

## POLÍTICAS DA 'EXPERTISE': DOENÇAS RARAS E GESTÃO DAS TECNOLOGIAS EM SAÚDE PELO SUS

Cláudio Roberto Cordovil Oliveira<sup>1</sup>

Clarice Melamed<sup>2</sup>

Rejane Machado<sup>3</sup>

**Resumo:** Os últimos 25 anos têm testemunhado o crescente emprego das avaliações de tecnologias em saúde como instrumento de tomada de decisão na formulação de políticas públicas de saúde. A despeito de sua eventual utilidade na gestão e aplicação de recursos financeiros por definição escassos, estas podem se revelar inadequadas quando empregadas na definição de políticas de assistência farmacêutica e provisão de medicamentos a portadores de doenças raras. Baseado em revisão bibliográfica e análise documental, este artigo descreve o problema e aponta prováveis soluções, em uma perspectiva tanto normativa como derivada das Ciências Sociais.

**Palavras-chave:** doenças raras, avaliação de tecnologias em saúde, sistema único de saúde.

### **Policies of expertise: rare diseases and health technology management at Single Health System (SUS)**

**Abstract:** The last 25 years has witnessed the growing use of health technology assessments (HTA) as an instrument of decision-making related to the formulation of public health policies. Despite their putative usefulness in the management and destination of, by definition, scarce resources, these assessments could reveal their limits when applied to the definition of pharmaceutical assistance and drugs provision policies to rare disease patients. Based on bibliographic review and documental analysis, this paper describes the issues and solutions concerning that subject, both in a normative way as in a social sciences perspective.

---

<sup>1</sup> Jornalista. Mestre e Doutor em Comunicação e Cultura (Eco-UFRJ). Pesquisador visitante e pós-doutorando do Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde (ICICT-Fiocruz). E-mail: ccordovil@gmail.com.

<sup>2</sup> Economista. Pesquisadora Titular da Fiocruz Brasília. E-mail: melamed@ensp.fiocruz.br.

<sup>3</sup> Biblioteconomista. Editora de Seção da Revista Eletrônica de Comunicação, Informação e Inovação em Saúde (RECIIS) do Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica (ICICT- Fiocruz). E-mail: rejane@cict.fiocruz.br.

**Keywords:** rare diseases, health technology assessment, single health system.

## Introdução

Embora seja indiscutível a utilidade do emprego de ferramentas de auxílio de gestão de tecnologias em saúde, no sentido de racionalizar a aplicação de recursos por definição escassos, estas podem se revelar inadequadas, quando empregadas para tomadas de decisão envolvendo incorporação e dispensação de tecnologias voltadas para os portadores de doenças raras, especialmente aquelas representadas pelos “medicamentos órfãos”. O presente artigo trata dos limites das opções convencionais no trato do problema e propõe soluções para seu enfrentamento.

Baseado em revisão bibliográfica e análise documental, os autores deste artigo sustentam que é bastante improvável que níveis convencionais de precisão estatística sejam prospectivamente obtidos nos ensaios clínicos habituais relacionados à avaliação de terapêuticas voltadas para as doenças raras. Além disso, se procedimentos convencionais de avaliações de tecnologia em saúde (ATS) forem aplicados a estes medicamentos, muito provavelmente nenhum deles será custo-efetivo (DRUMMOND et al., 2007). Por esta razão, recomenda-se que as agências responsáveis pela incorporação destas tecnologias no SUS flexibilizem seus critérios de avaliação diante das especificidades das doenças raras e observem, entre outras providências, os avanços da “ciência dos pequenos ensaios clínicos” e dos métodos analíticos a ela associados.

A realização do I Congresso Brasileiro de Doenças Raras, em novembro de 2009, marca o surgimento de um novo movimento social em saúde no País (OLIVEIRA; GUIMARÃES; MACHADO, 2011): aquele que reúne portadores de doenças raras tomadas como um todo, seus familiares e profissionais de saúde com eles envolvidos. Em seu documento final, os participantes do Congresso reivindicam a criação de “uma lista de doenças raras e de medicamentos órfãos para que posteriormente estes sejam incluídos nas propostas específicas de políticas públicas”. Não mais identificados socialmente como portadores desta ou daquela doença tomada individualmente, tais indivíduos aspiram a se organizar em uma plataforma de associações de portadores, tal como já aconteceu nos Estados Unidos e na Europa, com o potencial de representar os interesses de milhões de cidadãos brasileiros.

Este artigo apresenta uma breve conceituação das doenças raras, noções acerca das ATS, seus métodos e *rationale*. Em seguida, descrevem-se alguns elementos da Política Nacional de Gestão em Tecnologia e Saúde (PNGTS) e o emprego da ATS no Brasil. Mais adiante, são apresentadas as dificuldades de emprego dos paradigmas

hegemônicos neste campo no âmbito das doenças raras, bem como sugestões em relação ao encaminhamento de soluções. Não é propósito deste artigo discutir temáticas ligadas ao *lobby* da indústria farmacêutica para a entrada de novos medicamentos no país, apesar de reconhecermos sua existência.

### **Doenças raras: definição e epidemiologia**

Em sua acepção contemporânea, “doenças raras” é expressão ligada a “medicamentos órfãos”. Tal designação surge como consequência de toda a polêmica envolvendo a publicação, nos Estados Unidos, da Emenda Kefauver-Harris ou Emenda da Eficácia dos Medicamentos. Datada de 1962, esta alterava a Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos (Federal Food, Drug and Cosmetic Act), publicada em 1938.

Tal emenda foi responsável pela reestruturação completa da forma pela qual os medicamentos eram aprovados nos Estados Unidos, afetando até mesmo decisões a respeito de quais deles desenvolver. Foi um dos mais importantes acontecimentos a definir a evolução do cenário regulatório-industrial daquele país, desde a década de 1930 (ASBURY, 1985).

Sulfanilamida em 1938; talidomida em 1962. Se a Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos de 1938 fora inspirada pela tragédia da sulfanilamida, os sinistros efeitos da talidomida, em 1962, foram responsáveis pela publicação de uma emenda àquela lei. De fato, a Emenda da Eficácia dos Medicamentos introduziu novas exigências de eficácia e segurança no processo regulatório da assistência farmacêutica nos Estados Unidos, que contribuíram significativamente para o surgimento da categoria “medicamentos órfãos” (ASBURY, 1985). Tais exigências relacionavam-se a aspectos de segurança e eficácia e se materializavam em medidas que incidiam diretamente sobre a aprovação, os ensaios clínicos, a rotulagem, a publicidade e a fiscalização da indústria farmacêutica.

Reação à tragédia da talidomida, substância que provocou defeitos congênitos em milhares de crianças, contraídos durante a gestação, a Emenda da Eficácia dos Medicamentos obrigou os fabricantes de medicamentos a oferecerem prova de eficácia e segurança de seus produtos por meio de ensaios clínicos (HAFFNER, 2006), retroativamente a 1938. A reação dos fabricantes foi descontinuar a produção dos medicamentos cuja realização de ensaios clínicos pudesse se afigurar dispendiosa, dadas a escassez e dispersão geográfica dos sujeitos de pesquisas a serem recrutados. Estas drogas passarão então a ser conhecidas como “medicamentos órfãos”. Com esta medida legal datada de 1962, tais ‘medicamentos órfãos’ passaram a ser mantidos ‘sob custódia’ em farmácias hospitalares; proibidos para uso clínico, mas liberados para uso químico.

A Eurordis, coalizão europeia que congrega centenas de organizações de portadores de doenças raras, define medicamentos órfãos como “produtos medicinais destinados ao diagnóstico, prevenção ou tratamento de doenças raras debilitantes ou

potencialmente fatais”. Segundo a organização, a “orfandade” destes medicamentos está ligada ao pouco interesse da indústria farmacêutica pelos mesmos em condições normais de mercado, dado o pequeno número de pacientes portadores de condições extremamente raras. No Brasil, os paradigmas metodológicos e científicos que orientam o fornecimento de medicamentos órfãos pelo Sistema Único de Saúde a portadores de doenças raras ainda são pouco desenvolvidos ou transparentes (SOUZA et al., 2010).

Dada a ausência de dados epidemiológicos confiáveis sobre a sua prevalência e incidência (GROFT; PAZ, 2010), a União Europeia (UE) calcula que as doenças raras acometam entre 6% a 8% de sua população (de 27 Estados-Membros) em alguma fase de sua vida. Assim, por estes cálculos, a UE possuiria algo em torno de 30 a 40 milhões de portadores de doenças raras (MOLINER, 2010). Extrapolando tais percentuais, os Estados Unidos teriam entre 19 e 25 milhões de portadores e o Brasil, de 12 a 15 milhões.

No entanto, precisar a prevalência destas doenças não é tarefa fácil. Tome-se o caso da doença de Gaucher, relatado por Tambuyzer (2010). O autor recorre a um relatório do Comitê para Produtos Medicinais Órfãos onde é feito um balanço de cinco anos de sua regulação na Europa. Ali, ao citar o produto miglustato, o relatório sustenta que existiam 27.500 portadores nos então 15 países que compunham a União Europeia. Se tais estimativas estivessem corretas, esclarece Tambuyzer, a Alemanha sozinha possuiria cinco mil portadores. Ora, prossegue Tambuyzer, em 2009, passados 15 anos da disponibilização da terapia de reposição enzimática a estes pacientes em solo alemão (desde 1994), cerca de 250 destes recebem este tratamento. Ou seja, apenas 5% dos cinco mil portadores alemães estimados de doença de Gaucher, sabidamente grave, potencialmente fatal, e que obrigaria os médicos ‘a moverem céus e terra’ para submeter seus pacientes a esta terapia bastante eficaz. A conclusão de Tambuyzer é clara: os cinco mil pacientes alemães não existem. A propósito, em 2007, cerca de 500 pacientes com doença de Gaucher foram tratados com imiglucerase no Brasil (SOUZA et al., 2010).

O termo “raras” é bastante subjetivo. Tal imprecisão espelha-se na variedade de definições encontrada em países tão distintos como Estados Unidos, Austrália, Japão, e aqueles que compõem a UE. A Tabela 1 ilustra esta diversidade, a partir de critérios de prevalência.

Tabela 1. Critérios de prevalência para a definição de doença rara em países selecionados

País	Critério de prevalência	Prevalência expressa como taxa por ano de adoção da política
Estados Unidos	200 mil pessoas	1984: 85/100 mil 2008: 66/100 mil
Austrália	2 mil pessoas	1998: 11/100 mil 2008: 9/100 mil
União Europeia	5/10 mil pessoas da população (- 250 mil pessoas) UE = 27 estados-membros	Não aplicável
Japão	50 mil pessoas	1993: 40/100 mil 2008: 39/100 mil

Fontes: Para políticas. Estados Unidos: *Orphan Drug Act* of 1983; União Europeia: Regulation (EC) No. 141/2000; Austrália: *Therapeutic Goods Act* of 1989; Japão: *Pharmaceutical Affairs Law* (JPMA, 2008). Para dados populacionais: Library of Congress (EUA), 1994; U.S. Census Bureau, 2001, 2009; Australian Bureau of Statistics, 2008; Statistics Bureau (Japão), 2008. (*Apud* INSTITUTE OF MEDICINE, 2010).

