



**Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,  
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**A DESCENTRALIZAÇÃO DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO  
(TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA) NAS  
MUCOPOLISSACARIDOSES**

**Ana Carolina Esposito**

**Rio de Janeiro  
Julho de 2016**



**Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,  
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**A DESCENTRALIZAÇÃO DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO  
(TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA) NAS  
MUCOPOLISSACARIDOSES**

**Ana Carolina Esposito**

**Rio de Janeiro  
Julho de 2016**



**Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,  
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**A DESCENTRALIZAÇÃO DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO  
(TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA) NAS  
MUCOPOLISSACARIDOSES**

**Ana Carolina Esposito**

Dissertação apresentada  
à Pós-graduação em Saúde da  
Criança e da Mulher como  
parte dos requisitos para  
obtenção do Título de Mestre  
em Ciências da Saúde.

Orientadora: Dr<sup>a</sup>. Dafne Dain Gandelman Horovitz  
Co-orientadora: Dr<sup>a</sup>. Daniela Koeller Rodrigues Vieira

**Rio de Janeiro  
Julho de 2016**

**Aos meus pais, pelo amor incondicional**

**Ao Marcos Scofano, pelo suporte diário**

**Ao Enzo, pela sua existência**

**Aos pacientes com doenças raras  
e sua luta pela qualidade de vida**

## **Agradecimentos**

À Dra. Dafne Dain Gandelman Horovitz, pela amizade, orientação e estímulo ao meu ingresso no mestrado.

À Dra. Daniela Koeller Rodrigues Vieira, pela orientação e ajuda valiosa no trabalho, compartilhando seu conhecimento sobre políticas de saúde.

À banca examinadora Dra. Marcia Ribeiro Gonçalves e Dra. Patricia Santana Correia, pela compreensão e engrandecimento da dissertação.

Aos funcionários e amigos do Centro de Genética Médica José Carlos Cabral de Almeida, pelo interesse constante no bem-estar dos pacientes.

Aos médicos, pacientes e familiares entrevistados pela disponibilidade e colaboração com o estudo.

À Regina Gloria Inacio Loivos, maior incentivadora para que eu concluísse o mestrado. Obrigada pelo apoio no momento que mais precisei.

Ao Wilson Pedro Esposito, por me contagiar com o comprometimento e humanização no cuidado com os pacientes.

Ao Pedro Miguel Esposito, pela ajuda técnica, revisão do texto e companheirismo.

Ao Marcos Pasquale Vieira Scofano, pela paciência, suporte técnico e emocional e por estar ao meu lado mesmo nos momentos difíceis.

Ao Enzo Esposito Scofano por me fazer sorrir a cada sorriso seu.

A persistência é o caminho do êxito.  
Charles Chaplin

## Resumo

As mucopolissacaridoses (MPS) são doenças genéticas que fazem parte do grupo dos erros inatos do metabolismo, causadas pela deficiência de enzimas lisossômicas específicas que afetam o catabolismo dos glicosaminoglicanos. O tratamento medicamentoso nas MPS, quando disponível, é realizado através da terapia de reposição enzimática (TRE), com infusões venosas semanais ou quinzenais. Em geral é realizada em ambiente hospitalar, o que gera ônus para os pacientes e responsáveis, que muitas vezes têm dias de escola e/ou trabalho perdidos, longos deslocamentos e dificuldades no transporte até os centros de infusão.

Esse trabalho teve como objetivo principal analisar as experiências da descentralização da TRE nesse grupo de pacientes para que realizem as infusões próximo ao domicílio, além de propor modelos para esta forma de tratamento dentro do contexto da saúde no Brasil. Os objetivos específicos foram descrever o panorama atual dos pacientes com MPS que realizam TRE no Estado do Rio de Janeiro e as possíveis dificuldades em realizar o tratamento, analisar as vantagens e desvantagens da descentralização da TRE nos pacientes com MPS, bem como discutir os custos versus benefícios da descentralização.

Foi realizado um estudo exploratório dentro de uma abordagem qualitativa, através de entrevista semi-estruturada aplicada aos médicos, pacientes e responsáveis por pacientes com diagnóstico de MPS dos tipos I, II, IV-A e VI que realizam a TRE no Estado do Rio de Janeiro.

Foram entrevistados quatro médicos e vinte e três responsáveis por vinte e cinco pacientes. Duas entrevistas foram realizadas com o próprio paciente, considerados capazes de responder às perguntas. Todos os médicos entrevistados foram favoráveis à descentralização. Dois responsáveis foram desfavoráveis à descentralização, mostrando insegurança no tratamento fora dos centros de referência. A grande maioria dos entrevistados referiu o menor tempo gasto no deslocamento até o local de TRE e o fato de estar mais próximo de casa como as principais vantagens da descentralização. Dezesesseis responsáveis responderam não haver desvantagens na descentralização. Sete pacientes encontravam-se descentralizados, sendo um realizando infusões domiciliares.

Alguns documentos publicados pelo Ministério da Saúde, como a Portaria nº199 que institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, a Portaria nº963 que redefine a atenção domiciliar no âmbito do SUS e a Portaria nº4279 que estabelece diretrizes para a organização da Rede de Atenção à Saúde no âmbito do SUS, preveem que o SUS esteja adequadamente organizado para o cuidado aos pacientes com doenças crônicas, nas quais as MPS estariam incluídas.

De forma coerente com o previsto nas portarias, os resultados do estudo exploratório apontam que foram estabelecidas estratégias de cuidado para a realização da TRE no SUS. Do mesmo modo, a opinião favorável a descentralização coaduna com a lógica de território prevista nas portarias supracitadas.

Considera-se que é fundamental, na realização de uma descentralização, fazendo valer o que está previsto pelas portarias e é apontado como desejo de famílias e profissionais, o estabelecimento de protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para as MPS. Este, além de definir protocolos de diagnóstico, tratamento e acompanhamento, seria importante na definição de critérios para a descentralização segura, incluindo, por exemplo, a definição das necessidades mínimas para a realização da TRE num modelo descentralizado.

Assim, além da publicação do PCDT para MPS, apontamos a importância da articulação da Rede de Atenção à Saúde, conforme demonstrado pelas estratégias de tratamento encontradas no estudo (nos centros de referência, em unidades de saúde próximo ao domicílio ou no próprio domicílio). Sugere-se a definição do local mais adequado para tratamento em cada caso, através da construção de Projetos Terapêuticos Singulares, com a identificação da rede de serviços disponíveis e a articulação entre os centros de referência e as unidades básicas de saúde que poderiam individualizar o tratamento dos pacientes, visando garantir a manutenção do mesmo, melhorar a qualidade de vida deles e das famílias, além de diminuir os custos indiretos em saúde.

Palavras-chave: Mucopolissacaridose, Terapia de Reposição Enzimática, Descentralização, Sistema Único de Saúde - SUS.

## Abstract

The mucopolysaccharidoses (MPS) are a family of heritable disorders, caused by deficiency of lysosomal enzymes needed to degrade glycosaminoglycans. The specific medical treatment for the MPS, when available, is through enzyme replacement therapy (ERT), with weekly or every other week intravenous infusions. ERT is usually performed in a hospital environment, which is a burden for patients and their parents, who often miss school and/or work days and may take many hours to arrive to the infusion center.

The goal of this study is to analyze decentralization experiences of ERT in this patient group so they may receive their infusions closer to home. We also aim to propose models for this treatment method in the context of the healthcare in Brazil. Another objective is to evaluate advantages and disadvantages of the ERT decentralization, as well to discuss costs and benefits of such decentralization.

An exploratory study using a qualitative approach, through semi-structured interviews of the physicians and patients or guardians of, MPS types I, II, IV-A and VI who receive ERT in the State of Rio de Janeiro was performed.

Four physicians and twenty-three parents of twenty-five patients were interviewed. Two interviews were done with the patients themselves, who were considered able to answer the questions. All interviewed physicians were favorable to the decentralization. Two parents were not favorable to the decentralization, showing insecurity towards the treatment outside reference centers. The vast majority of the interviewed people stressed that the shorter time spent during the trip towards the ERT center and it being closer to home are the main advantages of the decentralization. Sixteen parents found no disadvantage in the decentralization. Seven patients were already decentralized, with one of them in home infusion regimen.

Some documents published by the Ministry of Health, such as Ordinance No. 199 establishing the National Policy for Integral Attention to People with Rare Diseases, Ordinance No. 963 that redefines home care under the Unified Health System and Ordinance No. 4279 establishing guidelines for the organization of the Health care Network under the Brazilian Unified Health System (SUS), predict that the SUS is properly organized to care for patients with chronic diseases, in which the MPS would be included.

Consistent with the provisions determined in such ordinances, the results of this exploratory study indicate that care strategies have been established for ERT to be carried out within the SUS. The overall favorable opinion regarding

decentralization of the infusions is consistent with the territorial logic predicted in the above ordinances.

We consider that, for achieving the decentralization not only recommended by the ordinances but also appointed as a desire to families and professionals, clinical and therapeutic protocols (PCDT) establishing guidelines for the treatment MPS must be implemented. This, in addition to defining protocols for diagnosis, treatment and disease monitoring, would be important in defining criteria for safe decentralization, including, for example, the definition of minimum requirements for carrying out the ERT in a decentralized model.

Therefore, in addition to the publication of PCDT for MPS, we point out the importance of coordination of all treatment strategies described in the study (in reference centers, health units close to home or at home). The most appropriate place for treatment in each case should be defined, identifying the network of services available and the interaction between the reference centers and the primary health units. Such strategy could individualize, ensure the maintenance of treatment and improve quality of life of patients and families. Furthermore, costs in health care could be reduced.

Keywords: Mucopolysaccharidosis, Enzyme Replacement Therapy, Decentralization, Unified Health System.

## Lista de abreviaturas

**CEAF:** Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

**CEP-IFF/FIOCRUZ:** Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Instituto Fernandes Figueira-IFF/FIOCRUZ

**CONITEC:** Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

**GAGs:** Glicosaminoglicanos

**IFF:** Instituto de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira - Fundação Oswaldo Cruz - Rio de Janeiro

**MPS:** Mucopolissacaridoses

**PCDT:** Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

**RAS:** Rede de Atenção à Saúde

**RENAME:** Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

**SIGTAP:** Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órtese, Prótese e Materiais Especiais do SUS

**SUS:** Sistema Único de Saúde

**TCLE:** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**TFD:** Tratamento Fora de Domicílio

**TRE:** Terapia de Reposição Enzimática

## Lista de tabelas e figuras

### Tabelas

**Tabela 1:** Classificação das MPS.....21

**Tabela 2:** Resultado das entrevistas com médicos responsáveis por TRE em pacientes com MPS.....46

**Tabela 3:** Distâncias percorridas do domicílio até o local de TRE pelos pacientes com MPS no Estado do Rio de Janeiro.....50

### Figuras

**Figura 1:** Amostra de pacientes por tipo de MPS .....47

**Figura 2:** Mapa demonstrando os locais de domicílio e os locais de infusão dos pacientes com MPS no Estado do Rio de Janeiro.....51

### Quadros

**Quadro 1:** Informações recebidas posteriormente à coleta de dados.....57

## Sumário

1	Introdução .....	15
2	Justificativa .....	17
3	Objetivos .....	19
3.1	Objetivo Geral .....	19
3.2	Objetivos Específicos .....	19
4	Referencial teórico .....	20
4.1	As mucopolissacaridoses .....	20
4.2	A terapia de reposição enzimática nas mucopolissacaridoses ...	23
4.3	O Sistema Único de Saúde (SUS) .....	27
4.4	O Sistema Único de Saúde, as Doenças Raras e as Mucopolissacaridoses .....	30
5	Material e método .....	38
5.1	Amostra .....	39
5.1.1	População 1 .....	39
5.1.1.1	Critérios de inclusão .....	39
5.1.1.2	Critérios de exclusão .....	39
5.1.2	População 2 .....	39
5.1.2.1	Critérios de inclusão .....	40
5.1.2.2	Critérios de exclusão .....	40
5.2	Entrevistas .....	40
5.2.1	Entrevistas com os médicos .....	42
5.2.2	Entrevistas com os pacientes ou responsáveis .....	42
6	Resultados .....	44
6.1	Entrevista com médicos .....	44
6.2	Entrevistas com pacientes/responsáveis por pacientes com MPS 47	
6.2.1	População entrevistada .....	47

6.2.2	Análise dos dados .....	48
7	Discussão .....	58
8	Considerações finais.....	68
9	Referências bibliográficas .....	71
10	Anexos .....	78
10.1	Anexo 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. ....	78
10.2	Anexo 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido já aprovado pelo CEP IFF/Fiocruz (referente ao projeto “Seguimento Clínico das Doenças de Depósito Lisossômico: História Natural, Protocolos Clínicos e Terapêuticos”).....	80
10.3	Anexo 3: Roteiro de entrevista aos médicos responsáveis por TRE em MPS no Estado do Rio de Janeiro.....	83
10.4	Anexo 4: Roteiro de entrevista aos pacientes/responsáveis por pacientes com MPS em TRE.....	84

## 1 Introdução

As mucopolissacaridoses (MPS) são doenças genéticas que fazem parte do grupo dos erros inatos do metabolismo, causadas pela deficiência de enzimas lisossômicas específicas que afetam o catabolismo dos glicosaminoglicanos (GAGs). O acúmulo dos GAGs em vários órgãos e tecidos desses pacientes resulta em uma série de sinais e sintomas que tornam a doença multissistêmica. Até o momento, onze defeitos enzimáticos responsáveis por sete tipos diferentes de MPS foram identificados<sup>1</sup>.

Antes do advento do transplante de células tronco hematopoiéticas e da terapia de reposição enzimática (TRE), o foco principal para o tratamento desses pacientes era a prevenção e o manejo das complicações, o que ainda é preconizado para todos os tipos de MPS. Esse tratamento era sintomático e paliativo, baseado em uma equipe multidisciplinar. Na década de 1980 o tratamento com transplante de células tronco foi proposto e, nos anos 90, começou a ser desenvolvido um tratamento medicamentoso com terapia de reposição enzimática. Esses dois tratamentos que tinham como objetivo restabelecer, pelo menos parcialmente, a função das enzimas deficientes.

O tratamento medicamentoso nas mucopolissacaridoses, quando disponível, é realizado através da terapia de reposição enzimática com infusões venosas semanais ou quinzenais<sup>2-3</sup> que, conforme indicações individuais, devem ser para toda a vida. Em geral é realizada em ambiente hospitalar, o que gera ônus para os pacientes e responsáveis, que muitas vezes têm dias de escola e/ou trabalho perdidos, longos deslocamentos e dificuldades no transporte até os centros de infusão.

No entanto, sendo a MPS uma doença multissistêmica, a TRE é apenas parte do tratamento. Avaliações clínicas com vários especialistas, exames complementares de rotina, intervenções cirúrgicas quando necessárias e acompanhamento com equipe multidisciplinar também são importantes para o bem-estar e qualidade de vida desses pacientes.

Diante da observação da complexidade do seguimento clínico dos pacientes com diagnóstico de MPS e das dificuldades apresentadas por eles em manter o acompanhamento e o tratamento medicamentoso com a terapia de reposição enzimática, surgiu a ideia de realizar um estudo que levantasse tais questões.

Assim, o objetivo desse estudo foi abordar junto à população de MPS e aos médicos que acompanham esses pacientes no Estado do Rio de Janeiro, aspectos sobre as facilidades e as dificuldades em se realizar o tratamento com TRE, descrevendo o panorama atual através do mapeamento dos pacientes e dos locais onde realizam as infusões, além de analisar as vantagens e desvantagens da descentralização da TRE nesse grupo de pacientes. Além disso, torna-se necessária a discussão sobre a possibilidade de descentralização desse tratamento, para que as infusões ocorram em locais próximos ao domicílio dessas famílias, sob a luz das políticas de saúde.

