação de duas ou mais variantes patogênicas.

A maior parte dos pacientes (88,4%) teve a identificação de pelo menos uma variante, e em 10 casos houve a identificação de 3 variantes (Tabela 17).

TABELA 17

**Descrição da quantidade de variantes genéticas descritas nos pacientes que realizaram teste genético.**

QUANTIDADE DE MUTAÇÕES IDENTIFICADAS	n (%)
Nenhuma	345 (11,1%)
Uma	757 (24,4%)
Duas	1.994 (64,2%)
Três	8 (0,3%)
<b>TOTAL DE PACIENTES COM GENÓTIPO</b>	<b>3.104 (100%)</b>

A distribuição dos resultados por região de nascimento indicou que as regiões Norte e Nordeste tiveram a maior proporção de casos negativos, sem nenhuma variante identificada (Tabela 18, Figura 13).

TABELA 18

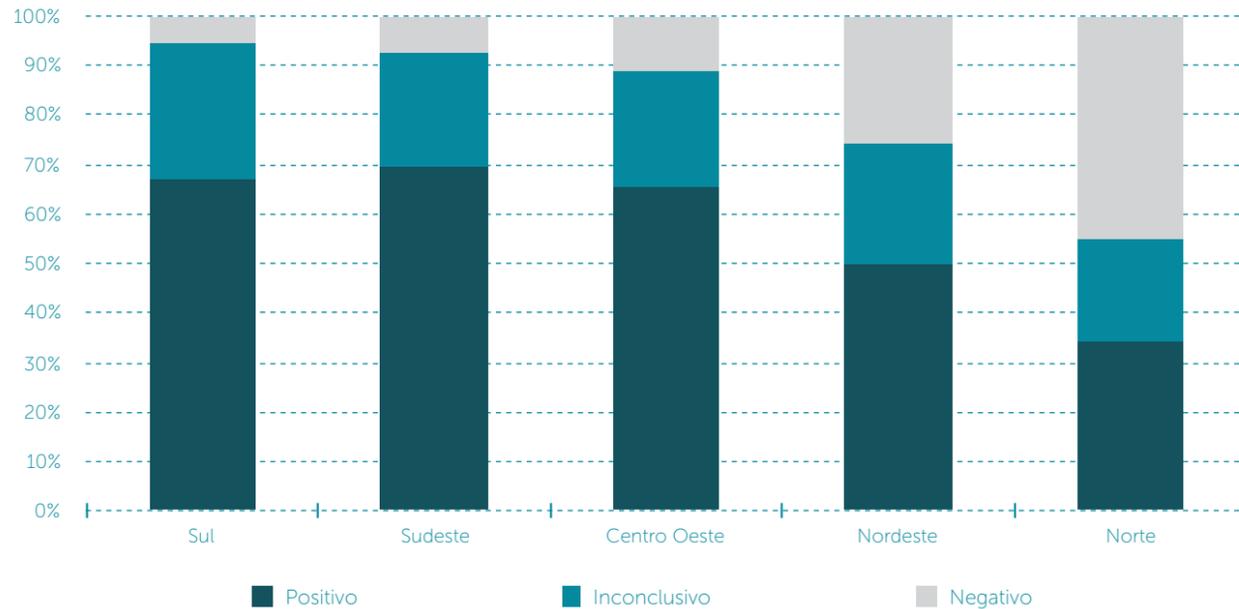
**Descrição dos resultados de genotipagem por região de nascimento.**

RESULTADO DE GENOTIPAGEM	CENTRO OESTE % (n)	NORDESTE % (n)	NORTE % (n)	SUDESTE % (n)	SUL % (n)
Positivo	65,2% (133)	49,5% (216)	34,1% (31)	69,7% (1079)	66,8% (488)
Inconclusivo	23,5% (48)	24,5% (107)	20,9% (19)	22,8% (353)	27,9% (204)
Negativo	11,3% (23)	25,9% (113)	45,1% (41)	7,6% (117)	5,3% (39)
<b>TOTAL</b>	<b>100% (204)</b>	<b>100% (436)</b>	<b>100% (91)</b>	<b>100% (1.549)</b>	<b>100% (731)</b>

OBS: 93 pacientes não têm informação de Estado de origem

FIGURA 13

**Distribuição dos resultados de genotipagem por região de nascimento dos pacientes (n=3.104).**



Estes resultados indicam que o diagnóstico clínico da FC pode não ser totalmente fidedigno, por conta de testes diagnósticos inadequados - afinal é improvável que essa população de negativos tenha uma proporção tão grande de mutações intrônicas ou outros tipos de variantes genéticas complexas não identificadas pelo método de sequenciamento de nova geração.

Analisando os resultados de genotipagem em termos das variantes identificadas, observamos que 50% dos casos tem pelo menos uma cópia da variante F508del, sendo metade deles (25% dos pacientes) homozigotos para esta variante (Tabela 19, Figura 14).

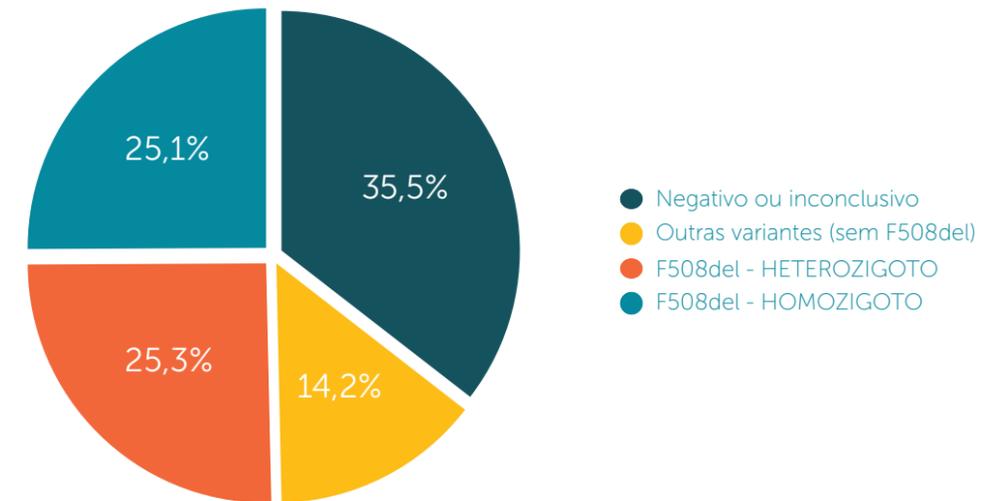
TABELA 19

**Descrição dos resultados de genotipagem quanto às variantes identificadas, com enfoque na frequência da variante preponderante, F508del.**

GENÓTIPO - DESCRIÇÃO	n (%)
F508del - HOMOZIGOTO	778 (25,1%)
F508del - HETEROZIGOTO	784 (25,3%)
Outras variantes (sem F508del)	440 (14,2%)
Negativo ou inconclusivo	1.102 (35,5%)
<b>TOTAL DE PACIENTES COM GENÓTIPO</b>	<b>3.104 (100%)</b>

FIGURA 14

**Distribuição dos pacientes quanto ao resultado de genotipagem, com enfoque na frequência da variante preponderante, F508del (n=3.104 pacientes).**



Analisando a distribuição das categorias de genótipo baseadas na mutação preponderante por região de origem, observamos que a proporção de homozigotos para F508del não demonstra variação substancial, mas a proporção de casos heterozigotos e de negativos/inconclusivos é muito diferente nas regiões Norte e Nordeste. Interessante notar que estas diferenças também se refletem na proporção de casos com identificação de outras variantes genéticas (Tabela 20, Figura 15).

TABELA 20

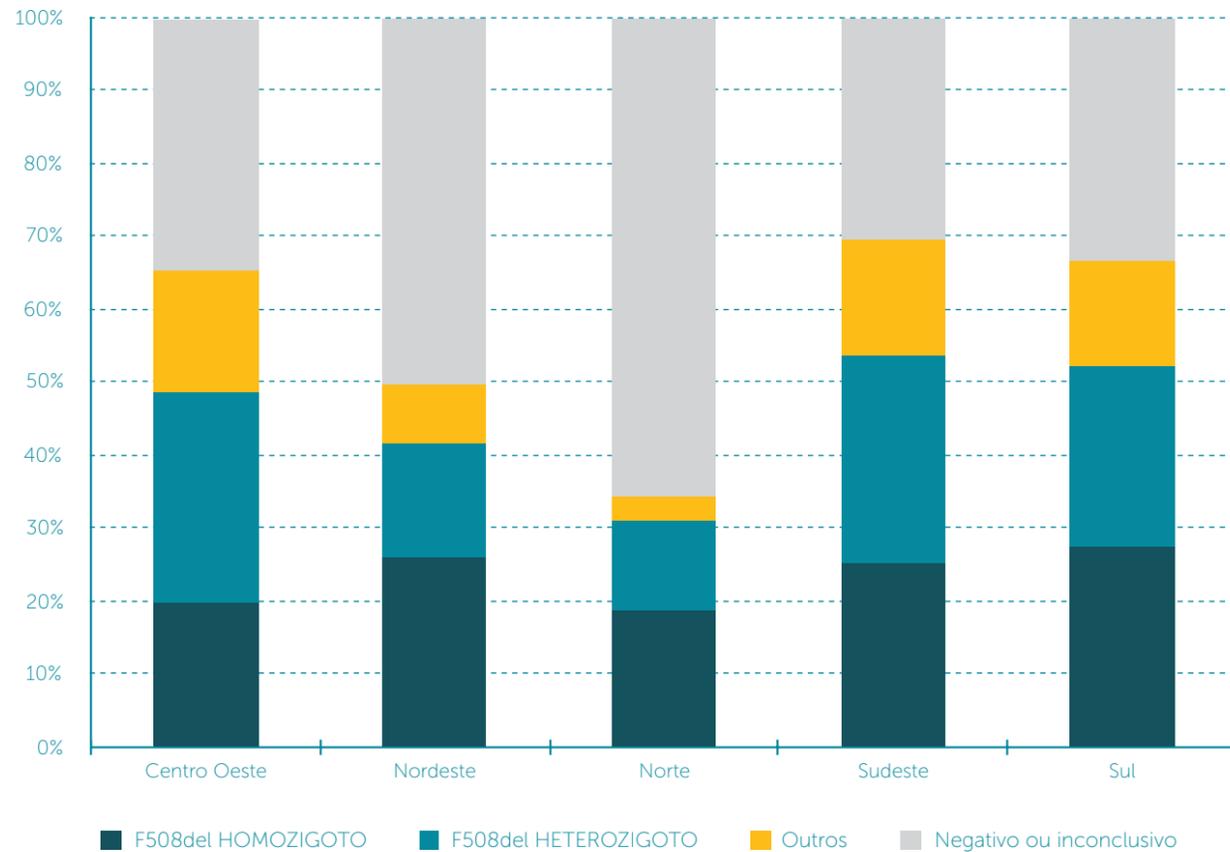
**Descrição dos resultados de genotipagem quanto às variantes identificadas, com enfoque na frequência da variante preponderante (F508del), de acordo com a região de nascimento (n=3.011 pacientes).**

CATEGORIA DE GENÓTIPO	CENTRO OESTE % (n)	NORDESTE % (n)	NORTE % (n)	SUDESTE % (n)	SUL % (n)
F508del - HOMOZIGOTO	19,6% (40)	25,9% (113)	18,7% (17)	25,0% (387)	27,2% (199)
F508del - HETEROZIGOTO	28,9% (59)	15,6% (68)	12,1% (11)	28,6% (443)	25,0% (183)
Outras variantes (sem F508del)	16,7% (34)	8,0% (35)	3,3% (3)	16,1% (249)	14,5% (106)
Negativo ou inconclusivo	34,8% (71)	50,5% (220)	65,9% (60)	30,3% (470)	33,2% (243)

OBS: 93 pacientes não têm informação de Estado de origem

FIGURA 15

**Distribuição dos pacientes quanto ao resultado de genotipagem, com enfoque na frequência da variante preponderante, F508del, de acordo com sua região de nascimento (n=3.104 pacientes).**



Um total de 160 variantes foram identificadas entre os pacientes, listadas integralmente na Tabela 21 juntamente com o percentual em relação ao total de alelos estudados e com a anotação de causalidade definida pelo site CFTR2 (<https://www.cftr2.org/>). A Figura 16 mostra a distribuição da frequência das 15 variantes mais frequentes identificadas na população de pacientes com FC do Registro.

TABELA 21

**Descrição das variantes identificadas nos 3.104 pacientes que realizaram pesquisa de genótipo (6.208 alelos).**

RANKING	VARIANTE*	NÚMERO DE ALELOS	% EM RELAÇÃO AO TOTAL DE ALELOS	ANOTAÇÃO PELO CFTR2#
1	F508del	2.854	45,97%	Causadora de FC
2	G542X	415	6,68%	Causadora de FC
3	3120+1G->A	164	2,64%	Causadora de FC
4	R334W	117	1,88%	Causadora de FC
5	R1162X	112	1,80%	Causadora de FC
6	G85E	101	1,63%	Causadora de FC
7	N1303K	79	1,27%	Causadora de FC
8	R1066C	58	0,93%	Causadora de FC
9	S4X	52	0,84%	Causadora de FC
10	3272-26A->G	46	0,74%	Causadora de FC
11	S549R	43	0,69%	Causadora de FC
12	Y1092X	35	0,56%	Causadora de FC
13	W1282X	33	0,53%	Causadora de FC
14	2184delA	32	0,52%	Causadora de FC
14	A561E	32	0,52%	Causadora de FC
15	5T	26	0,42%	Consequência variável
16	1812-1G->A	25	0,40%	Causadora de FC
16	P205S	25	0,40%	Causadora de FC
17	R553X	24	0,39%	Causadora de FC
18	2184insA	19	0,31%	Causadora de FC
19	1717-1G->A	18	0,29%	Causadora de FC
20	2789+5G->A	17	0,27%	Causadora de FC
20	I507del	17	0,27%	Causadora de FC
20	S466X	17	0,27%	Causadora de FC
21	711+1G->T	16	0,26%	Causadora de FC
22	L206W	15	0,24%	Causadora de FC
23	2183AA->G	14	0,23%	Causadora de FC
24	3849+10kbC->T	13	0,21%	Causadora de FC
25	A559T	12	0,19%	Causadora de FC
26	711+5G->A	11	0,18%	Causadora de FC
26	D1152H	11	0,18%	Consequência variável
26	G551D	11	0,18%	Causadora de FC
27	1078delT	7	0,11%	Causadora de FC
27	c.1052C>G	7	0,11%	Ausente no CFTR2
27	c.3874-1G>A	7	0,11%	Ausente no CFTR2
27	CFTRdele19-21	7	0,11%	Causadora de FC
27	R347H	7	0,11%	Causadora de FC
27	R347P	7	0,11%	Causadora de FC
28	3120G->A	6	0,10%	Causadora de FC
28	621+1G->T	6	0,10%	Causadora de FC
28	c.1083_1084insTATGA	6	0,10%	Ausente no CFTR2
28	R1066H	6	0,10%	Causadora de FC
28	S1255X	6	0,10%	Causadora de FC
29	2143delT	5	0,08%	Causadora de FC
29	2347delG	5	0,08%	Causadora de FC
29	3132delTG	5	0,08%	Causadora de FC
29	c.487delA	5	0,08%	Ausente no CFTR2
29	L1077P	5	0,08%	Causadora de FC
30	124del23bp	4	0,06%	Causadora de FC
30	1898+3A->G	4	0,06%	Causadora de FC
30	2307insA	4	0,06%	Causadora de FC

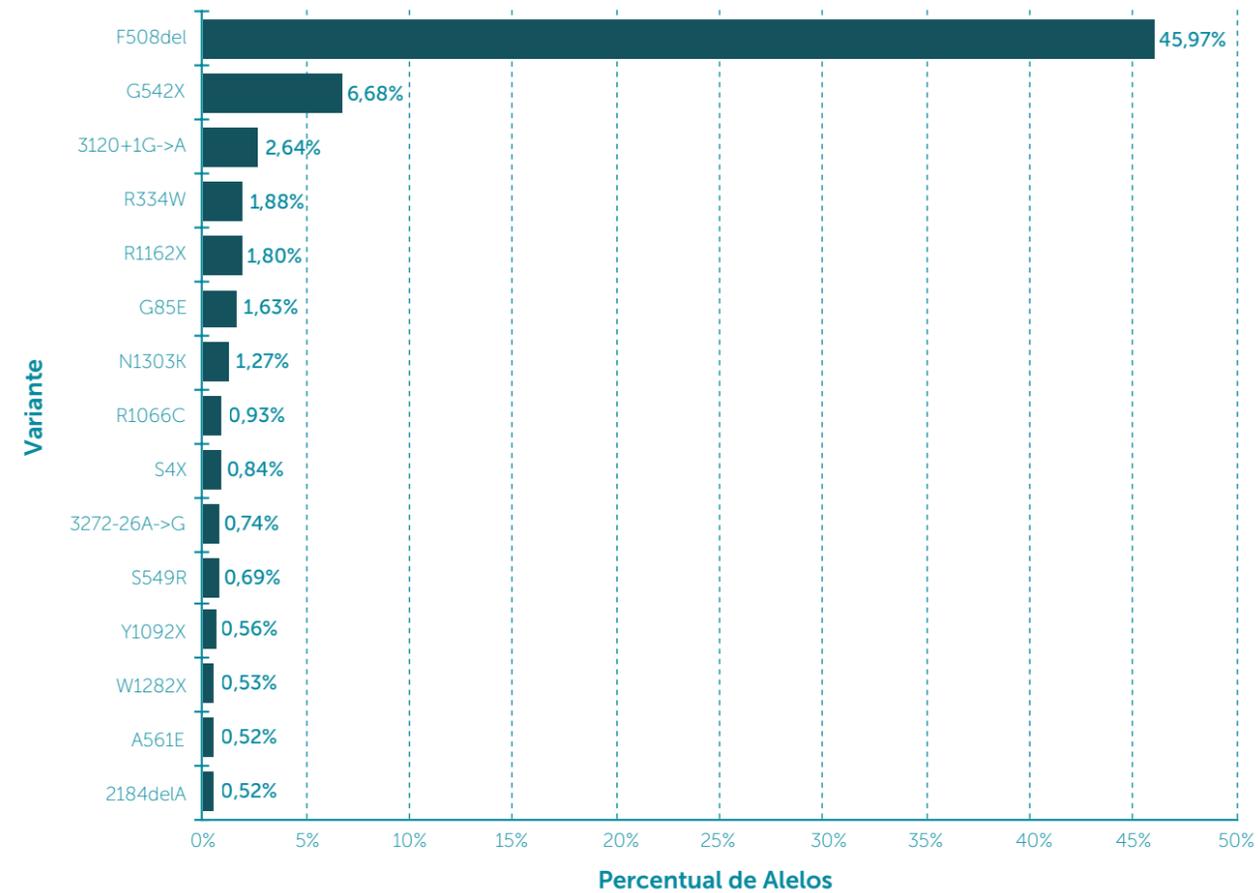
RANKING	VARIANTE*	NÚMERO DE ALELOS	% EM RELAÇÃO AO TOTAL DE ALELOS	ANOTAÇÃO PELO CFTR2#
30	CFTRdele2,3	4	0,06%	Causadora de FC
30	D614G	4	0,06%	Consequência variável
30	R1158X	4	0,06%	Causadora de FC
30	V201M	4	0,06%	Significado desconhecido
30	W1089X	4	0,06%	Causadora de FC
31	3659delC	3	0,05%	Causadora de FC
31	4005+1G->A	3	0,05%	Causadora de FC
31	4016insT	3	0,05%	Causadora de FC
31	c.1399C>T	3	0,05%	Ausente no CFTR2
31	c.2552G>T	3	0,05%	Ausente no CFTR2
31	c.2997_3000delAATT	3	0,05%	Ausente no CFTR2
31	E92X	3	0,05%	Causadora de FC
31	G576A	3	0,05%	Não causadora de FC
31	Q220X	3	0,05%	Causadora de FC
31	R117C	3	0,05%	Causadora de FC
31	R764X	3	0,05%	Causadora de FC
31	S549N	3	0,05%	Causadora de FC
31	Y275X	3	0,05%	Causadora de FC
32	1898+1G->A	2	0,03%	Causadora de FC
32	3791delC	2	0,03%	Causadora de FC
32	4428insGA	2	0,03%	Causadora de FC
32	541delC	2	0,03%	Causadora de FC
32	711+3A->G	2	0,03%	Causadora de FC
32	7T	2	0,03%	Não causadora de FC
32	991del5	2	0,03%	Causadora de FC
32	A455E	2	0,03%	Causadora de FC
32	c.2555_2556insT	2	0,03%	Ausente no CFTR2
32	c.3067_3072delATAGTG	2	0,03%	Ausente no CFTR2
32	c.326A>G	2	0,03%	Ausente no CFTR2
32	c.3607A>G	2	0,03%	Ausente no CFTR2
32	c.3746G>A	2	0,03%	Ausente no CFTR2
32	c.4333G>A	2	0,03%	Ausente no CFTR2
32	c.743+1G>A	2	0,03%	Ausente no CFTR2
32	c.952T>A	2	0,03%	Ausente no CFTR2
32	CFTRdele17a-18	2	0,03%	Causadora de FC
32	CFTRdele2	2	0,03%	Causadora de FC
32	E585X	2	0,03%	Causadora de FC
32	G1244E	2	0,03%	Causadora de FC
32	H1054D	2	0,03%	Causadora de FC
32	I1234V	2	0,03%	Causadora de FC
32	I148T	2	0,03%	Não causadora de FC
32	L997F	2	0,03%	Não causadora de FC
32	M1101K	2	0,03%	Causadora de FC
32	Q715X	2	0,03%	Causadora de FC
32	R117H	2	0,03%	Consequência variável
32	R75Q	2	0,03%	Não causadora de FC
32	R851X	2	0,03%	Causadora de FC
32	S1235R	2	0,03%	Não causadora de FC
32	V754M	2	0,03%	Não causadora de FC
32	D1270N	2	0,04%	Consequência variável
32	R74W	2	0,04%	Consequência variável
33	1161delC	1	0,02%	Causadora de FC
33	1248+1G->A	1	0,02%	Causadora de FC
33	1341+1G->A	1	0,02%	Causadora de FC
33	1465_1466insTAAT	1	0,02%	Ausente no CFTR2
33	1609delCA	1	0,02%	Causadora de FC