Como se pode observar na Tabela 1, algumas definições privilegiam números absolutos e outras, taxas. Japão e Austrália apresentam definições mais conservadoras do que aquelas adotadas nos EUA e UE. Diferentemente da política adotada pela UE, aquela adotada pelos Estados Unidos não menciona que tal doença deva ser cronicamente debilitante ou coloque em risco a vida do portador. No entanto, de um modo geral, as políticas públicas e as atividades industriais voltadas para estas doenças tendem a se concentrar em condições graves (INSTITUTE OF MEDICINE, 2010).

Neste sentido, Huyard (2009) destaca que “doenças raras”, não é conceito que tenha surgido para definir um problema médico, visto não ter sido criado por provedores de saúde, em relação a seu trabalho, ou por pacientes, em relação à experiência que tinham da doença. Sua determinação é de natureza econômica. Huyard (2007) atribui o surgimento da categoria “doenças raras”, como problema, a uma transição observada na década de 1970, na qual o modo vigente de funcionamento da medicina, denominado pela autora “tradição clínica” (ou modo artesanal), que as tratava como não-problemáticas, é suplantado pelo que irá chamar de “medicina industrial” (afeita aos grandes números), especialmente no mundo anglo-saxão.

Neste movimento de transição de um modelo artesanal para um modelo industrial, toda doença pouco comum é suscetível de se tornar problemática, pois ela representa uma exceção ao funcionamento ordinário do mundo médico. Nesse sentido, uma categoria que reúna as entidades mal integradas [“doenças raras”] torna-se algo que pode fazer sentido. (HUYARD, 2007)

Wastfelt, Fadeel e Henter (2006) observam certo paradoxo da sociedade moderna no fato de a falta de opções terapêuticas para os portadores de doenças raras serem, em parte, resultado das crescentes demandas da sociedade por proteção da saúde pública, através da promoção de ensaios clínicos de medicamentos. Na verdade, os ensaios clínicos serão responsáveis por uma dupla penalização dos portadores de doenças raras: a primeira, por seu papel central na definição desta categoria classificatória. Não fosse a exigência de ensaios clínicos para verificação de eficácia e segurança de medicamentos, tal categoria talvez jamais tivesse sido criada. A segunda, quando da definição de critérios em políticas de ciência e tecnologia em saúde para a dispensação de medicamentos aos seus portadores, normalmente amparados pela busca da melhor evidência científica para tal, que sempre é fundamentada na 'robustez estatística' dos achados verificados em ensaios clínicos. Dado o escasso número de portadores destas doenças, tal robustez, que agregaria 'cientificidade' à decisão, é difícil de ser obtida, como se verá mais adiante.

Estimativas acerca do número de doenças raras oscilam entre 5 mil e 8 mil (EUROPEAN COMMISSION, 2007; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2009; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2009). O Escritório de Pesquisa em Doenças Raras do National Institutes of Health (NIH) norte-americano lista cerca de 6.800 doenças raras em seu site<sup>4</sup>. Tentativas mais sistemáticas de identificar e classificar doenças raras têm sido realizadas pela base de dados europeia denominada "Orphanet", ainda que padeça de algumas inconsistências quando comparada com a lista do NIH (INSTITUTE OF MEDICINE, 2010).

Tarefa de algum modo subjetiva é a de incluir anomalias genéticas ou síndromes recém-identificadas na categoria "doenças raras". A cada ano, dezenas de novas síndromes e anomalias são relatadas. Em 2009, o boletim noticioso mensal da Orphanet listou 48 novas entidades deste gênero, muitas delas acometendo um número reduzido de pessoas. Outra dificuldade é a categorização de doenças raras quando se leva em conta o genótipo (número de pessoas com a mutação genética) ou o fenótipo (o número de pessoas com evidência clínica da doença, seja pela manifestação de sintomas ou por diagnóstico em ensaios clínicos). Um exemplo típico deste caso é o da hemocromatose, um distúrbio do metabolismo do ferro. Se definida pelo genótipo, é uma doença comum, o mesmo não acontecendo quando se leva em conta sua expressão fenotípica (INSTITUTE OF MEDICINE, 2010).

Dado o pouco interesse usual demonstrado pela indústria farmacêutica na produção de medicamentos para doenças raras (medicamentos órfãos), iniciativas legislativas foram desenvolvidas, em diversas partes do mundo, visando incentivar a pesquisa e o desenvolvimento de fármacos voltados para a prevenção, o diagnóstico e o tratamento de tais condições. Entre estas se destacam aquelas aplicadas nos Estados Unidos, UE, Austrália e Japão.

---

<sup>4</sup> Disponível em: <<http://rarediseases.info.nih.gov/RareDiseaseList.aspx?PageID=1>>. Acesso em 09/09/2011.

Em linhas gerais, tais legislações específicas conferem um status especial a determinados produtos farmacêuticos, justificado pelo fato de possuírem o potencial de diagnosticar, prevenir ou tratar uma doença rara. Assim, na maioria dos casos, consistem de incentivos regulatórios e de desenvolvimento (mecanismos *push*) combinados a incentivos fiscais e direito à exclusividade de mercado (mecanismos *pull*) (LLINARES, 2010). Mecanismos *push* têm como foco a redução de custos industriais. Já os mecanismos *pull* visam a criação de um mercado favorável. Na prática, tais incentivos dão aos patrocinadores (*sponsor*) de medicamentos órfãos o direito de monopólio, o que acaba conferindo a estes um preço bastante elevado.

No entanto, na perspectiva da oferta, estes incentivos têm se revelado bem-sucedidos. Nos Estados Unidos, desde o lançamento da *Orphan Drug Act*, em 1983, cerca de 2 mil produtos receberam a caracterização de “medicamentos órfãos”, enquanto que aproximadamente 340 tiveram autorização para sua comercialização. Na UE, desde a implementação da legislação sobre medicamentos órfãos, em 2000, cerca de 744 produtos receberam tal caracterização. Além disso, 62 deles tiveram sua comercialização autorizada (LLINARES, 2010). A caracterização de um medicamento como “órfão”, concedida pelo FDA, nos EUA, e pela EMEA, no âmbito da UE, é o primeiro passo para que o seu patrocinador (*sponsor*) tenha o medicamento aprovado com base nas legislações específicas daqueles blocos e possa desfrutar dos incentivos especiais anteriormente mencionados.

Mas, o alto preço de tais produtos os tem transformado, ao que parece, em fonte de alta lucratividade para a indústria farmacêutica (ANAND, 2005) e lançado desafios importantes para a formulação de políticas públicas de acesso a tais medicamentos (McCABE; EDLIN; ROUND, 2010). Tais problemas ainda não se configuraram de forma importante nos países desenvolvidos, porque o impacto total dos tratamentos hoje disponíveis no orçamento tem sido pequeno.

Diante do rápido aumento do número de produtos licenciados destinados a esta clientela, acredita-se que, no médio prazo, tal impacto será substancial, tornando o atual modelo de desenvolvimento destes produtos insustentável. Por conta disso, cogita-se a necessidade de criação de um novo paradigma para o desenvolvimento e aquisição destes medicamentos (McCABE; EDLIN; ROUND, 2010).

Wastfelt, Fadeel e Henter (2006) revelam que “as doenças raras vão se tornando cada vez menos raras”, graças à crescente compreensão dos mecanismos fisiopatológicos a elas subjacentes, o que acaba contribuindo para a divisão de categorias mais amplas de doenças em entidades patológicas menores e mais bem definidas. Desta forma, segundo estes autores, a cada ano, aproximadamente 250 novas doenças raras são descritas. Cifra que, ainda de acordo com eles, tende a aumentar, na medida em que avanços em abordagens genômicas e pós-genômicas abrem caminho para uma maior compreensão da natureza das doenças humanas.

## Gestão de tecnologia em Saúde

No último século, o mundo tem testemunhado uma verdadeira revolução no campo da Saúde Pública, alavancada pela melhoria das condições de vida das populações, a partir de ações de saneamento básico e de prevenção das doenças transmissíveis, que possibilitaram a redução da mortalidade infantil e o aumento da expectativa de vida. Outro fator a contribuir para este quadro tem sido o avanço das tecnologias em saúde, aqui definidas como:

Medicamentos, materiais, equipamentos e procedimentos, sistemas organizacionais, educacionais, de informação e de suporte, bem como programas e protocolos assistenciais, por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população. (POLANCZYK; VANNI; KUCHENBECKER, 2010)

Demanda cada vez maior por recursos no campo da saúde não é fenômeno exclusivo do Brasil. Por conta disso, e visando aprimorar o emprego racional e eficiente dos recursos disponíveis, os últimos 25 anos têm testemunhado a crescente adoção das Avaliações de Tecnologia em Saúde (ATS), nos Estados Unidos e na Europa. A ATS pode ser definida como:

Processo contínuo de análise e síntese dos benefícios para a saúde, das consequências econômicas e sociais resultantes do emprego de tecnologias, considerando os seguintes aspectos: segurança, acurácia, eficácia, efetividade, custos, custo-efetividade e aspectos de equidade, impactos éticos, culturais e ambientais envolvidos na sua utilização. (BRASIL, 2007)

É a partir da década de 1990 que a ATS é empregada na Austrália, no Canadá e em alguns países da Europa, com destaque para o Reino Unido. No Brasil, graças principalmente à atuação da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) e da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS), o emprego da ATS para avaliação das tecnologias a serem empregadas no SUS e na saúde suplementar é mandatário (NITA; NOBRE; COSTA, 2010).

Segundo Neto, a ATS foi definida originalmente pelo Office of Technology Assessment (OTA), dos Estados Unidos, em 1976, como:

Uma abordagem à política de pesquisa que examina consequências de curto e longo prazos da aplicação e do uso da tecnologia, com o propósito principal de ajudar na tomada de decisão em tecnologias de saúde. (NETO, 2010)



Tendo como regra a recomendação de que somente as tecnologias com resultados consistentes e robustos devam ser incorporadas aos sistemas de saúde, a ATS é um método de síntese do conhecimento científico para a tomada de decisões, do ponto de vista da eficácia, da efetividade e dos custos relacionados às implicações da utilização das tecnologias em saúde (NITA; NOBRE; COSTA, 2010)

“Sistema de saúde” refere-se ao:

Conjunto de relações políticas, econômicas e institucionais responsáveis pela condução dos processos referentes à saúde de uma população que se concretizam em organizações, regras e serviços visando alcançar resultados condizentes com a concepção de saúde prevalecente na sociedade. (LOBATO; GIOVANELLA, 2008)

Instrumento frequentemente empregado pelas ATS é a Medicina Baseada em Evidências (MBE). Caracteriza-se por uma abordagem que lança mão das ferramentas da epidemiologia clínica, da estatística, da metodologia científica e da informática para elaborar a pesquisa, o conhecimento e a atuação em saúde. (BRASIL, 2009). A concepção original que deu origem à MBE foi desenvolvida por epidemiologistas clínicos da Universidade MacMaster, no Canadá, nas décadas de 1970 e 1980, liderados por David Sackett. Estes pesquisadores viram-se estimulados a desenvolvê-la como uma alternativa de conduta clínica diante das críticas contra a prática médica publicadas por Archibald Cochrane em seu livro intitulado *Effectiveness and efficiency: Random reflections on health services*.

