

Como citar este artigo:

MARQUI, ALESSANDRA BERNADETE
T. Doenças genéticas raras e
judicialização no Brasil. Revista
Saúde (Sta. Maria). 2020; 46 (2).

Data de Submissão:

11/10/2020

Data de aceite:

29/10/2020

Conflito de Interesse: Não há
conflito de interesse



Doenças genéticas raras e judicialização no Brasil

Alessandra Bernadete Trovó de Marqui

Atualmente, há cerca de seis a oito mil Doenças Raras (DRs) e elas são definidas pela sua prevalência. No Brasil, são DRs aquelas que afetam até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000¹. A maioria (80%) das DRs tem origem genética e, em geral são progressivas, degenerativas, incapacitantes e crônicas. Muito embora sejam individualmente raras, como um grupo elas acometem um percentual significativo da população, o que as torna um problema de saúde pública^{2,3}. As DRs, geralmente, não tem cura e o tratamento multiprofissional e medicamentoso, quando disponível, tem por finalidade o alívio dos sintomas e, conseqüentemente, a melhora da qualidade de vida do paciente^{3,4}. Uma pequena parcela das Doenças Genéticas Raras (DGR) dispõe de tratamento medicamentoso, normalmente de alto custo, capaz de interferir na sua progressão.

Algumas DRs tem seus Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDTs) estabelecidos. Ele orienta os profissionais de saúde sobre diagnóstico, tratamento, reabilitação dos pacientes, bem como a assistência farmacêutica no Sistema Único de Saúde (SUS). Atualmente, existem 36 PCDTs e 17 estabelecimentos habilitados e especializados para atendimento em DRs, credenciados pelo Ministério da Saúde (MS), conforme apresentado no **Quadro 1**³.

Quadro 1: Serviços de Saúde credenciados para atendimento à pacientes com DRs.

Município (UF)	Estabelecimento
Distrito Federal (DF)	Hospital de Apoio de Brasília
Anápolis (GO)	Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais
Recife (PE)	Associação de Assistência à Criança Deficiente
Curitiba (PR)	Hospital Pequeno Príncipe de Curitiba
Rio de Janeiro (RJ)	IFF
Porto Alegre (RS)	HC POA
Santo André (SP)	Ambulatório de Especialidade da Faculdade de Medicina ABC
Salvador (BA)	Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais
Salvador (BA)	Hospital Universitário Prof. Edgard Santos - HUPES
Fortaleza (CE)	Hospital Universitário Walter <u>Cantídio</u>
Fortaleza (CE)	Hospital Infantil Albert Sabin
Vitória (ES)	Hospital Santa Casa de Vitória
Brasília (DF)	HMB
Belo Horizonte (MG)	<u>Hosp</u> Infantil João Paulo II
Florianópolis (SC)	Hospital Infantil Joana de Gusmão
Campinas (SP)	HC da UNICAMP
Ribeirão Preto (SP)	HC de Ribeirão Preto

As DGRs são, frequentemente, sub-diagnosticadas devido ao número reduzido de médicos geneticistas e a má distribuição de serviços de genética médica nas diversas regiões brasileiras. Usualmente esses serviços estão vinculados a universidades públicas e hospitais universitários, principalmente nas regiões Sul e Sudeste do Brasil^{5,6}.

Uma revisão integrativa da literatura recente⁷ analisou as características de estudos científicos publicados na literatura nacional e internacional sobre DGRs, com abordagem qualitativa. Para isso, foi realizada uma busca eletrônica nas bases de dados indexadas na área da saúde e das ciências sociais nos anos de 2013-2018. No Brasil, foram identificados apenas seis publicações sobre DGRs. Os autores concluem que há necessidade de se desenvolver mais estudos sobre essa temática em nosso país⁷.

Outra pesquisa⁴ analisou os itinerários terapêuticos de pacientes com DGRs em três capitais de diferentes regiões do Brasil (Rio de Janeiro, Salvador e Porto Alegre), tendo por foco os desafios materiais, emocionais e estruturais enfrentados na busca por diagnóstico e tratamento. Foram realizadas 28 entrevistas semiestruturadas com pacientes/cuidadores e profissionais de saúde (a maioria, 19 – médicos geneticistas) em serviços públicos de genética médica.