RANKING	VARIANTE*	NÚMERO DE ALELOS	% EM RELAÇÃO AO TOTAL DE ALELOS	ANOTAÇÃO PELO CFTR2#
33	1717-8G->A	1	0,02%	Causadora de FC
33	1782delA	1	0,02%	Causadora de FC
33	185+1G->T	1	0,02%	Causadora de FC
33	2372del8	1	0,02%	Causadora de FC
33	2711delT	1	0,02%	Causadora de FC
33	2789+2insA	1	0,02%	Significado desconhecido
33	2869insG	1	0,02%	Causadora de FC
33	2942insT	1	0,02%	Causadora de FC
33	2991del32	1	0,02%	Causadora de FC
33	3121-1G->A	1	0,02%	Causadora de FC
33	3600+2insT	1	0,02%	Causadora de FC
33	3600G->A	1	0,02%	Causadora de FC
33	4218insT	1	0,02%	Significado desconhecido
33	4374+1G->T	1	0,02%	Causadora de FC
33	4382delA	1	0,02%	Causadora de FC
33	5T;TG13	1	0,02%	Consequência variável
33	c.1043T>A	1	0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.1317T>G	1	0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.137C>T	1	0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.1409_1418del	1	0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.147_150delATCT	1	0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.1654C>A	1	0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.1687T>C	1	0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.2057C>A	1	0,02%	Ausente no CFTR2
33	R709X	1	0,02%	Causadora de FC
33	R792X	1	0,02%	Causadora de FC
33	W1098X	1	0,02%	Causadora de FC
33	Y913X	1	0,02%	Causadora de FC
33	c.2375G>A	1	0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.241delT	1	0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.2658-2A>G	1	0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.2706C>G	1	0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.274-6T>C	1	0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.2879_2882delCTAT	1	0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.319G>C	1	0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.325T>C	1	0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.3569_3570delTT	1	0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.490-1G>T	1	0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.51delC	1	0,02%	Ausente no CFTR2
33	c.675T>A	1	0,02%	Ausente no CFTR2
33	D579G	1	0,02%	Consequência variável
33	E831X	1	0,02%	Causadora de FC
33	F1052V	1	0,02%	Consequência variável
33	G1069R	1	0,02%	Consequência variável
33	L732X	1	0,02%	Causadora de FC
33	P67L	1	0,02%	Causadora de FC
33	Q2X	1	0,02%	Causadora de FC
33	Q493X	1	0,02%	Causadora de FC
33	Q552X	1	0,02%	Causadora de FC
33	Q98X	1	0,02%	Causadora de FC
33	R1070Q	1	0,02%	Consequência variável
33	R117H;7T	1	0,02%	Consequência variável
33	R668C	1	0,02%	Não causadora de FC

\* Os nomes das variantes estão apresentados pelo "nome legado" ou legacy name quando disponível; caso contrário pelo nome do cDNA # Anotação pelo CFTR2: informações constantes da base de dados norte-americana CFTR2 (<https://www.cftr2.org/>), de acordo com a planilha de 8 de dezembro de 2017, contendo dados de 89.052 pacientes, com caracterização de 374 variantes.

FIGURA 16

**Frequência das 15 variantes mais identificadas entre os pacientes com FC no REBRAFC (3.104 pacientes, 6.208 alelos).**



Na distribuição da frequência de variantes por região de nascimento, observa-se frequência decrescente da variante F508del à medida em que se vai do Sul para o Norte do país. Além disso, a frequência da variante G542X também é maior nas regiões Sul e Sudeste. A variante 3120+1G>A, de origem africana, tem maior frequência nas regiões Sudeste, Centro-Oeste e Nordeste, o que demonstra a alta miscigenação racial na população da região Sudeste.

TABELA 22

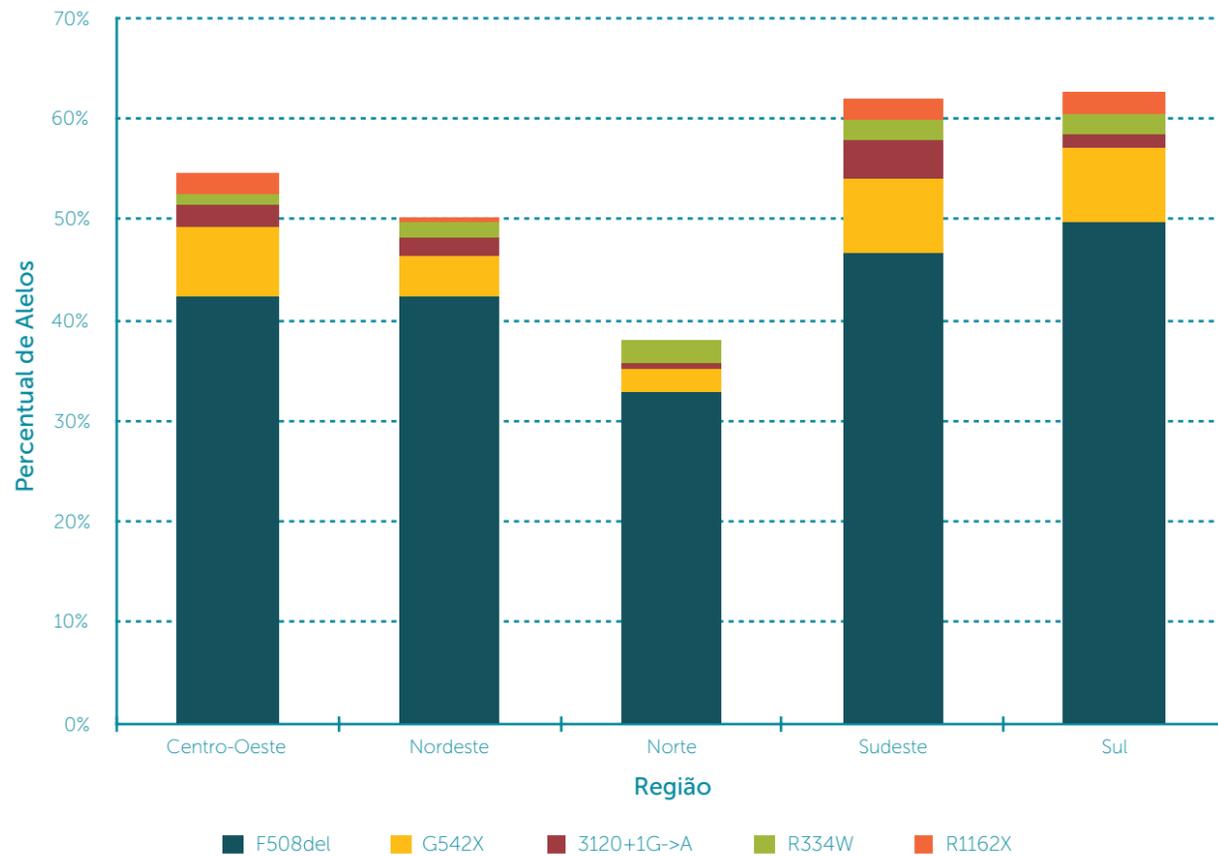
**Descrição da frequência das 32 variantes mais identificadas, de acordo com a região de nascimento (n=3.011 pacientes).**

VARIANTE	CENTRO OESTE		NORDESTE		NORTE		SUDESTE		SUL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
F508del	173	42,4%	370	42,4%	60	33,0%	1.443	46,6%	726	49,7%
G542X	28	6,9%	35	4,0%	4	2,2%	231	7,5%	110	7,5%
3120+1G->A	9	2,2%	15	1,7%	1	0,5%	115	3,7%	18	1,2%
R334W	4	1,0%	15	1,7%	4	2,2%	62	2,0%	30	2,1%
R1162X	8	2,0%	4	0,5%			64	2,1%	33	2,3%
G85E	7	1,7%	2	0,2%			74	2,4%	15	1,0%
N1303K	8	2,0%	3	0,3%	1	0,5%	29	0,9%	34	2,3%
R1066C	13	3,2%	2	0,2%	0	0,0%	37	1,2%	5	0,3%
S4X	9	2,2%	2	0,2%	2	1,1%	28	0,9%	8	0,5%
3272-26A->G	6	1,5%	12	1,4%			26	0,8%	2	0,1%
S549R	2	0,5%	6	0,7%			34	1,1%	1	0,1%
Y1092X	1	0,2%	3	0,3%			24	0,8%	7	0,5%
W1282X	3	0,7%	2	0,2%	2	1,1%	21	0,7%	5	0,3%
2184delA	4	1,0%					11	0,4%	13	0,9%
A561E			1	0,1%			25	0,8%	5	0,3%
5T	1	0,2%	7	0,8%	1	0,5%	11	0,4%	4	0,3%
1812-1G->A							14	0,5%	8	0,5%
P205S	3	0,7%	5	0,6%	1	0,5%	12	0,4%	3	0,2%
R553X	4	1,0%					15	0,5%	5	0,3%
2184insA			3	0,3%	1	0,5%	7	0,2%	8	0,5%
1717-1G->A	2	0,5%					9	0,3%	6	0,4%
2789+5G->A							6	0,2%	11	0,8%
I507del	1	0,2%	1	0,1%			9	0,3%	6	0,4%
S466X	4	1,0%	3	0,3%			7	0,2%	1	0,1%
711+1G->T	2	0,5%					10	0,3%	4	0,3%
L206W	3	0,7%	3	0,3%			6	0,2%	2	0,1%
2183AA->G	0	0,0%					10	0,3%	4	0,3%
3849+10kbC->T	1	0,2%					9	0,3%	3	0,2%
A559T			4	0,5%			4	0,1%	4	0,3%
711+5G->A							2	0,1%	8	0,5%
D1152H			5	0,6%			3	0,1%	3	0,2%
G551D							3	0,1%	7	0,5%
<b>TOTAL DE ALELOS</b>	<b>408</b>	<b>100,0%</b>	<b>872</b>	<b>100,0%</b>	<b>182</b>	<b>100,0%</b>	<b>3.098</b>	<b>100,0%</b>	<b>1.462</b>	<b>100,0%</b>

OBS: 93 pacientes não têm informação de Estado de origem

FIGURA 17

**Frequência das 5 variantes mais identificadas entre os pacientes, de acordo com a região de nascimento (n=3.011 pacientes, 6.022 alelos)**



Na análise da frequência de variantes por cor / raça (definidas de acordo com IBGE, 2013), observa-se que a variante F508del é mais frequente entre brancos, e a variante 3120+1G>A entre pretos (Tabela 23).

TABELA 23

**Descrição da frequência das variantes mais identificadas, de acordo com a cor / raça (n=3.104 pacientes).**

VARIANTE	COR / RAÇA							
	AMARELA		BRANCA		PARDA		PRETA	
F508del	5	31,3%	2.273	50,0%	456	35,1%	120	34,5%
G542X	2	12,5%	330	7,3%	65	5,0%	18	5,2%
3120+1G->A			89	2,0%	47	3,6%	28	8,0%
R334W			81	1,8%	31	2,4%	5	1,4%
R1162X			89	2,0%	18	1,4%	5	1,4%
G85E			71	1,6%	22	1,7%	8	2,3%
N1303K			72	1,6%	4	0,3%	3	0,9%
R1066C			41	0,9%	12	0,9%	5	1,4%
S4X			42	0,9%	7	0,5%	3	0,9%
3272-26A->G			33	0,7%	10	0,8%	3	0,9%
S549R			27	0,6%	13	1,0%	3	0,9%
Y1092X			29	0,6%	4	0,3%	2	0,6%
W1282X			26	0,6%	5	0,4%	2	0,6%
2184delA			28	0,6%	4	0,3%		
A561E			28	0,6%	3	0,2%	1	0,3%
5T			13	0,3%	11	0,8%	2	0,6%
1812-1G->A			20	0,4%	5	0,4%		
P205S			14	0,3%	7	0,5%	4	1,1%
R553X			21	0,5%	3	0,2%		
2184insA			14	0,3%	5	0,4%		
1717-1G->A			18	0,4%				
2789+5G->A			16	0,4%	1	0,1%		
I507del			14	0,3%	3	0,2%		
S466X			13	0,3%	4	0,3%		
711+1G->T			12	0,3%	3	0,2%	1	0,3%
L206W			9	0,2%	6	0,5%		
2183AA->G			13	0,3%	1	0,1%		
3849+10kbC->T			13	0,3%				
A559T			7	0,2%	4	0,3%	1	0,3%
711+5G->A			11	0,2%				
D1152H			8	0,2%	2	0,2%	1	0,3%
G551D			10	0,2%	1	0,1%		
<b>TOTAL DE ALELOS</b>	<b>14</b>	<b>100,0%</b>	<b>4.544</b>	<b>100,0%</b>	<b>1.298</b>	<b>100,0%</b>	<b>348</b>	<b>100,0%</b>

Obs: o único indivíduo da raça indígena que fez pesquisa de genótipo resultou negativo.

De forma análoga, as categorias de genótipo mostram maior frequência de F508del homocigotos na cor branca, e uma maior proporção de resultados negativos ou inconclusivos entre amarelos e indígenas (Tabela 24).

TABELA 24

**Descrição da frequência das categorias de genótipo, com enfoque na frequência da variante preponderante (F508del), de acordo com a cor / raça (n=3.104 pacientes).**

CATEGORIA DE GENÓTIPO	AMARELA		BRANCA		INDÍGENA		PARDA		PRETA	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
F508del HOMOZIGOTO			631	27,8%			113	17,4%	34	19,5%
F508del HETEROZIGOTO	2	25%	609	26,8%			138	21,3%	35	20,1%
Outros			329	14,5%			83	12,8%	28	16,1%
Negativo ou inconclusivo	6	75%	703	30,9%	1	100%	315	48,5%	77	44,3%
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>8</b>	<b>100%</b>	<b>2.272</b>	<b>100%</b>	<b>1</b>	<b>100%</b>	<b>649</b>	<b>100%</b>	<b>174</b>	<b>100%</b>

Para a descrição dos dados de seguimento foi considerado apenas o ano de competência 2016 (N=3.212).

# DADOS DE SEGUIMENTO

Os dados antropométricos foram obtidos no dia do exame de função pulmonar ou na última consulta do ano, nas situações em que o exame de função pulmonar não foi realizado.

O cálculo de percentis e escore Z dos dados antropométricos utilizaram como referência os dados do CDC – Centers for Disease Control and Prevention, EUA (disponíveis em <http://www.cdc.gov/growthcharts/>).

TABELA 25

**Descrição dos pacientes quanto aos dados antropométricos.**

PESO	PERCENTIL NCHS	ESCORE Z
Média (desvio padrão)	34,24 (29,57)	-0,65 (1,22)
Mediana (p25;p75)	25,00 (7; 58)	-0,62 (-1,46; 0,19)
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>2.330</b>	<b>2.330</b>

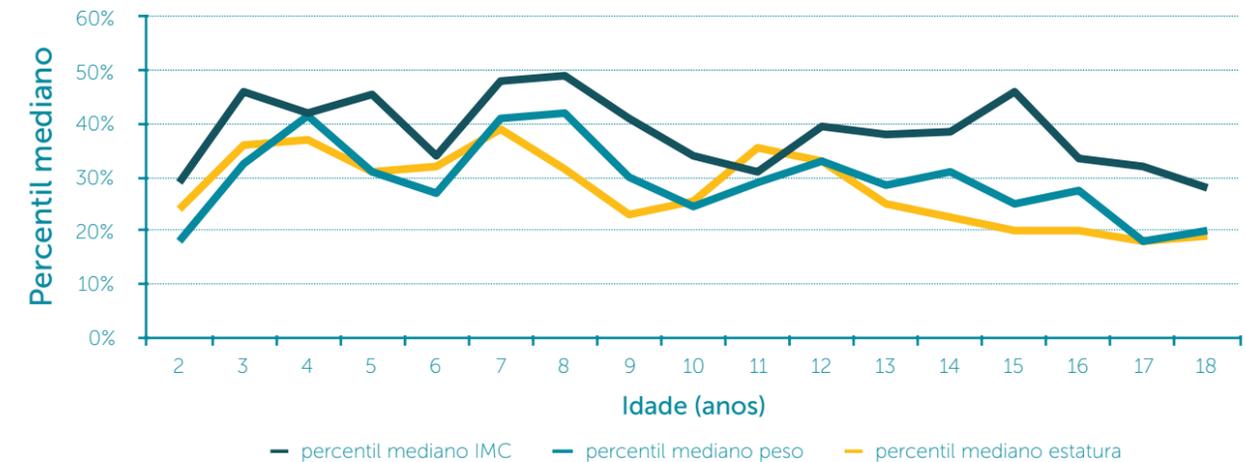
ESTATURA	PERCENTIL NCHS	ESCORE Z
Média (desvio padrão)	34,41 (28,65)	-0,60 (1,13)
Mediana (p25;p75)	27,00 (9; 56)	-0,62 (-1,32; 0,15)
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>2.333</b>	<b>2.333</b>

IMC (KG/M2)	PERCENTIL NCHS (PACIENTES COM MENOS DE 18 ANOS)	VALOR ABSOLUTO (PACIENTES COM 18 ANOS OU MAIS)
Média (desvio padrão)	43,09 (31,51)	21,54 (4,22)
Mediana (p25;p75)	39,00 (15; 69)	22,5 (18,93; 23,32)
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>1.635</b>	<b>806</b>

p25 = percentil 25, p75=percentil 75.