De caráter multidisciplinar, com base na epidemiologia clínica e bioestatística, a ATS busca dados clínicos através da MBE, sintetiza a informação por meio de revisões sistemáticas da literatura e os estuda através de modelos analíticos de decisão que lançam mão de métodos estatísticos e econômicos (NITA; NOBRE; COSTA, 2010)

As variáveis usualmente investigadas na ATS são eficácia, efetividade, segurança, riscos, custos, relações de custo-efetividade, custo-benefício e custo-utilidade, equidade, ética e implicações econômicas e ambientais das tecnologias (NETO, 2010).

Os principais métodos de síntese do conhecimento empregados na ATS são representados nos Quadros 1 e 2. O Quadro 1 apresenta a hierarquia da força de evidência científica em estudos analíticos da pesquisa clínica. Nela, os estudos clínicos controlados e randomizados (ECCR) são o padrão-ouro, enquanto que a série e o relato de casos são consideradas as evidências menos robustas e consistentes. Já o Quadro 2 ilustra os tipos de estudos de síntese do conhecimento científico empregados na área da saúde.

Alguns autores chegam a afirmar que este delineamento hierárquico das evidências científicas foi um dos mais importantes avanços na metodologia científica da área da saúde. Isto porque permitiu, através do emprego de um método científico

(Quadro 1 e 2), “distinguir as terapias eficazes daquelas que não funcionam, ao controlar os vieses, conhecidos e desconhecidos, do desenho do estudo” (NITA; NOBRE; COSTA, 2010).

Quadro 1. Métodos científicos na área da saúde: estudos analíticos

Ensaio clínicos controlados e randomizados
Ensaio clínicos controlados e não-randomizados
Estudos de coorte
Estudos de resultados terapêuticos
Estudos transversais
Estudos de caso-controle
Série e relato de casos

Fonte: Nita, Nobre, Costa (2010).

Quadro 2. Métodos científicos na área da saúde: estudos de síntese

Revisão sistemática
Metanálise
Modelo ou análise de decisão
Análise de custo-efetividade/utilidade
Avaliação de tecnologia em saúde

Fonte: Nita, Nobre, Costa (2010).

### **NICE: um caso exemplar**

Quando se fala em ATS, impossível é deixar de mencionar o National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Criado em 1999, para realizar a apreciação de tecnologias em saúde na Inglaterra e País de Gales, o NICE é uma agência que analisa relatórios de ATS geralmente produzidos (comissionados) pelo Health Technology Assessment (HTA) Programme. Criado em 1993, este programa subsidia o sistema de saúde britânico (National Health System - NHS) “na produção de avaliações científicas sobre as vantagens e desvantagens de tecnologias de saúde, novas ou antigas”.

Dispondo de cerca de 270 funcionários e um orçamento anual de 55 milhões de dólares, o NICE envolve aproximadamente 2 mil especialistas por ano para desenvolver pareceres, a partir de demandas da Secretaria de Estado para a Saúde. Cerca de 15 a 20 relatórios são analisados anualmente pelo NICE, sendo que dois terços deles ligados a medicamentos. Uma vez aprovadas pelo instituto, as autoridades de saúde locais

têm de disponibilizar a nova tecnologia num prazo de três meses, muito embora ainda persistam dificuldades para incorporá-la neste período de tempo.

As orientações ao sistema de saúde britânico oferecidas pelo NICE, fundamentalmente na forma de protocolos assistenciais, são produto da análise dos relatórios de ATS, da consideração do ponto de vista de profissionais de saúde e dos pacientes e da aplicação de um julgamento. Segundo Polanczyk, Vanni e Kuchenbecker (2010), desta forma “a análise científica fica protegida da pressão da indústria farmacêutica, das associações de pacientes, dos grupos políticos e das sociedades profissionais, entre outros grupos com potencial conflito de interesse”. A julgar por Gertner (2010), o mesmo não acontece no Brasil e nem sempre em outros países (POLANCZYK, VANNI; KUCHENBECKER, 2010).

Apesar de basear-se nos métodos convencionalmente empregados para avaliar custo-efetividade e eficiência de tratamentos em suas análises de ATS, o NICE é instado a emitir, em certas ocasiões, julgamentos acerca do valor social e científico de determinadas terapias.

Para aferir o valor social das mesmas, o Instituto conta com um Conselho de Cidadãos com mandato de três anos, composto por 30 membros, que busca refletir a composição da população da Inglaterra e do País de Gales em aspectos ligados à faixa etária, gênero, status sócio-econômico, incapacidade, etnia e localização geográfica. O Conselho emite julgamentos que irão balizar a atuação do NICE, considerando “princípios éticos, preferências e aspirações sociais que devem apoiar o modo e a extensão do cuidado” dispensado pelo sistema de saúde britânico a seus pacientes. Ao que tudo indica, o NICE mantém, desta forma, um equilíbrio desejável entre preferências sociais e custo-efetividade (POLANCZYK, VANNI; KUCHENBECKER, 2010).

### **Gestão de tecnologia em saúde no Brasil**

A partir dos anos 1990 o Brasil logrou constituir uma capacidade científica e tecnológica respeitável que, no campo das pesquisas em saúde, o coloca na posição de “país em desenvolvimento inovativo” (sic) (BRASIL, 2011).

Não obstante os notáveis avanços alcançados pelo SUS na promoção da saúde como direito de todos e dever do Estado, a efetivação da integralidade e da equidade no acesso a seus benefícios ainda deixa a desejar. Persistem desafios para a implementação de uma verdadeira justiça sanitária, agravados pela pobreza que ainda afeta uma parcela significativa da população e pelo alto grau de desigualdade social intra e inter-regional.

A despeito das diferenças em termos da organização do sistema de saúde e dos percentuais dispendidos e investidos em saúde em relação aos países desenvolvidos, desde 2002 o Brasil tem dado grande ênfase à adoção de ATS como ferramenta de implementação e gestão de suas políticas de tecnologias de saúde, em uma lógica de racionalização de gastos. Algumas iniciativas têm sido propostas visando fortalecer este paradigma no âmbito do SUS, “muito embora ainda seja pequena a proporção

relativa de decisões tomadas a partir deste paradigma, de resultados embrionários” (POLANCZYK; VANNI; KUCHENBECKER, 2010).

Adicionalmente, Brentani et al (2010) observam que, no Brasil, como de resto em outros países desenvolvidos, a racionalização tem ocorrido de modo aleatório, “sem uma base metodológica que fundamente a avaliação e aponte os valores monetários e os benefícios clínicos atrelados à decisão”.

Segundo o Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde, os principais elementos envolvidos no processo de seleção de prioridades de avaliação incluem:

- 1) gravidade e prevalência da condição de saúde (magnitude do problema, indicadores de morbimortalidade e de incapacidade, carga de doença e fatores de risco da doença ou agravo para o qual a tecnologia está sendo indicada);
- 2) custo social da condição de saúde;
- 3) potencial dos resultados do estudo para melhorar o resultado/benefício para a saúde;
- 4) potencial dos resultados do estudo para mudar os custos para o sistema de saúde;
- 5) potencial dos resultados do estudo para contribuir para a melhoria da qualidade da assistência;
- 6) potencial dos resultados do estudo em reduzir os riscos para a Ciência e Tecnologia em Saúde;
- 7) custo unitário ou agregado da tecnologia frente à demanda de utilização;
- 8) controvérsia ou grande interesse entre os profissionais da saúde;
- 9) exigência de ações do Estado. (BRASIL, 2007)

Do ponto de vista institucional, a voga das ATS chega ao Brasil em 2002, com a criação (no âmbito do Ministério da Saúde) da SCTIE e do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT), onde está instalado o Conselho de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (CCTI). Cabe a este conselho “a avaliação tecnológica para incorporação de novos produtos e processos por parte de gestores, prestadores e profissionais dos serviços no Sistema Único de Saúde (SUS)”. No entanto, tal paradigma já era largamente empregado por operadoras de planos de saúde e instituições privadas (POLANCZYK; VANNI; KUCHENBECKER, 2010).

No rastro destes desenvolvimentos, é pactuada, em 2004, a Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde, na qual figura uma subagenda voltada para a área da economia da saúde e ATS, e constituído grupo de trabalho responsável pela promoção, monitoramento e difusão de estudos nas esferas federal, estadual e municipal do SUS (POLANCZYK, VANNI; KUCHENBECKER, 2010). Em 2005, com a publicação da Portaria nº 2510, de 19 de dezembro, a gestão de tecnologias em saúde passou a ser definida como “o conjunto de atividades relacionadas a processos de avaliação, difusão, incorporação e retirada de tecnologias no âmbito do SUS”. A regulamentação da Comissão para Incorporação de Tecnologias em Saúde (CITEC), em 2006, sob a coordenação da SAS e com o envolvimento da SCTIE, da Secretaria de Vigilância em Saúde, da Agência Nacional de Saúde e da Anvisa, marca o advento de

um novo modelo de gerenciamento de tecnologias em saúde (Portaria GM nº 152/2006).

Cabe a CITEC, entre outras funções, a definição dos medicamentos que deverão fazer parte da lista de distribuição gratuita e obrigatória pelo SUS (SASSINE, 2010), a partir de deliberações aprovadas com base “na existência de evidências científicas de eficácia, acurácia, efetividade, segurança e de estudos de avaliação econômica da tecnologia proposta, em comparação às demais incorporadas anteriormente” (BRASIL, 2006).

### **Assistência farmacêutica no Brasil**

Conceitualmente, a Assistência Farmacêutica pode ser entendida como uma ação de saúde pública e parte essencial de um sistema de saúde que, em um País de dimensões continentais necessariamente deve envolver um grande montante de recursos. No Brasil, como política pública, tem início em 1971 com a criação da Central de Medicamentos (Ceme), extinta em 1977. Sua missão era fornecer medicamentos à população sem condições econômicas para adquiri-los, a partir de uma política centralizada de aquisição e de distribuição (Decreto n. 68.806 de 25 de junho de 1971). Com o fim da Ceme, suas responsabilidades foram divididas entre diferentes órgãos e setores do Ministério da Saúde.

Em 1982, o instrumento que instituiu a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME (Portaria MPAS/MS/MEC nº 03, de 15/12/82) abre uma brecha para se introduzir normatização referente aos “medicamentos excepcionais”. É desta Portaria que deriva esta inadequada expressão, empregada para designar aqueles fármacos de dispensação excepcional e de alto custo, cuja aquisição pelo setor público se dava em caráter excepcional, individual, e com recursos financeiros independentes daqueles destinados à compra dos medicamentos que compunham a RENAME (BELTRAME, 2002). Esta se destinava a atender as doenças prevalentes mais comuns, em especial no nível ambulatorial (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2010). Segundo Beltrame (2002), a RENAME representa um marco para o estudo dos medicamentos excepcionais.

A compra dos medicamentos excepcionais era realizada pelas unidades de saúde vinculadas ao Ministério da Previdência e Assistência Social (MPAS). Para a prestação de contas, era exigida a apresentação das notas fiscais de aquisição, uma declaração do médico sobre a ausência do medicamento na RENAME e o laudo médico (SILVA, 2000). Transplantados, renais crônicos e os portadores de nanismo hipofisário foram os primeiros grupos de pacientes a se beneficiarem com esta medida (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2010).