## **2 Justificativa**

Com os avanços nos tratamentos das doenças raras e diante das diretrizes do Sistema Único de Saúde (SUS) que garantem acesso universal e igualitário à promoção, proteção e recuperação da saúde, um número cada vez maior de pacientes vem se beneficiando de novos tratamentos disponíveis. Em relação ao grupo das doenças de depósito lisossômico, a terapia de reposição enzimática se tornou um fator importante no tratamento desses pacientes.

Dentro desse grupo estão as mucopolissacaridoses dos tipos I, II, IV-A e VI, para as quais já existe tratamento medicamentoso comercialmente disponível com terapia de reposição enzimática. A terapia de reposição enzimática é realizada através de infusões venosas periódicas (semanais ou quinzenais) e que, com as devidas indicações, deve ser mantida para toda a vida. Os longos deslocamentos desses pacientes para os centros de referência, com todas as dificuldades e gastos envolvidos nesse trajeto, além dos obstáculos encontrados pelas famílias como dia de trabalho ou estudo perdido, cansaço nos deslocamentos muitas vezes com pacientes com dificuldades de locomoção, devem ser considerados para que se consiga garantir a continuidade do tratamento.

Além disso, diante da complexidade de uma doença multissistêmica como a MPS, devemos lembrar que, além do tratamento medicamentoso, esses pacientes necessitam avaliações periódicas com vários especialistas e equipe multidisciplinar. A facilitação em realizar esse acompanhamento reflete na qualidade de vida não só do paciente, mas das famílias e cuidadores envolvidos.

Visando garantir a manutenção do tratamento medicamentoso e facilitar a realização das infusões diminuindo os deslocamentos, vários autores têm relatado a experiência de infusões domiciliares em pacientes com mucopolissacaridoses e outras doenças de depósito. Em alguns países, como Estados Unidos, Canadá, Holanda e Inglaterra, isso já é uma realidade que funciona com sucesso.<sup>4-9</sup> No entanto, o Brasil sequer possui um programa oficial para tratamento das mucopolissacaridoses e os pacientes recebem a medicação através de ação judicial<sup>10</sup>; portanto, a infusão domiciliar não é oficialmente considerada.

Outra forma de garantir a manutenção do tratamento seria a descentralização das infusões para locais como clínicas ou hospitais próximos ao domicílio dos pacientes. Atualmente a maioria das infusões ocorre em centros especializados, algumas vezes distantes das moradias dos mesmos.

Assim, discutir a viabilidade de descentralização do tratamento desses pacientes é importante para que além dos cuidados médicos seja possível garantir uma melhor qualidade de vida e bem-estar dos pacientes e familiares.

### **3 Objetivos**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Analisar as opiniões sobre a descentralização da terapia de reposição enzimática em pacientes com mucopolissacaridose para que realizem as infusões próximo ao domicílio e propor modelos para esta forma de tratamento dentro do contexto da saúde no Brasil.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Descrever o panorama atual dos pacientes com mucopolissacaridose que realizam terapia de reposição enzimática no Estado do Rio de Janeiro e as possíveis dificuldades em realizar o tratamento.
- Analisar as opiniões de pacientes com mucopolissacaridose, seus responsáveis e profissionais de saúde sobre as vantagens e desvantagens da descentralização da terapia de reposição enzimática.
- Analisar o panorama das estratégias atualmente utilizadas para a realização da terapia de reposição enzimática em pacientes com mucopolissacaridose à luz das políticas do Ministério da Saúde para doenças raras e assistência domiciliar.
- Propor estratégias para otimização da terapia de reposição enzimática em pacientes com mucopolissacaridose mantendo a qualidade de vida nesse grupo de pacientes.

## **4 Referencial teórico**

### **4.1 As mucopolissacaridoses**

As mucopolissacaridoses (MPS) são doenças genéticas raras, causadas pela deficiência de enzimas lisossômicas específicas que afetam o catabolismo de glicosaminoglicanos (GAG). Fazem parte do grupo das doenças de depósito lisossômico (DDL), que representam um conjunto de mais de 40 doenças, cada uma resultante da deficiência de uma proteína específica. A maioria é herdada em caráter autossômico recessivo, exceto a doença de Fabry e a Mucopolissacaridose tipo II, que têm herança ligada ao cromossomo X. Apesar de todas as DDL resultarem de mutações em diferentes genes e consequentemente levarem à deficiência enzimática ou a alteração da função proteica, a característica bioquímica compartilhada por esse grupo de doenças é que todas resultam no acúmulo de substratos que seriam normalmente degradados nos lisossomos, organelas intracelulares. Os substratos acumulados e os pontos de depósito variam de acordo com a doença, e as DDL podem ser subdivididas em categorias, incluindo as mucopolissacaridoses, lipidoses, glicogenoses e oligossacaridoses<sup>1</sup>.

Apesar de individualmente raras, estima-se a incidência das DDL em 1:7000-8000 nascimentos. Praticamente todas as DDL são progressivas, com manifestações clínicas sistêmicas e/ou neurológicas, levando à sobrevida reduzida e grande morbi-mortalidade<sup>1</sup>.

Nas MPS, o acúmulo de GAG em vários órgãos e tecidos resulta em uma série de sinais e sintomas, integrantes de um quadro clínico multissistêmico que compromete ossos e articulações, vias respiratórias, sistema

cardiovascular e muitos outros órgãos e tecidos, incluindo, em alguns casos, as funções cognitivas<sup>11</sup>.

Já foram identificados 11 defeitos enzimáticos que causam os diferentes tipos de MPS<sup>1</sup>. A partir da enzima deficiente podemos classificar as MPS conforme a tabela 1:

Tabela 1: Classificação das MPS

Tipo de MPS	Nome	Enzima deficiente
MPS IH	Síndrome de Hurler	$\alpha$ -L-iduronidase
MPS IS	Síndrome de Scheie	$\alpha$ -L-iduronidase
MPS IH/S	Síndrome de Hurler-Scheie	$\alpha$ -L-iduronidase
MPS II	Síndrome de Hunter	iduronate sulfatase
MPS III A	Síndrome de Sanfilippo A	heparan N-sulfatase
MPS III B	Síndrome de Sanfilippo B	$\alpha$ -N-acetilglucosaminidase
MPS III C	Síndrome de Sanfilippo C	acetil-CoA: $\alpha$ -glucosaminide acetyltransferase
MPS III D	Síndrome de Sanfilippo D	N-acetilglucosamine 6-sulfatase
MPS IV A	Síndrome de Morquio A	galactose 6-sulfatase
MPS IV B	Síndrome de Morquio B	$\beta$ -galactosidase
MPS VI	Síndrome de Maroteaux-Lamy	N-acetilgalactosamine 4-sulfatase
MPS VII	Síndrome de Sly	$\beta$ -glucuronidase
MPS IX	Síndrome de Natowicz	Hyaluronidase

As manifestações mais frequentes das MPS incluem fácies característico, opacificação da córnea e/ou outros problemas oculares, macroglossia, perda auditiva, hidrocefalia, cardiopatia, problemas respiratórios,

hepatoesplenomegalia, hérnia inguinal e umbilical, alterações ósseas, limitação da mobilidade articular e dano cognitivo (em parte dos casos)<sup>1</sup>.

Por ser uma doença progressiva, multissistêmica e sem cura\*, a MPS pode ser considerada uma doença crônica. Ao analisar os documentos sobre doença crônica no SUS<sup>12,13</sup>, nas diretrizes para o cuidado das pessoas com doenças crônicas nas redes de atenção à saúde e nas linhas de cuidado prioritárias do Ministério da Saúde, encontramos a seguinte definição: “As doenças crônicas ... estão relacionadas a causas múltiplas, são caracterizadas por início gradual, de prognóstico usualmente incerto, com longa ou indefinida duração. Apresentam curso clínico que muda ao longo do tempo, com possíveis períodos de agudização, podendo gerar incapacidades. Requerem intervenções com o uso de tecnologias leves, leve-duras e duras†, associadas a mudanças de estilo de vida, em um processo de cuidado contínuo que nem sempre leva à cura”<sup>13</sup>.

Apesar das MPS se enquadrarem como doenças crônicas pela definição acima, a fonte apresenta um quadro epidemiológico que justifica o

---

\* Alguns casos cuidadosamente selecionados para realização de transplante de medula óssea poderiam ser considerados curados da mucopolissacaridose. No entanto a literatura mostra que apesar da melhora clínica inquestionável, com aumento na sobrevida e melhora na qualidade de vida desses pacientes, algumas características da doença respondem pouco ao transplante e continuam progredindo, principalmente as alterações ósseas e alterações em sistema nervoso central<sup>14-17</sup>.

† As tecnologias podem ser classificadas como leve, leve-dura e dura. As tecnologias leves são as das relações; as leve-duras são as dos saberes estruturados, tais como as teorias, e as duras são as dos recursos materiais. <sup>18</sup>

desenvolvimento de linhas de cuidado para as doenças/fatores de risco mais prevalentes no Brasil: doenças reno-cardiovasculares, diabetes, obesidade, doenças respiratórias crônicas e câncer (de mama e colo de útero), não estando incluída nenhuma doença rara no referido documento.

Outra fonte pesquisada foi a Portaria N° 483, de 1º de abril de 2014<sup>13</sup>. Tal portaria redefine a rede de atenção à saúde das pessoas com doenças crônicas no âmbito do sistema único de saúde (SUS) e estabelece diretrizes para a organização das suas linhas de cuidado. Esta portaria também não contempla qualquer doença rara, não garantindo assim o tratamento para esse grupo de doenças.

Antes do advento de terapias dirigidas para a restauração da atividade da enzima deficiente, o tratamento das MPS I, II, IV-A e VI tinha como principal foco a prevenção e o cuidado das complicações, aspecto ainda bastante importante no manejo desses pacientes. O desenvolvimento do tratamento medicamentoso específico com a terapia de reposição enzimática teve início na década de 90, e tornou-se uma realidade aprovada para uso clínico em 2003 para MPS I, em 2005 para MPS VI, em 2006 para MPS II e para MPS IV em 2014<sup>19-23</sup>.

#### **4.2 A terapia de reposição enzimática nas mucopolissacaridoses**

Como parte do tratamento das MPS, a TRE consiste na administração periódica (semanal ou quinzenal), por via venosa e para toda a vida, da enzima humana recombinante deficiente, específica para cada tipo de MPS<sup>24,25</sup>. A experiência de mais de 10 anos da TRE mostrou ser uma estratégia segura, com poucos efeitos colaterais (sendo os mais comumente relatados reação

urticariforme, broncoespasmo, febre e rash cutâneo) que podem ser rapidamente revertidos com a suspensão temporária da infusão e uso de medicações indicadas conforme os sintomas apresentados. O material necessário para a administração das medicações inclui aquele habitualmente usado para punção venosa, além de uma bomba de infusão. Uma equipe treinada para este tipo de procedimento poderá facilmente identificar a ocorrência de reação adversa e agir rapidamente se necessário.

No Brasil, poucos centros de referência realizam este tratamento, o que ocorre em geral em esquema hospital-dia, com duração de uma a quatro horas de infusão, dependendo da enzima administrada. Não foram encontradas referências que mostrem o mapeamento desses centros no Brasil. No entanto, supõe-se que a maioria dos pacientes more distante dos locais de tratamento, necessitando longos deslocamentos, muitas vezes com dificuldades de deambulação e transporte público ineficiente. No entanto, ainda não há um mapeamento dos centros que realizam a TRE hoje no Brasil nem dos pacientes atualmente em TRE.

Apesar de disponível comercialmente, a TRE tem custo extremamente elevado, impossibilitando que os pacientes possam se beneficiar do tratamento por meios próprios. Conforme a Constituição Federal de 1988, seu artigo 196 cita que “A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação”<sup>26</sup>.

Diante dessa premissa os pacientes, em sua grande maioria, conseguem receber a medicação e assim realizar o tratamento específico para sua doença através de ações judiciais<sup>10</sup>.

Além do tratamento medicamentoso, as mucopolissacaridoses por serem doenças multissistêmicas e de alta complexidade, exigem acompanhamento por vários especialistas e equipe multidisciplinar, com realização periódica de exames laboratoriais, exames de imagem e avaliações clínicas. Como parte do tratamento é importante também acompanhamento com fisioterapia, fonoaudiologia e outras terapias que tragam benefícios ao pleno desenvolvimento desses pacientes. Com isso, muitas vezes deslocamentos adicionais, não apenas para as infusões de medicação como também para as terapias de apoio serão necessários.

De modo geral, quando se pensa em clínica, imagina-se um médico prescrevendo um remédio ou solicitando um exame para comprovar ou não a hipótese do usuário ter uma determinada doença. No entanto, a clínica precisa ser muito mais do que isso, pois todos sabemos que as pessoas não se limitam às expressões das doenças de que são portadoras. Alguns problemas como a baixa adesão a tratamentos, os pacientes refratários ... e a dependência dos usuários dos serviços de saúde, ..., evidenciam a complexidade dos sujeitos que utilizam serviços de saúde e os limites da prática clínica centrada na doença. É certo que o diagnóstico de uma doença sempre parte de um princípio universalizante, generalizável para todos, ou seja, ele supõe alguma regularidade e produz uma igualdade que é apenas parcialmente verdadeira ... isso pode levar à suposição de que basta o diagnóstico para definir todo o tratamento para

aquela pessoa. Entretanto, como já dizia um velho ditado: “cada caso é um caso”.

Cartilha da Política Nacional de Humanização. Clínica Ampliada, Equipe de Referência e Projeto Terapêutico Singular<sup>27</sup>.

O texto acima deixa claro que apesar de um mesmo diagnóstico, os pacientes podem apresentar complexidades diferentes entre si. E com as mucopolissacaridoses não é diferente. Assim, além de discutir sobre o tratamento torna-se também importante a discussão sobre como ele será realizado. A construção de projetos terapêuticos singulares pode ser uma forma de personalizar o atendimento e o tratamento, incluindo a terapia de reposição enzimática. Os projetos terapêuticos singulares são um conjunto de propostas de condutas terapêuticas articuladas, para um sujeito individual ou coletivo, resultado da discussão coletiva de uma equipe interdisciplinar, com apoio matricial se necessário. Em geral são dedicados a situações em que existe alguma complexidade no acompanhamento ou tratamento do paciente<sup>27</sup>.

Diante disso, torna-se importante promover diretrizes que facilitem a manutenção do tratamento medicamentoso que, por ser realizado periodicamente e conforme indicação adequada para toda a vida, é desgastante tanto para o paciente quanto para os familiares.

Atualmente, existem 83 protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT) no âmbito do SUS<sup>28</sup>. Os PCDTs têm o objetivo de estabelecer claramente os critérios de diagnóstico de cada doença, o algoritmo de tratamento das doenças com as respectivas doses adequadas e os mecanismos para o monitoramento clínico em relação à efetividade do

tratamento e a supervisão de possíveis efeitos adversos. As mucopolissacarídeos ainda não estão inseridas nessas diretrizes, o que facilitaria o acesso e garantiria o recebimento da medicação para o tratamento adequado nos casos indicados.

No entanto, a maioria desses pacientes já está recebendo as medicações, através dos mandatos judiciais<sup>10</sup>, e realizando as infusões em diferentes locais, seja em instituições privadas, seja em unidades do SUS.