FIGURA 18

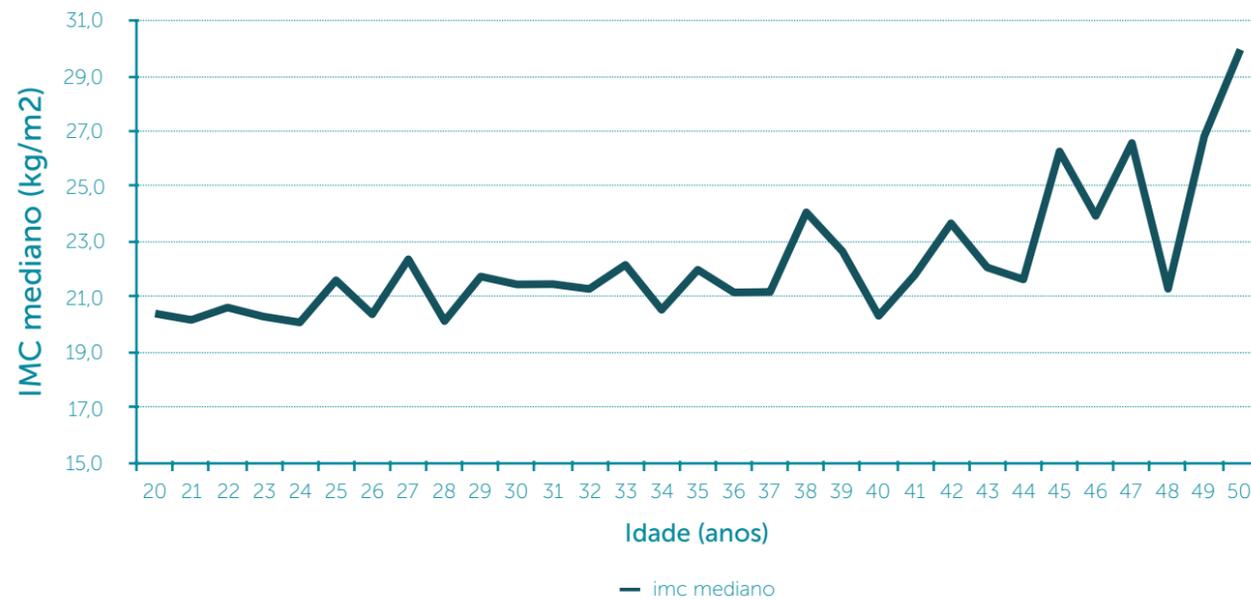
**Evolução dos percentis medianos de peso, estatura e IMC de acordo com a idade - pacientes de 2 a 18 anos), 2016.**



**FIGURA 19**  
**Evolução dos escores Z de peso e estatura de acordo com a idade - pacientes de 2 a 18 anos), 2016.**



**FIGURA 20**  
**Evolução dos índice de massa corpórea (IMC mediano) de acordo com a idade - pacientes entre 20 e 50 anos, 2016.**



# 06. DADOS DE FUNÇÃO PULMONAR

Os dados de espirometria estavam disponíveis para 1.619 pacientes (50,4%). No caso de pacientes com mais de um teste funcional no ano, foram inseridos os dados do teste com os melhores valores de função pulmonar. Os valores previstos de função pulmonar utilizaram como referência a publicação de Stanojevic S et al, Spirometry Centile Charts for Young Caucasian Children: The Asthma UK Collaborative Initiative. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2009, 180(6); 547-552.

TABELA 26

**Descrição dos pacientes quanto aos dados de função pulmonar.**

**ESCORE Z - CVF**

Média (desvio padrão)	-1,18 (2,25)
Mediana (p25;p75)	-0,97 (-2,59; 0,27)
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>1.562</b>

**PERCENTUAL DO PREVISTO - CVF**

Média (desvio padrão)	86,45 (26,54)
Mediana (p25;p75)	88,25 (69,13; 103,38)
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>1.562</b>

**VEF1/CVF**

Média (desvio padrão)	0,77 (0,13)
Mediana (p25-p75)	0,79 (0,69-0,87)
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>1.619</b>

**ESCORE Z - VEF1**

Média (desvio padrão)	-1,84 (2,32)
Mediana (p25;p75)	-1,67 (-3,65; -0,19)
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>1.562</b>

**PERCENTUAL DO PREVISTO - VEF1**

Média (desvio padrão)	76,81 (28,87)
Mediana (p25;p75)	79,96 (54,58; 97,79)
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>1.562</b>

**ESCORE Z - VEF1/CVF**

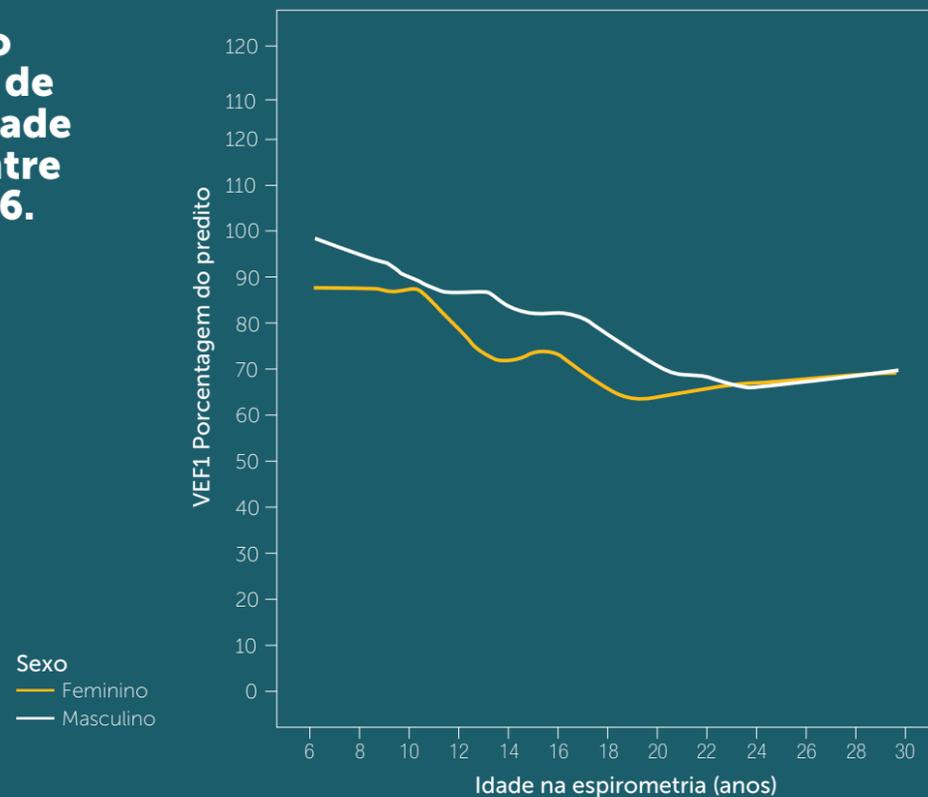
Média (desvio padrão)	-1,41 (1,48)
Mediana (p25;p75)	-1,50 (-2,49; -0,34)
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>1.562</b>

*n*=número de pacientes; p25 = percentil 25, p75=percentil 75. CVF: capacidade vital forçada, VEF1: volume expiratório forçado

Analisando os dados de função pulmonar por idade, observa-se uma queda progressiva e acentuada dos valores de VEF1 de acordo com a idade.

FIGURA 21

**Porcentagem do predito de VEF1 de acordo com a idade em pacientes entre 6 e 30 anos, 2016.**



Na faixa etária entre 6 e 17 anos, observa-se uma proporção significativa de pacientes com alterações funcionais já estabelecidas (cerca de 30% dos pacientes com %VEF1 predito inferior a 70%). No entanto, é na fase adulta que ocorre maior perda funcional (mais de 60% dos pacientes acima de 30 anos tem obstrução moderada ou grave).

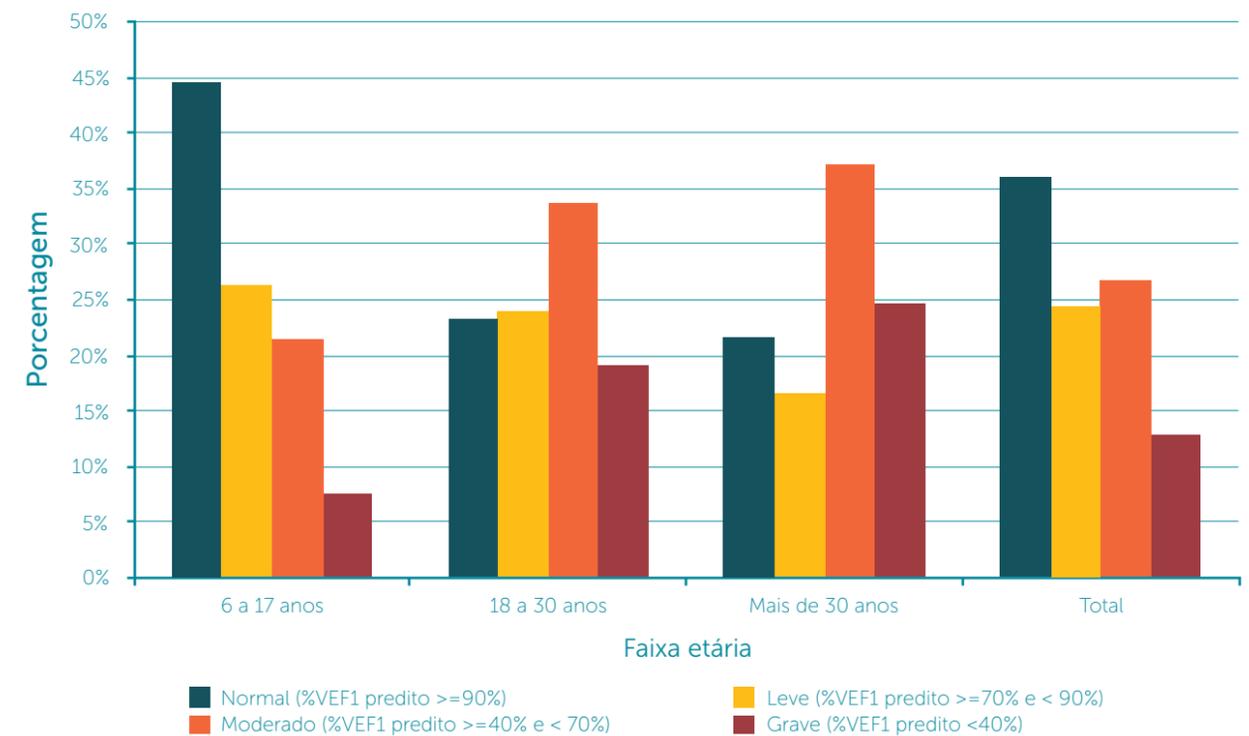
TABELA 27

**Grau de obstrução segundo faixa etária, 2016.**

GRAU DE OBSTRUÇÃO	FAIXA ETÁRIA			
	6 A 17 ANOS	18 A 30 ANOS	MAIS DE 30 ANOS	TOTAL
Normal (%VEF1 predito $\geq$ 90%)	422 (44,5%)	98 (23,3%)	42 (21,6%)	562 (36,0%)
Normal/leve (%VEF1 predito $\geq$ 70% e < 90%)	250 (26,4%)	101 (24,0%)	32 (16,5%)	383 (24,5%)
Moderado (%VEF1 predito $\geq$ 40% e < 70%)	204 (21,5%)	141 (33,6%)	72 (37,1%)	417 (26,7%)
Grave (%VEF1 predito <40%)	72 (7,6%)	80 (19,0%)	48 (24,7%)	200 (12,8%)
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>948 (100%)</b>	<b>420 (100%)</b>	<b>194 (100%)</b>	<b>1.562 (100%)</b>

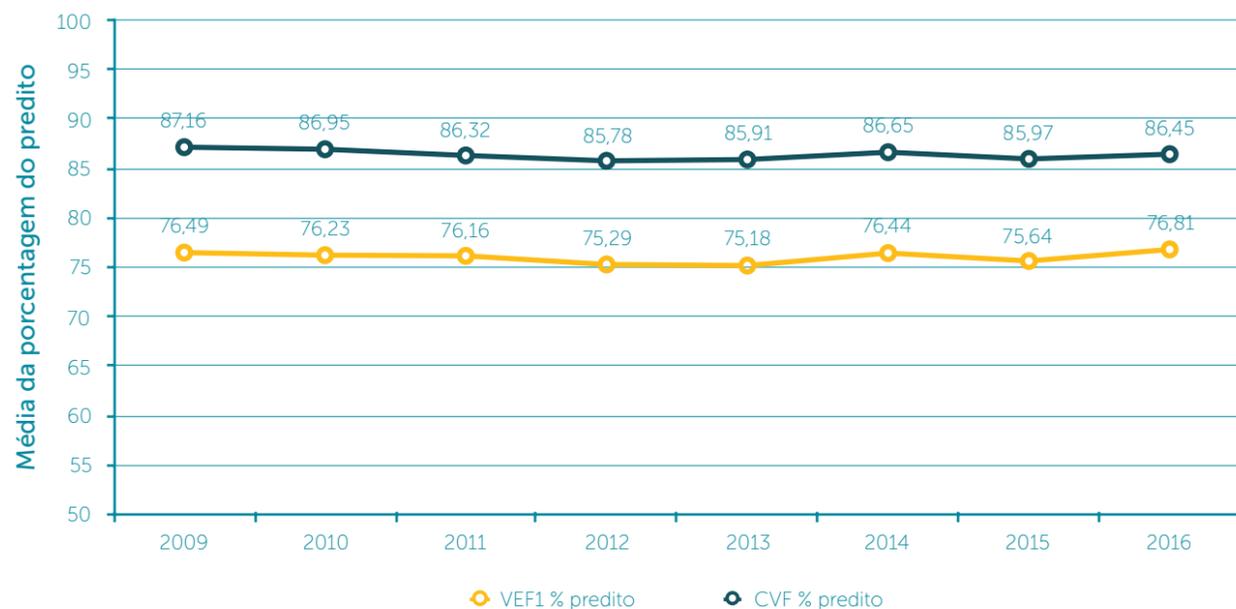
FIGURA 22

**Distribuição dos pacientes quanto ao grau de obstrução segundo faixa etária, 2016.**



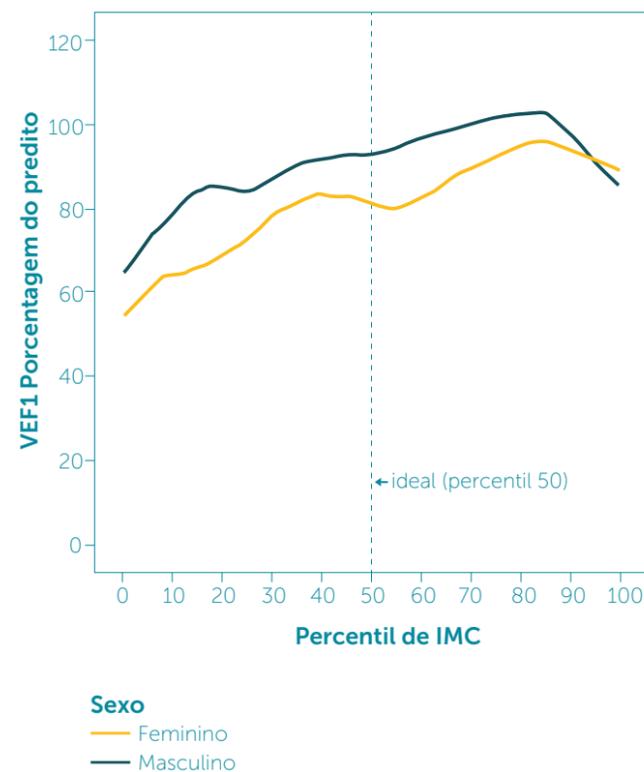
Analisando a evolução da função pulmonar ao longo dos anos (2009 a 2016), observamos que os valores de VEF1 e CVF sofrem poucas variações ao longo dos anos (Figura 23).

**FIGURA 23**  
**Variações nas médias do percentual do previsto de CVF e VEF 1 no período de 2009 a 2016.**

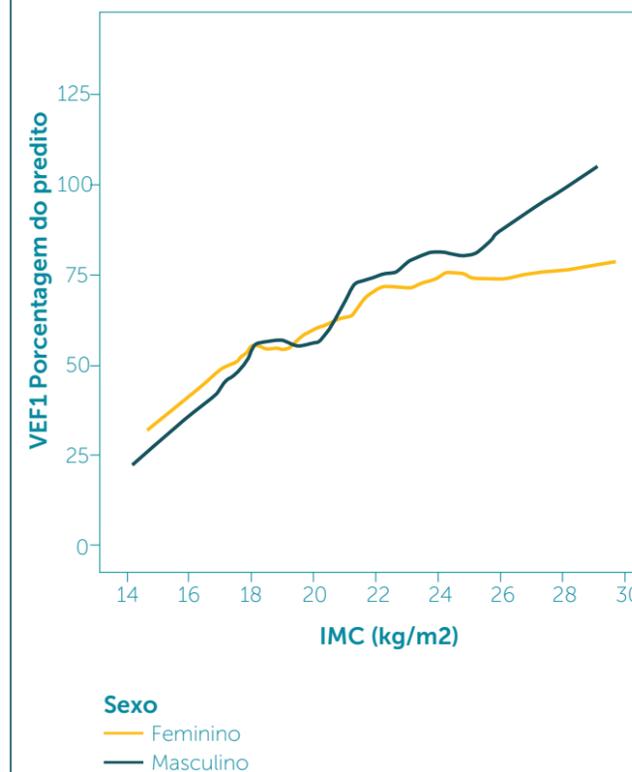


O gráficos a seguir mostram a relação entre índices nutricionais e função pulmonar, tanto na faixa etária pediátrica (percentil de IMC x valores de VEF1), quanto em adultos (valor de IMC x VEF1), Figuras 19 e 20.

**FIGURA 24**  
**Porcentagem do predito de VEF1 de acordo com o percentil de IMC em pacientes entre 6 e 18 anos, 2016.**



**FIGURA 25**  
**Porcentagem do predito de VEF1 de acordo com o IMC em pacientes entre 20 e 40 anos, 2016.**



# 07. DADOS MICROBIOLÓGICOS

Os dados microbiológicos referem-se à identificação do patógeno em questão pelo menos uma vez no ano; como não há padronização referente às técnicas de processamento e cultura de amostras de trato respiratório de pacientes com fibrose cística em nosso meio, os dados devem ser interpretados com cautela.