Em 1988, com a promulgação da Constituição Federal, a saúde foi definida como um direito social (art. 6º) regulamentado pela Lei 8080/90, que determina como campo de atuação do SUS “a formulação da política de medicamentos” (art. 6º). Este

mesmo dispositivo legal define a responsabilidade do SUS na “execução de ações de assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica”.

A década de 1990 é marcada por notável desenvolvimento científico e tecnológico na produção de medicamentos, o que ampliou de certa forma as lacunas na provisão dos mesmos. Visando promover a equidade no acesso a estes medicamentos no SUS, algumas premissas deveriam nortear o respeito ao direito à assistência integral farmacêutica. Uma delas seria a noção da solidariedade entre os entes da Federação no que se refere à sua provisão.

A Portaria GM/MS n. 3916, publicada em 1998, define a Política Nacional de Medicamentos (PNM), que tem como objetivos principais:

- a) A garantia da necessária segurança, da eficácia e da qualidade dos medicamentos;
- b) A promoção do uso racional dos medicamentos, e;
- c) O acesso à população àqueles medicamentos considerados essenciais.

Essa Política estabeleceu “diretrizes e prioridades que resultaram em importantes avanços na regulamentação sanitária, no gerenciamento de medicamentos e na organização e gestão da Assistência Farmacêutica no SUS” (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2010). Nela foram estabelecidas as responsabilidades das três esferas do governo, observando-se a tendência da descentralização da gestão. A aquisição de medicamentos especiais, onde se incluem aqueles destinados a portadores de doenças raras, foi, por este instrumento, partilhada entre a gestão estadual e federal (VASCONCELOS, 2009).

A PNM define a assistência farmacêutica como:

Grupo de atividades relacionadas com o medicamento, destinadas a apoiar as ações de saúde demandadas por uma comunidade. Envolve o abastecimento de medicamentos em todas e em cada uma de suas etapas constitutivas, a conservação e o controle de qualidade, a segurança e a eficácia terapêutica dos medicamentos, o acompanhamento e a avaliação da utilização, a obtenção e a difusão de informação sobre medicamentos e a educação permanente dos profissionais de saúde, do paciente e da comunidade para assegurar o uso racional de medicamentos. (VASCONCELOS, 2009)

Com a criação da Comissão de Assessoria Farmacêutica da Secretaria de Assistência à Saúde (SAS), em 1999, foram estabelecidos critérios para seleção, inclusão, substituição e exclusão de medicamentos excepcionais. Parâmetros de inclusão de medicamentos no programa foram por ela definidos: utilização de critérios epidemiológicos, de evidências científicas, elaboração e publicação de protocolos e diretrizes clínicas e terapêuticas, dentre outros. Era composta por representantes da própria SAS, da Secretaria de Políticas de Saúde, da Secretaria Executiva (SE), da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), do Conselho Nacional de Secretários

de Saúde (CONASS) e do Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde (CONASEMS) (BELTRAME, 2002).

As conclusões da I Conferência Nacional de Medicamentos, realizada em 2003, serviram de base para a elaboração da Resolução CNS n. 338, de 6 de maio de 2004, que, aprovada pelo Conselho Nacional de Saúde, definiu a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF).

Em 2006, os Pactos pela Vida, em Defesa do SUS e de Gestão foram regulamentados através da Portaria GM/MS n. 399, de 22 de fevereiro de 2006. No Pacto de Gestão, fica definido que o financiamento referente à Assistência Farmacêutica é de responsabilidade dos três gestores do SUS. Já a Portaria GM/MS n. 204, de 29 de janeiro de 2007, regulamentou a forma de transferência dos recursos financeiros federais. Nela figura o bloco de financiamento da Assistência Farmacêutica, constituído por três componentes: o componente básico, o componente estratégico e o componente especializado.

Pode-se dizer que a PNM e a PNAF foram fundamentais para ampliar o acesso a medicamentos que, disponibilizados através do atual Componente Especializado de Assistência Farmacêutica, têm suas linhas de cuidado definidas pelos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PDCT), regulamentados através de portarias específicas.

A denominação “medicamentos excepcionais” iria se manter na legislação brasileira até 30 de novembro de 2009. A publicação nesta data da Portaria GM/MS nº 2.981 no *Diário Oficial da União*, que aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), substitui a denominação anterior “Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional (CMDE)”, dentre outras medidas.

### **O ciclo da Assistência Farmacêutica e as doenças raras no Brasil**

O Brasil não possui uma política ou programa específico para doenças raras. O que se vê são ações isoladas voltadas para esse campo, e que apresentam algum grau de dispersão. Uma das principais iniciativas oficiais voltadas para portadores de doenças raras é o Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF). Refere-se a uma estratégia da Política de Assistência Farmacêutica que visa disponibilizar medicamentos no âmbito do SUS para tratamento de doenças raras, dentre outros agravos, mediante a observância dos PCDT. Busca, entre outras finalidades, a racionalização da prescrição e do fornecimento de medicamentos de alto custo. A Tabela 2 apresenta os gastos anuais, por fonte de recursos, dos medicamentos constantes do CEAF, entre 2002 e 2008.

Tabela 2. Gasto anual com compra de medicamentos do CEAF, por fonte de recursos (2002-2008)

Ano	Recurso federal (R\$)	Recurso estadual (R\$)	Total (R\$)
2002	434.339.005	180.916.234	615.255.239
2003	523.721.259	527.164.730	1.050.885.989
2004	901.465.174	547.314.282	1.448.779.457
2005	1.206.640.566	718.854.126	1.925.494.687
2006	1.408.634.951	720.754.330	2.129.389.281
2007	1.845.367.761	760.423.001	2.605.790.762
2008	2.187.744.250	1.132.291.060	3.320.035.310

Fonte: Dados informados pelas SES ao CONASS (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2010).

Obs.: O recurso federal refere-se à soma do recurso repassado e gasto pelas SES e o recurso gasto pelo MS na compra de medicamentos com aquisição centralizada. As Portarias GM/MS n. 399, de 22 de fevereiro de 2006 (Diretrizes do Pacto pela Saúde) e GM/MS n. 204, de 29 de janeiro de 2007, que estabelece o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que contempla entre seus componentes o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional (CMDE), apontaram para uma nova estruturação do Programa.

Regulamentado pela Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009, o CEAF substitui o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional (CMDE) (Portaria GM/MS 2.577, de 27 de outubro de 2006). O CEAF é, assim, uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS, caracterizado pela busca da garantia de integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial. (art. 8, da Portaria MS 2.981)

Independentemente do grupo, o fornecimento de medicamentos padronizados no CEAF deve obedecer aos critérios de diagnóstico, indicação de tratamento, inclusão e exclusão de pacientes, esquemas terapêuticos, monitoramento, acompanhamento e demais parâmetros contidos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) estabelecidos pelo Ministério da Saúde, de abrangência nacional (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2010).

A elaboração dos PCDT observa a tendência mundial da Medicina Baseada em Evidências (MBE). No entanto, apesar dos evidentes benefícios da criação deste tipo de protocolos frequentemente citados na literatura internacional, alguns autores alertam para a possibilidade de neles não ser considerada “a variabilidade da assistência demandada por pacientes com necessidades especiais”, o que poderia levar à “ocorrência de práticas prejudiciais para o paciente” (VASCONCELOS, 2009).

Follador e Secoli (2010) observam que a MBE “é uma forma de tecnologia de processos e, como tal, passível de erros, limitações e excessos”, sendo incapaz de responder a casos individuais e, portanto, “podendo prejudicar o princípio ético da beneficência”. Estes autores também alertam para as limitações da MBE quando há pouca disponibilidade de artigos científicos que atendam aos critérios determinados



por esta metodologia. A “pouca evidência científica” é fato corriqueiro quando se trata de doenças raras, o que aconselharia abordagens especiais em ATS para este grupo de doenças, sob pena de ferir o direito constitucional à equidade nas políticas de saúde destinadas a esta clientela.

Cumprido ressaltar que, como a informação sobre provisão de medicamentos no CEAF é focada sobre procedimentos, desconhece-se o número de pacientes beneficiados, bem como seu perfil. No entanto, sabe-se que seu número sempre aumenta. De todo modo, são escassos na literatura nacional estudos sobre utilização de medicamentos de alto custo (ACURCIO et al., 2009).

No entanto, Boy e Schramm (2009) sustentam que poucas foram as medicações incluídas no CMDE voltadas para doenças raras através de portarias especiais. Já Souza et al (2010) ressaltam que o SUS não possui política de assistência farmacêutica voltada especialmente para portadores de doenças raras e que a eventual elaboração da mesma “esbarra em questões bioéticas que envolvem temas como equidade, recursos escassos e reserva do possível”. A resultante de tal ausência de política específica é a tentativa de acesso a estes medicamentos através da via judicial por parte dos pacientes (ZENKER, 2009).

Vieira e Zucchi (2007) em estudos que procuravam avaliar a cobertura das políticas terapêuticas no Sistema Único de Saúde (SUS), para doenças referidas em ações judiciais, concluíram que, de fato, “existem limitações em termos de cobertura qualitativa para o tratamento de algumas doenças, em âmbito federal, o que compromete a integralidade da assistência terapêutica e da atenção à saúde em alguns casos”.

No campo mais específico, que relaciona doenças raras a ATS, Souza et al. (2010) destacam que os modelos de ATS atualmente vigentes foram desenhados originalmente para doenças prevalentes. Segundo estes autores, persistem, neste sentido uma série de indagações ainda sem respostas adequadas na literatura médica.

(1) As doenças raras devem ter algum “tratamento” diferenciado no tocante à ATS? (2) É possível a realização de estudos de custo-efetividade para doenças raras? (3) A política de incorporação de novas tecnologias para doenças raras deve ser pensada diferencialmente em países desenvolvidos e em desenvolvimento? (4) Os métodos usuais de avaliação de ATS refletem as preferências da sociedade para o tratamento de doenças raras graves e/ou ameaçadoras da vida? (SOUZA ET AL., 2010)

Diante do exposto em seu artigo, Souza et al (2010) acreditam ser necessária a definição de uma política de assistência farmacêutica para portadores de doenças raras no Brasil.

E concluem:

Uma das mais importantes questões é a de novas tecnologias que ainda não fazem parte da lista ou programa [Componente Especializado de Assistência Farmacêutica], mas que já se encontram no mercado e foram aprovadas por agências reguladoras; destas, muitas são indicadas para doenças raras, algumas das quais sem outras opções de tratamento. O maior desafio nessa área é ser capaz de estabelecer modelos/processos de avaliação dessas tecnologias que agreguem aspectos técnicos e éticos e que sejam capazes de distinguir o benefício terapêutico real desses medicamentos; isto é especialmente premente quando consideramos a necessidade de que prioridades em saúde sejam definidas. (SOUZA et al, 2010)

### **Diretrizes clínicas**

Diretrizes clínicas podem ser definidas como “recomendações desenvolvidas sistematicamente para auxiliar médicos e pacientes na tomada de decisão acerca de cuidados de saúde apropriados para circunstâncias clínicas específicas”. Alternativamente, podem ser empregadas designações como: “padrões clínicos”, “protocolos”, “parâmetros”, “algoritmos”, entre outras (VASCONCELOS, 2009).