### **4.3 O Sistema Único de Saúde (SUS)**

O SUS, sistema de saúde vigente no Brasil, foi implantado em 1990 a partir das Leis Orgânicas nº 8080/90<sup>29</sup> e 8142/90<sup>30</sup>. Adotou como princípios: a universalidade do acesso à saúde, que é o princípio segundo o qual “ A Saúde é direito de todos e dever do Estado”; a integralidade da assistência oferecendo o direito de as pessoas serem atendidas na íntegra nas suas necessidades; a equidade na prestação dos serviços, ou seja, a política pública de saúde deve ser redistributiva com o objetivo de corrigir desequilíbrios estaduais e regionais; a descentralização dos serviços com redistribuição de recursos e responsabilidades entre os gestores do SUS; a regionalização e hierarquização da rede através da distribuição espacial dos serviços de modo a atender às necessidades da população; e a participação e o controle social, com a participação da comunidade na gestão do SUS<sup>26</sup>.

Desde a década de 90, a Rede de Atenção à Saúde vem sendo reestruturada tendo como proposta que a atenção básica seja a coordenadora do cuidado com os pacientes. A implantação das Normas Operacionais

Básicas do Sistema Único de Saúde (NOB 01/93<sup>‡</sup> e NOB 01/96<sup>§</sup>) desencadeou um processo de descentralização intenso, transferindo para os estados e, principalmente, para os municípios, um conjunto de responsabilidades e recursos para a operacionalização do Sistema Único de Saúde<sup>31,32</sup>.

Já em 2010, foram criadas diretrizes para a organização da Rede de Atenção à Saúde no âmbito SUS<sup>33</sup>. As Redes de Atenção à Saúde (RAS) são 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. Dentro da estrutura operacional da RAS, um dos componentes inclui a Atenção Básica à Saúde. Uma das funções atribuídas à Atenção Básica nas RAS é coordenar o cuidado, elaborando, acompanhando e gerindo projetos terapêuticos singulares, além de acompanhar e organizar o fluxo dos usuários entre os pontos de atenção das RAS. Outra função da Atenção Básica nas RAS é ordenar as redes, reconhecendo as necessidades de saúde da população sob sua responsabilidade.

Em 2011, foram então priorizadas cinco redes temáticas, dentre as quais a rede de cuidado à pessoa com deficiência. Tal rede tem como objetivos: ampliar o acesso e qualificar atendimento às pessoas com deficiência no SUS,

---

<sup>‡</sup> NOB 01/93 tem como objetivo disciplinar o processo de descentralização da gestão das ações e serviços de saúde na perspectiva de construção do Sistema Único de Saúde.

<sup>§</sup> NOB 01/96 tem por finalidade primordial promover e consolidar o pleno exercício, por parte do poder público municipal e do Distrito Federal, da função de gestor da atenção à saúde dos seus municípios.

com foco na organização de rede e na atenção integral à saúde, que contemple as áreas de deficiência auditiva, física, visual, intelectual e ostomias; ampliar a integração e articulação dos serviços de reabilitação com a rede de atenção primária e outros pontos de atenção especializada; além de desenvolver ações de prevenção de deficiências na infância e vida adulta. Dentro das redes de reabilitação, um dos componentes é o serviço de atenção domiciliar no âmbito do SUS, que poderia beneficiar os pacientes com MPS, principalmente aqueles com dificuldades de locomoção<sup>33</sup>.

O Ministério da Saúde lançou em 27 de maio de 2013 a Portaria nº 963 que redefiniu a Atenção Domiciliar no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)<sup>34</sup>. Tal portaria afirma no artigo 2º parágrafo 1: “Atenção Domiciliar: nova modalidade de atenção à saúde, substitutiva ou complementar às já existentes, caracterizada por um conjunto de ações de promoção à saúde, prevenção e tratamento de doenças e reabilitação prestadas em domicílio, com garantia de continuidade de cuidados e integrada às redes de atenção à saúde”. Como essa portaria poderia garantir o tratamento domiciliar com TRE nos pacientes com MPS será melhor explorado no capítulo referente à discussão do trabalho.

Assim, passados mais de vinte e cinco anos da aprovação do texto constitucional e do reconhecimento expresso da saúde como um direito, os desafios que se impõem no campo da ciência jurídica e da saúde pública no Brasil concentram-se na necessidade de se oferecer ao cidadão garantias concretas e eficazes para que o direito à saúde seja efetivamente desfrutado<sup>35</sup>. Este desafio torna-se especialmente complexo quando nos deparamos com o direito à saúde de um grupo específico de pessoas, que possui necessidades

de saúde diferenciadas e especiais, como é o caso das pessoas com doenças raras<sup>36</sup>.

#### **4.4 O Sistema Único de Saúde, as Doenças Raras e as Mucopolissacaridoses**

José de Andrade Pereira é um homem de fibra. Em 2004, ele levou o filho mais velho, que aos três anos era muito baixo, tinha dedos curtos, cabeça grande e dificuldade de fala – e mais uma vez estava com forte dor de ouvido –, a um posto de saúde de Monte Santo, interior da Bahia. O médico lhe disse que, além de cuidar da dor de ouvido, não poderia fazer mais nada diante de uma doença que não conhecia e que ele deveria apenas esperar o menino morrer. Pereira reagiu: “Esperar é o que não vou fazer, nunca!”. Ele fez a viagem de seis horas até Salvador e perguntou a um porteiro do Hospital Universitário Professor Edgard Santos quem ele deveria procurar para tratar de um menino como aquele. Os médicos examinaram o menino e depois o irmão de 11 meses, na viagem seguinte, e concluíram que os dois tinham mucopolissacaridose tipo 6, uma doença rara de origem genética então sem tratamento. Pereira alertou: “Tem outras crianças assim por lá”. Sua visão de mundo mudou a história desta cidade do sertão baiano.

Carlos Fioravanti, O caminho de pedras das doenças raras.<sup>37</sup>

Até o início dos anos 80, havia poucas iniciativas no sentido de encarar as doenças raras como uma questão de saúde pública. Graças à atuação das organizações de pacientes e movimentos sociais, alguns avanços começaram a ser observados, como aconteceu com o tratamento em doença de Gaucher.

Fundada em 1994, a Associação Brasileira de Portadores da Doença de Gaucher tinha como um dos objetivos a obtenção do tratamento para os pacientes com esse diagnóstico junto ao SUS. Inicialmente eram necessárias liminares e mandatos judiciais para a compra do medicamento. Em junho de 1995 o medicamento alglucerase foi incluído na relação de medicamentos excepcionais, sendo apenas em 1998 fixado o valor para infusões da enzima na tabela do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS<sup>38</sup>.

Devido ao alto custo do medicamento, a partir de 1999 começou a ser avaliada a possibilidade do custeio através do Ministério da Saúde. Só em 2002 foi criado um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a doença de Gaucher<sup>39</sup>, contendo critérios de diagnóstico e tratamento, observando ética e tecnicamente a prescrição médica, a dispensação dos medicamentos preconizados para o tratamento, regulamentando suas indicações e seus esquemas terapêuticos e estabelecendo mecanismos de acompanhamento de uso e de avaliação de resultados.

A partir da instituição de um grupo de trabalho em 2004 pelo Ministério da Saúde em parceria com a Sociedade Brasileira de Genética Clínica, foi publicada em 2009 uma portaria que instituiu, no âmbito do SUS, a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica<sup>40</sup>. Tal portaria previa a atuação tanto na atenção básica, quanto na atenção especializada em genética clínica, mostrando um avanço nas políticas de saúde sobre o tema. A portaria, no entanto, foi publicada sem a portaria adicional normativa e sem designação de financiamento, não tendo nunca sido implementada de fato.

Deste modo, apenas em 30 de janeiro de 2014 foi publicada pelo Ministério da Saúde a portaria número 199 <sup>41</sup>. Tal portaria 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”. Pela primeira vez as doenças raras aparecem organizadas dessa forma numa política de saúde. Para efeito desta portaria, 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.

Os objetivos específicos da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, listados no artigo 5º, são os que seguem abaixo:

I - garantir a universalidade, a integralidade e a equidade das ações e serviços de saúde em relação às pessoas com doenças raras, com consequente redução da morbidade e mortalidade;

II - estabelecer as diretrizes de cuidado às pessoas com doenças raras em todos os níveis de atenção do SUS;

III - proporcionar a atenção integral à saúde das pessoas com doença rara na Rede de Atenção à Saúde (RAS);

IV - ampliar o acesso universal e regulado das pessoas com doenças raras na RAS;

V - garantir às pessoas com doenças raras, em tempo oportuno, acesso aos meios diagnósticos e terapêuticos disponíveis conforme suas necessidades; e

VI - qualificar a atenção às pessoas com doenças raras.

Um dos seus princípios, conforme o artigo 6º parágrafo VI, é a incorporação e uso de tecnologias voltadas para a promoção, prevenção e cuidado integral na RAS, incluindo tratamento medicamentoso e fórmulas nutricionais quando indicados no âmbito do SUS, que devem ser resultados das recomendações formuladas por órgãos governamentais a partir do processo de avaliação e aprovação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). O fato de só tardiamente essa política ter avançado acaba impactando a demora desses pacientes terem um tratamento organizado, como por exemplo a criação de novos PCDT.

Espera-se que os avanços nas políticas sobre doenças raras tragam facilidade no acesso à medicação e no acompanhamento dos pacientes. Publicada em 2014, a política das doenças raras ainda não foi implementada de fato, apesar de alguns (poucos) serviços de referência já terem sido aprovados para credenciamento. Importante também ressaltar que apesar do credenciamento dos serviços de atenção especializada e serviços de referência, será necessária a elaboração complementar de vários PCDT para os tratamentos específicos já disponíveis.

De acordo com a lei 12.401 de 28 de abril de 2011<sup>42</sup> a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica (PCDT), é atribuição do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Tendo em vista essa atribuição da CONITEC e os objetivos e princípios da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, a Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade - CGMAC/DAET/SAS, em parceria com o Departamento de Gestão e

Incorporação de Tecnologias em Saúde DGITS/SCTIE – Secretaria Executiva da CONITEC – propuseram e realizaram um Painel de Especialistas para Priorização de Protocolos Clínicos para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras<sup>43</sup>.

Com o objetivo de iniciar a elaboração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para as doenças raras, contempladas na Portaria nº 199 de 30 de janeiro de 2014<sup>41</sup> e republicada no Diário Oficial da União em 23 de maio de 2014, a CONITEC convocou aproximadamente 60 especialistas brasileiros em todos os eixos e grupos envolvidos nessa Portaria para uma Oficina de Trabalho.

Foi então definida uma lista de doenças prioritárias para a elaboração de novos PCDT, composta de dois eixos: eixo 1 composto pelas doenças raras de origem genética e eixo 2 composto por doenças raras de origem não genética. Cada eixo foi ainda subdividido em três subgrupos de doenças. No eixo 1, dentro do subgrupo dos erros inatos do metabolismo, foram selecionadas onze doenças, incluindo a mucopolissacaridose. No entanto, a CONITEC e a sub-comissão de PCDT trabalharam com a previsão de finalizar e publicar no ano de 2015 doze Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de condições raras, sendo que a mucopolissacaridose não foi incluída nesta listagem final<sup>43</sup>.

Em 01 de Abril de 2014 foi criada a Portaria número 483<sup>13</sup>, que redefine a Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e estabelece diretrizes para a organização das suas linhas de cuidado. Também define as competências das esferas de gestão, como Ministério da Saúde, Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios. No artigo 7º, que discorre sobre a

competência do Ministério da Saúde, o parágrafo VI diz: “garantir o acesso aos insumos e medicamentos de compra centralizada, necessários para o tratamento das doenças crônicas de acordo com a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e de acordo com o disposto em legislações específicas, no que couber. ”

Ao pesquisar a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)<sup>44</sup>, o mesmo cita que “tratando-se do acesso universal e igualitário aos medicamentos, o Decreto (Presidencial no 7.508, publicado em 28 de junho de 2011, que regulamenta aspectos da Lei nº 8.080 de 1990) vincula esse conceito à RENAME e aos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Assim, o conceito da RENAME é ampliado e a relação passa a compreender a seleção e a padronização de todos os medicamentos indicados para o atendimento das doenças e dos agravos no âmbito do SUS. Neste contexto, a RENAME apresenta o conjunto dos medicamentos a serem disponibilizados e ofertados aos usuários no SUS, visando à garantia da integralidade do tratamento medicamentoso. ”

Em relação aos tratamentos de alto custo no SUS, no dia 01 de março de 2010 iniciou a vigência do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Em 31 de julho de 2013 foi publicada a Portaria nº 1554 que definiu as novas regras de financiamento e execução do CEAF<sup>45</sup>. De acordo com as informações no site do Ministério da Saúde, que regulamenta o acesso aos medicamentos do CEAF<sup>46</sup>, “a solicitação de medicamentos corresponde ao pleito do paciente ou seu responsável na unidade designada pelo gestor estadual. Para a solicitação dos medicamentos, o paciente ou seu

responsável deve cadastrar os seguintes documentos em estabelecimentos de saúde vinculados às unidades públicas designados pelos gestores estaduais:

- a)** Cópia do Cartão Nacional de Saúde (CNS);
- b)** Cópia de documento de identidade;
- c)** Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (LME), adequadamente preenchido;
- d)** Prescrição Médica devidamente preenchida;
- e)** Documentos exigidos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas publicados na versão final pelo Ministério da Saúde, conforme a doença e o medicamento solicitado; e
- f)** Cópia do comprovante de residência.”

Ao nos depararmos com a falta de um PCDT para as mucopolissacaridoses, não é possível incluir a terapia de reposição enzimática para essa condição na lista do RENAME ou do CEAF. Além disso, diante do exposto, ao discutir a realização da TRE em unidades de saúde públicas, esbarra-se na ausência de um código de procedimento para este tipo de medicação pelo SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órtese, Prótese e Materiais Especiais do SUS<sup>47</sup>.

Tal sistema não prevê a terapia de reposição enzimática para o grupo das mucopolissacaridoses. Por outro lado, há disponível no sistema um procedimento denominado “Tratamento de Distúrbios Metabólicos”, com o código 03.03.03.004-6, na Modalidade de Atendimento Hospitalar, Média Complexidade, tipo de financiamento de Média e Alta Complexidade (MAC),

tendo como instrumento de registro AIH (Autorização de Internação Hospitalar), com média de permanência três dias na quantidade máxima de uma vez por mês.

Nesse código estão incluídos os Códigos Internacionais de Doença (CID) E76.0 (Mucopolissacaridose tipo I), E76.1 (Mucopolissacaridose tipo II), E76.2 (Outras mucopolissacaridoses) e E76.3 (Mucopolissacaridose não especificada), além de vários outros erros inatos do metabolismo que podem cursar com descompensação clínica. O valor total hospitalar referente a esse código é de R\$139,42, ou seja, valor esse que é repassado para o hospital referente à internação de pacientes incluídos no código supracitado <sup>47</sup>. Dessa forma, o código disponível para o tratamento nesse grupo de pacientes e suas regras não são compatíveis com a terapia de reposição enzimática dos pacientes com MPS, o que mostra a necessidade em se regularizar tal tratamento.

## 5 Material e método

Foi realizado um estudo exploratório dentro de uma abordagem qualitativa, através de entrevista semi-estruturada.

A pesquisa exploratória tem como objetivo proporcionar maior familiaridade com o problema, com vistas a torná-lo mais explícito ou a construir hipóteses. A grande maioria dessas pesquisas envolve: (a) levantamento bibliográfico; (b) entrevistas com pessoas que tiveram experiências práticas com o problema pesquisado; e (c) análise de exemplos que estimulem a compreensão<sup>48</sup>.

A metodologia qualitativa foi escolhida por possibilitar realizar um estudo exploratório das expectativas e experiências da descentralização da terapia de reposição enzimática em pacientes com MPS no Estado do Rio de Janeiro.