Os resultados comuns observados nas três cidades brasileiras foram: a existência de longos itinerários terapêuticos até o diagnóstico, o desconhecimento dos médicos não geneticistas sobre as DRs, as dificuldades de transporte e de acesso a especialistas, a exames diagnósticos e complementares e o acesso a medicamentos e insumos alimentares de alto custo. Os autores também referem o problema do diagnóstico tardio que interferiu efetivamente no tratamento da condição genética apresentada pelo paciente⁴. Além disso, o caráter hereditário das DGRs deve ser considerado pelo paciente na tomada de suas decisões reprodutivas. Nesse sentido, o aconselhamento genético é fundamental pois é um processo de comunicação que aborda os problemas humanos relacionados com a ocorrência e a recorrência de uma doença genética em uma família⁸.

No Brasil, as primeiras discussões sobre DRs se iniciaram em 2009, com a realização do I Congresso Brasileiro de Doenças Raras. Nesse mesmo ano, foi instituída pela Portaria nº 81 de 20 de janeiro de 2009, a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica (PNAIGC). Essa última tinha por finalidade a promoção, prevenção, tratamento e reabilitação de pacientes com doenças genéticas, perpassando todos os níveis de atenção à saúde e com atuação profissional interdisciplinar⁹. Cinco anos mais tarde, foi implantada a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR), no âmbito do SUS, instituída pela Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014¹. No entanto, segundo resultados de pesquisa prévia, a PNAIPDR ainda não teve maior repercussão na vida de pacientes e cuidadores⁴. Um ensaio teórico conclui que é papel do MS fomentar a abertura de mais Programas de Residência em Genética, garantindo a formação de recursos humanos especializados suficiente para implantação da PNAIPDR no SUS⁶.

A PNAIPDR foi estruturada em dois eixos principais, sendo que o eixo 1 inclui as DRs de origem genética (a - as anomalias congênitas ou de manifestação tardia, b - deficiência intelectual e c- Erros Inatos de Metabolismo/EIM) e o eixo 2 abrange as DRs de natureza não genética, ou seja, aquelas consideradas infecciosas, inflamatórias e autoimunes¹.

Os EIMs, também denominados Doenças Metabólicas Hereditárias, são DGRs frequentemente causado por um defeito enzimático específico ou defeito de transporte de proteínas que leva ao bloqueio de uma via metabólica. Um estudo recente¹⁰ conduzido no Brasil descreveu 199 óbitos de crianças menores de um ano atribuíveis a EIMs associados a morte súbita, no período de 2002 a 2014. A causa da morte foi baseado no CID-10 (Classificação Internacional de Doenças) em E70 (Distúrbios do metabolismo de aminoácidos aromáticos), E71 (Distúrbios do metabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada e metabolismo de ácidos graxos), E72 (outros distúrbios do metabolismo de aminoácidos) e E74 (outros distúrbios do metabolismo de carboidratos). Do total de mortes, 18 (9%) ocorreram na região Norte do Brasil, 43 (21,6%) no Nordeste, 80 (40,2%) no Sudeste, 46 (23,1%) no Sul e 12 (6%) na região Centro-Oeste. Em todas as cinco regiões brasileiras, o código CID-10 E74 foi predominante (40,2%), seguido por E72 (26,1%)¹⁰.

Os EIMs respondem pela maior parte da DGRs tratáveis e, alguns deles podem ser rastreados no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), instituído pela Portaria nº 822, de 6 de junho de 2001¹¹ e ampliado em 2012, pela Portaria nº 2.829, de 14 de dezembro¹². Nesse contexto, as doenças rastreadas no PNTN incluem Fenilcetonúria, Hipotireoidismo Congênito, Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias, Fibrose Cística, Hiperplasia Adrenal Congênita e Deficiência de Biotinidase¹³.

A Fenilcetonúria, do inglês *Phenylketonuria* (PKU), é um erro inato do metabolismo dos aminoácidos e o primeiro a ser tratado com sucesso. A maioria dos casos (98%) é caracterizada por um defeito na enzima fenilalanina hidroxilase o que provoca um aumento persistente nos níveis séricos de fenilalanina (FEN). O tratamento é dietético, ou seja, baseado em uma dieta restritiva do aminoácido FEN e também inclui o uso de uma fórmula metabólica (FM), fornecida sem custos pelo SUS¹⁴. O PCDT da PKU foi estabelecido pela Portaria conjunta no. 12, de 10 de setembro de 2019³.