De certa forma, representam a ponte entre o conhecimento científico e a tomada de decisão, orientando tanto médicos, como profissionais de saúde e pacientes. Entre seus principais objetivos, destacam-se a melhora na qualidade do cuidado de saúde oferecido ao paciente e a orientação adequada na alocação de recursos na assistência à saúde (VASCONCELOS, 2009). Outras vantagens de sua aplicação são a diminuição da variabilidade da prática clínica e da assimetria de informação, a promoção da educação continuada de futuros profissionais de saúde e a evidência que proporciona de necessidade de atenção para problemas de saúde e grupos de pacientes negligenciados por políticas públicas.

Podem também ser utilizados como instrumentos de auditoria, de escolha de serviços de saúde a serem reembolsados ou cobertos por sistemas de saúde ou planos de saúde e também de proteção legal para o exercício da prática médica (WOOLF et al., apud VASCONCELOS, 2009).

Apesar de suas inegáveis vantagens, tais protocolos e diretrizes clínicas ainda são vistos com resistência por alguns profissionais de saúde, o que compromete sobremaneira a adesão aos mesmos. Em levantamento da literatura realizada a este respeito, Vasconcelos (2009) aponta as principais razões de tal ceticismo.

Rigidez na aplicação para pacientes individuais, recomendações muito simplificadas ou “livro de receitas”, redução da autonomia médica, desconhecimento sobre determinado protocolo, falta de familiaridade, falta de confiança nas evidências que suportam o protocolo ou no órgão ou entidade que o produziu, são algumas

causas citadas pelos profissionais de saúde que os levam a não adesão.

Para que resultem em melhoria da qualidade do cuidado de saúde, recomenda-se que sejam baseados em evidências científicas rigorosamente avaliadas (VASCONCELOS, 2009).

### **Os Protocolos de Diretrizes Clínicas e Terapêuticas no Brasil**

Os Protocolos de Diretrizes Clínicas e Terapêuticas (PDCT) são adotados no Brasil desde 2001, quando passaram a ser regularmente publicados. É desta data a publicação do primeiro destes protocolos no *Diário Oficial da União* (Portaria SAS nº 125, de 19 de abril de 2001). Esta foi também a primeira vez em que a dispensação destes medicamentos foi vinculada à observância dos PDCT.

Os PCDT são recomendações, desenvolvidas por meio de revisão sistemática da literatura científica existente, para apoiar a decisão do profissional e do paciente sobre o cuidado médico mais apropriado, em relação às condutas preventivas, diagnósticas ou terapêuticas dirigidas para determinado agravo em saúde ou situação clínica. Assim, os protocolos buscam sistematizar o conhecimento disponível e oferecer um padrão de manejo clínico mais seguro e consistente, do ponto de vista científico para determinado problema de saúde (CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA, 2010).

Os PDCT podem se referir a qualquer área da prática clínica, desde a atenção primária até a assistência de alta complexidade/custo. Qualquer esfera de gestão do SUS pode elaborá-los. Devem ser construídos de forma sólida e ética, de forma participativa e democrática, tendo “como fio condutor e balizador” a MBE. Na prática clínica quatro situações básicas sempre se repetem: diagnóstico, tratamento, prognóstico e prevenção. Cada uma dessas situações compreende cinco componentes específicos: acesso à informação; avaliação crítica da literatura; principais desenhos de pesquisa clínica; métodos estatísticos e planejamento de pesquisas clínicas. Por sua vez, para cada uma dessas situações básicas é necessário saber acessar a informação, avaliar a literatura, entender as limitações (vantagens e desvantagens) de cada desenho de estudo, os métodos estatísticos envolvidos com a situação clínica e como planejar pesquisas para que seus resultados sejam válidos (CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA, 2010).

Após o trabalho de síntese de evidências das quatro situações básicas acima descritas, associado à experiência clínica acumulada, estas podem se transformar em recomendações que compõem os PDCT.

Beltrame (2002) revela que para sua confecção um grupo de trabalho composto por médicos, professores universitários com formação em farmacologia e epidemiologia e farmacêuticos foi constituído. Entidades como a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e o CONASS, e instituições como o Hospital de Clínicas de Porto Alegre e o Centro de Estudo e Pesquisa em Saúde Coletiva do Rio de Janeiro (CEPESC) também foram consultadas. Adicionalmente, participaram de sua elaboração coordenadores de Assistência Farmacêutica dos estados, a Comissão de Assessoria Farmacêutica da SAS, sociedades médicas, gestores de saúde, usuários do SUS e a indústria farmacêutica.

O grupo escolheu as doenças para as quais seriam redigidos protocolos, levando em conta questões como variabilidade da prática clínica, volume de demanda por medicamento e existência de mandados judiciais (CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA, 2010). Elaborado o documento inicial, foi apresentado aos consultores, que formularam sugestões e propostas de alteração. Nova versão foi redigida e apresentada à Comissão de Assistência Farmacêutica da SAS, o que viabilizou a participação dos coordenadores dos estados no processo. Após esta etapa, o texto foi publicado no *Diário Oficial da União* (DOU) para consulta pública, por um período mínimo de 60 dias. As sugestões foram avaliadas e algumas delas incorporadas ao texto final. A versão definitiva foi publicada através de Portaria no DOU.

Em 2009, o Ministério da Saúde, responsável pela elaboração dos PCDT das doenças constantes no CEAF, iniciou um processo de revisão e atualização dos protocolos publicados ao longo da última década. A Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009, estabelece o roteiro para sua elaboração e estruturação. A referida Portaria reitera que “os PCDT devem seguir os princípios da Medicina Baseada em Evidências e serem formulados com base na revisão criteriosa da literatura e na melhor evidência científica disponível” (grifo nosso).

Mais adiante, a Portaria supracitada estabelece que:

Todo PCDT que indicar a incorporação de novas tecnologias deverá ser elaborado considerando-se, primordialmente, ensaios clínicos randomizados, metanálises, revisões sistemáticas e, quando não houver, a melhor evidência disponível, sempre acompanhada de uma análise da qualidade dos estudos mencionados.

Adicionalmente, menciona, em seu Anexo, que a metodologia da revisão sistemática deve seguir “os critérios da Cochrane” (sic).

Estudo preliminar de um dos autores deste artigo, que avaliou as portarias referentes aos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no período de 2002 a 2011, verificou que 30 das doenças que nelas são referidas são consideradas raras, com base na nomenclatura adotada pelo portal Orphanet ([www.orpha.net](http://www.orpha.net)). Esse portal destina-se ao público em geral, com objetivo de ser contribuir para a melhoria no cuidado de saúde dos portadores de doenças raras. Este achado poderia sinalizar boa cobertura em termos de assistência farmacêutica e

provisão de medicamentos pelo SUS aos portadores de doenças raras. No entanto, restaria saber quantos deles estão disponíveis no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e as doenças por eles contempladas, para se ter uma melhor visão da qualidade da dita cobertura.

Segundo o CONASS, os PDCT representam “um importante instrumento para a qualificação da assistência prestada e um significativo avanço na função gerencial e assistencial no âmbito do SUS”. Em seu aspecto gerencial, a entidade destaca seu papel como importante ferramenta de planejamento da assistência farmacêutica, ao reduzir a variabilidade da prática clínica, permitindo certa previsibilidade da prescrição, com impactos relevantes em sua orçamentação e execução.

No aspecto educacional, eles atuariam como instrumento de educação continuada de profissionais de saúde, gestores e pacientes. No aspecto legal, os PDCT ajudariam a estabelecer “pontes de negociação e de argumentação técnica com órgãos do Poder Judiciário, entre eles o Ministério Público (CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA, 2010). Nesse sentido, visariam reduzir o impacto do que se convencionou chamar de “judicialização da saúde”. Esta expressão busca designar fenômeno complexo, responsável por crescente número de ações judiciais impetradas para garantir o acesso através do Sistema Único de Saúde a medicamentos e equipamentos, considerados por seus prescritores indispensáveis à garantia de saúde de seus pacientes.

Apesar das vantagens acima apontadas, persistem mundialmente problemas na observância dos protocolos por parte dos médicos prescritores, fartamente documentada na literatura. Segundo Vasconcelos (2009), vários estudos e revisões sistemáticas têm sido realizados visando revelar as possíveis causas da não-utilização destas diretrizes ou da não-obediência completa às suas recomendações. Entre as causas apontadas para a não-adesão pelos profissionais de saúde, destacam-se: rigidez na aplicação para pacientes individuais; recomendações muito simplificadas ou ‘livro de receitas’; redução da autonomia médica; desconhecimento sobre determinado protocolo; falta de familiaridade; falta de confiança nas evidências que suportam o protocolo ou no órgão ou entidade que o produziu (VASCONCELOS, 2009).

### **Limites das metodologias convencionais de ATS**

Kruer e Steiner (2008) observam que a MBE é particularmente recomendada para detectar diferenças em grandes coortes, e que tais diferenças podem ser obscurecidas se grupos heterogêneos são recrutados ou o tamanho das amostras é inadequado. Destacam que estes são problemas frequentes no estudo das doenças raras.

Além disso, segundo estes autores, necessário seria entender o que a MBE classifica como “evidências”. No caso em questão, evidências estão associadas à robustez estatística, o que, em se tratando de doenças raras, é algo difícil de se obter, dado o tamanho das populações envolvidas.

Uma solução para o problema proposta pelos autores é inspirada em iniciativa empregada para se investigar erros inatos do metabolismo (EIM). Trata-se da criação de redes multi-institucionais e cooperativas de pesquisa clínica, visando investigar a história natural das doenças, bem como potenciais tratamentos. No entanto, Kruer e Steiner (2008) observam que a organização de tais redes é tarefa complexa e de longa maturação.

Um número reduzido de ensaios clínicos de médio porte para doenças genéticas raras tem sido concluído (KRUER; STEINER, 2008), o que ao menos revela sua factibilidade. É o caso de um teste clínico de dicloroacetato para o tratamento de acidose láctica congênita (STACPOOLE et al., 2006). A investigação revelou um efeito da droga sobre os níveis de ácido láctico (desfecho intermediário), mas não sobre os resultados cognitivos/clínicos globais (desfecho final). No entanto, para reunir um número significativo de sujeitos de pesquisa para o estudo, foi necessário incluir uma variedade de distúrbios com uma anormalidade química comum (acidose láctica). O caso é exemplar da heterogeneidade de sujeitos de pesquisa frequentemente necessária para a realização de ensaios clínicos em doenças raras, pelos parâmetros convencionais.

A criação de registros de pacientes é frequentemente apontada como solução para o problema da escassez de sujeitos de pesquisas. No entanto, muitas destas iniciativas são apoiadas pela indústria farmacêutica. É o caso de registros criados para algumas das doenças de depósito lisossomal, patrocinados por empresas que comercializam terapias de reposição enzimática. Tal envolvimento pode comprometer a busca de evidências objetivas e imparciais (KRUER; STEINER, 2008).

### **Propostas de solução, em uma perspectiva normativa**

Como mencionado anteriormente, os modelos vigentes de ATS foram concebidos originalmente para o estudo de doenças prevalentes (SOUZA et al, 2010). O caso das doenças raras exige abordagem especialmente voltada para suas especificidades (SOUZA et al, 2010).

Uma solução possível seria a flexibilização de critérios científicos de escolha de medicamentos a figurarem no Composto Especializado de Assistência Farmacêutica destinados a portadores de doenças raras. Visando garantir a maior cientificidade possível neste processo de adaptação de critérios de escolha, os responsáveis por ele deveriam estar familiarizados com a ciência dos pequenos ensaios clínicos.