Foram realizadas entrevistas semi-estruturadas, individuais, que combinaram perguntas fechadas e abertas, onde o entrevistado teve a possibilidade de discorrer sobre o tema proposto em algumas questões, sem respostas ou condições prefixadas pelo pesquisador.

A entrevista semi-estruturada está focalizada em um assunto sobre o qual confeccionamos um roteiro com perguntas principais, complementadas por outras questões inerentes às circunstâncias momentâneas à entrevista. Para alguns autores, esse tipo de entrevista pode fazer emergir informações de forma mais livre e as respostas não estão condicionadas a uma padronização de alternativas<sup>49</sup>.

O tipo de análise realizado foi a análise temática, em que inicialmente é realizada uma leitura de primeiro plano para atingir os níveis mais profundos do tema a ser estudado. A seguir realiza-se uma exploração do material. Então é

elaborada uma síntese interpretativa através de uma redação que possa dialogar com os temas como objetivos, questões e pressupostos da pesquisa<sup>50</sup>.

## **5.1 Amostra**

### **5.1.1 População 1**

Médicos responsáveis pela terapia de reposição enzimática em pacientes com mucopolissacaridoses dos tipos I, II, IV-A ou VI no estado do Rio de Janeiro.

#### **5.1.1.1 Critérios de inclusão**

- Estar acompanhando pacientes com MPS dos tipos I, II, IV-A ou VI no momento da entrevista.

- Os pacientes em acompanhamento devem estar realizando as infusões no Estado do Rio de Janeiro no momento da entrevista.

#### **5.1.1.2 Critérios de exclusão**

- Não ser responsável por paciente com MPS em terapia de reposição enzimática no momento da entrevista.

- Pacientes com MPS sob seus cuidados não realizam terapia de reposição enzimática ou recebem as infusões fora do Estado do Rio de Janeiro.

### **5.1.2 População 2**

Pacientes e responsáveis por pacientes com diagnóstico bioquímico de mucopolissacaridose dos tipos I, II, IV-A e VI.

### **5.1.2.1 Critérios de inclusão**

- Ambos os sexos.
- Qualquer idade.
- Estar realizando terapia de reposição enzimática com laronidase, idursulfase, alfaelosulfase ou galsulfase.
- Estar recebendo a medicação através de infusões venosas com frequência semanal ou quinzenal.
- Estar realizando o tratamento com terapia de reposição enzimática no Estado do Rio de Janeiro.

### **5.1.2.2 Critérios de exclusão**

- Não estar realizando terapia de reposição enzimática no momento da entrevista.
- Estar realizando a terapia de reposição enzimática com frequência diferente das preconizadas em bula (semanal ou quinzenal).
- Realizar a terapia de reposição enzimática fora do Estado do Rio de Janeiro.

## **5.2 Entrevistas**

As populações do estudo foram identificadas através de contato com a Associação de Apoiadores aos Portadores de Mucopolissacaridose e Doenças Raras (Anjos da Guarda – Rio de Janeiro).

O contato com a associação ocorreu de forma presencial e por meio telefônico pelo próprio pesquisador, no intuito de identificar e obter informações sobre os médicos que atendem os pacientes com MPS em TRE no Estado do

Rio de Janeiro. Também foram identificados os pacientes e/ou responsáveis por pacientes com diagnóstico de MPS I, II, IV-A e VI que recebem TRE no Estado do Rio de Janeiro, além de obter os contatos dos mesmos para que fosse realizada a entrevista pelo pesquisador.

A pesquisa foi submetida à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP-IFF/FIOCRUZ) do Instituto de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira – FIOCRUZ, atendendo à determinação da resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Pesquisa.

Nas entrevistas que ocorreram de forma presencial os participantes concordaram em participar da pesquisa assinando o Termo de Esclarecimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pelo CEP-IFF/FIOCRUZ (Anexo 1). Nos casos em que a entrevista foi realizada através de contato telefônico, os entrevistados receberam o TCLE por correio eletrônico (e-mail) e consentiram através de resposta ao próprio e-mail recebido.

Alguns dos pacientes elegíveis para a pesquisa participam do projeto intitulado “Seguimento clínico das doenças de depósito lisossômico: História natural, protocolos clínicos e terapêuticos” desenvolvido pelo departamento de genética médica do IFF/Fiocruz sob a responsabilidade da Dr<sup>a</sup> Dafne Dain Gandelman Horovitz, já aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz sob o número: CAAE: 14085513.0.0000.5269 (Anexo 2). Assim, foram contatados de forma direta pelo pesquisador uma vez identificados pelos médicos responsáveis.

### **5.2.1 Entrevistas com os médicos**

As entrevistas com os médicos foram realizadas de forma presencial, contato telefônico ou correio eletrônico (e-mail), guiadas por roteiro elaborado pelo pesquisador, com perguntas fechadas e semi-abertas (Anexo 3), de forma escrita, abordando questões como:

- número de pacientes em TRE que acompanha
- diagnóstico específico das MPS em TRE
- local de início da TRE
- local de realização da TRE no momento da entrevista
- frequência do tratamento com TRE
- opinião sobre a descentralização da TRE.
- perfil dos pacientes em TRE com questões sobre complexidade ou necessidades especiais.

### **5.2.2 Entrevistas com os pacientes ou responsáveis**

Após identificar os pacientes elegíveis para a pesquisa considerando os critérios de inclusão, foi realizada entrevista pelo pesquisador de forma presencial ou contato telefônico, com responsável legal nos casos de pacientes menores de 18 anos de idade ou incapazes de serem entrevistados, ou com o próprio paciente nos maiores de 18 anos de idade e/ou considerados capazes de responder às perguntas. As entrevistas realizadas seguiram o roteiro elaborado pelo pesquisador, com perguntas fechadas e semi-abertas. As respostas foram escritas pelo pesquisador, tanto nos contatos pessoais quanto nos contatos telefônicos. O roteiro abordou questões como:

- tipo de MPS do paciente

- onde iniciou a TRE e onde realiza as infusões no momento da entrevista
- há quando tempo está em TRE
- distância que o paciente reside do centro de tratamento
- como realiza o transporte até o centro onde recebe as infusões
- quais as dificuldades no deslocamento
- opinião sobre a descentralização da TRE.
- presença ou ausência de necessidades especiais

Antes da aplicação das entrevistas foi realizado um estudo piloto para avaliar a aplicabilidade do instrumento em cinco pacientes que realizam a terapia de reposição enzimática no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira – IFF/Fiocruz. Após o estudo piloto foram incluídas no roteiro da entrevista perguntas sobre a idade do paciente em questão e a opinião sobre as vantagens e desvantagens da descentralização da TRE (Anexo 4).

## **6 Resultados**

### **6.1 Entrevista com médicos**

Foram identificados três centros de referência que realizam TRE em pacientes com MPS e quatro médicos, que concordaram em participar da pesquisa. Dois responderam ao questionário de forma presencial e dois através de correio eletrônico.

Não houve perda na amostra e todos os entrevistados eram responsáveis por infusão de pacientes com MPS.

Todos os entrevistados responderam serem favoráveis à descentralização da TRE.

Um dos entrevistados respondeu à pergunta “Liste vantagens e desvantagens na descentralização da terapia de reposição enzimática nos pacientes com MPS” considerando a descentralização como realização de infusão domiciliar. Isso pôde ser notado pois citou como vantagens na descentralização “menor exposição à ambiente hospitalar”, “menor consumo de espaço de estoque farmacêutico”, “liberação de horários de centro de infusão para pacientes sem possibilidade de infusão domiciliar”, além de “ maior flexibilidade de agendamento, melhor adesão, maior praticidade e conforto para o paciente”. Esse mesmo entrevistado citou como desvantagens “alguns pacientes moram em área de risco ou sem fornecimento regular de energia”, “redução do número de visitas hospitalares e contato com equipe médica, reduzindo o número de oportunidades de intervenções em estilo de vida ou abordagem por outros profissionais (fisioterapia, psicologia, terapia

ocupacional) ligados ao centro de infusão” e “equipes de infusão sem suporte médico”.

Isso mostra que há um fator de confusão, e que talvez não tenha ficado claro no questionário, a diferença entre a definição de descentralização da TRE (que o pesquisador quis se referir à infusão próximo ao domicílio) e a definição de infusão domiciliar.

Os outros três entrevistados tiveram opiniões semelhantes em relação às vantagens da descentralização da TRE, aparecendo com frequência nas respostas o menor tempo de deslocamento, maior frequência em escola ou trabalho pelo paciente e pelos responsáveis (“menos faltas”), maior conforto para pacientes e famílias e melhor qualidade de vida.

Como desvantagens, as respostas frequentes foram “falta de equipe que conheça a doença”, “perder o controle do paciente, ou seja, paciente não retornar para as consultas de rotina”, “menos avaliações por médicos especializados”. Um dos entrevistados citou como desvantagem o “isolamento das famílias, visto que o centro de infusão é um ambiente social para muitos deles” (Tabela 2).

Um dos entrevistados reforçou que apesar de favorável à descentralização, é importante que o seguimento clínico especializado seja mantido periodicamente em centro de referência. Isso corrobora com as falas de outros médicos entrevistados em relação ao receio de que o paciente acabe perdendo oportunidades de avaliações por especialistas com a frequência necessária.

Tabela 2: Resultado das entrevistas com médicos responsáveis por TRE em pacientes com MPS.

<b>Médico</b>	<b>Favorável à descentralização</b>	<b>Vantagens da descentralização</b>	<b>Desvantagens da descentralização</b>
1	Sim	“mais confortável para o paciente e para as famílias, há segurança em realizar TRE no domicílio, não perde aula, não perde tempo no transporte”	“faltar equipe que conheça a doença”
2	Sim	“menor tempo de deslocamento, menos tempo de tratamento, frequência de escola/universidade/trabalho sem faltas, qualidade de vida, conhecimento do paciente e doença pela equipe local”	“insegurança da equipe, insegurança da família, equipe local pode não saber agir em complicações, menos avaliações por médicos especializados e conhecedores da doença e complicações, acesso menos frequente a exames complementares, isolamento das famílias, detecção tardia de complicações por falta de conhecimento das equipes locais, complicação grave na infusão”
3	Sim	“maior conforto para as famílias, não é preciso faltar aula ou trabalho (pacientes e pais), minimiza custo e tempo para as famílias”	““perder” controle do paciente, o paciente não retornar para as consultas de retorno”
4	Sim	“menor interrupção das atividades cotidianas dos pacientes e famílias, com maior aderência e conforto. Maior flexibilidade de agendamento, melhor adesão, maior praticidade, menor exposição à ambiente hospitalar (alguns precisavam infundir em enfermarias), menor consumo de espaço de estoque farmacêutico, liberação de horários do centro de infusão para pacientes sem possibilidade de infusão domiciliar”	“pacientes que moram em área de risco ou sem fornecimento regular de energia, reduz número de visitas hospitalares e contato com equipe médica, redução do número de oportunidades de intervenções em estilo de vida ou abordagem por outros profissionais (fisio, to, psicologia), pacientes que apresentaram eventos adversos graves não deveriam realizar infusão domiciliar, equipes de infusão sem suporte médico”

## 6.2 Entrevistas com pacientes/responsáveis por pacientes com MPS

### 6.2.1 População entrevistada

Foram identificados através da Associação Anjos da Guarda e/ou de relato dos médicos 31 pacientes com diagnóstico de MPS que realizam TRE no Estado do Rio de Janeiro, sendo 6 com MPS I, 10 com MPS II, 4 com MPS IV-A e 11 com MPS VI (figura 1).

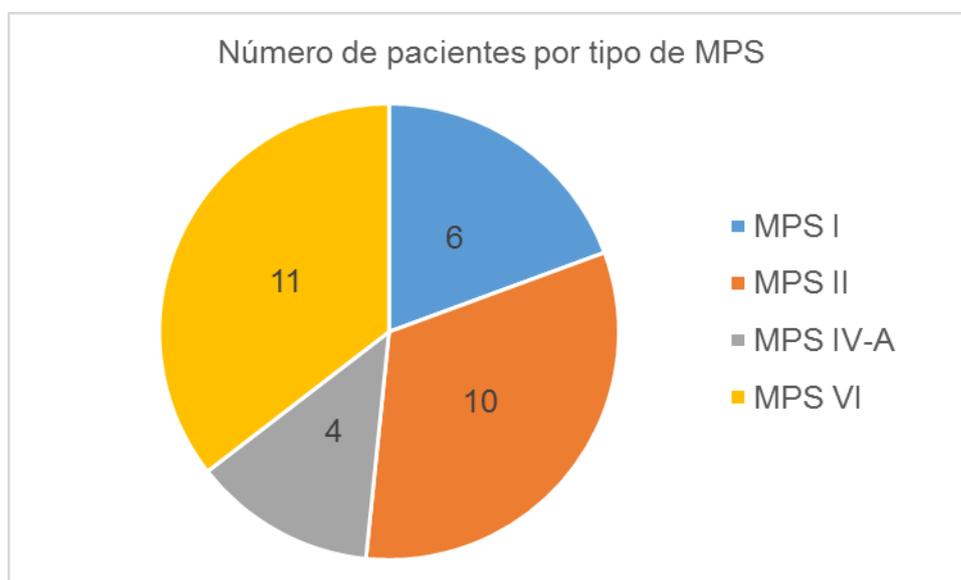


Figura 1: Amostra de pacientes por tipo de MPS

Dos 31 pacientes, 2 com MPS II não foram localizados para realizar a entrevista e 2 com MPS II não estavam recebendo TRE no momento do contato por falta de fornecimento da medicação por problemas judiciais não especificados, assim não entraram nos critérios de inclusão da pesquisa.

Um total de 27 pacientes tiveram suas informações analisadas. Foram entrevistados 23 responsáveis por 25 pacientes com MPS, já que havia dois pares de irmãos com MPS (dois irmãos com MPS I e dois irmãos com MPS VI).

Duas entrevistas foram realizadas com o próprio paciente, sendo um com MPS II que possui mais de 18 anos e outro com MPS IV-A que, apesar de possuir menos de 18 anos de idade, foi considerado capaz de responder às perguntas, levando em consideração as dificuldades cognitivas apresentadas pelo seu responsável.

### **6.2.2 Análise dos dados**

Os dados foram colocados em uma planilha visando facilitar a interpretação e visualização das informações e falas dos entrevistados.

A média das idades dos pacientes foi de 11 anos, variando entre 1 e 25 anos.

A média do tempo em que os pacientes realizam a TRE foi de 5 anos, sendo que uma entrevista foi realizada na primeira infusão de um paciente com MPS VI e o paciente que infunde há mais tempo está em TRE há 11 anos.

23 pacientes realizam TRE em regime semanal e 4 em regime quinzenal (esses com MPS I).

Foi analisada a distância entre os domicílios dos pacientes e os locais de TRE. Através do site <https://www.google.com.br/maps>, acessado em 21 de março de 2016, foi traçada a rota do endereço de residência fornecido pelos entrevistados até o local onde realizam as infusões, usando como filtro de busca o horário de chegada ao local de TRE como 08:00 horas do dia acessado (21 de março de 2016, segunda-feira). Considerou-se o trajeto mais rápido (envolvendo estradas principais) apresentado pelo site como referência para as distâncias percorridas por eles. Não foi incluído para essa análise o

paciente com MPS I que realiza infusão domiciliar, visto que este dado alteraria a média dos valores de distância percorrida encontrada.

A média da distância entre os domicílios dos pacientes e o local onde realizam as infusões foi de 36 quilômetros (tabela 3). A mínima distância relatada é realizada por um paciente com MPS VI, que percorre 1,5 Km do domicílio até o local de infusão.