TABELA 28

## Descrição dos microorganismos identificados, 2015.

MICROORGANISMOS IDENTIFICADOS	n	%
<i>Staphylococcus aureus oxacilina sensível</i>	1.937	60,3%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.329	41,4%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> não mucóide	949	29,5%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucoide	593	18,5%
Complexo <i>Burkholderia cepacia</i>	257	8,0%
<i>Haemophilus influenzae</i>	242	7,5%
<i>Staphylococcus aureus oxacilina resistente</i>	224	7,0%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	158	4,9%
<i>Candida sp.</i>	148	4,6%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	109	3,4%
<i>Aspergillus fumigatus</i>	95	3,0%
<i>Achromobacter sp.</i>	63	2,0%
<i>Serratia sp.</i>	52	1,6%
outras <i>Pseudomonas</i>	49	1,5%
<i>Escherichia coli</i>	54	1,7%
<i>Mycobacterium</i> não tuberculosis	17	0,5%
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	8	0,2%
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>3.212</b>	<b>100%</b>

TABELA 29

## Microorganismos identificados segundo a faixa etária.

FAIXA ETÁRIA	MICROORGANISMOS IDENTIFICADOS						n*
	S. AUREUS OXACILINA SENSÍVEL	PSEUDOMONAS AERUGINOSA	HAEMOPHILUS INFLUENZAE	COMPLEXO BURKHOLDERIA CEPACIA	S. AUREUS OXACILINA RESISTENTE	STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA	
Até 5 anos	65,7%	35,1%	12,0%	6,5%	6,7%	5,9%	673
> 5 a 10	71,5%	35,7%	10,7%	7,9%	8,4%	5,9%	694
>10 a 15	67,5%	39,0%	8,1%	8,3%	7,0%	5,7%	618
>15 a 20	59,5%	48,6%	5,0%	10,0%	6,9%	4,0%	479
>20 a 25	46,1%	45,7%	2,0%	7,1%	5,9%	3,9%	254
>25 a 30	42,4%	54,7%	2,2%	12,2%	6,5%	0,7%	139
>30 a 35	40,2%	55,2%	1,1%	16,1%	10,3%	4,6%	87
>35 anos	30,2%	53,3%	1,8%	4,1%	7,1%	4,7%	169

\* total: 3.113 pacientes (99 pacientes sem informação sobre idade)

FIGURA 26  
**Prevalência de patógenos identificados por faixa etária, 2016.**

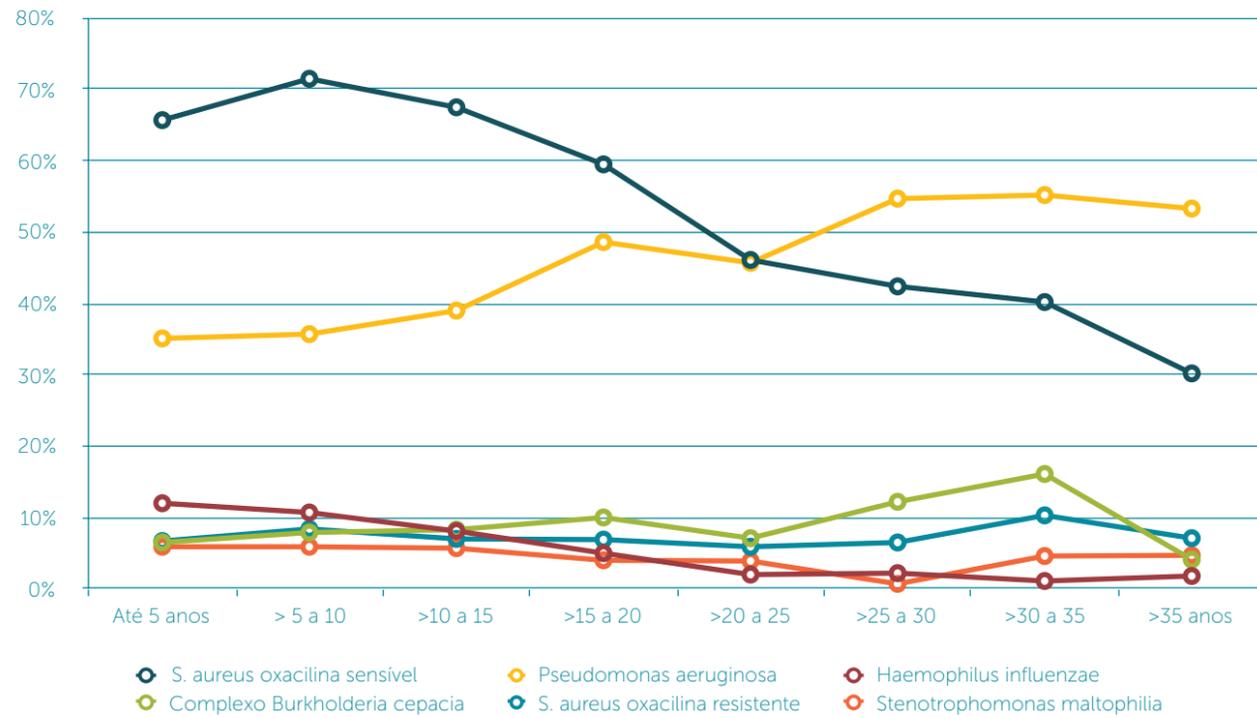
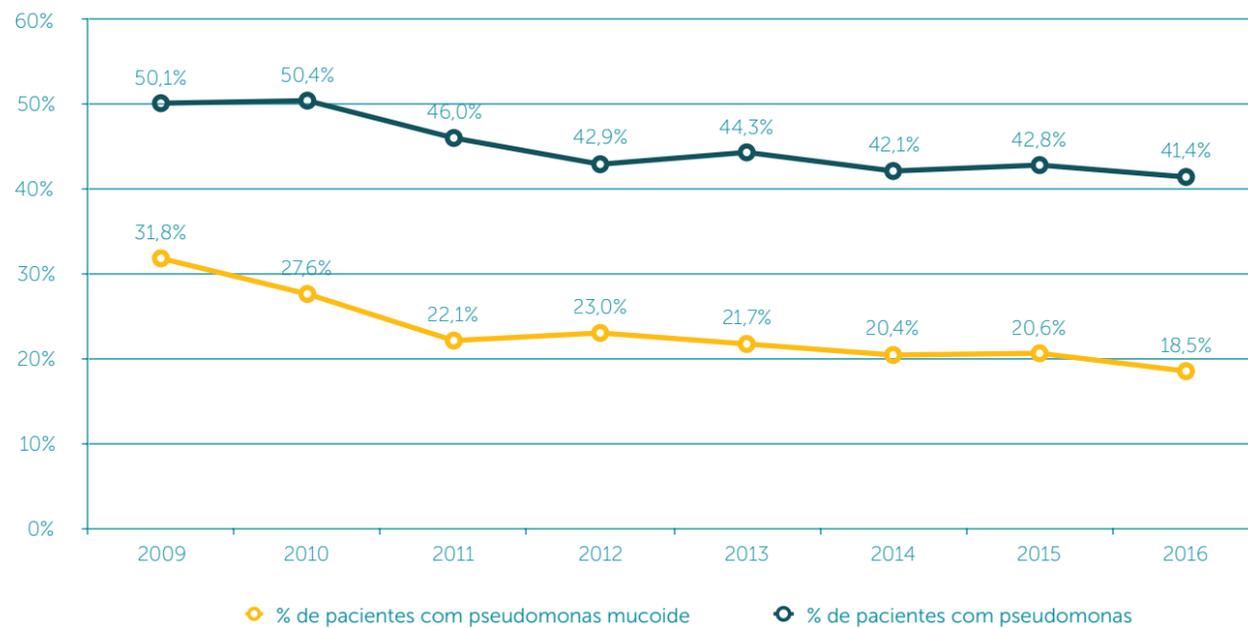


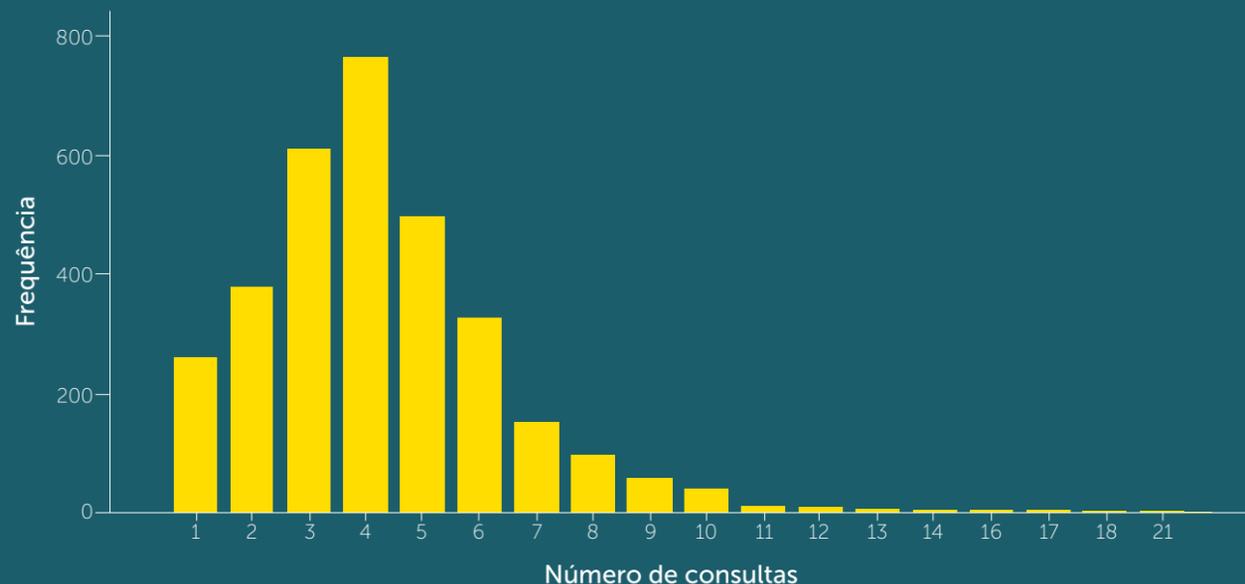
FIGURA 27  
**Porcentagens de pacientes com Pseudomonas aeruginosa no período de 2009 a 2016.**



# 08. DADOS DE TRATAMENTO CLÍNICO

No ano de 2016, foram realizadas 13.507 consultas, com um valor mediano de 4 consultas por paciente.

**FIGURA 28**  
**Distribuição dos pacientes quanto ao número de consultas realizadas no ano de 2016.**



**TABELA 30**  
**Óbitos**

ÓBITO	n (%)
Não	3154 (98,2%)
Sim	58 (1,8%)
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>3.212 (100%)</b>

IDADE NO ÓBITO (ANOS)	
média (desvio padrão)	18,7 (14,8)
mediana (p25-p75)	14,6 (9,9-24,9)
mínimo-máximo	0,6-76,59

Obs: neste relatório e nos anteriores, o percentual de óbitos foi calculado considerando apenas o total de pacientes acompanhados no ano de referência. Esta estimativa não representa a sobrevivência dos pacientes. Convém ressaltar que a análise dos óbitos mais adequada é a que utiliza curvas de sobrevivência mediana.

CAUSAS DE ÓBITO	n	%
Causa respiratória	47	81,0%
Complicações do transplante	4	6,9%
Causa gastrointestinal-hepática	4	6,9%
Causa cardiovascular	1	1,7%
Acidental ou violenta	1	1,7%
Desconhecidas	1	1,7%
<b>TOTAL DE ÓBITOS</b>	<b>58</b>	<b>100%</b>

**TABELA 31**  
**Escore de Shwachman-Kulczycki: Escore total por faixa etária (pacientes até 18 anos de idade, n=1.727)**

ESCORE TOTAL	FAIXA ETÁRIA				TOTAL
	ATÉ 5 ANOS	> 5 A 10	>10 A 15	>15 A 18	
Grave ( $\leq 40$ )	2 (0,4%)	10 (1,9%)	15 (3,2%)	11 (4,4%)	38 (2,2%)
Moderado (41 a 55)	11 (2,3%)	23 (4,4%)	48 (10,1%)	30 (12,0%)	112 (6,5%)
Médio (56 a 70)	38 (7,9%)	90 (17,2%)	91 (19,2%)	64 (25,6%)	283 (16,4%)
Bom (71 a 85)	131 (27,3%)	174 (33,3%)	188 (39,6%)	87 (34,8%)	580 (33,6%)
Excelente (86-100)	298 (62,1%)	225 (43,1%)	133 (28,0%)	58 (23,2%)	714 (41,3%)
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>480 (100%)</b>	<b>522 (100%)</b>	<b>475 (100%)</b>	<b>250 (100%)</b>	<b>1.727 (100%)</b>

**FIGURA 29**  
**Intervalos de confiança (95%) para os escores médios de Shwachman-Kulczycki segundo faixa etária (somente pacientes até 18 anos de idade).**

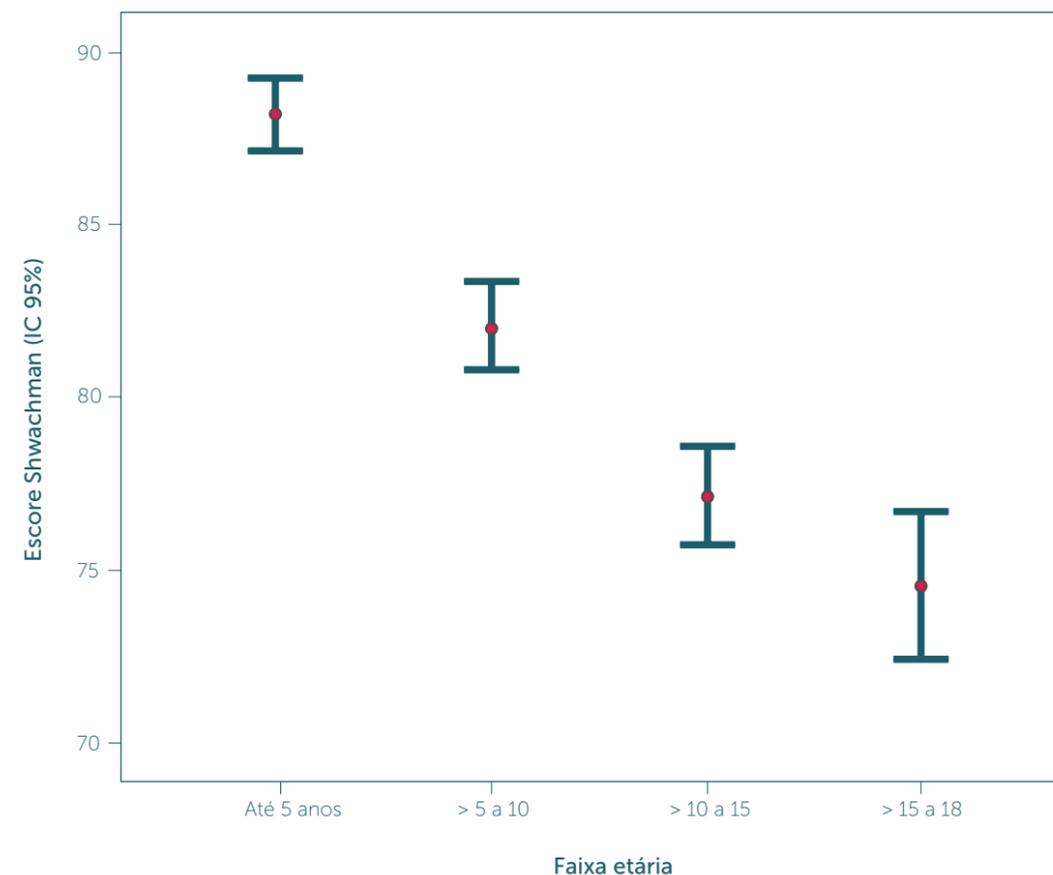


TABELA 32

**Complicações / comorbidades no último ano**

COMPLICAÇÕES / COMORBIDADES NO ÚLTIMO ANO	n (%)
Asma	416 (13,0%)
Evidências de acometimento hepático	273 (8,5%)
Doença do Refluxo Gastroesofágico	226 (7,0%)
Polipose Nasal	187 (5,8%)
Diabetes	130 (4,1%)
Hemoptise	129 (4,0%)
Osteopenia / Osteoporose	98 (3,1%)
Atelectasia Crônica	80 (2,5%)
Coletitiase	46 (1,4%)
Aspergilose Broncopulmonar Alérgica	29 (0,9%)
Hipertensão Pulmonar/Cor pulmonale	28 (0,9%)
Síndrome de Obstrução Intestinal Distal	27 (0,8%)
Cirrose com Hipertensão Portal	23 (0,7%)
Pancreatite	19 (0,6%)
Pneumotórax	16 (0,5%)
Hematêmese	3 (0,1%)
Invaginação Intestinal	1 (0,1%)
Estenose colônica	1 (0,03%)
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>3.212 (100%)</b>

n=número de pacientes.

TABELA 33

**Transplantes**

TRANSPLANTES	n (%)
Transplante pulmonar	40 (1,25%)
Doador cadáver	37
Intervivos	3
Transplante hepático	1 (0,03%)
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>3.212 (100%)</b>

TABELA 34

**Oxigenoterapia**

OXIGENOTERAPIA	n (%)
Não	3.083 (96,0%)
Sim	129 (4,0%)
Contínua	76 (2,4%)
Noturna	53 (1,7%)
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>3.212 (100%)</b>

TABELA 35

**Insulina**

USO DE INSULINA	n (%)
Não	3.061 (95,3%)
Sim	151 (4,7%)
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>3.212 (100%)</b>

TABELA 36

**Medicamentos inalatórios**

BRONCODILADORES	n (%)
Beta 2 agonista curta ação	1212 (37,7%)
Beta 2 agonista longa ação	747 (23,3%)
Anticolinérgico	123 (3,8%)
ANTIBIÓTICOS	n (%)
Tobramicina inalatória 300mg	1.188 (37,0%)
Colimicina	591 (18,4%)
Amicacina	27 (0,8%)
Gentamicina	27 (0,8%)
Tobramicina injetável	19 (0,6%)
Vancomicina	8 (0,2%)
Aztreonam	8 (0,2%)
Outros	64 (2,0%)
MUCOLÍTICOS	n (%)
Alfadornase	2.348 (73,1%)
N Acetil Cisteína	104 (3,2%)
SOLUÇÕES SALINAS	n (%)
Solução salina 0,9%	498 (15,5%)
Solução salina hipertônica 3%	217 (6,8%)
Solução salina hipertônica 5%	207 (6,4%)
Solução salina hipertônica 7%	638 (19,9%)
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>3.212 (100%)</b>

n=número de pacientes.