Pequenos ensaios clínicos são especialmente indicados para os casos em que o número de sujeitos experimentais recrutáveis é inevitavelmente pequeno. Os rápidos avanços em uma variedade de áreas da ciência (biotecnologia, transplante de órgãos, terapia genética, terapia celular) têm gerado a necessidade de realização de ensaios clínicos com pequeno número de voluntários e novas abordagens visando a otimização da análise e do desenho dos referidos ensaios (INSTITUTE OF MEDICINE, 2001).

Outro exemplo de situação onde somente pequenos ensaios clínicos são factíveis é na pesquisa com astronautas, na medida em que estes representam uma população seleta, com pequeno número de sujeitos, e as variáveis que os afetam quando em viagem espacial não podem ser controladas a partir da Terra (INSTITUTE OF MEDICINE, 2001). Assim, coube a National Aeronautics and Space Administration (NASA) solicitar ao Instituto de Medicina, ligado à Academia Nacional de Ciências norte-americana, a realização de um painel de especialistas “visando a recomendação de abordagens ótimas para o desenho, implementação e avaliação de desfechos em ensaios clínicos com pequeno número de participantes”, que mais tarde foram publicadas em livro (INSTITUTE OF MEDICINE, 2001).

Tradicionalmente, a pesquisa científica tem desenvolvido métodos validados, consagrados e bem documentados para o desenho, condução e análise de ensaios clínicos. Para que sejam considerados válidos, devem possuir um tamanho adequado de amostra, robustez estatística e controle adequado dos vieses (*bias*). No entanto, há circunstâncias em que estas características não podem ser obtidas. É o caso das doenças raras, de populações únicas para o estudo (astronautas), de pesquisas em ambientes isolados ou em situações de emergência ou de urgência em Saúde Pública (INSTITUTE OF MEDICINE, 2001).

Ensaio adequadamente desenhado com pequenas amostras podem oferecer evidência substancial de eficácia e são especialmente apropriados em situações particulares. No entanto, as conclusões derivadas de tais estudos podem exigir cuidadosa consideração das afirmações e inferências, dado o número reduzido de participantes. (INSTITUTE OF MEDICINE, 2001)

Em 2003, o Grupo de Trabalho sobre Eficácia do Comitê para Produtos Humanos Medicinais da EMEA<sup>5</sup> recebeu a incumbência de produzir um relatório que tratasse da questão dos pequenos ensaios clínicos, tendo como horizonte a população de portadores de doenças raras. O relatório, que contou com a participação de inúmeros especialistas, foi colocado em consulta pública até setembro de 2005, e suas orientações vigoram na UE desde fevereiro de 2007.

Em 2009, o Congresso americano determinou que a Food and Drug Administration (FDA) criasse um comitê visando revisar alguns aspectos problemáticos da *Orphan Drug Act*. Sua tarefa seria propor recomendações sobre “desenhos pré-clínicos e de ensaios clínicos apropriados, bem como paradigmas regulatórios e soluções ótimas para a prevenção, diagnóstico e tratamento das doenças raras”. No prazo de um ano após a designação do comitê, o FDA deveria relatar ao Congresso seus achados e recomendações, para que, no prazo de seis meses adicionais, publicasse orientações normativas referentes a elas (INSTITUTE OF MEDICINE, 2011).

---

<sup>5</sup> Organismo responsável pela aprovação de medicamentos na União Europeia.

Data também de 2009 o primeiro curso oferecido para o staff do FDA e do NIH sobre a ciência dos pequenos ensaios clínicos. A ideia de sua criação foi motivada por críticas relacionadas à adequada compreensão, de parte de pesquisadores e revisores, a respeito do que se afigurariam como desenhos aceitáveis de ensaios clínicos e métodos analíticos para pequenas populações. Em 2010 e 2011, o mesmo curso foi oferecido, desta vez aberto a todos os interessados. Em 2010, o curso alcançou a marca de 1.300 inscritos (INSTITUTE OF MEDICINE, 2011).

### **Politizando a MBE: um olhar a partir das Ciências Sociais (e dos Estudos de Ciência e Tecnologia)**

O interesse das Ciências Sociais pela MBE é de certa forma tardio. Deu-se inicialmente através de formas de análise social tributárias da economia política e do humanismo médico (MYKHALOVSKIY; WEIR, 2004).

Os cientistas sociais não tiveram dificuldades em compreender a MBE como um fenômeno político, usando para tanto o arsenal da economia política aqui compreendida como “aquelas formas de análise neomarxista que exploram o papel do social, do político e do cultural na organização das economias capitalistas”. Tais perspectivas que usualmente empregam a ferramenta da crítica da ideologia, têm sido “fundamentais em formas de análise que tratam os novos desenvolvimentos no campo dos cuidados em saúde como efeitos de mudanças estruturais nas relações entre profissionais, capital e Estado” (MYKHALOVSKIY; WEIR, 2004).

No tipo de análise caracteristicamente empregado pela economia política, a MBE é enquadrada como “parte das transformações institucionais nos cuidados em saúde e das disputas de poder associadas com a reestruturação neoliberal do Estado de Bem-Estar Social”. Aqui, a EBM é vista como “ferramenta ideológica empregada pelos atores corporativos estabelecidos, na busca de seus interesses” (MYKHALOVSKIY E WEIR, 2004).

Para Mykhalovskiy e Weir (2004), a perspectiva da economia política apresenta limitações, quando se busca compreender a MBE. Notadamente, na compreensão da relação “entre o exercício do poder e a organização de discursos formais de conhecimento”. Para estes autores, estudos que se detêm nos “protocolos”, tema que trataremos mais adiante, lançando mão de um vocabulário taylorista, descurem de considerar a MBE numa perspectiva de relação de conhecimento. Além disso, seu projeto não se reduz a metas orçamentárias, mas deve ser visto também como uma estratégia de fortalecimento da valorização do profissional de saúde, num contexto de “sociedade de risco”, onde abalos à racionalidade especialista são frequentes. Para Mykhalovskiy e Weir (2004), “acomodar a MBE em uma trajetória estabelecida de análise focada na luta pelo poder entre o capital, o Estado e a profissão médica relega a mesma à condição analítica de mera ferramenta de pesquisa”.

Outra perspectiva analítica relevante no trato da questão é aquela do humanismo médico, bem caracterizada em estudo de Frankford intitulado *Scientism*



*and economism in the regulation of health care* (apud MYKHALOVSKIY; WEIR, 2004). Nesta perspectiva, a MBE desconsideraria a história e o sentido da experiência para os pacientes, reduzindo-os a objetos tecnológicos diante de gestores tecnocráticos (os médicos), em detrimento de outra postura supostamente mais adequada, que se posicionaria contra a fragmentação e reificação do sujeito.

Segundo Mykhalovskiy e Weir (2004), o humanismo médico, que tem a relação médico-paciente como foco e o conceito de “opressão tecnológica” como um de seus principais tropos, tenderia, à semelhança do que faz a economia política, a conceber a MBE como implicada em uma racionalização dos cuidados em saúde realizada em nome do corte de gastos e da eficiência.

Situada desta forma, a MBE é construída como algo que subverte a integridade do raciocínio clínico e a comunicação médico-paciente, subordinando ambas a metas dos sistemas de saúde que não foram decididas através do devido processo democrático. (MYKHALOVSKIY; WEIR, 2004)

Como se vê, Mykhalovskiy e Weir (2004) acreditam que as duas perspectivas acima citadas são insuficientes para dar conta do fenômeno da MBE de forma apropriada. Como alternativa, propõem a ênfase no que chamam de um “enfoque pós-moderno” e numa guinada para estudos empíricos da MBE, que começavam a surgir no ano da publicação de seu artigo e que, segundo eles, não se preocupavam em reabilitar ou preservar o sujeito, mas sim em “desestabilizar a autoridade das reivindicações de conhecimento da MBE”, o que, a nosso ver, poderia ser tarefa perfeitamente realizada pelos Estudos de Ciência e Tecnologia (ECT), perspectiva a qual este artigo de alguma forma se filia.

### **Caracterização dos Estudos de Ciência e Tecnologia e suas contribuições à compreensão do fenômeno MBE**

Os Estudos de Ciência e Tecnologia (ECT) ou Sociologia do Conhecimento Científico concebem a ciência como uma atividade social e “lidam especialmente com as condições e efeitos sociais da ciência e com as estruturas sociais e os processos da atividade científica” (BEN-DAVID; SULLIVAN, 1975). “Se a ciência não apenas revela os fatos da natureza, mas é socialmente condicionada, os procedimentos para se criar conhecimento adquirem significação política” (HILGARTNER, 2000). Para os adeptos dos ECT, a ciência é uma atividade situada e contextual-contingente. Assim, uma das tarefas desta área de estudos consistiria em investigar o desenvolvimento de um campo científico e identificar pontos de contingência e flexibilidade interpretativa ligadas a fatores políticos, históricos, culturais e econômicos.

Os ECT surgem na Grã-Bretanha, na década de 1970, como um desenvolvimento das reflexões de Thomas Kuhn, publicadas em *Estrutura das*

revoluções científicas, que permitiram conceber a ciência como uma atividade social. Outras influências relevantes que possibilitaram sua constituição como um campo autônomo do saber foram as de David Bloor e Barry Barnes, responsáveis pela criação do que ficou conhecido como “programa forte” da Sociologia do Conhecimento Científico.

Na caracterização proposta por Sismondo (2008), os ECT se dividem em dois ramos, muito embora seja possível falar da existência de vasos comunicantes entre eles. O primeiro deles teria constituído “uma sofisticada compreensão dos conhecimentos científicos e técnicos e dos processos e recursos que contribuem para este conhecimento”, a partir de um questionamento das perspectivas habitualmente empregadas na filosofia, na sociologia e na história da ciência e da tecnologia.

O segundo, a partir de certo foco em reforma ou ativismo, “tentaria renovar a ciência e a tecnologia em nome da equidade, do bem-estar e do meio ambiente, tratando, em uma perspectiva crítica, de questões envolvendo política, financiamento e governança, bem como de aspectos particulares de ciência e tecnologia publicamente relevantes” (SISMONDO, 2008).

Os ECT representam uma reação ao ensaio do sociólogo norte-americano, Robert Merton, intitulado *A estrutura normativa da ciência*. Publicado em 1942, ele apresenta as quatro normas que regeriam, a seu ver, a atividade científica. Curiosamente, tais normas se aproximam da visão que o senso comum atualmente conserva a respeito da atividade científica.

Os quatro conjuntos de imperativos institucionais que definiriam o ethos da ciência moderna, segundo Merton, poderiam ser agregados no acrônimo “CUDOS”, em inglês. Eles se refeririam a Comunalismo, Universalismo, Atitude desinteressada e Ceticismo Organizado<sup>6</sup>. No debate acadêmico contemporâneo, o acrônimo “CUDOS” foi ligeiramente modificado para dar conta de outras entidades, a saber: Comunalismo, Universalismo, Desinteresse, Originalidade e Ceticismo (ZIMAN, 2002).