Uma pesquisa publicada em 2015¹⁵, conduzida no estado do Rio Grande do Sul (RS), analisou as ações judiciais arquivadas entre 2001-2010 para obter tratamento para PKU. Foram localizados 20 casos, correspondendo a 16,8% dos pacientes com PKU, sendo 19 obtidos para análise. Somente dois procuravam obter outras terapias que não a FM. Os principais motivos para recorrer aos tribunais foram: violação do direito à saúde (n=16), interrupção do tratamento prestado pelo Estado (n=16) e falta de condições econômicas da família para a aquisição do medicamento (n=15). Esse estudo traz um resultado bastante preocupante pois diferentemente de outras doenças genéticas, os pacientes com PKU buscam o meio jurídico para obter um produto já incluso na política de assistência farmacêutica nacional, sugerindo que falhas de gestão são um dos fatores desencadeantes da judicialização no país¹⁵. Um estudo qualitativo¹⁶ desenvolvido com 16 familiares de pessoas com DGRs, residentes também no RS, mostrou a necessidade de desenvolvimento de habilidades culinárias para elaborar a dieta especial para o filho fenilcetonúrico. Em um trecho da entrevista um pai diz *“acho que deveria ter um site, alguma coisa assim, para as famílias interagirem, depositar receitas, dar depoimento. Ia ser uma coisa bem interessante. Até pesquisei na internet, achei muitas receitas, mas mais da metade delas estão erradas”*¹⁶.

Outras duas pesquisas prévias analisaram a questão da judicialização para as doenças de armazenamento lisossômico, que incluem as mucopolissacaridoses/MPSs¹⁷ e a doença de Fabry¹⁸.

As MPSs são doenças genéticas hereditárias, progressivas, multissistêmicas e causadas pela atividade deficiente de uma das enzimas envolvidas no catabolismo (“degradação”) dos glicosaminoglicanos (GAGs). Elas são classificadas em sete tipos (MPS I; MPS II; MPS III A, MPS III B, MPS III C, MPS III D; MPS IV A, MPS IV B; MPS VI; MPS VII; MPS IX) decorrentes de onze defeitos enzimáticos diferentes. Estão disponíveis os PCDTs para MPS I (Portaria conjunta no. 12, de 11 de abril de 2018), MPS II (Portaria conjunta no. 16, de 24 de maio de 2018), MPS IV A (Portaria conjunta no. 19, de 04 de dezembro de 2019) e MPS VI (Portaria conjunta no. 20, de 05 de dezembro de 2019)³.

O tratamento disponível para alguns tipos de MPSs é a Terapia de Reposição Enzimática (TRE), que consiste no uso de enzimas sintéticas produzidas por técnicas de engenharia genética. Nas MPSs ocorre o acúmulo de GAGs no meio intracelular e os indivíduos podem apresentar, em graus variáveis, alterações faciais, oculares, auditivas, articulares e esqueléticas, além de baixa estatura, macrocefalia, hérnia umbilical e/ou inguinal, hepatoesplenomegalia, entre outros. Foi analisado a dimensão financeira da judicialização de três medicamentos - laronidase, idursulfase e galsulfase - para o tratamento de MPS tipos I, II e VI, respectivamente, no Brasil, correspondente a 196 processos (02/2006 e 12/2010) de 195 pacientes¹⁷. A laronidase, idursulfase e a galsulfase são enzimas artificiais semelhantes aquelas que estão deficientes nos pacientes. Entretanto, exibem alto custo e estão fora da política de assistência farmacêutica. A judicialização desses três medicamentos teve um custo total de R\$ 219.664,476, distribuídos da seguinte maneira: R\$ 9.262,981 para laronidase e 24 pacientes com MPS I; R\$ 86.985,457 para idursulfase e 68 pacientes com MPS II; e R\$ 123.416,039 para galsulfase e 103 pacientes com MPS VI (104 processos). Houve predomínio de indivíduos com MPS VI e, portanto, uma maior demanda pelo medicamento galsulfase (53%). Um em cada vinte pacientes foi a óbito durante o tratamento. No intervalo de tempo analisado, houve significativas variações entre os preços mínimos e máximos de cada frasco do medicamento, sendo que se as compras fossem realizadas pela média dos cinco menores preços já pagos pelo MS pelos três medicamentos, haveria uma economia de R\$ 84 milhões nos cinco anos de judicialização. Em suma, nesse estudo a judicialização teve como consequência gastos acima do necessário para o tratamento¹⁷.