TABELA 28

**Medicamentos de uso oral**

	n (%)
<b>ENZIMAS PANCREÁTICAS</b>	<b>2.551 (79,4%)</b>
menor que 5.000 U/kg/dia	840 (32,9%)
5.000 - 10.000 U/kg/dia	1465 (57,4%)
maior que 10.000 U/kg/dia	223 (8,7%)
Desconhecido	23 (0,9%)
<b>SUPLEMENTOS NUTRICIONAIS</b>	<b>1.987 (61,9%)</b>
Oral	1.741 (87,6%)
Gastrostomia	70 (3,5%)
Sonda	11 (0,6%)
Desconhecido	165 (8,3%)
Azitromicina	1.238 (38,5%)
Inibidores de Bomba de Prótons	769 (23,9%)
Ácido Ursodesoxicólico	565 (17,6%)
Corticosteróide	245 (7,6%)
Bloqueadores H2	206 (6,4%)
Ibuprofeno ou Outro AINH (Artropatia)	14 (0,4%)
Ibuprofeno (Doença Pulmonar)	4 (0,1%)
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>3.212 (100%)</b>

n=número de pacientes. \*as porcentagens referentes às doses de enzima ou tipo de suplemento foram calculadas com base no(s) subgrupo(s) que usa(m) enzimas/suplemento

TABELA 29

**Tratamento de erradicação de P. aeruginosa**

TRATAMENTO DE ERRADICAÇÃO DE P. AERUGINOSA	n (%)
Sim	724 (22,5%)
Não	2488 (77,5%)
Total de pacientes	3.212 (100%)
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>2.961 (100%)</b>

TABELA 31

**Antibióticos por via intravenosa: Dias de internação por ano, por faixa etária.**

DIAS/ANO	FAIXA ETÁRIA					TOTAL
	ATÉ 5 ANOS	> 5 A 10	>10 A 15	>15 A 20	>20 ANOS	
Média (dp)	23,0 (21,8)	22,9 (17,3)	30,0 (28,0)	28,0 (23,5)	30,5 (30,7)	27,0 (25,3)
mediana (p25-p75)	14 (14-26)	16,5 (14-28)	19 (14-37)	21,0 (14-32)	21,0 (14-30)	18 (14-30)
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>123</b>	<b>118</b>	<b>131</b>	<b>127</b>	<b>163</b>	<b>662</b>

TABELA 30

**Tratamentos intravenosos - internações**

TRATAMENTO INTRAVENOSO	n (%)
Tratamento domiciliar	131 (18,1%)
Tratamento hospitalar	557 (76,9%)
Tratamento domiciliar e hospitalar	36 (5,0%)
<b>TOTAL DE PACIENTES EM TRATAMENTO</b>	<b>724 (100%)</b>

\* porcentagem em relação ao total de pacientes em tratamento

CICLOS/ANO	
média (desvio padrão)	1,70 (1,26)
mediana (p25-p75)	1 (1-2)
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>689</b>

DIAS/ANO	
média (desvio padrão)	26,84 (25,12)
mediana (p25-p75)	17 (14-30)
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>681</b>

CATETER IMPLANTADO	n (%)
Não	3.179 (99,0%)
Sim	33 (1,0%)
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>3.212 (100%)</b>

TABELA 32

**Antibióticos por via intravenosa  
- Drogas utilizadas.**

DROGAS UTILIZADAS	n	(%)
Ceftazidima	409	12,7%
Amicacina	372	11,6%
Oxacilina	238	7,4%
Imipenem / Meropenem	173	5,4%
Sulfa-Trimetoprim	163	5,1%
Ciprofloxacina	159	5,0%
Cefepima	104	3,2%
Tobramicina	91	2,8%
Vancomicina	86	2,7%
Gentamicina	68	2,1%
Piperacilina/Tazobactam	52	1,6%
Linezolida	26	0,8%
Colimicina	21	0,7%
Cefuroxima	19	0,6%
Aztreonam	2	0,1%
Ticarcilina/Piperacilina	2	0,03%
Cloranfenicol	1	0,03%
Outros	64	2,0%
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>3.212</b>	<b>100%</b>

n=número de pacientes.

TABELA 33

**Dados específicos da população adulta.**

	SEXO		TOTAL
	MASCULINO	FEMININO	
Azoospermia / Hipospermia*	49 (11,5%)	-	49
Gravidez	-	15 (3,6%)	15
Anticoncepcional oral ou injetável	-	65 (15,5%)	65
União Estável	69 (16,2%)	112 (26,7%)	181 (21,4%)
Emprego	138 (32,4%)	100 (23,8%)	238 (28,1%)
<b>TOTAL DE PACIENTES COM IDADE ≥ 18 ANOS</b>	<b>426</b>	<b>420</b>	<b>846</b>

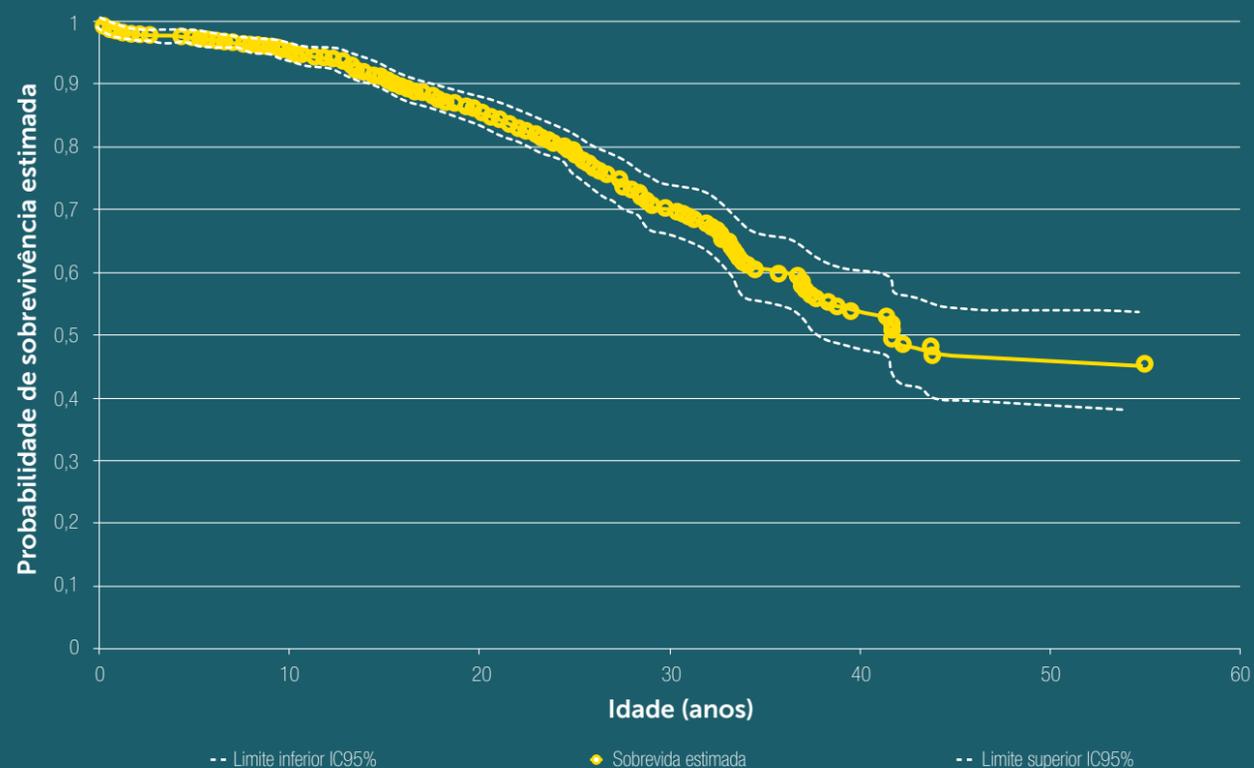
\* Pacientes com relato de investigação

**09. SOBREVIVÊNCIA**

Entre 2009 e 2016, foram observados 249 óbitos (5,8%), entretanto, 10 deles foram censurados na análise de sobrevivência, por serem decorrentes de causas não relacionadas à FC (osteossarcoma de fêmur, septicemia por piercing, morte acidental, causa desconhecida, infarto agudo do miocárdio, óbito agudo, miocardite viral, aspiração de corpo estranho, acidente automobilístico e morte violenta). A Figura 26 mostra a curva de sobrevivência considerando todos os pacientes observados nesse período, utilizando a mesma metodologia adotada pela organização norte-americana Cystic Fibrosis Foundation (CFF). **A sobrevivência mediana foi de 41,7 anos**, com limite inferior em 37,7 anos (idade em que o intervalo de confiança cruza a linha do 50% de probabilidade de sobrevivência).

FIGURA 30

**Curva de sobrevida pelo método de Cox- total de pacientes - 2009 a 2016.**



**AGRADECIMENTOS**

Este trabalho não teria sido possível sem o apoio de algumas Indústrias Farmacêuticas listadas abaixo, que apoiaram financeiramente a iniciativa de forma ética e com entusiasmo, mesmo sem qualquer perspectiva de obtenção privilegiada de dados ou disponibilização de espaço para marketing no documento.

- Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.
- Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S. A.

Gostaríamos ainda de agradecer a todos os profissionais de saúde envolvidos no atendimento a fibrose cística por sua cooperação nesta iniciativa que temos certeza que trará grandes benefícios para os pacientes com fibrose cística de nosso País.

HOSPITAL	CIDADE	ESTADO	SEGUIMENTOS 2016	RESPONSÁVEL
PAM Codajás	Manaus	AM	1	Cláudia Mello Gonçalves
Hospital Especializado Otavio Mangabeira	Salvador	BA	146	Maria Angélica Santana
Hospital Universitario Prof. Edgard Santos	Salvador	BA	65	Edna Lúcia Santos de Souza
Hospital Infantil Albert Sabin	Fortaleza	CE	85	Cláudia de Castro e Silva
Hospital da Criança de Brasília Jose Alencar	Brasília	DF	73	Luciana de Freitas Velloso Monte
Hospital de Base do Distrito Federal	Brasília	DF	28	Clarice Guimarães de Freitas
Hospital Infantil N Sra da Gloria	Vitória	ES	92	Roberta de Cássia Melotti
Hospital Dr Dorio Silva ES	Vitória	ES	38	Daniele Menezes Torres
Hospital das Clínicas da UFGO	Goiânia	GO	36	Lusmaia Damaceno Camargo Costa
APAE Anápolis	Anápolis	GO	29	Eliane Pereira dos Santos
Hospital Universitário Materno-Infantil de São Luis	São Luis	MA	15	Dra Denise Haidar
Centro Geral de Pediatria	Belo Horizonte	MG	160	Alberto Andrade Vergara
Hospital das Clínicas da UFMG	Belo Horizonte	MG	110	Elizabet Vilar
Hospital Julia Kubitschek	Belo Horizonte	MG	66	Marina Nishi
Hospital Universitario da UFJF	Juiz de Fora	MG	38	Marta Cristina Duarte
Hospital das Clínicas da UFMG - adultos	Belo Horizonte	MG	23	Marcelo de Fuccio
Consultorio Francisco Reis	Belo Horizonte	MG	19	Francisco José Caldeira Reis
Hospital de Clínicas de Uberlândia/UFU	Uberlândia	MG	5	Erica Rodrigues Mariano de Almeida
APAE - Iped Campo Grande	Campo Grande	MS	42	Lilian Cristina Ferreira Andries
Hospital Universitário João de Barros Barreto	Pará	PA	140	Valéria de Carvalho Martins
Hospital Universitario Lauro Wanderley	João Pessoa	PB	1	Constantino Cartaxo
Instituto Materno Infantil de Pernambuco	Recife	PE	39	Murilo Carlos Amorim de Britto
Hospital das Clínicas da UFPR	Curitiba	PR	111	Carlos Antônio Riedi
Hospital Pequeno Príncipe	Curitiba	PR	71	Paulo Kussek
Hospital das Clínicas da UFPR - Adultos	Curitiba	PR	44	Mariane Martynychen
Instituto Fernandes Figueira	Rio de Janeiro	RJ	168	Tania Wrobel Folescu
Hospital Universitario Pedro Ernesto - UERJ	Rio de Janeiro	RJ	58	Agnaldo J. Lopes
Hospital dos Servidores do Estado Rio de Janeiro	Rio de Janeiro	RJ	35	Daniela de Souza Paiva Borgli

HOSPITAL	CIDADE	ESTADO	SEGUIMENTOS 2016	RESPONSÁVEL
Centro de Referencia em Fibrose Cística do RN	Natal	RN	26	Vera Maria Dantas
Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Adultos	Porto Alegre	RS	114	Paulo de Tarso Roth Dalcin
Hospital de Clínicas de Porto Alegre	Porto Alegre	RS	103	Paulo Cauduro Maróstica
Hospital São Lucas	Porto Alegre	RS	89	Leonardo Araújo Pinto
Santa Casa de Porto Alegre	Porto Alegre	RS	44	Gilberto Bueno Fischer
Hospital Infantil Joana de Gusmao	Florianópolis	SC	95	Norberto Ludwig Neto
Hospital Nereu Ramos	Florianópolis	SC	18	Concetta Esposito
Hospital Infantil Jeser Amarante Faria	Joinville	SC	17	Tiago Neves Veras e Rafaela C. Benvenuto da Costa
Hospital Santa Isabel	Blumenau	SC	10	Glaurir Maria Foletto
Hospital Universitario da Univ Federal de Sergipe	Aracaju	SE	38	Daniela Gois Meneses
Santa Casa	São Paulo	SP	174	Neiva Damaceno
Instituto da Criança	São Paulo	SP	161	Joaquim Carlos Rodrigues
Unicamp	Campinas	SP	153	Antonio Fernando Ribeiro
Hospital das Clínicas da FMUSP - adultos	São Paulo	SP	108	Rodrigo Athanazio e Samia Rached
Hospital das Clínicas da USP Ribeirao Preto	Ribeirão Preto	SP	103	Lidia Alice Gomes M. M. Torres
UNIFESP	São Paulo	SP	93	Sonia Mayumi Chiba
UNESP	Botucatu	SP	78	Giesela Fleischer Ferrari
Hospital de Base Fac Med de SJ Rio Preto	São José do Rio Preto	SP	25	Katia Izabel de Oliveira
Consultorio Fabiola Adde	São Paulo	SP	22	Fabiola Vilac Adde
Centro de Puericultura - CPAP	São Paulo	SP	3	Luiz Vicente Ribeiro F. da Silva Filho
<b>TOTAL DE SEGUIMENTOS EM 2016</b>			<b>3.212</b>	



[www.gbefc.org.br](http://www.gbefc.org.br)



# Fibrose Cística (FC): Dados epidemiológicos & Visão Geral do SUS

Pacientes (N)

13.320

**Total de pacientes no Brasil:** Projeção epidemiológica para Fibrose Cística (FC)

Fonte: estudos epidemiológicos internacionais

4.314

**Total de pacientes com Acesso ao PCDT no SUS:** 36% ano 1 e 45% ano 5.

Fonte: Datasus

3.183

**Total de pacientes com Teste Genético:** 80% ano 1 e 88% ano 5.

Fonte: Registro Brasileiro de Fibrose Cística – REBRAFC com apoio da Vertex Farmacêutica

~800

**~800 pacientes:** \*elegíveis para as novas terapias medicamentosas com moduladores de CFTR's

\*Moduladores de CFTR's: Ivacaftor ou Lumacaftor/Ivacaftor

# THE SCIENCE *of* POSSIBILITY



**Vertex Farmacêutica**

# Vertex Farmacêutica Global

Empresa de biotecnologia global que investe em inovação científica para desenvolver terapias transformadoras para doenças raras.

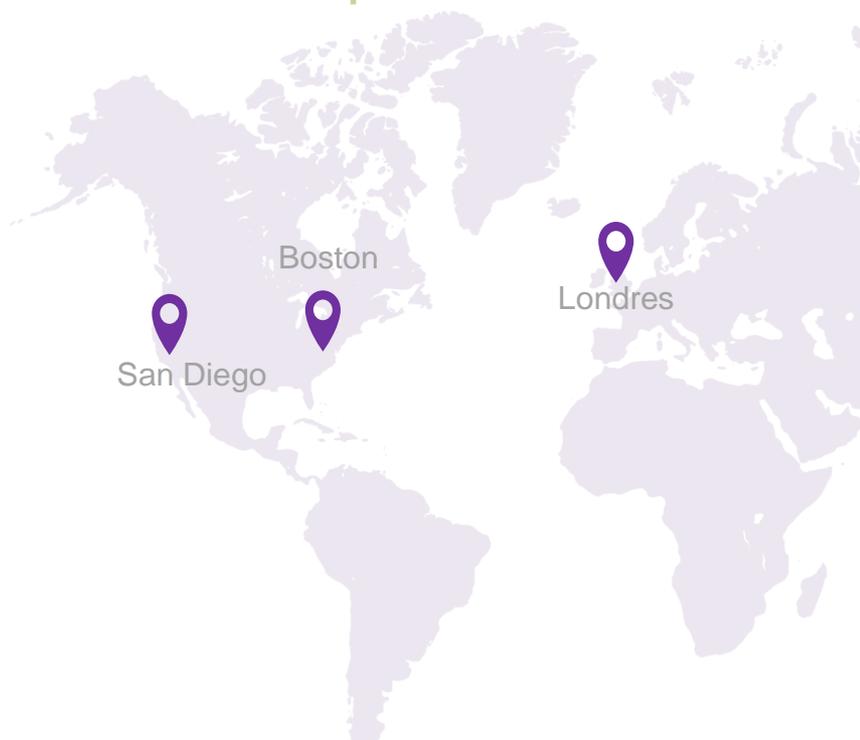


# Vertex Farmacêutica Global

Fundada  
CEO  
Funcionários  
Sede Corporativa  
Sede Internacional

1989  
Jeffrey Leiden, M.D., Ph.D.  
2.200  
Boston, Massachusetts  
Londres, Reino Unido

## Centros de Pesquisa e Desenvolvimento



Desde o início do nosso primeiro estudo clínico de FC em 2006, a Vertex:



Incluiu ~8.500  
pessoas com FC\*



Em ~115 estudos clínicos de FC\*



Em ~350 centros de FC\*



Em ~20 Países\*

\*Estudos clínicos ativos e concluídos de Fase 1-4 de FC



# Foco em Pesquisa & Desenvolvimento

A Vertex possui um histórico de terapias inovadoras para Fibrose Cística, lançando 3 medicamentos revolucionários entre 2012 e 2018.

**3 de 5**

funcionários da Vertex  
são dedicados à P&D



Nos últimos cinco anos, a  
Vertex reinvestiu mais de **70%** do seu  
lucro em P&D



# Programas de Desenvolvimento Clínico para outras doenças raras

Incluem potenciais tratamentos em investigação para:



# Programas de desenvolvimento Clínicos

## FIBROSE CÍSTICA

*Fase I*

*Fase II*

*Fase III*

VX-659 + Tezacaftor + Ivacaftor

VX-445 + Tezacaftor + Ivacaftor

VX-371 + Lumacaftor + Ivacaftor

VX-659 + Tezacaftor + VX-561

Edição de gene

Terapias de mRNA

## LESÃO AGUDA DA MEDULA ESPINHAL

VX-210

## DOR

VX-150

VX-128



# Programas de desenvolvimento Clínicos

## ONCOLOGIA

*Fase I*

*Fase II*

*Fase III*

VX-970\*

VX-803\*

VX-984\*

## INFLUENZA

VX-787\*\*

## HEMOGLOBINOPATIAS

CTX001

\* Licença concedida à Merck KGaA, Darmstadt, Alemanha

\*\* Licença concedida à Janssen Pharmaceuticals, Inc.