Para Merton, a Ciência teria um compromisso irreduzível com a Verdade. Na busca deste arremedo de Santo Graal, os cientistas estariam dispostos a sacrificar todas as preocupações provincianas (paroquialismo), qualquer interesse particular (comunalismo e atitude desinteressada), bem como todo compromisso intelectual prévio (ceticismo organizado). Tal imagem heróica da Ciência manteria algo de sua pregnância até a década de 1960. Na década de 1970, esta seria seriamente desafiada por acadêmicos das universidades britânicas de Bath e Edimburgo (WYNNE, 2009).

Estes pesquisadores propuseram uma versão revisada da sociologia da ciência preconizada por Merton, que ficou conhecida como Sociologia do Conhecimento Científico. Para estes estudiosos, a ciência seria um empreendimento tão suscetível ao paroquialismo, ao interesse particular e à superstição como qualquer outra instituição social. Se algo a distinguiu, isto deveria ser buscado em sua organização social, e não em alguma habilidade heróica intrínseca de se colocar fora da sociedade e, de lá, observar os fatos (WYNNE, 2009).

---

<sup>6</sup> Em inglês: communalism, universalism, disinterestedness e organized skepticism.

Latour (2004), um dos mais respeitados representantes dos ECT, retoma a alegoria da Caverna, contada por Platão em *A República*, para, arqueologicamente, dela destacar duas rupturas fundadoras da civilização ocidental. A primeira delas consistiria na proposição de que a Filosofia (e mais tarde a Ciência) deveria afastar de si “a tirania do social, da vida pública e da política, dos sentimentos obscuros e da agitação vulgar” para alcançar a Verdade. Corolário desta afirmação seria o fato de não haver continuidade possível entre o mundo dos humanos e o acesso às verdades “não feitas pela mão do homem”. A segunda ruptura sugere que o Filósofo (atual Cientista), dotado de leis não feitas pela mão do homem, teria passe livre para sair e voltar à Caverna para nela por ordem “pelos resultados indiscutíveis que farão cessar o falatório indefinido dos ignorantes”.

E assim Latour dedica-se a desmontar uma suposta impostura: aquela que elevaria a Ciência moderna à condição de única salvação contra o inferno social, desviando-se de toda indagação sobre a natureza das suas relações com a sociedade. Segundo o autor, o proveito da alegoria da Caverna teria sido fundar uma “Constituição moderna”, onde o poder é repartido em duas câmaras (sociedade e natureza). A primeira englobaria a totalidade dos humanos falantes que só têm o poder de ignorar em comum; a segunda, composta de objetos reais que têm a propriedade de definir o que existe, mas sem o dom da palavra. A seu ver, este bicameralismo que fundou a Modernidade seria absurdo e teria paralisado a democracia.

Por isso pode afirmar que, na verdade, “jamais fomos modernos”, título de importante ensaio de sua autoria. Ou seja, jamais estiveram separados, em nossas práticas, os conhecimentos exatos e o exercício do poder.

O buraco de ozônio é por demais social e por demais narrado para ser realmente natural; as estratégias das firmas e dos chefes de Estado, demasiado cheias de reações químicas para serem reduzidas ao poder e ao interesse; o discurso da ecossfera, por demais real e social para ser reduzido a efeitos de sentido. (LATOUR, 1994)

Para Latour, a sutileza desta organização bicameral, definidora da Modernidade, repousa no poder que conferiu àqueles que podem passar, sem cerimônia, de uma câmara a outra: os cientistas. São eles que, como “engenheiros empreendedores e multifacetados de naturezas-culturas” (BROWN, 1998), têm o poder de dizer a verdade.

Em suma, estes poucos eleitos poderiam ver-se dotados da mais fabulosa capacidade política jamais inventada: “fazer falar o mundo mudo, dizer a verdade sem ser discutida, pôr fim aos debates intermináveis por uma forma indiscutível de autoridade, que se limitaria às próprias coisas” (LATOUR, 2004).

A propósito, Gertner (2010) revela que os critérios que nortearam decisões específicas sobre incorporação de tecnologias em saúde no Brasil não são tornados

públicos, o que torna impossível estabelecer uma discussão pública sobre os méritos e limites de tais abordagens, com maior conhecimento de causa.

Cumprido ressaltar que, salvo melhor entendimento, a ser obtido por pesquisas empíricas futuras, pouco se sabe sobre como dados sobre efetividade clínica e custo-efetividade são interpretados para fins de formulação das políticas nacionais de dispensação de medicamentos de alto custo. A julgar, pelos achados de Gertner (2010), que serão comentados mais adiante, o quadro é preocupante, da perspectiva do melhor interesse da cidadania.

Visando corrigir certa miopia analítica e descritiva, para que possamos vislumbrar adequadamente a natureza das relações entre ciência e sociedade, Bruno Latour, Michel Callon e John Law irão propor uma nova ferramenta: a Teoria Ator-Rede, que em inglês, é mais conhecida pela sigla “ANT”<sup>7</sup>. Trata-se de uma teoria da agência e da ação, espécie de semiótica material, que objetiva “oferecer uma visão mais equilibrada, e, portanto, mais imparcial, da divisão de capacidades de ação entre o ator humano e seu ambiente”. Através dela, estes autores redefinem a noção de “social” pela retomada de seu sentido original e a tornam capaz de traçar novamente conexões.

De acordo com a ANT, a primeira característica do mundo social, da qual seguem uma série de consequências, é o constante traçar de limites por parte de pessoas sobre algumas outras pessoas, algo como sua circunscrição a grupos determinados. De forma que, ao analista social, só restariam duas alternativas: acompanhar os cientistas sociais e decidir de antemão sobre que tipo de grupo e nível de análise iremos nos deter ou seguir os atores atentos aos traços que sua atividade deixa no formar ou desmantelar grupos. Os adeptos da ANT seguem a segunda proposta.

A ANT presta-se muito bem à análise das relações entre inovações tecnológicas e práticas coletivas. Ao invés de tomar o social como um dado, tenta compreender como tais inovações o redefinem. Causa e efeito invertidos. Contra a “sociologia do social” (a tradicional sociologia), míope para compreender as mutações sociais ensejadas pelas tecnologias emergentes, a “sociologia das associações” (outro nome para a ANT). A diferença entre as duas escolas é exemplificada por Latour pelo impacto que Einstein representou para a história de uma Física tradicional, ainda atrelada à mecânica newtoniana.

Nos casos mais ordinários, por exemplo, em situações que mudam lentamente, o enfoque pré-relativista é perfeito, e qualquer quadro de referência pode registrar a ação sem muita deformação. Mas tão logo as coisas aceleram, as inovações proliferam e as entidades se multiplicam, tem-se então um enfoque absolutista gerando dados que se tornam desanimadoramente confusos. (LATOUR, 2005)

---

<sup>7</sup> Do inglês, Actor-Network Theory.

Em livro clássico sobre as relações entre a expertise científica e a tomada de decisão política, Jasanoff nos lembra que:

Quando uma área de atividade intelectual é rotulada como ‘ciência’, as pessoas que não são cientistas de facto são impedidas de ter qualquer coisa a dizer sobre sua substância; da mesma forma, rotular algo como ‘não-científico’ (p. ex. a mera política) é desnudá-lo de autoridade cognitiva. (JASANOFF, 1990)

Assim, na perspectiva da ciência tal qual vislumbrada por Merton na década de 40, a melhor maneira de despolitizar uma questão de saúde pública é torna-la “científica”. Para a repolitização da ciência, em busca do bem comum, necessário se faz lançar mão das ferramentas da sociologia do conhecimento científico. Nesta perspectiva, dada a característica democrática dos processos históricos que levaram à constituição do Sistema Único de Saúde (SUS), as políticas de gestão de tecnologia em saúde em algum momento se revelarão problemáticas, dada a orientação experimental positivista da biomedicina contemporânea.

### **A MBE sob a lupa dos Estudos de Ciência e Tecnologia**

Apesar de ainda escassos, os estudos filiados à perspectiva da sociologia do conhecimento científico que tratam da Medicina Baseada em Evidências revelam resultados interessantes, que, em uma sociologia de viés mertoniano, ficariam certamente ocultos.

Timmermans e Berg (2003) destacam que a MBE “é parte de um movimento mais amplo de geração de uniformidade e controle de qualidade através de processos ágeis”. Corresponderia a um desejo atávico por predição, objetividade e *accountability*, partilhado pela humanidade desde o Iluminismo, onde predominam “grandes narrativas que prometem o progresso através de controle e racionalidade aumentados”. Tema bastante bem analisado por Bauman (1999), que demonstra que a resultante do desejo ocidental frenético de erradicar a ambivalência (ou nosso “instinto de jardinagem”), é a geração de mais incerteza que originalmente se buscara erradicar.

A prática tipicamente moderna, a substância da política moderna, do intelecto moderno, da vida moderna, é o esforço para exterminar a ambivalência: um esforço para definir com precisão — e suprimir ou eliminar tudo que não poderia ser ou não fosse precisamente definido. A prática moderna não visa a conquista de terras estrangeiras, mas ao preenchimento das manchas vazias no *compleat mappa mundi*. É a prática moderna, não a natureza, que realmente não tolera o vazio. (...) A construção da ordem coloca os limites à

incorporação e à admissão. Ela exige a negação dos direitos e das razões de tudo que não pode ser assimilado — a deslegitimação do outro. Na medida em que a ânsia de por termo à ambivalência comanda a ação coletiva e individual, o que resultará é intolerância — mesmo que se esconda, com vergonha, sob a máscara da tolerância (o que muitas vezes significa: você é abominável, mas eu sou generoso e o deixarei viver). (BAUMAN, 1999)

Gertner (2010) demonstra empiricamente, em um primoroso trabalho etnográfico, a geração de incerteza ocasionada pelas tentativas de se aplicar a ATS (e por extensão a MBE) na incorporação de tecnologias em saúde no Brasil.

[Em todas as ocasiões], as estratégias para gerir a incerteza envolveram a elisão de formas de conhecimento problemáticas, o recurso a interesses comerciais para se avaliar a configuração de análises e a realocação da ética em campos mais familiares de prática. Estas estratégias revelaram um desconforto extremo com a incerteza, e leva-la em consideração sempre envolveu tentar minimizá-la de forma a ocultá-la, desqualificá-la ou deslocá-la. A minimização de incertezas, o abismo entre o que pensamos saber e o que suspeitamos conhecer, embora compreensível, não torna nossa busca de conhecimento mais certa. Em vez disso, torna as limitações de nossas abordagens insidiosas e mais difíceis de resolver. (GERTNER, 2010)

Outro interessante trabalho etnográfico relacionado à MBE, tal como aplicada no Brasil, e que adota a perspectiva dos ECT em sua análise é o de Camargo Jr. (2003), que emprega o conceito central de “estilo de pensamento”, de Ludwick Fleck, para, a partir de uma série de entrevistas com professores de clínica médica, avaliar “como os médicos operam mecanismos para selecionar a informação relevante e/ou confiável dentre o que lhes é apresentado”.