Este paciente já se encontra descentralizado e iniciou as infusões na cidade onde reside. No começo, as infusões eram realizadas na Santa Casa de Misericórdia em Angra dos Reis, a uma distância de 5,1 km de sua residência e, após a mudança para outro centro de saúde, atualmente é o paciente que infunde mais próximo de seu domicílio. Caso fosse necessária a realização das infusões no centro de referência mais próximo, que seria o IFF no Rio de Janeiro, ele iria percorrer cerca de 161 km semanalmente para realizar a TRE. Diante da dificuldade do longo deslocamento, optou-se por iniciar as infusões já na cidade de origem do paciente. Foi realizado treinamento da equipe em Angra dos Reis sobre o manejo da TRE e possíveis reações adversas durante as infusões. O acompanhamento clínico especializado e os exames laboratoriais e de imagem de rotina continuam a ser realizados no centro de referência no Rio de Janeiro. Seu responsável refere como vantagem na descentralização o fato de a criança “não ter que faltar aula toda semana” e relatou: “também tenho outros filhos para cuidar e mandar para a escola”. Não citou qualquer desvantagem na descentralização da TRE.

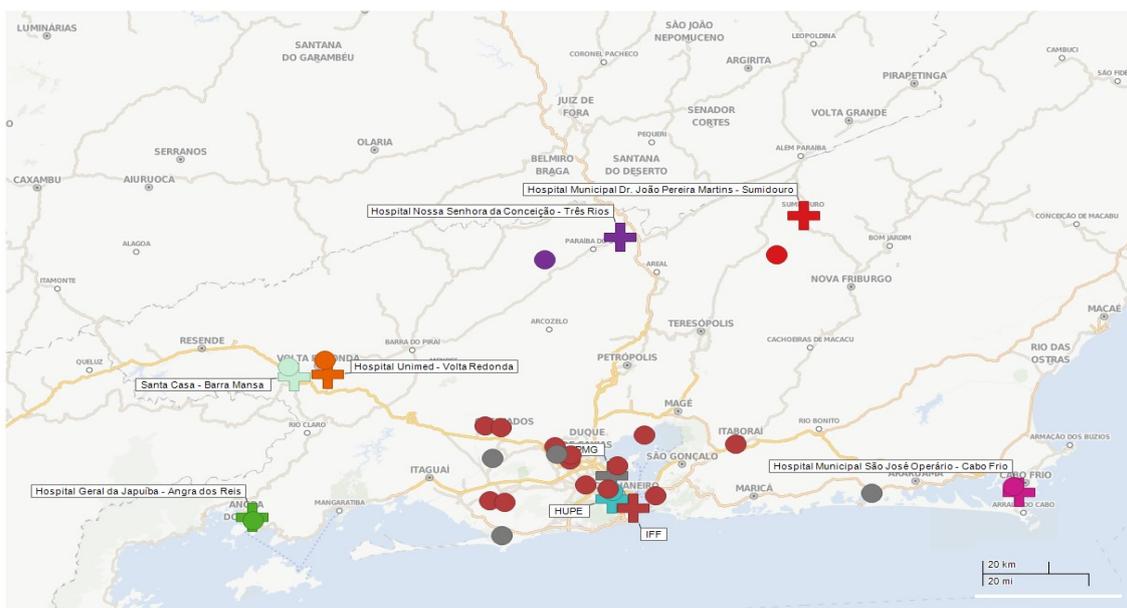
A máxima distância percorrida foi relatada pelo responsável por dois irmãos com MPS I, que se deslocam 102 km de sua residência até o centro de referência onde realizam as infusões. Apesar de o responsável por eles ser

favorável à descentralização e mostrar desejo em realizar as infusões próximo ao domicílio, um deles tem apresentado reações adversas durante as infusões e, por segurança clínica do próprio, necessita permanecer recebendo as medicações no centro de referência no momento. Diante disso, o responsável relatou como desvantagem na descentralização o fato de “ficar preocupada em cada um ter que infundir em um lugar”, e citou como vantagens na descentralização “a qualidade de vida mudaria para melhor”, “estaria mais perto de casa”, “não correria riscos no trânsito” e “perderiam menos aulas na escola”.

Tabela 3: Distâncias percorridas do domicílio até o local de TRE pelos pacientes com MPS no Estado do Rio de Janeiro.

Tipo de MPS	Mín. de Distância percorrida no menor tempo até o local de TRE (km)	Máx. de Distância percorrida no menor tempo até o local de TRE (km)	Média de Distância percorrida no menor tempo até o local de TRE (km)
MPS I	22,9	102	63,98
MPS II	5,2	57,8	35,25
MPS IV-A	6,1	55,5	27,98
MPS VI	1,5	66,9	28,66
<b>Total Geral</b>	<b>1,5</b>	<b>102</b>	<b>36,87</b>

Para melhor visualização dos locais de moradia dos pacientes e as distâncias percorridas até os locais de infusão, foi elaborado um mapa (figura 2) com as informações fornecidas nas entrevistas. Utilizaram-se dados geográficos de latitude e longitude visando melhorar a precisão das informações no mapa. Para isso utilizou-se o programa TIBCO Spotfire® versão 7.0.0.



## Mapa Pacientes x Locais de Infusão

Mapa Pacientes x Locais de Infusão

Color by

Local de Infusão

- Hospital Geral da Japuiba - Angra dos Reis
- Hospital Municipal Dr. João Pereira Martins - Sumidouro
- Hospital Municipal São José Operário - Cabo Frio
- Hospital Nossa Senhora da Conceição - Três Rios
- Hospital Unimed - Volta Redonda
- HUPE
- IFF
- IPPMG
- Santa Casa - Barra Mansa

Figura 2: Mapa demonstrando os locais de domicílio e os locais de infusão dos pacientes com MPS no Estado do Rio de Janeiro.

Dois responsáveis por pacientes com MPS responderam não serem favoráveis à descentralização da TRE. Um deles é mãe de dois pacientes com MPS VI, que reside a uma distância de 14,9 quilômetros do centro de infusão e, apesar de utilizar dois ônibus em transporte público em cada trajeto de ida e volta até o local de TRE, refere que os pacientes não apresentam dificuldade

para locomoção e não tem problemas com o transporte. A justificativa dela para a resposta apresentada é que “os hospitais próximos ao domicílio são ruins” e “o tratamento no centro de referência é melhor”.

A mãe de outro paciente com MPS VI que respondeu ser desfavorável à descentralização da TRE reside a 22,7 quilômetros do local da infusão e realiza o transporte com carro particular da família, não havendo dificuldades na locomoção. Ela referiu que “se precisar de algum atendimento já está dentro do hospital”.

Para ambas famílias não há dificuldade relatada no deslocamento até o centro de referência onde realizam as infusões. Além disso, as respostas apresentadas por elas mostram uma insegurança em realizar a TRE longe da equipe que acompanha os pacientes.

A paciente que realiza TRE há mais tempo (onze anos), iniciou com regime semanal, depois quinzenal<sup>3</sup> e atualmente realiza as infusões no domicílio. A família buscou uma solução própria para melhorar a qualidade de vida da paciente e dos responsáveis, bem como diminuir os desgastes físicos, emocionais e financeiros de um tratamento longo e que continuará para toda a vida. Não havendo identificado um programa de infusão domiciliar disponível no SUS e não sendo possível inserir em programa de home care através de seguros saúde, a mãe da paciente por ser profissional da área de saúde, se responsabilizou por toda a estrutura de infusão domiciliar e cuidados caso haja alguma reação adversa durante as infusões. O estoque da medicação permanece no centro de referência onde realizava as infusões e a família armazena em casa quantidades pequenas da medicação para uso a curto prazo. O acompanhamento médico e com equipe multidisciplinar continua

sendo realizado no centro de referência periodicamente. Até o momento da entrevista não haviam sido relatados eventos adversos ou problemas nas infusões. Apesar disso, a mãe citou como desvantagem da descentralização a ausência de apoio médico caso haja intercorrência durante a infusão.

Um paciente com MPS II iniciou o tratamento no centro de referência a 143 km de casa e atualmente realiza as infusões em sua cidade de origem, percorrendo 5,2 km semanalmente. Para ele, a vantagem da descentralização é “estar realizando TRE em local conhecido” e mais próximo do domicílio, não relatando qualquer desvantagem nessa mudança. A descentralização nesse caso foi possível com ajuda financeira da indústria farmacêutica para treinamento da equipe local sobre manejo da TRE e possíveis reações adversas durante as infusões.

Um paciente com MPS IV-A, que também realizava TRE no centro de referência à 139 Km da sua residência, atualmente infunde próximo à cidade de domicílio. Percorre 17,9 Km até o local de infusão semanalmente e refere como vantagem da descentralização a proximidade de casa e como desvantagem o despreparo da equipe em relação à infusão.

Já outra paciente com MPS IV-A iniciou as infusões já próximo ao domicílio, na cidade de Cabo Frio. Atualmente percorre 6,1 Km para realizar as infusões semanalmente, visto que iria percorrer 161 km até o centro de referência no Rio de Janeiro. Refere como vantagem a menor distância percorrida e o fato de conhecer a cidade e o local de infusão, não referindo qualquer desvantagem na descentralização. A descentralização nesse caso também foi possível com ajuda financeira da indústria farmacêutica para treinamento da equipe local sobre manejo da TRE e possíveis reações

adversas durante as infusões. Até o momento da entrevista não havia sido relatada qualquer intercorrência nas infusões.

Quatro pacientes de um mesmo centro de referência realizam o trajeto de casa até o local da infusão por meio de transporte oferecido pelo próprio centro de referência. Isso traz grande facilidade para que os pacientes consigam manter o tratamento semanal ou quinzenal, principalmente para aqueles com dificuldade de deambulação. No entanto, tal serviço oferecido acaba por se tornar uma “obrigação do hospital”, fazendo com que as famílias se tornem dependentes desse tipo de transporte para a assistência médica ou consultas com equipe multidisciplinar, e para a realização de exames complementares necessários ao acompanhamento desses pacientes no centro de referência.

Esses quatro responsáveis foram favoráveis à descentralização, e referiram como principal vantagem o fato de encurtar a distância e o tempo de deslocamento até o local das infusões, como nas falas “não teria o período do trajeto para chegar ao hospital”, “não teria o transtorno do trânsito”, “não tem engarrafamento”, “perderia menos tempo”, “menos tempo de trânsito”. Como desvantagem um responsável citou “estar acostumado com a equipe médica”, e outro referiu “estar longe da equipe que está acostumado”. Esses dois pacientes não deambulam, um possui gastrostomia e outro traqueostomia e gastrostomia. Talvez o fato de serem pacientes que necessitam maiores cuidados no manuseio traz para os responsáveis certa insegurança em realizar as infusões fora do centro de referência, apesar de serem favoráveis à descentralização. Os outros responsáveis não citaram desvantagens na descentralização da TRE.

Outros quatro pacientes utilizam transportes oferecidos pelas prefeituras. Todos eles residem em municípios diferentes de onde realizam a TRE e têm esse serviço oferecido pelas secretarias de saúde, através de programa de Tratamento Fora de Domicílio (TFD), que será melhor explorado na discussão. Três deles se deslocam para o centro de referência e um já está descentralizado e se desloca para uma cidade próxima ao domicílio. Todos são favoráveis à descentralização da TRE para que seja realizada próximo ao domicílio. Como vantagens da descentralização foram citadas: “não corre risco no trânsito”, “melhor qualidade de vida”, “não perde aula”, “não perderia o dia todo” e “estaria mais perto de casa”. O responsável pelo paciente já descentralizado, com MPS IV-A, citou como desvantagem o fato de a equipe local não ter conhecimento sobre a infusão. Como ele já realizou as infusões no centro de referência, há uma certa insegurança do responsável em relação à equipe, mas apesar disso, os benefícios em realizar o tratamento próximo ao domicílio superam esse fato.

Em relação aos outros três pacientes, um com MPS I e dois com MPS VI, que também utilizam o TFD para realizar a TRE nos centros de referência, seus responsáveis não relataram qualquer desvantagem na descentralização do tratamento medicamentoso.

Após o término da coleta de dados, através de comunicação pessoal foi notificado que quatro pacientes que realizavam a TRE nos centros de referência já se encontravam realizando as infusões em regime domiciliar (quadro 1). No entanto, foram considerados os dados anteriores à esta informação. Tal relato mostra que as infusões domiciliares para pacientes com doenças crônicas/raras já é uma realidade no Brasil, mas ainda depende da

proatividade da equipe dos centros de referência para mapeamento de locais próximos aos domicílios dos pacientes, de treinamento das equipes caso a caso e do financiamento da indústria farmacêutica para disponibilização de tal tratamento.

**Quadro 1: Informações recebidas posteriormente à coleta de dados.****Informações recebidas posteriormente à coleta de dados**

Após o término da coleta de dados, tivemos informações de dois médicos entrevistados que quatro pacientes que realizavam as infusões no centro de referência já estavam realizando infusões domiciliares. Conforme as informações colhidas, as infusões estavam sendo realizadas por duas enfermeiras que também eram responsáveis pelas infusões em um dos centros de referência. Entramos então em contato com elas para obter detalhes de como eram realizadas essas infusões.

Todos os pacientes relatados tinham diagnóstico de MPS II, e seguiram protocolo de infusão domiciliar previsto na bula do medicamento Elaprase® e aprovado pela ANVISA<sup>51</sup> visto que, no momento, apenas uma empresa farmacêutica produz a medicação para TRE em MPS II disponível comercialmente.

Esses pacientes com diagnóstico de MPS II são cadastrados em um programa de suporte ao paciente, com informações fornecidas sobre dose e tempo de tratamento (se uso contínuo e qual a frequência) além de prescrição médica indicando a terapia domiciliar. O programa então localiza uma empresa de “home care” que atenda a região de domicílio do paciente, realiza o credenciamento e agenda a primeira infusão no domicílio.

Todo o custo da infusão, incluindo bomba infusora e insumos fica a cargo da indústria farmacêutica, exceto o custo da medicação, a qual o paciente já deve ter armazenada, seja em centro de referência, seja no próprio domicílio.

As enfermeiras contatadas informaram que são contratadas pelo “home care”, que por sua vez é contratado pelo programa de suporte ao paciente, e vão até a residência dos pacientes em dias e horários previamente acordados com a família, semanalmente, para a realização da TRE.

Todo o material necessário para as infusões, como material para punção venosa, material para preparação e infusão da medicação, isto é, equipo, frascos de soro fisiológico e bomba infusora, é levado pela equipe que vai até a residência do paciente.

As prescrições com as doses das medicações para cada paciente são de responsabilidade do médico assistente, bem como as orientações em casos de reação adversa à medicação. Com essas informações em mãos, a equipe leva consigo além da medicação para TRE, as medicações para uso emergencial.

Além disso, para aumentar a segurança em caso de reação adversa durante as infusões, deve ser mapeado um centro de saúde a no máximo dois quilômetros do domicílio do paciente, seja da rede pública ou privada, caso o paciente tenha acesso à seguro saúde.

Quanto ao armazenamento da medicação, em dois casos relatados uma parte da medicação é armazenada no próprio domicílio do paciente, conforme as orientações adequadas contempladas na bula da medicação. O restante da medicação permanece armazenado na farmácia do centro de referência, visto que os frascos devem ser mantidos sob refrigeração e o centro de referência possui melhor estrutura, com geladeira e gerador de energia, caso haja falta de energia elétrica, garantindo assim o armazenamento adequado das medicações. O transporte dessas medicações armazenadas no centro de referência até o domicílio é de responsabilidade da família do paciente.