# Vertex Farmacêutica do Brasil

**Fundada:** 2015

**Funcionários:** 15

**Sede Administrativa:** São Paulo

**Laboratório de Controle de Qualidade:** Vargem Grande, SP\*

**Projeto de Genotipagem:** 2.800 pacientes incluídos no Registro Nacional de FC

- Projeto colaborativo entre GBEFC e Laboratório Mendelics
- Investimento: US\$ 1,200,00.00



\* Laboratório de Controle de Qualidade:  
Vargem Grande, SP



# O cenário da Fibrose Cística no Brasil



**51 Centros de Tratamento de Fibrose Cística**  
com equipes multidisciplinares



**Projeto de Genotipagem**  
80% dos pacientes incluídos no REBRAJ já tem teste genético



**Programa de Triagem Neonatal**  
FC incluída desde 2010:

- Disponível em todos os estados
  - Incidência: 1 em 9,000

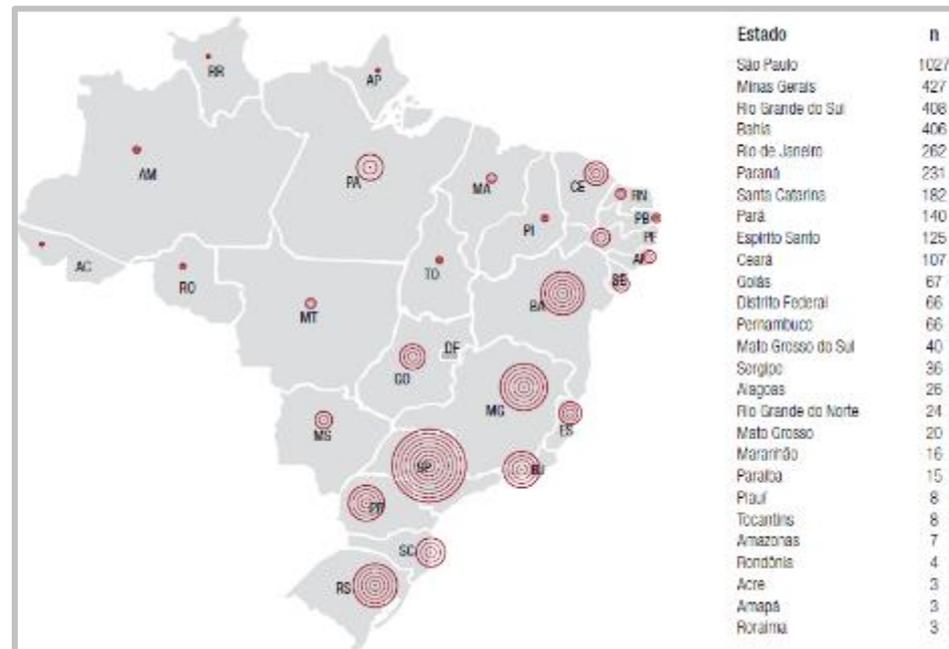
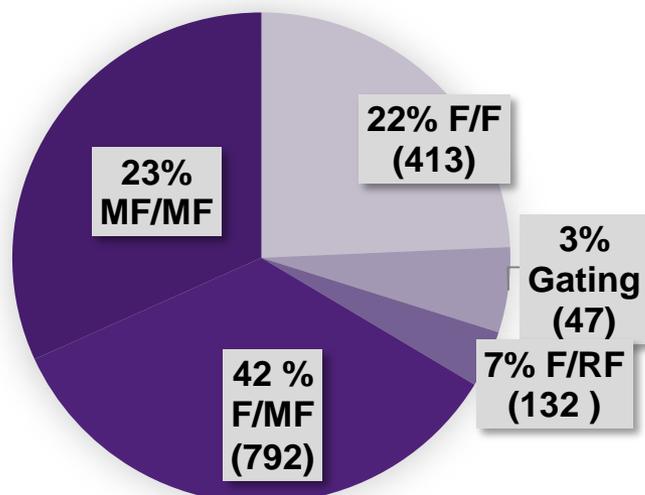


**4,654 pacientes incluídos no Registro Brasileiro de FC**

- Idade mediana de morte: 14,6
- Sobrevida no registro: 43 anos

# Projeto de Sequenciamento do CFTR no Brasil

Mutações (%)



	Ivacaftor (Kalydeco)	47 pts
	Lumacaftor + ivacaftor (Orkambi)	413 pts
	Tezacaftor + ivacaftor (Symdeco)	592 pts
	Triple combination	1384 pts



THE SCIENCE *of* POSSIBILITY

## Atrofia muscular espinhal (AME): Conceitos básicos

Marcondes Cavalcante França Jr, MD, PhD

A AME-5q é a causa neuromuscular mais frequente para a síndrome do bebê hipotônico e a causa genética mais frequente de morte infantil. É uma enfermidade que causa degeneração progressiva dos neurônios motores inferiores ao longo da medula espinhal e do tronco encefálico. A incidência estimada da doença é estimada em 1 caso para 11.000 bebês nascidos vivos (Mostacciuolo et al, 1992). Trata-se de uma condição autossômica recessiva associada à deficiência de produção da proteína SMN1. Está relacionada em 96% dos casos à deleção em homozigose do 7º exon do gene *SMN1* (Lefebvre et al, 1995). Nesta mesma região cromossômica, numa posição um pouco mais centromérica, há um gene homólogo ao *SMN1* chamado *SMN2*. Ambos os genes têm sequência codificante virtualmente idêntica. Entretanto, o gene *SMN2* tem um polimorfismo na região de splicing do exon 7 que faz com que o transcrito não inclua o exon 7 e portanto, gera uma proteína que não é funcional. Na prática, mutações no gene *SMN2* não causam AME-5q, mas o número de cópias de *SMN2* é o principal fator modificador do fenótipo na doença, explicando a ampla heterogeneidade fenotípica vista na doença.

De modo geral, A AME-5q se caracteriza por fraqueza, atrofia e hipotonia de predomínio proximal e especialmente nos membros inferiores (Zerres et al, 1999). Fasciculações (especialmente de língua) e alterações dos reflexos osteotendinosos são proeminentes nas formas de início precoce. Clinicamente, a doença é classificada em 4 tipos clínicos (I a IV) de acordo com a idade de início dos sintomas e a evolução clínica (Tabela 1).

**Tabela 1.** Formas clínicas de AME-5q

Tipo	Início	Sobrevida*	Marcos do desenvolvimento	Outros achados	Proporção dos casos de AME(%)
IA	Prenatal	<6 meses	Nenhum	Falência respiratória, diplegia facial e artrogripose	60
IB/C	IB:0-3m IC:3-6m	<2 anos	Não senta sem apoio	Fasciculações de língua, respiração paradoxal, sucção débil	
II	6-18m	>2 anos	Senta sem apoio Não deambula	Escoliose, tremor mãos	27
III	>18m	Normal	Deambula	Tremor de mãos	12
IV	>21anos	Normal	Normal		1

\*- sem tratamento.

Os pacientes com AME-5q tipo 1 geralmente tem 2 cópias, tipo 2 tem 3 cópias e tipo 3 tem acima de 3 cópias do gene *SMN2*. Fetos com deleção homozigótica do *SMN1* e número de cópias do *SMN2* igual a 0 ou 1 não são viáveis.

Diante da suspeita clínica de AME-5q, a investigação genética deve ser realizada como primeiro exame. O método de escolha inicial para o rastreio das deleções no gene *SMN1* é o MLPA (Multiplex-ligand probe amplification). Este método tem a vantagem de permitir quantificar simultaneamente o número de cópias do gene *SMN2*, informação com grande valor prognóstico. Nos pacientes em que a deleção é visualizada em apenas um dos alelos, deve-se prosseguir para o sequenciamento do gene *SMN1* com o objetivo de procurar variantes de ponto.

O tratamento da AME-5q deve envolver uma equipe multidisciplinar tendo em vista as repercussões sistêmicas próprias da doença. Há necessidade de reabilitação motora e respiratória, cuidados nutricionais (incluindo realização de gastrostomia endoscópica nos casos mais graves), cuidados ortopédicos (para prevenção de deformidades e cifoescoliose) e cuidados respiratórios (incluindo muitas vezes ventilação assistida invasiva ou não). Recomendações para o manejo clínico da AME-5q foram recentemente publicadas contemplando todos os aspectos do cuidado destes pacientes (Mercuri et al, 2018; Finkel et al, 2018).

Recentemente, o cenário terapêutico para os pacientes foi modificado com a aprovação das primeiras terapias modificadoras da doença. A droga *Nusinersena* é um oligonucleotídeo antisense aplicado por via intratecal cujo alvo é um sítio inibidor de splicing próximo ao exon 7 do gene *SMN2*. Ao se ligar neste sítio, a medicação promove uma mudança no splicing do RNAm do gene *SMN2* fazendo com o que o exon 7 seja incorporado e produzindo assim uma proteína funcional. Em dois ensaios clínicos pivotais – um focado em pacientes com AME tipo 1 e outro AME tipo 2 – foram demonstrados ganhos funcionais e preservação de função motora (Mercuri et al, 2018; Finkel et al, 2017). A segunda terapia recentemente aprovada pelo FDA é a terapia gênica. A droga – denominada nos USA como *Abeparvovec-onasemnogene* – consiste num vírus modificado (AAV9) no qual é inserido um transgene contendo o gene de interesse (no caso da AME, o gene *SMN1*). Este vetor viral funciona então como carreador que leva o gene aos tecidos nos quais a produção da proteína deve ser restaurada.

## Referências

- Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377:1723-1732.
- Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord*. 2018;28:197-207.
- Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995;80(1):155-165.
- Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, Lowes L, Alfano L, Berry K, Church K, Kissel JT, Nagendran S, L'Italien J, Sproule DM, Wells C, Cardenas JA, Heitzer MD, Kaspar A, Corcoran S, Braun L, Likhite S, Miranda C, Meyer K, Foust KD, Burghes AHM, Kaspar BK. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1713-1722.

Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*. 2018;28:103-115.

Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2018;378:625-635.

M.L. Mostacciolo, G.A. Danieli, C. Trevisan, *et al.* Epidemiology of spinal muscular atrophies in a sample of the Italian population. *Neuroepidemiology* 1992; 11:34-38.

K. Zerres, K.E. Davies, 59th ENMC International Workshop: spinal muscular atrophies: recent progress and revised diagnostic criteria 17-19 April 1998, Soestduinen, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*, 9 (1999), pp. 272-278.

## Terapia gênica

Marcondes C. França Jr, MD, PhD

A terapia gênica baseia-se na introdução de genes em células ou tecidos de um indivíduo com o intuito de tratar ou prevenir uma doença hereditária. A intenção fundamental é que o gene inserido (*transgene*) “substitua” o gene defeituoso e permita que a proteína de interesse volte a ser produzida (1). O ponto-forte desta técnica é a necessidade de uma aplicação única ao contrário das aplicações repetidas requeridas pelas drogas baseadas em nucleotídeos sintéticos ou em reposição enzimática, por exemplo. Os primeiros testes clínicos utilizando esta técnica ocorreram no começo dos anos 90, mas alguns pacientes evoluíram a óbito por complicações do procedimento como reação imune ou desenvolvimento de neoplasias (1, 2). Por isso, houve certo desinteresse e redução do volume de pesquisa na área nos anos subsequentes. A partir dos anos 2000, foi retomado o interesse por esta técnica, com numerosos estudos que culminaram nas primeiras aprovações para uso clínico nos últimos 5 anos (2).

A terapia gênica requer dois componentes fundamentais: um vetor - para “entrega” do DNA ao(s) tecido(s)-alvo e a confecção do transgene (1).

Os vetores podem ser virais ou não-virais. Estes últimos tem a vantagem de menor imunogenicidade, mais produzem níveis menores de transfecção e, portanto, de expressão da proteína de interesse. Por esta razão, tem se usado principalmente os vetores virais, que podem ser de dois tipos: aqueles que se integram e aqueles que não se integram ao DNA do paciente (2). No primeiro grupo, estão os vetores baseados em retrovírus e lentivírus. Embora tenham pouca imunogenicidade e transfecção robusta, há risco de surgimento de neoplasias (pela incorporação ao DNA humano) e por esta razão, têm sido pouco empregados. Na prática, os vetores virais que não se incorporam ao DNA humano têm sido os mais usados pois não há este risco. Neste caso, os transgenes permanecem como moléculas isoladas de DNA que se localizam no citoplasma, chamadas de DNA episomal. Os primeiros vírus utilizados foram os adenovírus, que produzem alta taxa de transfecção em diversos tipos celulares. Entretanto, seu capsídeo viral é altamente imunogênico, produzindo reações graves

que levaram alguns pacientes a óbito. Atualmente, os vírus associados aos adenovírus (do inglês, *Adeno-associated virus* – AAV) tem sido os preferidos para a terapia gênica. Eles têm mínimo efeito imunogênico, são pouco virulentos e produzem potente efeito de transfecção. Os subtipos AAV-8 e 9 vem sendo os mais usados. Sua principal limitação é a capacidade de “carga” relativamente pequena – os AAV conseguem transportar genes de até 5Kb, o que pode ser uma limitação no caso de algumas doenças cujos genes são muito grandes (como a distrofina que tem 14Kb).

Para uso em AAV, o transgene deve ser confeccionado contendo 5 divisões (1). Nos extremos da molécula, há as sequências ITR (*Inverted terminal repeats*) importantes para a replicação eficiente do DNA viral. Logo após, fica a região promotora do gene, que pode ser tecido-específica (isto é importante para garantir que o gene só vai ser ativado nas células de interesse). Em seguida, há uma pequena região intrônica que separa o promotor da sequência do DNA codificante de interesse. Ao final, se localiza a sequência do sinal de poliadenilação (poliA), que indica a região de término da transcrição.

Este tipo de abordagem vem sendo explorado em diversas enfermidades de base genética, sobretudo aquelas em que há falta ou deficiência na produção de determinada proteína (2). Em neurologia, já há resultados bastante animadores para enfermidades como a deficiência de descarboxilase de L-aminoácidos (3). Um marco importante foi a aprovação, pelo FDA, da terapia gênica para o tratamento da forma mais grave da atrofia muscular espinhal.

## Referências

1. Kay MA. State-of-the-art gene-based therapies: the road ahead. *Nat Rev Genet* 2011;12:316-28.
2. Ginn SL, Amaya AK, Alexander IE, Edelstein M, Abedi MR. Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: An update. *J Gene Med* 2018;20:e3015
3. Chien YH, Lee NC, Tseng SH, et al. Efficacy and safety of AAV2 gene therapy in children with aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: an open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2017;1:265-273.
4. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1713-1722.

**TRATAMENTOS DISPONÍVEIS**

Fonte: PCDTs publicados ou em elaboração; Pesquisa Associadas Interfarma (N=5)

PCDT/LABORATÓRIO	DOENÇA	TRATAMENTO
PCDT   Publicada	<b>ACROMEGALIA</b>	Octreotida: ampola de 0,1 mg/mL. · Octreotida de liberação prolongada: frasco-ampola de 10, 20 e 30 mg/mL. · Lanreotida solução injetável de liberação prolongada: seringa preenchida de 60, 90 e 120 mg. · Cabergolina: comprimido de 0,5 mg.
PCDT   Publicada	<b>ANEMIA APLÁSTICA, MIELODISPLASIA E NEUTROPENIAS CONSTITUCIONAIS – USO DE FATORES ESTIMULANTES DE CRESCIMENTO DE COLÔNIAS DE NEUTRÓFILOS</b>	Filgrastima (G-CSF): frasco-ampola ou seringa preenchida de 300 mcg
PCDT   Publicada	<b>ANGIOEDEMA ASSOCIADO À DEFICIÊNCIA DE C1 ESTERASE</b>	Danazol: cápsula de 100 e 200 mg
PCDT   Publicada	<b>APLASIA PURA ADQUIRIDA CRÔNICA DA SÉRIE VERMELHA</b>	Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg; Ciclofosfamida: drágeas de 50 mg; Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg, solução oral de 100 mg/mL; Imunoglobulina humana: frascos-ampola de 0,5; 1,0; 2,5, 3,0; 5,0 e 6,0 g.
PCDT   Publicada	<b>ARTRITE REATIVA</b>	Ibuprofeno: comprimidos de 600 mg. Fosfato dissódico de dexametasona: solução injetável 4 mg/ml. Prednisona: comprimidos de 5mg e 20 mg. Sulfassalazina: comprimidos de 500 mg
PCDT   Em fase inicial de elaboração	<b>ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL 5Q</b>	Nusinersena
PCDT   Em fase inicial de elaboração	<b>COLANGITE BILIAR PRIMÁRIA</b>	Ácido ursodesoxicólico
PCDT   Publicada	<b>DEFICIÊNCIA DE BIOTINIDASE</b>	Biotina: cápsulas de 2,5 mg
PCDT   Publicada	<b>DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO - HIPOPITUITARISMO</b>	Somatropina injetável: 4 UI, 12UI, 15UI, 16UI, 18UI, 24UI e 30UI.
PCDT   Em fase inicial de elaboração	<b>DEFICIÊNCIA INTELECTUAL DE CAUSA INDETERMINADA</b>	Sequenciamento completo do Exoma

PCDT   Publicada	<b>DERMATOMIOSITE E POLIMIOSITE</b>	<p>Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg  Metilprednisolona: pó para solução injetável de 500 mg  Azatioprina: comprimidos de 50 mg  Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg ou solução injetável de 25 mg/mL  Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50, 100 mg e solução oral de 100 mg/mL – 50 mL  Ciclofosfamida: pó para solução injetável de 200 mg e 1g  Imunoglobulina humana: frasco-ampola de 0,5 g, 1 g, 2,5 g, 3 g, 5 g e 6 g,  - Hidroxicloroquina: comprimidos de 400 mg</p>
PCDT   Publicada	<b>DIABETES INSÍPIDO</b>	<p>Desmopressina: 0,1 mg/mL (100 mcg/mL) com aplicação nasal (frasco de 2,5 mL em solução ou spray) e comprimidos de 0,1 e 0,2 mg.</p>
PCDT   Publicada	<b>DISTONIAS FOCAIS E ESPASMO HEMIFACIAL</b>	<p>Toxina botulínica tipo A: frasco-ampola com 100U (TBA-1) e frasco-ampola com 500U (TBA-2).</p>
PCDT   Publicada	<b>DOENÇA DE CROHN</b>	<p>Sulfasalazina: comprimido de 500 mg  Mesalazina: comprimido de 400, 500 e 800 mg  Hidrocortisona: solução injetável de 100 e 500 mg  Prednisona: comprimido de 5 e 20 mg  Metilprednisolona: solução injetável 500 mg  Metronidazol: comprimido de 250 e 400 mg  Ciprofloxacino: comprimido de 500 mg  Azatioprina: comprimido de 50 mg  Metotrexato: solução injetável de 50 mg  Infliximabe: frasco-ampola com 100 mg</p> <p>Tratamento de indução e manutenção de remissão:  Infusão IV em pelo menos 120 minutos.  Tratamento de DC complicada por fístula perianal complexa: Adalimumabe: seringa pré-preenchida com 40 mg  Injeção subcutânea (SC) no abdome inferior ou coxa. Tratamento de indução e manutenção de remissão  Tratamento de indução e manutenção de remissão e de DC Certolizumabe pegol: seringa pré-preenchida com 200 mg  Injeção SC no abdome inferior ou coxas; administrar cada seringa de 200 mg em sítios distintos.  Tratamento de indução e manutenção de remissão: Alopurinol: comprimidos de 100 e 300 mg</p>
PCDT   Em fase	<b>DOENÇA DE FABRY</b>	

inicial de elaboração		
PCDT   Publicada	<b>DOENÇA DE GAUCHER</b>	Alfataliglicerase: frasco-ampola de 200 U; Imiglucerase: frasco-ampola de 200 U ou 400 U; Alfavelaglicerase: frasco-ampola de 200 U ou 400 U; Miglustate: cápsulas de 100 mg.
PCDT   Em fase inicial de elaboração	<b>DOENÇA DE NIEMANN-PICK TIPO C</b>	
PCDT   Publicada	<b>DOENÇA DE PAGET - OSTEÍTE DEFORMANTE</b>	Alendronato: comprimidos de 10 mg Risedronato: comprimidos de 5 mg Pamidronato: frasco ampola de 30 mg Calcitonina: solução injetável em ampola de 50 UI e 100 UI e aerossol nasal em frasco de 200 UI Carbonato de cálcio mais colecalciferol: comprimidos de 500 mg mais 400 UI ou 600 mg mais 400 UI
PCDT   Em fase inicial de elaboração	<b>DOENÇA DE POMPE</b>	
PCDT   Publicada	<b>DOENÇA DE WILSON</b>	Penicilamina: cápsula de 250 mg. Trientina: cápsula de 250 mg. Piridoxina: comprimido de 40 mg. Sulfato de zinco heptahidratado: comprimido mastigável 10 mg; xarope 4 mg/mL; solução injetável 200 mcg/mL.
PCDT   Publicada	<b>DOENÇA FALCIFORME</b>	Hidroxiureia: cápsulas de 500 mg; Fenoximetilpenicilina potássica: pó para solução oral 80.000UI/mL; Benzilpenicilina benzatina: pó para suspensão injetável de 600.000 UI e 1.200.000 UI; Estolato de eritromicina: suspensão oral de 25 e 50 mg/mL e comprimidos de 500 mg
PCDT   Publicada	<b>ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA</b>	Riluzol: comprimidos de 50 mg