Outro distúrbio que pertence ao grupo de doenças lisossômicas é a doença de Fabry, que exibe herança recessiva ligada ao X e atividade deficiente da enzima alfa-galactosidase A. A insuficiência renal progressiva é a causa mais comum de óbito. O tratamento também é realizado por TRE, com o uso de betagalsidase ou alfa-galsidase, sendo que ambas não constam na lista de assistência farmacêutica do MS¹⁸. No estado do RS, no período de março/2004 a dezembro/2007, foram identificadas 13 ações judiciais para acesso ao tratamento de TRE na doença de Fabry, requerida por 17 demandantes. Em relação à prescrição do medicamento, onze demandantes solicitaram a alfa-galsidase e seis, a betagalsidase. O custo médio das solicitações judiciais de ambas as enzimas, para tratamento anual de um paciente, foi de R\$ 326.686,00. Quanto à especialidade do médico prescritor, sete eram nefrologistas e dez, geneticistas e o principal argumento utilizado pelo médico na prescrição do medicamento foi melhora na qualidade de vida (n=10)¹⁸. Curiosamente, o estudo sobre PKU e essas duas publicadas em 2012 foram lideradas por uma pesquisadora residente na cidade de Porto Alegre, no estado do RS. Esse município possui um centro de referência em genética no Brasil, principalmente em distúrbios metabólicos e, muitos exames genéticos de outros estados são enviados para serem realizados nessa cidade.

Segundo a Constituição de 1988, o direito à saúde é um dever do Estado, e conseqüentemente, o acesso a tratamento pela via judicial, principalmente para aqueles que utilizam medicamentos de alto custo, é o caminho vislumbrado pelos pacientes com DRs para assegurar tal direito.

A judicialização da saúde foi a forma encontrada por 12 dos 28 pacientes com DGRs para obter medicamentos ou realizar exames⁴. Esse fenômeno também foi utilizado pelos pacientes obterem acesso aos medicamentos por meio das associações, sendo esse, atualmente, o foco principal dessas instituições de apoio¹⁹. Sua atuação é plural, indo desde a promoção de cursos, eventos, palestras sobre o tema, além da orientação de pacientes e familiares sobre cuidados relacionados à saúde e, até mesmo a participação ativa na elaboração e implementação de políticas públicas¹⁹. As associações contribuíram para a confirmação diagnóstica de DGRs ao realizar testes genéticos nos seus pacientes por meio de parceiras com grupos de pesquisadores²⁰. Por fim, esses autores concluem que uma das demandas das associações de pacientes é ter mais profissionais de saúde habilitados para detecção precoce de DGRs na atenção básica, que possivelmente evitaria os longos anos de espera por um diagnóstico, a inclusão de disciplinas sobre genética médica e DRs nos cursos de medicina²⁰.

Deste modo, os aspectos a busca pelo diagnóstico, o acesso aos tratamentos e as questões concernentes à reprodução e continuidade da família foram evidenciados em trechos de entrevistas de pacientes com DGRs em pesquisa prévia²⁰. Algumas famílias relataram que muitos de seus parentes com Doença de Machado-Joseph, uma das formas de ataxia hereditária mais comum no Brasil, receberam diagnóstico equivocado de reumatismo, labirinte e/ou depressão. Alguns deles até realizaram tratamento para essas condições na esperança de melhoria dos sintomas, sem sucesso²⁰.

Em DGRs é muito frequente a odisseia diagnóstica percorrida pelos pacientes, que geralmente consultam de oito a dez especialistas até chegar ao diagnóstico final. Elas acometem principalmente crianças e jovens, geralmente suas mães são responsáveis pelo seu cuidado e sobre elas recai uma grande carga moral, emocional e econômica²⁰. São caracterizadas por gerar altos custos em saúde devido a necessidade de exames complementares e internações hospitalares. No Brasil, elas também podem onerar o sistema previdenciário uma vez que provocam deficiências incapacitantes para o trabalho. Esse achado foi demonstrado por seis demandantes com diagnóstico de doença de Fabry que alegaram situação de aposentadoria, dependência de benefício ou invalidez, embora suas idades correspondentes não sugeriam, em condições normais, tal situação¹⁸.

No Brasil, a Portaria 199/2014 trouxe alguns avanços em relação às DRs, mas ainda há muitas barreiras a serem vencidas. Há necessidade de maiores investimentos em pesquisas clínicas, cursos de capacitação e treinamento para profissionais de saúde, formação contínua de especialistas, principalmente geneticistas, investigações sobre os custos econômicos e sociais das DRs, etc².