Em outro caso a medicação é armazenada em centro de saúde (clínica da família) próximo ao domicílio. Nesse caso a responsável pelo paciente necessita buscar a dose semanal da medicação no dia anterior ao combinado para realização da infusão, garantindo com isso maior segurança no armazenamento a longo prazo da medicação. As enfermeiras relataram ainda que um dos pacientes não apresenta condições estruturais em seu domicílio para armazenar a medicação e nem para busca-la semanalmente no centro de referência. Assim, parte dela fica no centro de referência e parte fica sob responsabilidade da equipe que realiza as infusões e leva a dose semanal até o domicílio nos dias de infusão. Dois pacientes possuem acesso venoso de longa duração estabelecido (cateter implantado) e outros dois necessitam punção venosa semanalmente. Nenhum deles havia apresentado qualquer intercorrência durante as infusões domiciliares até o momento da entrevista com as enfermeiras.

Todos os pacientes mantêm o acompanhamento clínico regularmente no centro de referência onde realizavam as infusões previamente.

## 7 Discussão

Ao abordar o tema descentralização da TRE, ou seja, realização das infusões venosas próximo ao domicílio, sem que haja necessidade de grandes deslocamentos até os centros de referência com a frequência necessária para o recebimento das medicações, foi possível avaliar a visão dos pacientes, suas famílias e dos médicos responsáveis por TRE em MPS no Estado do Rio de Janeiro.

Todos os médicos entrevistados foram favoráveis à descentralização da TRE. No entanto houve uma confusão na definição da descentralização por um dos entrevistados, que respondeu às perguntas com uma abordagem considerando descentralização como infusões domiciliares. De qualquer forma todos foram unânimes em considerar que a descentralização melhoraria a qualidade de vida dos pacientes e familiares, o que pôde ser visto de forma direta ou indireta nas respostas. Todos também consideraram como uma das desvantagens o risco de o paciente, comparecendo com menos frequência ao centro de referência, perder o acompanhamento clínico regular.

Uma das maneiras de minimizar esse risco seria através da criação de um projeto terapêutico singular. Esta estratégia está prevista na Política Nacional de Humanização<sup>52</sup> e é uma das funções atribuídas à Atenção Básica nas RAS<sup>33</sup> (elaborar e gerir os projetos terapêuticos singulares). Outra forma de trazer melhorias no cuidado para os pacientes com doenças raras seria através de educação permanente dos profissionais de saúde envolvidos em todos os níveis de atenção, também previsto na Política Nacional de Humanização<sup>52</sup>.

Após analisar as 27 entrevistas realizadas com os pacientes com diagnóstico de MPS que recebem TRE no Estado do Rio de Janeiro ou seus

responsáveis, ficam claras as dificuldades em se realizar e manter um tratamento com medicação por via intravenosa, com frequência semanal ou quinzenal e para toda a vida.

Apenas dois entrevistados responsáveis por três pacientes foram desfavoráveis à descentralização da TRE. Todos esses têm diagnóstico de MPS VI, com inteligência normal e não referiram dificuldades no deslocamento até o centro de referência. Esses responsáveis mostraram certa insegurança em realizar as infusões fora dos centros de referência, o que pôde ser claramente percebido nas suas respostas, como “os hospitais onde moro são ruins”, “no centro o tratamento é melhor”, “como tudo é no (*nome do hospital*) se precisar de emergência já está lá”. Este sentimento poderia ser amenizado com a criação de protocolos de tratamento e diretrizes terapêuticas para MPS que, através da identificação de uma rede de assistência à saúde bem estabelecida, poderia trazer maior segurança para essas famílias.

A grande maioria dos entrevistados referiu o menor tempo gasto no trânsito durante o deslocamento até o local de TRE e o fato de estar mais próximo de casa como as principais vantagens da descentralização. Isso pode ser interpretado como sendo os longos deslocamentos e o tempo gasto durante o transporte para as infusões as principais dificuldades em realizar e manter o tratamento.

Ao se estabelecer fluxos e rotinas baseadas na proposta do funcionamento das redes de atenção à saúde (RAS)<sup>33</sup>, talvez seja possível minimizar o impacto das dificuldades de uma doença crônica como a MPS para os pacientes e suas famílias. A Portaria nº4279 de 30 de dezembro de 2010<sup>33</sup>, em seu anexo, cita como alguns atributos da rede de atenção à saúde

“promover extensa gama de estabelecimentos de saúde que presta serviços de promoção, prevenção, diagnóstico, tratamento, gestão de casos, reabilitação e cuidados paliativos e integra os programas focalizados em doenças, riscos e populações específicas, os serviços de saúde individuais e os coletivos; ...; prestação de serviços especializados em lugar adequado; existência de mecanismos de coordenação, continuidade do cuidado e integração assistencial por todo o contínuo da atenção; atenção à saúde centrada no indivíduo, na família e na comunidade, tendo em conta as particularidades culturais, gênero, assim como a diversidade da população;...”.

Considerar uma abordagem individualizada para cada caso, com horários mais flexíveis para as infusões e menores distâncias a serem percorridas, além de diminuir as dificuldades encontradas pelos pacientes e familiares, também diminuiria os custos indiretos\*\* na saúde.

Em relação à descentralização, a maioria (dezesesseis entrevistados) referiu não haver qualquer desvantagem na mesma. Desses, quatro já realizam as infusões próximo ao domicílio e não tiveram qualquer intercorrência até o momento das entrevistas. Os outros onze entrevistados que mencionaram desvantagens, foram unânimes em demonstrar certo receio em realizar as infusões fora dos centros de referência, com respostas como “risco de a equipe

---

\*\* Os custos indiretos envolvem custos que resultam da perda de produtividade. São relacionados à perda da capacidade produtiva do indivíduo diante do processo de adoecimento ou mortalidade precoce. Podem ser representados, por exemplo, por dias de trabalho perdidos, incapacidade de realizar as atividades profissionais, tempo gasto em viagens para receber cuidado médico e morte prematura decorrente da doença<sup>53</sup>.

não ser tão preparada para atendimento”, “no centro o tratamento é melhor”, “no centro está perto da equipe médica”. Isso mostra a insegurança dos familiares no cuidado com pacientes com doenças raras fora dos centros de referência. No entanto, em relação à infusão da TRE isoladamente, vale a pena lembrar que é uma medicação relativamente segura, cujas reações adversas não diferem das reações a outras medicações comumente usadas nas unidades de saúde, e o ideal seria manter o acompanhamento clínico nos centros de origem.

Além disso, os centros de referência poderiam capacitar a rede de assistência conforme previsto na Portaria n° 199<sup>41</sup> de 30 de janeiro de 2014, o que minimizaria de alguma forma essas desvantagens descritas pelos entrevistados, trazendo maior segurança para as famílias. Tal portaria cita em seu artigo 15° parágrafo III que, compete ao Serviço de Atenção Especializada em Doenças Raras e ao Serviço de Referência em Doenças Raras, “apoiar os outros serviços de atenção à saúde no que se refere ao cuidado da pessoa com doença rara, participando sempre que necessário da educação permanente dos profissionais de saúde que atuam neste cuidado”. Nos pacientes já descentralizados isso vem sendo realizado, mas de modo informal, e com suporte da indústria farmacêutica.

Sete pacientes encontravam-se já descentralizados no momento das entrevistas, sendo que quatro iniciaram as infusões no centro de referência e foram posteriormente descentralizados e três já iniciaram as infusões próximo ao domicílio. Destes, seis pacientes moram em cidades distantes dos centros de referência, o que pode servir de justificativa para que tenham sido uns dos primeiros a serem descentralizados. Dois pacientes realizam as infusões em

hospitais particulares através de seguros de saúde e quatro o fazem em unidades de saúde do SUS. O outro paciente mora no município do Rio de Janeiro e realiza infusões domiciliares através de solução própria da família.

Apesar de em outros países a terapia de reposição enzimática em infusões domiciliares em doenças de depósito lisossômico já estar bem estabelecida<sup>54</sup>, somente um paciente no grupo entrevistado realizava essa modalidade de tratamento, e por meios próprios da família. Considerando as informações relatadas após o término da coleta de dados (quadro 1), outros quatro pacientes também já realizavam as infusões em regime domiciliar. No entanto, nenhum dos cinco pacientes utilizava o sistema único de saúde ou seguros de saúde para tal finalidade, o que mostra que ainda há um longo caminho a ser percorrido para que as políticas de saúde em doenças crônicas e em doenças raras sejam colocadas em prática.

Em relação ao tipo de transporte, quatro pacientes utilizam o programa de tratamento fora de domicílio para chegar ao local de infusão, sendo que um deles já está descentralizado e realiza a TRE em cidade próxima ao domicílio. O tratamento fora de domicílio (TFD) no SUS teve sua rotina publicada na Portaria nº 55 de 24 de fevereiro de 1999<sup>55</sup>. Essa portaria considera a necessidade de garantir acesso de pacientes de um município a serviços de outro município, além de considerar a importância da operacionalização de redes assistenciais de complexidade diferenciada. Conforme o artigo primeiro parágrafo 5: “Fica vedado o pagamento de TFD em deslocamentos menores do que 50 Km de distância e em regiões metropolitanas. ”

Esta pode ser uma forma de garantir que os pacientes que moram longe dos centros de referência possam receber a TRE. No entanto, eles ainda

necessitam realizar longos deslocamentos, com frequência semanal ou quinzenal para um tratamento para toda a vida, dependentes desse tipo de transporte. Um dos responsáveis relatou que ocasionalmente ocorrem “falhas” nesse sistema, que por vezes o carro responsável pelo transporte não está disponível, ou o mesmo não cumpre o horário e o paciente chega atrasado às consultas ou ainda, são transportados vários pacientes no mesmo veículo, havendo a necessidade de aguardar que todos terminem seus compromissos (consultas, exames, uso de medicações) para só então retornarem para casa, o que aumenta o tempo gasto pelos pacientes e pelas famílias. A descentralização desses casos poderia, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes, reduzir os custos indiretos no tratamento, seja para as famílias, seja para o sistema único de saúde.

Outra maneira de realizar a TRE de forma a trazer facilidade e melhor qualidade de vida para os pacientes com MPS seria através de infusões domiciliares. Considerando as respostas encontradas nas entrevistas realizadas neste trabalho, podemos verificar que existem fundamentos nas portarias ministeriais que corroboram a vontade das famílias em facilitar a realização das infusões e até realiza-las em regime domiciliar. Como exemplo podemos citar a Portaria nº 963<sup>34</sup>, que redefine a Atenção Domiciliar, e a Portaria nº 199<sup>41</sup> que além de instituir a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, também fala de assistência domiciliar para as doenças raras.

A portaria nº 963 que redefiniu a Atenção Domiciliar no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) foi publicada pelo Ministério da Saúde em 27 de maio de 2013<sup>34</sup>. Tal portaria afirma no artigo 2º parágrafo 1: “Atenção Domiciliar:

nova modalidade de atenção à saúde, substitutiva ou complementar às já existentes, caracterizada por um conjunto de ações de promoção à saúde, prevenção e tratamento de doenças e reabilitação prestadas em domicílio, com garantia de continuidade de cuidados e integrada às redes de atenção à saúde”. A atenção domiciliar está organizada em três modalidades, atenção domiciliar tipo 1 (AD1), atenção domiciliar tipo 2 (AD2) e atenção domiciliar tipo 3 (AD3). A modalidade AD1 destina-se aos usuários que: I - possuam problemas de saúde controlados/compensados e com dificuldade ou impossibilidade física de locomoção até uma unidade de saúde e II - necessitem de cuidados de menor complexidade, incluídos os de recuperação nutricional, de menor frequência, com menor necessidade de recursos de saúde e dentro da capacidade de atendimento das Unidades Básicas de Saúde (UBS).

O artigo 22º cita que “a modalidade AD2 destina-se aos usuários que possuam problemas de saúde e dificuldade ou impossibilidade física de locomoção até uma unidade de saúde e que necessitem de maior frequência de cuidado, recursos de saúde e acompanhamento contínuo, podendo ser oriundos de diferentes serviços da rede de atenção. ”

Já a modalidade AD3, semelhante à modalidade AD2, destina-se aos usuários que possuam problemas de saúde e dificuldade ou impossibilidade física de locomoção até uma unidade de saúde, com necessidade de maior frequência de cuidado, recursos de saúde, acompanhamento contínuo e uso de equipamentos, podendo ser oriundos de diferentes serviços da rede de atenção à saúde. No entanto, para que o usuário seja incluído para cuidados na modalidade AD3, é necessário que se verifique: I - existência de pelo menos

uma das situações admitidas como critério de inclusão para cuidados na modalidade AD2; e II - necessidade do uso de, no mínimo, um dos seguintes equipamentos/procedimentos:

- a) Suporte Ventilatório não invasivo:
  - i. Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas (CPAP);
  - ii. Pressão Aérea Positiva por dois Níveis (BIPAP);
- b) diálise peritoneal; ou
- c) paracentese.

A maioria dos pacientes com MPS poderia ser incluída na modalidade AD2. De acordo com o artigo 23º “A inclusão para cuidados na modalidade AD2 será baseada na análise da necessidade de saúde do usuário, tomando-se como base as situações abaixo listadas:....XIII - necessidade de medicação endovenosa, muscular ou subcutânea, por tempo pré-estabelecido”.

Não está claro o que seria um “tempo pré-estabelecido”, poderia uma medicação de uso contínuo por toda a vida fazer parte desse critério? Esta poderia ser uma forma de garantir a manutenção das infusões para os pacientes com dificuldades para deambular e se deslocar para os centros de referência periodicamente. Com as infusões sendo realizadas próximo ao domicílio ou no próprio domicílio, as visitas ao centro de referência se tornariam menos frequentes, visando manutenção do acompanhamento clínico especializado e a realização de exames necessários para o manejo adequado de cada paciente.

No caso das MPS, a infusão domiciliar é indicada apenas após alguns critérios de segurança terem sido delimitados, como o paciente ter iniciado as

infusões em centro hospitalar e mantido um determinado período sem apresentar qualquer tipo de reação adversa.

Conhecendo as redes de atenção à saúde (RAS) e sabendo que uma das funções atribuídas à atenção básica é coordenar o cuidado gerindo projetos terapêuticos singulares, esta poderia ser uma forma de realizar a TRE próximo ao domicílio dos pacientes. Utilizando o projeto terapêutico singular, o tratamento para cada paciente poderia ser personalizado, considerando as necessidades e uso de tecnologia de cada um. Por exemplo, após o diagnóstico estabelecido pelo centro de referência, seriam identificadas as necessidades de cuidado do mesmo e então uma rede de cuidado deveria ser estabelecida visando a manutenção do tratamento e a qualidade de vida do paciente e de sua família.

Assim, a Portaria n° 199<sup>41</sup> que, institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do SUS, já aponta os caminhos a serem trilhados por esse grupo de pacientes. Outras portarias como a Portaria n°963<sup>34</sup> (que redefine a atenção domiciliar no âmbito do SUS) e a Portaria n° 4279<sup>33</sup> (que estabelece diretrizes para a organização da Rede de Atenção à Saúde no âmbito do SUS e tem como componente a atenção básica à saúde), também preveem que o SUS esteja adequadamente organizado para o cuidado aos pacientes com doenças crônicas.

No entanto, como pôde ser visto nesse trabalho, pacientes com diagnóstico de MPS e os profissionais médicos responsáveis por esses pacientes “se anteciparam às leis”. Eles conseguiram meios de garantir o tratamento e já realizavam o que há pouco tempo vem sendo desenhado como

proposta do Ministério da Saúde para o cuidado aos pacientes com doenças crônicas e doenças raras.