PCDT   Publicada	<b>ESCLEROSE MÚLTIPLA</b>	Glatirâmer(60-63): frasco-ampola ou seringa preenchida de 20mg. - Betainterferonas (1a ou 1b)(64-67): seringa preenchida de betainterferona 1a - 6.000.000 UI (22 mcg), frasco-ampola ou seringa preenchida de betainterferona 1a (6.000.000 UI (30 mcg)), seringa preenchida de betainterferona 1a (12.000.000 UI (44 mcg)), frasco-ampola de betainterferona 1b (9.600.000 UI (300mcg)). - Teriflunomida (42): comprimidos de 14mg. - Azatioprina(7): comprimidos de 50mg. Metilprednisolona(60): frasco-ampola de 500mg. Fumarato de dimetila: comprimidos de 120 mg e 240 mg. - Fingolimode: cápsulas de 0,5 mg. - Natalizumabe(68-72): frasco-ampola de 300mg
PCDT   Publicada	<b>ESPONDILITE ANCILOSANTE</b>	Ibuprofeno: comprimidos revestidos de 200 mg, 300 mg e 600 mg, solução oral de 50 mg/mL. - Naproxeno: comprimidos de 250 mg e 500 mg. - Sulfasalazina: comprimidos de 500 mg. - Metilprednisolona: frasco de 40 mg/2 mL. - Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; frasco-ampola com 50 mg/2 mL. - Adalimumabe: solução injetável de 40 mg. - Etanercepte: frasco-ampola ou seringa preenchida de 25 mg e 50 mg. - Infliximabe: frasco-ampola com 100 mg/10 mL. - Golimumabe: seringa preenchida com 50 mg. - Aprovado apenas para pacientes adultos. - Certolizumabe pegol: solução injetável com 200mg/mL com caneta aplicadora. Aprovado apenas para pacientes adultos. - Secuquinumabe: solução injetável com 150mg/ml com caneta aplicadora. Aprovado apenas para pacientes adultos.
PCDT   Publicada	<b>FENILCETONÚRIA</b>	///
PCDT   Publicada	<b>FIBROSE CÍSTICA - MANIFESTAÇÕES PULMONARES E INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA</b>	Alfadornase; Tobramicina
Roche	<b>FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA</b>	
Pfizer	<b>GHDA</b>	
Pfizer	<b>GHDC</b>	

Pfizer	<b>HEMOFILIA A E B</b>	
PCDT   Em fase inicial de elaboração	<b>HEMOGLOBINÚRIA PAROXISTICA NOTURNA</b>	Eculizumabe
PCDT   Publicada	<b>HEPATITE AUTOIMUNE</b>	Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg; Azatioprina: comprimidos de 50 mg
PCDT   Em fase inicial de elaboração	<b>HIDRADENITE SUPURATIVA</b>	Adalimumabe
PCDT   Publicada	<b>HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA</b>	Dexametasona: elixir de 0,1 mg/ml; comprimido de 4 mg; solução injetável de 4 mg/ml; Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg; Prednisolona: solução oral de 1,34 mg/ml; Hidro cortisona: solução injetável de 100 e 500 mg
PCDT   Publicada	<b>HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR</b>	Nifedipino: cápsula ou comprimidos de 10 mg; Anlodipino: comprimidos de 5 mg e 10 mg; Sildenafil: comprimidos de 20 mg; Iloprost: ampola com 1 ml (10 mcg/ml) de solução para nebulização. Ambrisentana: comprimidos de 5 mg e 10 mg; Bosentana: comprimidos de 62,5 mg e 125 mg.
PCDT   Publicada	<b>HIPOPARATIREOIDISMO</b>	Carbonato de cálcio: comprimidos de 500 mg de cálcio - Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 500 mg de cálcio + 200 UI - Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 500 mg de cálcio + 400 UI Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde - Carbonato de cálcio + colecalciferol ou fosfato de cálcio tribásico + colecalciferol: comprimidos de 600 mg de cálcio + 400 UI - Gliconato de cálcio 10% solução injetável ampola com 10 mL - Cloreto de cálcio 10% ampola com 10mL - Alfacalcidol: cápsulas de 0,25 mcg e 1 mcg - Calcitriol: cápsulas de 0,25 mcg
PCDT   Publicada	<b>HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO</b>	Hormônio sintético (Levotiroxina: comprimidos de 25, 50 e 100 mcg).
PCDT   Em fase inicial de elaboração	<b>HOMOCISTINÚRIA CLÁSSICA</b>	
PCDT   Publicada	<b>ICTIOSES HEREDITÁRIAS</b>	Acitretina: cápsulas de 10 mg e 25 mg. - Ácido salicílico: pomada a 5%.
PCDT   Publicada	<b>IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA COM PREDOMINÂNCIA DE DEFEITOS DE ANTICORPOS</b>	IgG poliespecífica rascos-ampola de 0,5; 1,0; 2,5; 3,0; 5,0; 6,0g;

PCDT   Publicada	<b>INSUFICIÊNCIA ADRENAL PRIMÁRIA</b>	Glicocorticoides - Dexametasona: elixir de 0,1 mg/mL; comprimido de 4 mg; solução injetável de 4 mg/ml. - Prednisona: comprimidos de 5 mg e 20 mg. - Prednisolona: solução oral de 1,34 mg/mL de fosfato sódico de prednisolona (equivalente a 1 mg de prednisolona base) e 4,02 mg/mL de fosfato sódico de prednisolona (equivalente a 3 mg de prednisolona base). - Hidrocortisona: solução injetável de 100 e 500 mg. Mineralocorticoide - Fludrocortisona: comprimido de 0,1 mg
PCDT   Publicada	<b>INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA</b>	Pancreatina: cápsulas de 10.000 e 25.000 unidades internacionais (UI) de lipase
Pfizer	<b>LAM</b>	
PCDT   Publicada	<b>LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO</b>	Testes Clínicos
PCDT   Publicada	<b>MIASTENIA GRAVIS</b>	Piridostigmina, Prednisona, Azatioprina, Ciclosporina, Ciclofosfamida, Imunoglobulina humana
PCDT   Publicada	<b>MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO I</b>	Laronidase: 0,58 mg/ml solução injetável (frasco com 5 mL).
PCDT   Publicada	<b>MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO II</b>	Idursulfase alfa: 2 mg/mL solução injetável (frasco com 3 mL).
PCDT   Em fase inicial de elaboração	<b>MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO IV A</b>	Alfaelosulfase
PCDT   Em fase inicial de elaboração	<b>MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO VI</b>	Galsulfase
PCDT   Publicada	<b>OSTEOGÊNESE IMPERFEITA</b>	Alendronato: comprimidos de 10 e 70 mg • Pamidronato: frasco-ampola de 30, 60 e 90 mg • Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimido de 500 mg + 400 UI ou comprimido de 500 mg + 200 UI
PCDT   Publicada	<b>POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR</b>	Tafamidis meglumina: cápsulas de 20 mg

PCDT   Publicada	<b>PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA</b>	Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg. - Dexametasona: ampolas de 4 mg/ml e comprimidos de 4 mg. - Metilprednisolona: ampolas de 500 mg. - Imunoglobulina humana intravenosa: ampolas com 0,5; 1,0; 2,5, 3; 5 e 6 g. - Ciclofosfamida: drágeas de 50 mg. - Azatioprina: comprimidos de 50 mg. - Danazol: cápsulas de 100 e 200 mg. Para acesso à versão atualizada deste Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e dos demais PCDT publicados pelo Ministério da Saúde, clique aqui - Vincristina: frasco-ampola de 1 mg/ml.
PCDT   Publicada	<b>SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ</b>	Imunoglobulina humana: frascos de 0,5 g, 1,0 g, 2,5 g, 3,0 g, 5,0 g e 6,0 g
Pfizer	<b>SÍNDROME DE PRADER- WILLI</b>	
PCDT   Publicada	<b>SÍNDROME DE TURNER</b>	Somatropina injetável: 4UI, 12UI, 15UI, 16UI, 18UI, 24UI e 30UI - Estrógenos conjugados: comprimidos de 0,3 mg. Medroxiprogesterona: comprimidos de 10 mg.
PCDT   Publicada	<b>SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICA COM MESILATO DE IMATINIBE</b>	///
PCDT   Publicada	<b>SÍNDROME NEFRÓTICA PRIMÁRIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES</b>	Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg; - Metilprednisolona: ampola de 500 mg; - Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg e solução oral de 100 mg/ml 50 ml; - Ciclofosfamida: drágeas de 50 mg; - Tacrolimo: cápsulas de 1 e 5 mg; - Enalapril: comprimidos de 5, 10 e 20 mg; - Losartana: comprimidos de 50 mg.
PCDT   Em fase inicial de elaboração	<b>UVEÍTES POSTERIORES NÃO INFECCIOSA</b>	Adalimumabe

**POSICIONAMENTO**  
**(25.10.2019)**

**Doenças Raras**

- São chamadas de doenças raras aquelas enfermidades com baixa prevalência (até 65 pessoas a cada 100 mil habitantes). Estima-se que existam 13 milhões de brasileiros com doenças raras, dos quais 75% são crianças e jovens.<sup>1</sup>
- As doenças raras se dividem em anomalias congênitas, erros inatos do metabolismo, doenças geneticamente determinadas e doenças raras não genéticas. (80% tem origem genética e 20% tem causas infecciosas, virais e degenerativas)
- O Sistema Único de Saúde (SUS) foi concebido em 1988 pela Constituição Federal e garante à população brasileira o acesso integral, universal e igualitário à saúde. No entanto, nota-se um grande desafio no conceito de integralidade de acesso quando falamos sobre doenças raras.
- A complexidade que envolve as doenças raras é observada logo na etapa de diagnóstico do paciente, uma vez que a análise correta de sua condição pode levar anos. Estima-se que existam, até o momento, entre 6 e 8 mil doenças raras no mundo, porém menos que 5% deste total apresenta tratamentos medicamentosos. No entanto, além de essas doenças serem pouco conhecidas pela população em geral e de não haver protocolos de tratamentos bem definidos para a maioria delas, os medicamentos e outros cuidados indicados normalmente não estão padronizados para uso nos serviços públicos de saúde, nem estão disponíveis para os pacientes de forma acessível.
- Em 30 de Janeiro de 2014, o Ministério da Saúde publicou a Portaria 199, que instituiu a Política de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS. A medida foi um passo importante para ampliar os cuidados específicos e diferenciados para os pacientes de doenças raras no Brasil. No entanto, observa-se que alguns gargalos estruturais se mantêm e precisam ser endereçados para garantir o cuidado integral, como a estruturação da rede de centros especializados, a evolução no processo de elaboração, atualização e publicação dos protocolos clínicos que definem o tratamento de doenças raras como prioritário e a superação dos desafios regulatórios relacionados aos medicamentos órfãos e para doenças raras, que aumentam a judicialização e causam danosos custos sociais e econômicos às famílias e ao País.
- Dos desafios estruturais mais relevantes é notória a necessidade de coerência entre as regulamentações que garante o acesso sustentável a esses pacientes, que tangem a pesquisa clínica, registro, precificação, incorporação, e dispensação de medicamentos de doenças raras. Existe regulamentação específica no âmbito da ANVISA, como a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC N° 205, de 28 de dezembro de 2017; regulamentação no Âmbito da CONEP, que define regras

---

<sup>1</sup> Fonte: Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014; Estudo Interfarma Doenças Raras: A urgência do acesso à saúde, fevereiro de 2018

de fornecimento pós estudos, mas não existem regras para uma avaliação de tecnologia em saúde (ATS) que leve em consideração a especificidade dessas medicações, e tampouco uma constância na elaboração e atualização de protocolos que orientem o cuidado com essas doenças no SUS. É fundamental que haja uma coesão da política pública de acesso dessas tecnologias para doenças raras como um todo.

- Para garantir o direito à saúde e aos tratamentos adequados, muitos pacientes com doenças raras têm recorrido à via judicial, especialmente por conta da ausência ou ineficiência de políticas públicas que proporcionem um diagnóstico, acesso à tratamento e monitoramento adequados.

### **Diagnóstico**

- Diagnóstico precoce e uma consequente intervenção ágil, se faz vital para garantir um bom prognóstico da doença, garantir mais qualidade de vida ao paciente, e mais chances de reabilitação. Do ponto de vista do sistema, diagnóstico e intervenção precoce reduzem índices de procedimentos de alto custo e também de custos sociais das doenças.

#### Posição Interfarma

- A garantia de diagnóstico precoce deve contemplar testes genéticos e não genéticos para toda população e com controle de qualidade mais rigoroso para diminuir a ocorrência de erros (falso negativo/falso positivo).
- A discussão de acesso a cuidado e tratamento para Doenças Raras não deve ser descolada da Política Nacional de Atenção Integral à Genética Clínica (PNAIGC). Garantir acesso a testes genéticos (citogenéticos, DNA/molecular, metabólicos) e acesso a aconselhamento genético é fundamental.
- O Sistema Único de Saúde (SUS) deve garantir o atendimento integral com médicos especialistas (Atenção Especializada) a todos os pacientes triados (teste do pezinho, por exemplo, há tratamento adequado, gratuito e acompanhamento por toda a vida nos serviços de referência em triagem neonatal do país para as seis doenças detectadas no programa).
- A Interfarma apoia a ampliação do Teste de Guthrie (Teste do Pezinho) e outros testes necessários (testes genéticos ou não-genéticos de triagem neonatal ou outros protocolos de testagem obrigatórios para primeira infância), a fim de que outras doenças sejam diagnosticadas precocemente.
- Mecanismos para estruturar treinamentos e fluxo de informações para profissionais da atenção básica para que possam ter elementos para identificar e encaminhar à centros especializados com assertividade e celeridade.

- A Interfarma apoia a inclusão de disciplinas específicas nos cursos de medicina para o diagnóstico precoce de doenças raras.

### Rede Assistencial para pacientes de doenças raras

- A Portaria 199/2014 já avançou significativamente ao conceituar doenças raras e ao estabelecer uma rede de serviços específica para pacientes de doenças raras: os serviços de atenção especializados em doenças raras e os serviços de referência em doenças raras.
- Os trâmites para a habilitação dos serviços de atenção especializados em doenças raras e os serviços de referência em doenças raras giram em torno de 1 ano e 2 meses. Os **serviços hoje habilitados são poucos, com infraestrutura insuficiente** considerando a extensão territorial do país e **geograficamente concentrados**, o que limita o acesso dos pacientes a tratamentos especializados e multidisciplinares ofertados de forma integral.
- A porta de entrada para o sistema de saúde, e o nível de atenção com maior capilaridade pelo território, é a atenção básica, hoje sem protocolos específicos de cuidados e encaminhamento para pacientes de doenças raras.
- Os centros de referência são estruturas fundamentais não apenas na triagem, mas no acompanhamento de toda a jornada do paciente.

### Posição Interfarma

- É necessário se pensar em mecanismos mais céleres, transparente, com prazos definidos em legislação e/ou regulamentação para a homologação e início da produção dos centros de referência;
- É necessário compatibilizar a rede de serviços especializados para doenças raras com as condicionantes colocadas pela CONITEC, para garantir rede integrada de cuidados ao paciente de doença rara.
- Maior celeridade nos processos de doenças raras na CONITEC, similar ao que já acontece na ANVISA (RDC 205/2017 que presume um *fast track* na avaliação de DDCMS e registro para doenças raras).
- Ampliar o número centros de referência em doenças raras compatível com a extensão territorial e populacional do Brasil.
- Adotar políticas para aumentar a produção e diversidade dos serviços prestados ao paciente nos centros de referencia já habilitados.

- A hipótese de aproveitamento da rede de hospitais universitários públicos do país para se estabelecer centros de referência deve ser explorada, como forma de aproveitar conhecimentos e dar eficiência ao uso de recursos (humanos e físicos), também garantido maior acesso a cuidado e tratamento por pacientes em todo o território nacional.
- Utilização da rede de Telemedicina do SUS (Telessaúde) para consultas remotas dos CR em DR com Geneticistas da Rede Pública.
- Importante o desenvolvimento de tecnologias, incluindo plataformas integradas e ciência de dados, que serão cada vez mais fundamentais para que haja um acompanhamento dos pacientes acometidos com essas doenças, além da avaliação e monitoramento da eficácia das terapias.

#### **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – PCDT**

- Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença, o tratamento preconizado com os medicamentos e demais produtos apropriados, os mecanismos de controle clínico e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. Os PCDT visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS, promovendo o uso racional dos recursos e, em alguns casos, alterando as práticas de cuidado com certa doença.
- Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes.
- Ainda que um medicamento tenha sido incorporado à RENAME, o oferecimento ao paciente só será garantido uma vez que o PCDT for publicado pela CONITEC. Contratos de aquisição centralizada pelo Ministério também ficam paralisados (mesmo incorporados, as compras só se dão depois de PCDTs publicados).
- A portaria SCTIE/MS 19/2015 prioriza o desenvolvimento de PCDTs para doenças raras, o que já significou avanço. No entanto, não há previsibilidade de quando um PCDT será publicado.
- Em maio de 2015 a CONITEC divulgou a lista com 43 PCDTs prioritários (Relatório de Recomendação da CONITEC nº 142 Maio/2015), entretanto após quatro anos apenas três PCDTs foram publicados (Mucopolissacaridose I e II e Polineuropatia amiloidótica familiar).

- Já foram publicados 40 PCDTs de doenças raras (apenas 3 da lista de priorização de 2015 da CONITEC); 14 PCDTs estão em fase de atualização; 4 PCDTs novos em fase inicial de elaboração com tecnologias em avaliação pela CONITEC; 8 PCDTs novos em fase inicial de elaboração com tecnologia recentemente avaliada pela CONITEC e incorporada pelo MS. (fonte: CONITEC)

#### Posição Interfarma

- Fundamental que exista mecanismos para transparência do processo de elaboração e priorização dos PCDTs, além de definição de prazo para sua publicação e atualização.
- Importante incentivar a participação da sociedade civil (pacientes), equipe multidisciplinar e sociedade médica especializada na doença na elaboração do PCDT;
- Avaliar mecanismos de revisão periódica dos PCDT vigentes para acompanhar o desenvolvimento de novas terapias e linhas de cuidado.

#### **Incorporação no SUS**

- A falta de critérios específicos para a incorporação de medicamentos para doenças raras ao SUS representa um dos principais obstáculos para assegurar um fluxo de acesso sustentável para essa comunidade.
- O atual modelo de Avaliação de Tecnologia em Saúde foi concebido principalmente para comparar resultados entre medicamentos voltados às doenças de alta prevalência. Os critérios de custo-efetividade<sup>2</sup> são dificilmente aplicáveis para as tecnologias de doenças raras, pois é geralmente a única opção terapêutica disponível.
- Do ponto de vista epidemiológico, as doenças raras acometem poucas pessoas no mundo, portanto a pesquisa e o desenvolvimento de novas tecnologias em saúde são mais complexos pela exígua capacidade de composição amostral para os ensaios clínicos. Na maioria dos casos, uma vez que o conhecimento sobre a fisiopatologia, história natural da doença, prognóstico e tratamento estão em fase de desenvolvimento e conhecimento pela comunidade científica, não há padrão de comparação de tratamento para as doenças raras e, portanto, não há braço de comparação com tratamento ativo.