Em suma, é consenso na literatura o impacto significativo das DGRs na vida do paciente e seus familiares. Além disso, são escassas as políticas públicas voltadas ao tratamento dessas condições. No entanto, é necessário uma efetiva implementação da PNAIPDR para que os pacientes tenham acesso à uma atenção integral no sistema público de saúde⁴.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Portaria nº 199, de 30 de Janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras com Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Diário Oficial da União 2014; 31 jan.
2. Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (Interfarma). Doenças Raras: A urgência do acesso à saúde. São Paulo: Interfarma; 2018.
3. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Doenças raras: o que são, causas, tratamento, diagnóstico e prevenção. 2020. [acessado 2020 Set 18]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/doencas-raras>.
4. Iriart JAB, Nucci MF, Muniz TP, Viana GB, Aureliano W de A, Gibbon S. Da busca pelo diagnóstico às incertezas do tratamento: desafios do cuidado para as doenças genéticas raras no Brasil. Cien Saude Colet. 2019;24(10):3637-50.
5. Horovitz DDG, de Faria Ferraz VE, Dain S, Marques-de-Faria AP. Genetic services and testing in Brazil. J Community Genet. 2013;4(3):355–75.
6. Melo DG, Germano CMR, Porciúncula CGG, Paiva IS, Neri JICF, De Avó LRS, et al. Qualificação e provimento de médicos no contexto da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde (SUS). Interface – Comunic., Saude, Educ. 2017;21(Supl.I):I205-16.
7. Souza ÍP, Androlage JS, Bellato R, Barsaglini RA. Doenças genéticas raras com abordagem qualitativa: revisão integrativa da literatura nacional e internacional. Cien Saude Colet. 2019;24(10):3683-3700.
8. Mingroni Netto, RC. Aconselhamento genético: será que eu preciso? Genética na Escola. 2019;14(1):35-43. Disponível em: https://7ced070d-0e5f-43ae-9b1c-ae006b093c9.filesusr.com/ugd/b703be_8f40c3bddb5348f9af998c-6927c696e9.pdf
9. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Portaria nº 81, de 20 de Janeiro de 2009. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica. Diário Oficial da União 2009; 21 jan.
10. de Bitencourt FH, Schwartz IVD, Vianna FSL. Infant mortality in Brazil attributable to inborn errors of metabolism associated with sudden death: a time-series study (2002-2014). BMC Pediatr. 2019;19(1):52.
11. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Portaria nº 822, de 06 de junho de 2001. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal / PNTN. Diário Oficial da União 2001; 7 jun.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.829, de 14 de dezembro de 2012. Inclui a Fase IV no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), instituído pela Portaria nº 822/GM/MS, de 6 de junho de 2001. Diário Oficial da União 2012; 15 dez.

13. Mendes IC, Pinheiro D da S, Rebelo ACS, Carneiro LC, Jesuino RSA. Aspectos Gerais da Triagem Neonatal no Brasil: Uma Revisão. *Rev Med Minas Gerais*. 2020;30:e-3008.
14. Trovó de Marqui, AB. Fenilcetonúria: aspectos genéticos, diagnóstico e tratamento. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2017;15(4):282-8.
15. Trevisan LM, Nalin T, Tonon T, Veiga LM, Vargas P, Krug BC, et al. Access to treatment for phenylketonuria by judicial means in Rio Grande do Sul, Brazil. *Cien Saude Colet*. 2015;20(5):1607-16.
16. Luz GS, Silva MRS, DeMontigny F. Necessidades prioritárias referidas pelas famílias de pessoas com doenças raras. *Texto Contexto Enferm*. 2016;25(4):e0590015.
17. Diniz D, Medeiros M, Schwartz IV. Consequências da judicialização das políticas de saúde: custos de medicamentos para as mucopolissacaridoses. *Cad Saude Publica*. 2012; 28(3):479-89.
18. Sartori Junior D, Leivas PG, Souza MV, Krug BC, Balbinotto G, Schwartz IV. Judicialização do acesso ao tratamento de doenças genéticas raras: a doença de Fabry no Rio Grande do Sul. *Cien Saude Colet*. 2012;17(10):2717-28.
19. Lima MAFD, Gilbert ACB, Horovitz DDG. Redes de tratamento e as associações de pacientes com doenças raras. *Cien Saude Colet*. 2018;23(10):3247-56.
20. Aureliano WA. Trajetórias Terapêuticas Familiares: doenças raras hereditárias como sofrimento de longa duração. *Cien Saude Colet*. 2018;23(2):369-79.