## 8 Considerações finais

As MPS são doenças raras, crônicas, cujos tipos I, II, IV-A e VI possuem tratamento medicamentoso específico. O tratamento com TRE demanda comprometimento das famílias e dos pacientes, visto que é realizado com infusões venosas, em regime semanal ou quinzenal e para toda a vida. É fato que o tratamento medicamentoso específico muda a evolução da doença, melhorando as condições clínicas e a qualidade de vida dos pacientes.

Apesar dos pacientes conseguirem a medicação através de ações judiciais, esbarra-se na seguinte questão: onde realizar o tratamento fora dos centros de referência? A maioria das políticas de saúde preconiza o tratamento medicamentoso na presença de PCDT estabelecido, o que não existe no momento para as MPS.

Alguns pacientes do estudo já descentralizados realizam as infusões em domicílio, hospitais públicos próximos ao domicílio ou em hospitais particulares através de seguros de saúde. Contudo, não foi objetivo desta pesquisa analisar como é realizado o financiamento das infusões nos centros de referência e em outros locais. Como não há um código de procedimento para infusão de enzimas para MPS, a arrecadação para esse tipo de tratamento pelo SUS não é realizada, o que pode dificultar o empenho em locais da atenção básica ou hospitais que não são centro de referência a realizar a TRE para essa condição.

Este trabalho aponta algumas estratégias que foram até agora utilizadas para a descentralização da TRE em MPS. Como exemplo, o atendimento especializado e a descentralização na lógica de território puderam ser observados. Essas estratégias já estão previstas em portarias do Ministério da

Saúde, como a portaria 199 e a Lei Orgânica 8080/90. No entanto, a assistência domiciliar prevista na Portaria nº 963 não é mencionada pelos entrevistados.

Pudemos observar também que, para que possa ser garantido o tratamento das MPS, seja o recebimento das medicações, seja a realização das infusões venosas, é fundamental a criação de um PCDT para essa doença. Ele poderá, além de definir protocolos de diagnóstico, tratamento e acompanhamento, ser importante na definição e suporte para que a descentralização da TRE ocorra de forma segura.

Enquanto a criação de um PCDT para MPS não é publicada, algumas propostas de articulação da rede de atenção à saúde podem ser sugeridas. Este estudo exploratório apontou como os pacientes recebem as infusões (nos centros de referência, em unidades de saúde próximo ao domicílio ou no próprio domicílio). Através da criação de um projeto terapêutico singular, a articulação entre os centros de referência e as unidades básicas de saúde poderiam individualizar o tratamento dos pacientes, visando garantir a manutenção do mesmo, melhorar a qualidade de vida deles e das famílias e diminuir os custos indiretos em saúde.

Por exemplo, considerando a condição clínica e necessidade de suporte ou uso de tecnologia de cada paciente, juntamente com as possibilidades previstas nas políticas de saúde podemos sugerir algumas estratégias de tratamento:

- 1 – Paciente sem dificuldade de deambulação:

1.1 - Realização das infusões no centro especializado (serviço de atenção especializada em doenças raras ou centro de referência em doenças raras) em esquema hospital-dia.

1.2 - Infusão em unidade de saúde próxima ao domicílio.

2 – Paciente com dificuldade de deambulação:

2.1 – Infusão em unidade de saúde próxima ao domicílio.

2.2 – Infusão em assistência domiciliar.

3 – Paciente dependente de tecnologias:

3.1 – Infusão em assistência domiciliar.

Embora o presente trabalho não tivesse como objetivo uma avaliação econômica nem de qualidade de vida, podemos inferir que, como um estudo exploratório, fica claro que a descentralização, seja com a realização de infusões próximo ao domicílio, seja com infusões domiciliares, gera uma redução de custo indireto em saúde e uma melhor qualidade de vida para os pacientes e seus familiares.

Assim, ao discutir a TRE em MPS, avaliando como é realizada atualmente no Estado do Rio de Janeiro e analisando as políticas de saúde já publicadas pelo Ministério da Saúde, vemos a importância em discutir sobre o tratamento das doenças raras no Brasil. O caminho mais curto a ser percorrido nos parece ser, no momento, a criação de novos PCDT para as doenças com tratamento disponível, visando garantir o acesso ao diagnóstico, tratamento e acompanhamento adequados.

## 9 Referências bibliográficas

1. Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. In: Valle D, Beudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, Gibson K, Mitchell G. eds. New York, NY: McGraw-Hill; 2014. Disponível online em <http://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=971&Sectionid=62642135>. Acesso em março de 2016.
2. Giugliani R, Rojas VM, Martins AM, Valadares ER, Clarke JT, Góes JE, Kakkis ED, Worden MA, Sidman M, Cox GFA dose-optimization trial of laronidase (Aldurazyme) in patients with mucopolysaccharidosis I. *Mol Genet Metab*. 2009 Jan;96(1):13-9. doi: 10.1016/j.ymgme.2008.10.009. Epub 2008 Nov 26.
3. Horovitz DDG, Acosta AX, Giugliani R, Hlavatá A, Hlavatá K, Tchan MC, Barth AL, Cardoso L, Embiruçu De Araújo Leão EK, Esposito AC, Kyosen SO, De Souza CFM, Martins AM. Alternative laronidase dose regimen for patients with mucopolysaccharidosis I: a multinational, retrospective, chart review case series. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2016 v. 11, p. 51.
4. Tiffet C, Proud V, Levy P, DeMarco K, Nicely H, Tubeyille S. Enzyme replacement therapy in the home setting for mucopolysaccharidosis VI: a survey of patient characteristics and physicians early findings in the United States. *J Infus Nurs* 2009 Jan-Feb;32(1):45-52.
5. Burton BK, Guffon N, Roberts J, van der Ploeg AT, Jones SA; HOS investigators. Home treatment with intravenous enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II - data from the Hunter Outcome Survey. *Mol Genet Metab*. 2010 Oct-Nov;101(2-3):123-9.
6. Burton BK, Whiteman DA; HOS Investigators. Incidence and timing of infusion-related reactions in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) on idursulfase therapy in the real-world setting: a perspective from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Mol Genet Metab*. 2011 Jun;103(2):113-20.
7. J. Cox-Brinkman, R. G. M. Timmermans, F. A. Wijburg, W. E. Donker, A. T. van de Ploeg, J. M. F. G. Aerts, C. E. M. Hollak. Home treatment with enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I is feasible and safe. *Journal of Inherited Metabolic Disease* November 2007, Volume 30, Issue 6, p 984.
8. S. Bagewadi, J. Roberts, J. Mercer, S. Jones, J. Stephenson, J. E. Wraith. Home treatment with Elaprase® and Naglazyme® is safe in

- patients with mucopolysaccharidoses types II and VI, respectively. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. December 2008, Volume 31, Issue 6, PP 733-737.
9. Milligan A, Hughes D, Goodwin S, Richfield L, Mehta A. Intravenous enzyme replacement therapy: better in home or hospital? *Br J Nurs*. 2006 Mar 23-Apr 12;15(6):330-3.
  10. Diniz D, Medeiros M, Schwartz IVD. Consequências da judicialização das políticas de saúde: custos de medicamentos para as mucopolissacaridoses. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 28(3):479-489, mar, 2012
  11. Giugliani R, Federhen A, Muñoz Rojas MV, Vieira T, Horovitz DDG, Artigalas O, Pinto LL, Azevedo AC, Acosta AX, Bomfim C, Lourenco CM, Kim CA, Souza DB, Norato D, Palhares D, Ribeiro E, Valadares ER, Pimentel H, Llerena Jr JC, Jardim LB, Giuliani L, Silva LCS, Kerstenestzky M, Ribeiro MG, Honjo R, Boy R, Costa R, Souza C, Fagondes S, Martins AM. Terapia De Reposição Enzimática para as Mucopolisaacaridoses I, II e VI: Recomendações de um grupo de especialistas brasileiros. *Revista Da Associação Médica Brasileira* (1992. Impresso). , V.56, P.257 - 277, 2010.
  12. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes para o cuidado das pessoas com doenças crônicas nas redes de atenção à saúde e nas linhas de cuidado prioritárias. Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Atenção Básica. Brasília. 2013.
  13. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria nº 483, de 1º de Abril de 2014. Redefine a Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e estabelece diretrizes para a organização das suas linhas de cuidado.
  14. Herskhovitz E, Young E, Rainer J, Hall CM, Lidchi V, Chong K, Vellodi A. Bone marrow transplantation for Maroteaux-Lamy syndrome (MPS VI): long-term follow-up. *J Inherit Metab Dis*. 1999 Feb;22(1):50-62.
  15. Peters C, Steward CG. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines *Bone Marrow Transplantation* (2003) 31, 229–239. doi:10.1038/sj.bmt.1703839.
  16. Kunin-Batson AS, Shapiro EG, Rudser KD, Lavery CA, Bjoraker KJ, Jones SA, Wynn RF, Vellodi A, Tolar J, Orchard PJ, Wraith JE.

- Long-Term Cognitive and Functional Outcomes in Children with Mucopolysaccharidosis (MPS)-IH (Hurler Syndrome). Treated with Hematopoietic Cell Transplantation. *JIMD Reports*. Jan 2016; pp 1-8.
17. Langereis EJ, den Os MM, Breen C, Jones SA, Knaven OC, Mercer J, Miller WP, Kelly PM, Kennedy J, Ketterl TG, O'Meara A, Orchard PJ, Lund TC, van Rijn RR, Sakkers RJ, White KK, Wijburg FA. Progression of Hip Dysplasia in Mucopolysaccharidosis Type I Hurler After Successful Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Bone Joint Surg Am*. 2016 Mar 2;98(5):386-95. doi: 10.2106/JBJS.O.00601.
  18. Merhy E.E. Saúde: a cartografia do trabalho vivo. 2ª ed. São Paulo: Hucitec; 2005.
  19. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M et al. Enzyme Replacement Therapy in Mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med*. 2001;344(3):182-8.
  20. Clarke LA. Idursulfase for the treatment of mucopolysaccharidosis II. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(2):311-17.
  21. Harmatz P, Giuliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles E, Sá Miranda M et al. Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Mol Genet Metab*. 2008;94(4):469-75.
  22. Relatório Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos SUMED/ANVISA, Brasília, 19 de dezembro de 2014.
  23. Christian J. Hendriksz, Barbara Burton, Thomas R. Fleming, Paul Harmatz, Derralynn Hughes, Simon A. Jones, Shuan-Pei Lin, Eugen Mengel, Maurizio Scarpa, Vassili Valayannopoulos, Roberto Giugliani, Peter Slasor, Debra Lounsbury, Wolfgang Dummer. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, November 2014, Volume 37, Issue 6, pp 979-990.
  24. Emil D. Kakkis, M.D., Ph.D., Joseph Muenzer, M.D., Ph.D., George E. Tiller, M.D., Ph.D., Lewis Waber, M.D., Ph.D., John Belmont, M.D., Ph.D., Merry Passage, M.S., Barbara Izykowski, R.N., Jeffrey Phillips, M.D., Robin Doroshov, M.D., Irv Walot, M.D., Richard Hoft, M.D., Kian Ti Yu, M.D., Susie Okazaki, Dave Lewis, M.D., Ralph

- Lachman, M.D., Jerry N. Thompson, Ph.D., and Elizabeth F. Neufeld, Ph.D. Enzyme-Replacement Therapy in Mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 2001; 344:182-188. January 18, 2001.
25. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, Wraith JE, Beck M, Arash L, Scarpa M, Yu ZF, Wittes J, Berger KI, Newman MS, Lowe AM, Kakkis E, Swiedler SJ; MPS VI Phase 3 Study Group. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. *J Pediatr*. 2006 Apr;148(4):533-539.
26. BRASIL. Constituição (1988). Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília, DF: Senado Federal: Centro Gráfico, 1988. Seção II. Artigo 196.
27. Ministério da Saúde. (Brasil). Política Nacional de Humanização. Clínica Ampliada, Equipe de Referência e Projeto Terapêutico Singular. 2ª edição. Série B Textos Básicos de Saúde. 2007
28. Priorização de Protocolos e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Setembro de 2014. Disponível online em <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/840-sctie-raiz/daf-raiz/cgceaf-raiz/cgceaf/13-cgceaf/11646-pcdt>>. Acesso em 01 de Abril de 2016.
29. Ministério da Saúde. Lei Orgânica nº 8080 de 1990.
30. Ministério da Saúde. Lei Orgânica nº 8142 de 1990.
31. Ministério da Saúde. (Brasil). Portaria nº 545 de 20 de maio de 1993. Estabelece normas e procedimentos reguladores do processo de descentralização da gestão das ações e serviços de saúde, através da Norma Operacional Básica – SUS 01/93.
32. Ministério da Saúde. (Brasil). Portaria nº 2203 de 5 de novembro de 1996. Aprovar, nos termos do texto anexo a esta Portaria, a NOB 1/96, a qual redefine o modelo de gestão do Sistema Único de Saúde, constituindo, por conseguinte, instrumento

imprescindível à viabilização da atenção integral à saúde da população e ao disciplinamento das relações entre as três esferas de gestão do Sistema.

33. Ministério da Saúde. (Brasil). Portaria nº 4279 de 30 de dezembro de 2010. Estabelece diretrizes para a organização da Rede de Atenção à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).
34. Ministério da Saúde. (Brasil). Portaria nº 963 de 27 de maio de 2013. Redefine a Atenção Domiciliar no Âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).
35. Dallari, SG. A construção do direito à saúde no Brasil. Revista de Direito Sanitário, Brasil, v. 9, n. 3, p. 9-34, nov. 2008.
36. Aith, FMA. O direito à saúde e a política nacional de atenção integral aos portadores de doenças raras no Brasil. J Bras Econ Saúde; 2014 Supl.(1): 4-12.
37. Fioravanti C.. O caminho de pedras das doenças raras. Pesquisa FAPESP. Ed 222 Agosto 2014.
38. Associação Brasileira dos Portadores da Doença de Gaucher. <http://www.gaucherbrasil.org.br/>, acesso em 20 de Abril de 2016.
39. Ministério da Saúde. (Brasil). Portaria nº 449 de 09 de julho de 2002. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Gaucher.
40. Ministério da Saúde. (Brasil). Portaria nº 81 de 20 janeiro de 2009. Institui no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica.
41. Ministério da Saúde. (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.
42. Ministério da Saúde. (Brasil). Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8080 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.

43. Ministério da Saúde (Brasil). Priorização de Protocolos e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, CONITEC, Setembro, 2014.
44. Ministério da Saúde. (Brasil); Relação Nacional de Medicamentos Essenciais RENAME 2014 9ª edição revisada e atualizada Brasília 2015. Disponível online em <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/janeiro/13/Rename-2014.pdf>>. Acesso em 20 de abril de 2016.
45. Ministério da Saúde. (Brasil). Portaria nº 1554 de de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).
46. Ministério da Saúde. CEAF – Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Disponível online em <[http://portalsaude.saude.gov.br/index.php?option=com\\_content&view=article&id=11635&Itemid=702](http://portalsaude.saude.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=11635&Itemid=702)>. Acesso em 20 de abril de 2016.
47. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órtese, Prótese e Materiais do SUS. Acesso em 23 de março de 2016.
48. GIL, A. C. Como elaborar projetos de pesquisa. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2007.
49. MANZINI, E. J. A entrevista na pesquisa social. Didática, São Paulo, v. 26/27, p. 149-158, 1990/1991.
50. SOUZA, M.C. Pesquisa social: teoria, método e criatividade. 29. ed. Petrópolis, RJ: Vozes, 2010. (Coleção temas sociais). Resenha.
51. Elapraxe (idursulfase) [Bula]. Farmacêutico Responsável: Carla C. G. Chimikus Mugarte – CRF-SP: 19.302. Registro MS – 1.6979.0001. Registrado e importado por Shire Farmacêutica Brasil LTDA. Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 05/08/2015.
52. Ministério da Saúde. (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Núcleo Técnico da Política Nacional de Humanização. HumanizaSUS : documento base para gestores e trabalhadores do SUS / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Núcleo

Técnico da Política Nacional de Humanização. – 3. ed. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2006. 52 p. (Série B. Textos Básicos de Saúde).