---

<sup>2</sup> A análise custo-efetividade (ACE) é uma forma de avaliação econômica completa na qual se examinam tantos os custos como as consequências (desfechos) de programas ou tratamentos de saúde. O resultado da ACE é expresso, por exemplo, em custo por ano de vida ganho. Fonte: Canuto Santos, VC. As análises econômicas na incorporação de tecnologias em saúde: reflexões sobre a experiência brasileira. [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública. Fundação Oswaldo Cruz; 2010.

- Além das dificuldades enfrentadas quanto ao número de pacientes participantes dos estudos clínicos, outros aspectos configuram complicadores para as doenças raras, tais como o longo tempo de pesquisa necessária para o desenvolvimento dos medicamentos e os altos custos diretos envolvidos.
- Considerando esses fatores, a exigência de comparador direto, muitas vezes, inviabilizaria quaisquer incorporações no sistema público de saúde, da mesma forma que as avaliações de comparação econômica poderiam ser falhas simplesmente pelo fato de não haver comparador adequado e/ou dos custos envolvidos serem muito elevados.

#### Posição Interfarma

- É necessário definir, com a participação de todos os atores interessados, mecanismos mais céleres e transparentes para a avaliação de tecnologia em saúde que atendam as particularidades para medicamentos órfãos e para doenças raras, dado que os atuais critérios não são consensuais.
- A inclusão de outros critérios na avaliação, como relevância clínica do medicamento e impactos indiretos das enfermidades, como custo social das doenças, tornaria a avaliação mais justa, e o acesso mais equitativo.
- ATS no Brasil ainda é um processo em desenvolvimento, portanto, entendemos que definir critérios como tetos/limites de custo efetividade pode ser prejudicial à incorporação de medicamentos para doenças raras e tecnologias avançadas.
- Diante do exposto, os critérios de avaliação de tecnologias não devem ser baseados somente em custo efetividade e não devem constar em Lei, pois as tecnologias são dinâmicas e essa definição em lei, engessaria o processo de incorporação de novos medicamentos.

#### **Judicialização**

- Com a população estimada em mais de 200 milhões de habitantes, o Brasil é o único país a ter um sistema de saúde que se propõe a ser público, gratuito e universal para tantos usuários, enquanto outras nações com modelos similares chegam a atender no máximo 100 milhões de pessoas. De acordo com o art. 196 da Constituição Federal do Brasil “A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem a redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação”.
- Passados quase 31 anos da promulgação da Constituição Federal, o que se apresenta hoje são desafios de enorme complexidade. Nesse período a população cresceu e as demandas aumentaram significativamente. Além disso a transição do perfil epidemiológico, as restrições orçamentárias,

entre outros, colocaram novos desafios a um sistema que até então não havia sido desenhado para tal.

- Um dos aspectos mais críticos dessa situação é justamente o dilema que se criou em decorrência do descumprimento de preceitos constitucionais por parte dos gestores frente ao direito do cidadão à saúde integral. A saída para quem precisa e não consegue atendimento, medicamento ou algum procedimento é recorrer à Justiça, tendo como argumento justamente o que prevê a Constituição. Se de um lado o Estado não cumpre a sua obrigação de oferecer o essencial, de outro, o cidadão se vale do seu direito de exigir o que lhe parece justo: assistência à saúde.
- A judicialização da saúde está diretamente ligada às dificuldades de acesso, o que se justifica no caso dos medicamentos para doenças raras pelos obstáculos para incorporação ao SUS. Sem acesso pelas vias estabelecidas, o paciente recorre às vias judiciais.
- Vale destacar, conforme levantamentos realizados pela INTERFARMA, que um medicamento incorporado ao SUS tem uma diferença extremamente significativa em comparação às terapias judicializadas – as demandas judiciais chegam a ser 300% mais caras, pois são compras em caráter de urgência, sem os descontos obrigatórios e os abatimentos frutos da previsibilidade e da antecedência da demanda.
- Nos últimos anos, os gastos com judicialização para drogas contra doenças raras foram responsáveis por mais de 85% dos gastos totais com tratamentos judicializados. O tratamento de doenças genéticas, especificamente, é responsável pelos medicamentos mais reivindicados por ações judiciais ao governo federal.
- No dia 22 de maio de 2019, o Supremo Tribunal Federal (STF) decidiu que os medicamentos de alto custo para o tratamento de doenças raras registrados na ANVISA devem ser fornecidos pelo Estado. A ausência de registro na ANVISA impede, como regra geral, o fornecimento de medicamento por decisão judicial, entretanto deixou aberta duas exceções: (i) o fornecimento de medicamento destinado ao tratamento de doenças raras que não seja experimental; e a (ii) irrazoável demora da ANVISA no registro do medicamento, considerando os prazos previstos na legislação infraconstitucional.

#### Posição Interfarma

- A medida do STF foi um passo importante para reduzir a judicialização no Brasil, no entanto observa-se que as doenças raras foram enquadradas como condição excepcional e por isso ainda se precisa de regulamentação para esses casos;
- É reconhecida que a judicialização é direito do paciente, previsto em constituição, mas reitera-se que a constância desse processo não pode se tornar um modelo de gestão ou de acesso sustentável a tecnologias de alto custo.

- A importação sem registro só deve se dar em condições excepcionais e seguindo uma série de critérios, para a garantia da segurança do paciente que utilizará do tratamento. Por isso é fundamental a regulamentação desses critérios que fixa os requisitos para a dispensa de registro e a internalização dos medicamentos e outros insumos estratégicos quando adquiridos por intermédio de organismos multilaterais internacionais, para uso em programas de saúde pública pelo Ministério da Saúde e suas entidades vinculadas.
- É uma situação paradoxal: a falta de recursos gera parte da judicialização, que por sua vez, reflete na falta de recursos financeiros à medida que o medicamento judicializado acaba sendo fornecido por valores superiores, que poderiam ser adquiridos por meio de compras públicas planejadas. Portanto, é preciso que Governo e setor privado transformem esse círculo vicioso em uma mesa aberta de negociação em que busquem preços e condições que facilitem a atuação do Estado

## **Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística - GBEFC**

### **Grupo de Trabalho de Triagem Neonatal**

#### **1. Introdução:**

O presente documento foi elaborado a partir de contribuições de Coordenadores Médicos de quatro Centros de Referência em Fibrose Cística, representando regiões do país (à exceção da região Centro-Oeste), como parte do capítulo de um livro sobre Triagem Neonatal no Brasil, organizado pela Dra. Maura Goto, da UNICAMP. O livro foi lançado durante o VII Congresso Brasileiro de Fibrose Cística, patrocinado pelo GBEFC, realizado em Campinas, São Paulo, de 01 a 04 de maio de 2019. Os dados relativos à triagem neonatal para Fibrose Cística foram levantados em entre maio e julho de 2019. Por questões editoriais, o referido capítulo foi suprimido do livro, por opção dos autores principais.

Os créditos pela elaboração deste documento devem ser divididos entre os eminentes professores: Dra. Valéria de Carvalho Martins (Hospital das Clínicas da UFPA), Dr. Murilo Carlos Amorim de Britto (IMIP Prof. Fernando Figueira - PE) e Dr. Carlos Antônio Riedi (Hospital de Clínicas da UFPR). Agradecemos à sua Excelência, Deputado Federal, Dr. Diego Garcia, e ao Dr. Francisco Augusto, Chefe de Gabinete, a confiança depositada no GBEFC e nos sentimos honrados em prover informações que possam contribuir para o aprimoramento da triagem neonatal para Fibrose Cística no país.

Dr. Alberto Andrade Vergara – Hospital Infantil João Paulo II/FHEMIG (Belo Horizonte – MG) – Coordenador do Grupo de Trabalho de Triagem Neonatal do GBEFC.

Dr. Norberto Ludwig – Hospital Infantil Ana de Gusmão (Florianópolis – SC) – Presidente do GBEFC

## 2. Características Regionais da Triagem Neonatal para Fibrose Cística no Brasil:

### 2.1 Região Norte

A Região Norte é a mais extensa com 3.869.637 km<sup>2</sup>, composta por sete estados: Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins. Desde que os estados da região norte foram habilitados na fase IV do PNTN em 2014, estes tem enfrentado dificuldades na implantação universal por problemas de Políticas Públicas de Saúde particulares de cada Unidade Federativa. (<http://portalms.saude.gov.br/programa-nacional-da-triagem-neonatal>). Os exames de Triagem Neonatal (TN) no Acre são realizados pelo Laboratório Nativida Núcleo de Atendimento em Triagem Neonatal Ltda. em Rio Branco, porém não existe um Centro de referência para Fibrose Cística (FC). (<http://www.agencia.ac.gov.br/dia-nacional-de-conscientizacao-de-fibrose-cistica>). No Amapá em 2016 os RN tiveram acesso às quatro fases do PNTN, os exames são processados pelo Instituto de Hematologia e Hemoterapia do Amapá (HEMOAP), com cobertura de 58,5%, porém mais de 30% são olvidados, por deficiência no rastreamento dos triados. (Vigil.sanit. debate 2017; 5 (2): 89-96). Uma pactuação com o Estado do Pará garante a assistência aos triados positivos para FC. No Amazonas referiu uma cobertura de 73% em 2016 e as amostras são encaminhadas para o Laboratório de TN da Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (Hemoam). (<https://www.acritica.com/>). Em Roraima o Instituto de Pesquisas, Ensino e Diagnósticos da APAE de Campo Grande é referência na realização da TN, com cobertura muito abaixo do preconizado. (<https://www.boavista.rr.gov.br/noticias/2017>). Rondônia tem o Núcleo de Atendimento em Triagem Neonatal (Nativida) como Serviço de Referência do Estado no diagnóstico das doenças e tratamento dos RN triados, porém as crianças diagnosticadas com FC são encaminhadas para o hospital de referência **Hospital Infantil Regina Pacis em Porto Velho**. A Coordenação do PNTN do Estado do Tocantins refere que a TN e Teste do Suor são realizados pela Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de Araguaína, cobertura estadual de 89,9% (<http://www.araguaina.to.gov.br/>). No Pará após interrupção por mais de um ano, o Laboratório Central do Estado (Lacen-PA) assumiu a responsabilidade pelo PTN a partir de novembro de

2017. O Pará ainda não realiza a Fase IV do PNT. O Centro de referência FC é o Hospital Universitário João de Barros Barreto.

## 2.2 Região Nordeste

Conforme o Censo Demográfico de 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a região nordeste, composta por nove estados (Maranhão, Piauí, Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Sergipe e Bahia), possui 53.081.950 habitantes, o que corresponde a 27,8% da população brasileira. Embora seja a segunda região mais populosa do país sua densidade demográfica é baixa, devido à extensa área territorial. Cerca 73% concentra-se em áreas urbanas e 40% situa-se na Zona da Mata. O nível de alfabetização é de 83% e a mortalidade infantil de 19,4 óbitos/ 1000 nascidos vivos.

Dentro deste contexto, o programa de triagem neonatal do Ministério da Saúde do Brasil, que iniciou a Fase IV na Portaria Ministerial PT/GM nº 2829 de 14 de dezembro de 2012, incluiu a triagem para a fibrose cística nesses estados. Em 2014 foi habilitado o último que ainda não havia sido incluído, o Maranhão (Portaria do Ministério da Saúde de 16/04/2014. Essa portaria de 2012 compõe-se de: universalização do Programa de Triagem Neonatal, capacitação de pessoal, proposta de novo marco normativo, que inclui mais componentes na triagem neonatal e a criação de um sistema de informação, o SISNEO.

Como a saúde pública brasileira passa por uma crise, o programa de triagem neonatal sofre consequências desse processo. Isto é evidenciado pelos dados divulgados pelo próprio Ministério da Saúde, que refere no Brasil valores percentuais, em 2014 e 2015, respectivamente: de cobertura do programa de triagem de 82,7 e 83,6 e de coleta do teste do pezinho na data adequada de 54,4 e 53,3; 3 (Fonte: portalsaude.gov.br, acessado em 30/05/2018).

O Programa de Triagem Neonatal do estado de Pernambuco para fibrose cística encontra dificuldades na sua implementação de forma adequada, o que de certa forma, reflete a realidade do Nordeste do país. No centro de referência de atendimento de fibrose cística do estado, o Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), recebe-se com alguma frequência, crianças

encaminhadas para realização de teste de suor que fizeram apenas uma dosagem de tripsina imunorreativa (teste de triagem específico para fibrose cística) e outras com duas dosagens, porém a segunda realizada após o primeiro mês de vida, quando o teste perde o valor. Além disso, tivemos dois pacientes com fibrose cística nascidos em Pernambuco em época em que o teste já havia sido implementado que tiveram o diagnóstico em idade escolar e não fizeram o teste de triagem. No momento está sendo realizado um inquérito com pré-escolares atendidos no IMIP para determinar a proporção dos que realizaram o teste de triagem neonatal.

Adicionalmente, embora estejamos eletronicamente conectados ao sistema de informação do Ministério da Saúde via SISNEO, assim como todos centros de referência de fibrose cística do país, não temos acesso ao percentual de cobertura do nosso e de outros estados da federação, exceto os dados gerais que são disponibilizados no próprio website ministerial, apesar de solicitação à Secretaria de Saúde do Estado de PE. Sendo assim, nossa informação sobre a situação da cobertura do programa no Nordeste é também deficitária e a informação obtida resume-se aos dados obtidos *in loco*, baseados em relatos de casos.

Em suma, o programa de triagem neonatal para fibrose cística apesar de implementado no Nordeste, não funciona de forma adequada e não é possível, no momento, conhecer o seu custo-efetividade. É necessário que a comunidade, as organizações não governamentais, as sociedades e os conselhos de classe estejam cientes e solicitem uma atuação mais efetiva do governo federal, de modo que a doença seja realmente detectada precocemente e que os gastos com o programa não sejam desperdiçados nessa região que alberga uma parcela significativa da população brasileira.

### **2.3 Região Sudeste**

A região Sudeste é a região mais populosa [país](#), sendo que em 2014 população total da região era de 85 115 623 habitantes. A região é responsável por [55,2% do PIB brasileiro](#) e apresenta um índice de desenvolvimento humano de 0,753, considerado elevado. Em 2015, a região Sudeste, apresentou taxa de mortalidade infantil abaixo da média nacional, de

10,7 de mortes de crianças de até 1 ano de idade para cada grupo de **mil** nascidos vivos.

A triagem neonatal para fibrose cística iniciou-se nos estados de Minas Gerais, Rio de Janeiro, Espírito Santo e São Paulo em 2003, 2006, 2009 e 2010, respectivamente.

Para realizar um levantamento sobre aspectos da triagem neonatal para fibrose cística, a partir do ponto de vista dos profissionais de saúde do Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística, foi elaborado um questionário utilizando a ferramenta Formulário Google, que foi enviado por e-mail para os profissionais de saúde.

A partir de respostas ao formulário, foi possível apurar que os Centros de Referência da Região Sudeste contam com equipes multidisciplinares com pelo menos Pneumologista, Gastroenterologista, Fisioterapeuta, Nutricionista, Psicólogo, Assistente Social e Enfermeiro. O tempo entre o diagnóstico realizado pelo teste do suor e a 1ª consulta é de aproximadamente 7 dias e as crianças diagnosticadas chegam à 1ª consulta com menos de 2 meses de idade, o que é considerado satisfatório pela literatura. Os profissionais relataram que os pacientes assistidos nos estados da região Sudeste têm acesso às enzimas pancreáticas, suplementos nutricionais, ácido ursodeoxicólico, alfadornase e tobramicina inalatória. A dispensação regular de polivitamínicos, solução salina hipertônica e colimicina varia de estado para estado. Em São Paulo e Espírito Santo, os relatos são de que a dispensação é feita regularmente, o que não se verifica em Minas Gerais.

Os profissionais relataram que a confirmação diagnóstica é feita pelo teste do suor, pelo método quantitativo dos cloretos no suor. O tempo entre a liberação do resultado da 2ª dosagem de IRT e a realização do teste do suor varia de 7 a 14 dias.

Percebe-se, no entanto, uma falta de informação sobre a abrangência da triagem neonatal e os tempos médios de realização dos exames de IRT, liberação de resultados e tempos gastos para cada etapa do procedimento.

As principais queixas sobre a triagem neonatal foram: irregularidade de dispensação de medicamentos, dúvidas sobre a realização adequada dos processos relativos à triagem e o déficit de profissionais nos Centros de Referência de Fibrose Cística.

## Região Sul

O estado do Paraná iniciou o programa de triagem neonatal para fibrose cística (FC) dentro do PNTN; PORTARIA N° 354, DE 31 DE AGOSTO DE 2001 – Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional, FEPE – PR. A FEPE realiza triagem e teste do suor por coulometria. Os pacientes são encaminhados para centros de referencia (Hospital Pequeno Príncipe e Hospital de Clínicas, UFPR). A taxa de cobertura no PR é de 100% pois apresenta a particularidade de colher amostra antes da alta da maternidade.

Santa Catarina foi o primeiro Estado brasileiro a disponibilizar na rede pública a Triagem Neonatal para FC no ano de 2000. No entanto, seu credenciamento no SUS ocorreu em 2002, PORTARIA N° 911, DE 18 DE NOVEMBRO DE 2002 - Hospital Infantil Joana de Gusmão. Desde agosto de 2016 a triagem para SC vem sendo realizado pela FEPE-PR.

O Rio Grande do Sul foi habilitado para realização de triagem neonatal para FC no ano de 2012 PORTARIA No - 800, DE 25 DE NOVEMBRO DE 2011 – Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas – RS. A taxa de cobertura da triagem neonatal é de 80%, coletado em 1307 postos de saúde do estado. O teste do suor é realizado por titulação e os pacientes são encaminhados para centros de referencia (Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Hospital São Lucas da PUC, e Hospital da Criança Santo Antônio). Segundo o [Laboratório de Referência em Triagem Neonatal RS e UFRGS](#) o programa de triagem neonatal para fibrose cística no RS tem 6 anos e realizou screening neonatal em 647.310 crianças, das quais 60 pacientes foram confirmados para fibrose cística, pelo teste do suor e ou avaliação genética

	Paraná	Santa Catarina	Rio Grande do Sul
Portaria PNTN	portaria n° 354, de 31/08/2001	portaria n° 911, de 18/11/2002	portaria n° - 800, de 25/11/2011
Coleta papel filtro	Maternidade e UBS	UBS	UBS
Taxa de cobertura	100%	90-95%	80%
Valores TIR (1ª e 2ª)	70 e 56 ng/mL	70 e 56 ng/mL	70 e 70 ng/mL
Teste suor (método)	Coulométrico	Coulométrico	Titulação
Número triados	2001 a 2005** 456.982 2017 = 171.502	2013 a 2017 = 322.126	2012 a 2016: 435.738*
Número de diagnósticos	48 e 15 casos em 2017	39 casos	40 casos
Média de tempo de dx	Mediana 29 dias <sup>§</sup>	Média = 64 dias <sup>#</sup>	34 dias*
Dificuldades	Irregularidade na dispensação de medicamentos	Irregularidade na dispensação de medicamentos	Irregularidade na dispensação de medicamentos

UBS - Unidade Básica de Saúde; TIR primeira e segunda amostras;

<sup>§</sup>Tese de Mestrado Mouseline Torquato Domingues 2011.

\*Serrano TR et al. Poster apresentado no 13th International Congress of Inborn Errors of Metabolism

\*\*Santos GPC et al. J Ped (Rio J) 2005;81:240-4.