53. Eisenberg, J.M. Clinical economics. A guide to the economic analysis of clinical practices. JAMA. 1989 Nov 24;262(20):2879-86.
54. Smid BE, Wijburg SL, Hollak CEM, Linthorst GE. A revised home treatment algorithm for Fabry disease: Influence of antibody formation. Molecular Genetics and Metabolism 108 (2013)132-137.
55. Ministério da Saúde. (Brasil). Portaria nº 55 de 24 de Fevereiro de 1999. Dispõe sobre a rotina do Tratamento Fora de Domicílio no Sistema Único de Saúde, com inclusão dos procedimentos específicos na tabela de procedimentos do Sistema de Informações Ambulatoriais do SIA/SUS e dá outras providências.

## 10 Anexos

### 10.1 Anexo 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de Pesquisa: "A DESCENTRALIZAÇÃO DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO (TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA) NAS MUCOPOLISSACARIDOSES"

Pesquisador responsável: Ana Carolina Esposito

Tel: (21) 98121-5848

E- mail: [ana.c.esposito@gmail.com](mailto:ana.c.esposito@gmail.com)

Instituição responsável pela pesquisa: Instituto Nacional de Saúde da Criança, da Mulher e do Adolescente Fernandes Figueira

Endereço: Av. Rui Barbosa, 716 – Bloco C – Flamengo – Rio de Janeiro Cep:22.250-020

Telefone: (21) 2554-1700 ramal: 1709

Orientadora: Dafne Dain Gandelman Horovitz

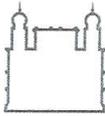
Convidamos o Sr.(a) a participar voluntariamente de nossa pesquisa intitulado "A descentralização do tratamento medicamentoso (Terapia de Reposição Enzimática) nas Mucopolissacaridoses". O estudo tem como objetivo analisar a viabilidade de descentralização da terapia de reposição enzimática em pacientes com mucopolissacaridose para que realizem as infusões próximo ao domicílio.

O tratamento medicamentoso nas mucopolissacaridoses, quando disponível, é realizado através da terapia de reposição enzimática com infusões venosas semanais ou quinzenais para toda a vida, geralmente em ambiente hospitalar. Assim, discutir a viabilidade de descentralização do tratamento desses pacientes, sem que haja necessidade em comparecer ao hospital de referência toda semana, é importante para que seja possível garantir uma melhor qualidade de vida e bem estar dos pacientes e familiares. Por este motivo gostaríamos de conhecer a sua opinião sobre este assunto.

O sr.(a) poderá pedir todos os esclarecimentos que julgar necessários antes, durante ou depois da realização da pesquisa e poderá se desligar dela quando desejar, sem que isso interfira no tratamento que vem sendo realizado. Caso haja qualquer problema relacionado às perguntas da entrevista, solicitamos que nos informe a esse respeito. Os riscos são aqueles inerentes ao ato da entrevista, como desconforto em compartilhar informações pessoais ou confidenciais ou sentir incômodo em falar. Informamos que não haverá qualquer tipo de retribuição ou reembolso decorrente da pesquisa.

APROVADO  
VALIDADE:  
INÍCIO 29.11.2015 FIM 29.01.2016  
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA- IFF/FIOCRUZ  
Telefones 2554-1730 / Tel./Fax 2552-8491  
Email: [cepiff@iff.fiocruz.br](mailto:cepiff@iff.fiocruz.br)

*Mariano Capella Cole*  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ



Ministério da Saúde

FIOCRUZ  
Fundação Oswaldo Cruz



IFF

INSTITUTO NACIONAL  
DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE | FERNANDES FIGUEIRA

A sua participação é voluntária e você poderá abandonar ou retirar-se do estudo a qualquer momento, sem que isto cause qualquer prejuízo no tratamento ou acompanhamento do paciente. O pesquisador deste estudo também poderá retirá-lo do estudo a qualquer momento, se ele julgar que seja necessário para o seu bem estar.

Você receberá uma via idêntica deste documento assinada pela pesquisadora do estudo. Os resultados obtidos serão poderão ser apresentados em artigos científicos, congressos, mesas-redondas e demais meios de divulgação científica. Não serão publicados dados ou informações que possibilitem sua identificação.

Sua participação no estudo não implicará em custos adicionais, você não terá qualquer despesa com a realização dos procedimentos previstos neste estudo. Também não haverá nenhuma forma de pagamento pela sua participação. É garantido o direito a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Esta pesquisa está registrada no Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira, o qual poderá ser contactado a qualquer tempo, através do telefone (21) 2554-1730 ou e-mail: [cepiff@iff.fiocruz.br](mailto:cepiff@iff.fiocruz.br)

Eu \_\_\_\_\_, abaixo assinado, concordo em participar voluntariamente deste estudo. Declaro que li e entendi todas as informações referentes ao mesmo e que todas as minhas perguntas foram adequadamente respondidas pelo pesquisador.

\_\_\_\_\_  
Data e assinatura do entrevistado

\_\_\_\_\_  
Data e assinatura do pesquisador

APROVADO

VALIDADE:

INÍCIO: 24/11/2015 FIM: 29/10/2016

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFF/FIOCRUZ  
Telefones 2554-1730 / Tel/Fax: 2552-8491  
Email: [cepiff@iff.fiocruz.br](mailto:cepiff@iff.fiocruz.br)

*me*

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

TCLE versão 1.0

\_\_\_\_\_  
Rubrica entrevistado

\_\_\_\_\_  
Rubrica pesquisador

**10.2 Anexo 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido já aprovado pelo CEP IFF/Fiocruz (referente ao projeto “Seguimento Clínico das Doenças de Depósito Lisossômico: História Natural, Protocolos Clínicos e Terapêuticos”).**

Centro de Genética Médica – Instituto Fernandes Figueira / FIOCRUZ

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Título do projeto:

**SEGUIMENTO CLÍNICO DAS DOENÇAS DE DEPÓSITO LISOSSÔMICO: História Natural, Protocolos Clínicos e Terapêuticos**

**Nome do investigador:** Dafne D G Horovitz  
Centro de Genética Médica  
Instituto Fernandes Figueira / FIOCRUZ  
Av Rui Barbosa 716 Flamengo, Rio de Janeiro- RJ  
Tel: (21) 2554-1709

**Co-Responsáveis:** Juan Clinton Llerena Jr.  
Maria Auxiliadora Villar  
Tatiana de Sá Pacheco Carneiro Magalhães

**NOME DO PACIENTE:** \_\_\_\_\_

**PRONTUÁRIO:** \_\_\_\_\_

**Pedimos que leia com atenção as informações abaixo antes de assinar**

**1- Introdução**

As doenças de depósito lisossômico são doenças raras, geneticamente determinadas, que não tem cura. Há poucos anos, algumas dessas doenças passaram a ter alternativas de tratamento, que podem levar a redução da velocidade de progressão da doença, atenuação dos sintomas clínicos e ganhos na qualidade de vida. Como alternativas de tratamento específico podem ser citadas a terapia celular (transplante de medula óssea ou de células tronco do cordão umbilical), a terapia de reposição enzimática, terapias de redução de substrato e o uso de chaperonas. Essas estratégias terapêuticas infelizmente ainda não estão disponíveis para todos os tipos de doenças lisossômicas, embora muitos estudos estejam em andamento visando tais doenças.

Diante da raridade de tais doenças, com poucos indivíduos afetados no mundo todo, e considerando a importância de conhecer melhor as mesmas visando introduzir novas estratégias de tratamento e avaliar o resultado das terapias atualmente disponíveis, torna-se fundamental o acompanhamento minucioso dos pacientes. Deste modo, um registro detalhado das informações clínicas e laboratoriais é recomendado. Tais informações já vem sendo registradas rotineiramente no seu prontuario / prontuario de seu filho(a).

Gostaríamos de convidar você / seu filho (a) a fazer parte deste grupo de seguimento clinico sistemático, denominado COORTE. A participação é inteiramente voluntária. Os pacientes deste grupo serão submetidos à rotina clínica recomendada para os indivíduos com

APROVADO  
VALIDADE:  
INÍCIO 16/12/2011 FIM 30/12/2016  
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFF/FIOCRUZ  
Telefones 2554-1730 / Tel./Fax 2552-8491  
Email: cepiff@iff.fiocruz.br

*M. Oliveira*  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

doenças de depósito lisossômico, que pode variar de acordo com o diagnóstico específico e estágio em que a doença se encontra. Esta rotina inclui:

- a) avaliação clínica pela genética e por outras especialidades médicas / equipe multidisciplinar de acordo com necessidade;
- b) realização periódica de exames complementares (radiológicos e laboratoriais) de acordo com a doença em questão e necessidade individual de cada paciente;

É possível que você já tenha autorizado sua inclusão / inclusão de seu filho (a) em projeto de seguimento clínico, como os registros já existentes específicos para algumas doenças lisossômicas (como por exemplo Gaucher, Fabry, Pompe e alguns tipos de mucopolissacaridoses) ou em estudos de qualidade de vida. É possível também que você / seu filho esteja cadastrado em projeto laboratorial, que além de dar suporte ao diagnóstico auxilia no acompanhamento da doença e em estudos epidemiológicos (como por exemplo a rede-EIM e a rede-MPS). Além dos estudos citados, também é possível que você/seu filho estejam fazendo parte de algum projeto específico de acompanhamento da história natural da doença ou de ensaio clínico de nova modalidade de tratamento. Para a participação em algum dos outros projetos citados, tanto no Instituto Fernandes Figueira como em outras instituições parceiras, foi solicitada sua autorização e termos de consentimento específicos foram assinados.

## 2. Riscos e desconfortos

Os desconfortos envolvidos podem ser relacionados aos exames que devem ser feitos para acompanhar o tratamento.

*Coletas de sangue / urina / material biológico:* Na fase de investigação diagnóstica e periodicamente para acompanhamento clínico será preciso colher sangue e/ou outros materiais para exames laboratoriais.

*Exames de imagem / outros exames complementares:* Na fase do diagnóstico e ao longo do acompanhamento poderão ser solicitadas radiografias, avaliações de imagem (tomografia, ressonância magnética, ecocardiograma, ultra-sonografia, entre outros) e exames específicos como polissonografia, potenciais evocados e outros. Crianças menores às vezes ficam assustadas com estes exames e por precisarem ser seguradas. Algumas crianças pequenas ou pacientes com retardo mental vão precisar ser anestesiadas ou tomar um remédio para dormir para realização de certos exames.

*Avaliações clínicas:* Em cada consulta seu filho / você será submetido a uma avaliação clínica com médico da equipe da genética. Quando necessário também será encaminhado a outros especialistas para avaliação.

*ME Moreira*  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

APROVADO  
VALIDADE:  
INÍCIO 16/12/2011 FIM 30/12/2016  
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos 2  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFF/FIOCRUZ  
Telefones 2554-1730 / Tel./Fax 2552-8491  
Email: cepiff@iff.fiocruz.br

Os resultados do acompanhamento clínico e tratamentos das doenças de depósito lisossômico no Instituto Fernandes Figueira poderão ser analisados para fins de pesquisa e assim sendo, divulgados para informar outros médicos e cientistas, podendo ser apresentados em artigos a serem publicados em revistas científicas (nacionais e internacionais) ou divulgados em congressos, simpósios, reuniões científicas, conferências, mesas redondas (nacionais e internacionais), salas de aula e etc. Os seus exames laboratoriais, fotografias, gravações em filme e exames de imagem, se disponíveis, poderão ser utilizados. O seu nome, ou seus registros, não serão divulgados sem o seu consentimento, a não ser que seja exigido por lei. Quando autorizado, tal informação será utilizada dentro dos preceitos éticos e exclusivamente com finalidade científica.

Autorizo / não autorizo \_\_\_\_\_ (circular a opção e rubricar) que sejam utilizadas imagens do meu filho / minhas dentro do meio científico.

A sua participação / de seu filho(a) neste grupo é inteiramente voluntária. Você será comunicado de qualquer nova informação que possa afetar o seu desejo em continuar neste grupo. Você poderá abandonar este grupo a qualquer momento. Se você decidir sair do grupo, isso não afetará a sua assistência médica futura. As suas dúvidas serão respondidas a qualquer momento. Para isto você pode entrar em contato, com os médicos responsáveis pelo estudo, pessoalmente, ou pelo telefone (XX) (21) 2554-1709. Você revisou plenamente os conteúdos deste consentimento e os teve descritos para você.

Eu concordo em participar do projeto / autorizo meu (minha) filho(a) a participar do projeto.

\_\_\_\_\_  
Nome do paciente ou responsável legal (em caso de paciente menor ou incapaz) que consente com a participação

Data \_\_\_\_\_ assinatura \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Solicitante do consentimento                      Data                      assinatura

**APROVADO**  
VALIDADE:  
INÍCIO 16/12/2011 FIM 30/12/2016  
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFF/FIOCRUZ  
Telefones 2554-1730 / Tel./Fax 2552-8491  
Email: ccpiiff@iff.fiocruz.br

*M. E. Moreira*  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

### **10.3 Anexo 3: Roteiro de entrevista aos médicos responsáveis por TRE em MPS no Estado do Rio de Janeiro.**

Solicitamos que você responda às seguintes perguntas relacionadas à terapia de reposição enzimática em mucopolissacaridoses dos tipos I, II, IV-A e VI que estão sob seus cuidados.

- Quantos pacientes com MPS I estão em TRE?
- Quantos pacientes com MPS II estão em TRE?
- Quantos pacientes com MPS IV-A estão em TRE?
- Quantos pacientes com MPS VI estão em TRE?
- Onde cada paciente realiza a TRE?
- Qual a frequência das infusões para cada paciente?
- Qual a sua opinião sobre a descentralização da TRE?

( ) Favorável ( ) Desfavorável.

Por quê?

- Quantos pacientes tem dificuldade de deambulação?
- Quantos pacientes possuem dependências tecnológicas? Quais as necessidades especiais?

#### 10.4 Anexo 4: Roteiro de entrevista aos pacientes/responsáveis por pacientes com MPS em TRE.

- Identificação do paciente (apenas as iniciais):
- Data de nascimento:
- Tipo de MPS:
- Onde iniciou a TRE?
- Onde realiza a TRE atualmente?
- Há quanto tempo realiza a TRE?
- Endereço de residência:
- Como realiza o transporte até o local da TRE?
- Qual a frequência da TRE? ( ) semanal ( ) quinzenal ( ) outro
- Há alguma dificuldade no deslocamento até o local onde realiza a TRE ?  
( ) Não. ( ) Sim. Em caso afirmativo qual/quais das abaixo?  
( ) não há transporte publico disponível ( ) paciente não deambula  
( ) paciente deambula com dificuldade ( ) dificuldade financeira  
( ) longo período de deslocamento  
( ) paciente necessita cuidados adicionais Ex: oxigenioterapia, aspiração de vias aéreas freqüente, outros. Qual?  
( ) outro
- Considerações clínicas atuais do paciente. Ex: deambulação, interação com o meio, déficit cognitivo, outros.
- Qual a sua opinião sobre a descentralização da TRE para que seja realizada em local próximo ao domicílio?  
( ) favorável ( ) desfavorável. Por quê?