O autor conclui que:

O modo de pensar que emerge deste conjunto de entrevistas pode ser caracterizado resumidamente como uma busca amplamente intuitiva, pragmática, orientada a resultados, por informação relevante (isto é, potencialmente útil na prática), selecionada de fontes com suficiente credibilidade acadêmica e submetida a um primado do conhecimento prático, experiencial, com uma atitude bastante cética, às vezes bordejando o cinismo. Apesar deste ceticismo, entretanto, os médicos carecem de recursos (isto é, tempo, conhecimento de aspectos técnicos da pesquisa, particularmente em termos de epidemiologia e estatística) para

avaliar o conhecimento que lhes está continuamente sendo impingido. (CAMARGO JR., 2003)

Mais especificamente sobre o emprego da MBE pelos professores brasileiros de clínica médica por ele entrevistados, Camargo Jr. (2003) assim se pronuncia:

As soluções propostas atualmente, como a adoção de estratégias com base na chamada MBE têm entre outros problemas a falha em reconhecer as extensas raízes sociais, econômicas e mesmo políticas dos dilemas encarados pelos médicos. Adicionalmente, o fato de se apoiarem numa abordagem do tipo “receita de bolo” da estatística compromete a confiança dos médicos em suas próprias formas específicas de conhecimento, derivadas de um método clínico que enfatiza casos individuais, e reforça mais ainda sua sujeição epistêmica a uma disciplina que não é usualmente plenamente apreendida por eles.

Timmermans e Berg (2003) definem “padronização” como o processo de tornar as coisas uniformes; e, “padrões”, como os meios e o resultado daquela operação. Para estes autores, padrões são fenômenos políticos por natureza. “Em primeiro lugar, seu processo de construção pode ser caracterizado como um processo político de negociações e lutas entre distintos *stakeholders*. Em segundo, padrões reestruturam os ambientes de que fazem parte”. Os autores os classificam em quatro categorias típicas ideais: padrões de desenho (*design*), padrões terminológicos, padrões de desempenho e padrões processuais, este último exemplificado pela MBE.

Cumprir destacar que o segundo tipo de categoria de padronização (padrões terminológicos) foi bastante estudado por Bowker e Star (2000), ao se debruçarem sobre a Classificação Internacional de Doenças (CID - 10), publicada pela Organização Mundial de Saúde. Segundo Timmermans e Berg, os padrões processuais buscam alcançar “o aparentemente impossível”: “prescrever o comportamento de profissionais” (BOWKER; STAR, 2000).

Além disso, os protocolos clínicos, na visão destes autores, se afiguram como ‘facas de dois gumes’ para os profissionais, e para as profissões que os criam, ou que com eles se defrontam.

E concluem, corroborando os achados de Gertner (2010):

A partir de entrevistas com residentes em programas de MBE, demonstramos que a incorporação de MBE não removeu a incerteza clínica e a necessidade de se basear na experiência para a tomada de decisão. Em vez disso, ela embaralhou hierarquias de conhecimento e introduziu novos tipos de incertezas [no processo]. (TIMMERMANS; BERG, 2003)

Em estudo sobre como são tomadas as decisões no NICE, Milewa e Barry (2005) concluem que, em linhas gerais, os achados apontam para “a primazia dos argumentos baseados em dados obtidos experimentalmente, quantitativamente orientados, mas também uma hegemonia discursiva de clínicos e economistas da saúde na mediação, inclusão ou supressão de evidências experimentais de caráter qualitativo”.

Para Jensen (2007), “padrões e protocolos estão embutidos em práticas particulares, situadas historicamente”. Para sustentar tal afirmação, recorre às lições do linguista Austin, que ensina que a evidência é sempre contingente em relação ao seu entorno contextual.

### **Proposta de uma agenda de pesquisas em ECT**

Diante do exposto, necessário seria investigar a extensão de eventual desvio entre os valores sociais partilhados pelos públicos interessados e a perspectiva da eficiência adotada pelos formuladores de políticas no que se refere a acesso a tecnologias de saúde, especialmente, no caso, aquelas voltadas para portadores de doenças raras. Uma interessante pergunta de pesquisa seria aquela que buscasse avaliar até que ponto todos os componentes dos valores sociais estão sendo adequadamente refletidos nos processos de tomada de decisão a este respeito (DRUMMOND et al., 2007).

Adicionalmente, dada a dificuldade de se conduzir ensaios controlados randomizados (o padrão-ouro da MBE) e a característica progressiva de muitas doenças raras, seria necessário investigar até que ponto a construção de registros nacionais de pacientes poderia ser empregada tanto para avaliar a eficácia dos medicamentos *vis-à-vis* a história natural da doença, bem como os valores sociais atribuídos a esta terapia, numa interessante colaboração entre as Ciências Sociais Interpretativas e a Biomedicina. Tais registros também poderiam ser de utilidade para se avaliar a qualidade do gasto público com estes medicamentos e para se desenvolver parcerias de risco compartilhado entre a indústria farmacêutica e o governo, a serem pautadas pela eficácia clínica de longo prazo de tais medicamentos (DRUMMOND et al., 2007). Esta seria uma maneira mais inteligente de racionalização do gasto, pois levaria em conta as particularidades das doenças raras e da sua história natural para a formulação de políticas públicas.

### **Conclusão**

A partir de revisão bibliográfica e análise documental, verificou-se que procedimentos convencionais de ATS, se forem adotados de forma ortodoxa, podem comprometer seriamente as políticas de assistência farmacêutica e dispensação de medicamentos voltadas para portadores de doenças raras no Brasil. No entanto,



soluções para o problema existem, sendo aplicadas (ou discutidas) nos EUA e UE desde, pelo menos, 2001. A consideração de perspectivas oriundas da ciência dos pequenos ensaios clínicos, da parte dos comitês responsáveis pela criação de listas de medicamentos voltadas para esta clientela, bem como pela elaboração dos Protocolos Clínicos de Diretrizes Terapêuticas, poderia redundar em aumento de acesso a estes medicamentos através do SUS, sem prejuízo da cientificidade das análises visando garantir a segurança e eficácia dos referidos medicamentos.

Além disso, os autores deste artigo recomendam que sejam incluídos na concepção de governança do SUS mecanismos institucionais inovadores, visando *accountability* e engajamento público com a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde e com o Componente Especializado de Assistência Farmacêutica, Necessária se faz a construção de parcerias regulatórias envolvendo estes atores sociais, sob pena de não se contemplarem adequadamente as necessidades de assistência farmacêutica dos portadores de doenças raras.

As conclusões deste artigo devem ser consideradas com relativa cautela, tendo em vista o fato de o governo brasileiro não tornar públicos os critérios que norteiam decisões específicas sobre incorporação de tecnologias em saúde (GERTNER, 2010). Isto dificulta sobremaneira a proposta de se estabelecer uma discussão pública sobre os méritos e limites de tais abordagens.

## Referências

ACURCIO, F. D. A. et al. Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde. Revista Brasileira de Estudos Populacionais, v. 26, n. 2, p. 263-82, 2009.

ANAND, G. How drugs for rare diseases became lifeline for companies. The Wall Street Journal. New York . Nov 2005. Disponível em: <<http://online.wsj.com/article/SB113202332063297223.html>>. Acesso em: 09 setembro 2011.

ASBURY, C. Orphan drugs: medical versus market value. 1st edition. Massachusetts: Lexington Books, 1985. 219p.

BAUMAN, Z. Modernidade e ambivalência. Rio de Janeiro. Jorge Zahar Editor, 1999. 334p.

BELTRAME, A. Ampliação do acesso a medicamentos de alto custo: uma análise da política brasileira. 104 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Administração em Saúde)- Instituto de Medicina Social, UERJ, Rio de Janeiro, 2002.

BEN-DAVID, J.; SULLIVAN, T. A. Sociology of science. Annual Review of Sociology, v. 1, n. 1, p. 203-22, 1975.

BOWKER, G. C.; STAR, S. L. Sorting things out: classification and its consequences. Cambridge: MIT Press, 2000.

BOY, R.; SCHRAMM, F. R. Bioética da proteção e tratamento de doenças genéticas raras no Brasil: o caso das doenças de depósito lisossomal. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 25, n. 6, p. 1276-84, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde redefine ações da Comissão de Incorporação Tecnológica. 2006. Disponível em:

<[http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=25576&janela=1](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=25576&janela=1)>. Acesso em: 27 agosto 2011.

\_\_\_\_\_. Decreto n. 68.806 25 de junho de 1971. Institui a Central de Medicamentos. *Diário Oficial da União*. 25 de junho de 1971. Disponível em

<[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/decreto/1970-1979/D68806.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/1970-1979/D68806.htm)>. Acesso em 9 setembro 2011.

\_\_\_\_\_. Proposta da política nacional de gestão de tecnologia em saúde. 2007. Disponível em:

<[http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica\\_nacional\\_gestao\\_tecnologias\\_saude.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_gestao_tecnologias_saude.pdf)>. Acesso em 09 setembro 2011.

\_\_\_\_\_. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. *Ciência e Tecnologia em Saúde*. Brasília, DF. nº 11, 144p. 2011. Disponível em:

<<http://www.conass.org.br/arquivos/file/miolo%20livro%202011.pdf>>. Acesso em : 15 setembro 2011.

BRENTANI, A. et al. Avaliação de tecnologias em saúde e o custo crescente dos medicamentos: análise do caso da oncologia. In: NITA, M. E. et al (Ed.). *Avaliação de tecnologias em saúde: Evidência clínica, análise econômica e análise de decisão*. Porto Alegre: Artmed, 2010. cap. 30, p. 450-60.

BROWN, N. Ordering hope. Representations of xenotransplantation: an actor/actant network theory account. 1998. 229f. Tese (Doutorado em filosofia) – Center for Science Studies and Science Policy. School of Independent Studies. Lancaster University. Reino Unido, 1998

CAMARGO JR., K. R. Sobre palheiros, agulhas, doutores e o conhecimento médico: o estilo de pensamento dos clínicos *Cadernos de Saúde Pública*, v. 19, n. 4, p. 1163-74, 2003.

CENTRO COCHRANE. *Medicina Baseada em Evidências*. São Paulo, 2009. Disponível em: <<http://centrocochranebrasil.org.br/mbe.html>>. Acesso em: 9 setembro 2011.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. *A assistência farmacêutica no SUS*. Brasília. 2010: 60 p. 2010. Disponível em: <<http://www.sbfsc.org.br/site/admin/conteudo/pdfs/3174449762.pdf>. Acesso em 15 setembro 2011>.

DRUMMOND, M. F. et al. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, v. 23, n. 1, p. 36-42, 2007.

EUROPEAN COMMISSION. Health & Consumer Protection Directorate-General. *Public Consultation: Rare Diseases: Europe's Challenges*. 2007. Disponível em:

<[http://ec.europa.eu/health/ph\\_threats/non\\_com/docs/raredis\\_comm\\_draft.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/raredis_comm_draft.pdf)>. Acesso em: 15 setembro 2011.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Orphan Products: Hope for People with Rare Diseases. 2009. Disponível em <<http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/ucm143563.htm>>. Acesso em: 9 setembro 2011.

GROFT, S. C.; PAZ, M. P. Rare Diseases – Avoiding Misperceptions and Establishing Realities: The Need for Reliable Epidemiological Data. In: PAZ, M. P. e GROFT, S. C. (Ed.). Rare diseases epidemiology. 1st edition. New York: Springer, v. 686, 2010. cap. 1, p. 3-14. (Advances in Experimental Medicine and Biology).

HAFFNER, M.E. Adopting orphan drugs: two dozen years of treating rare diseases. New England Journal of Medicine, v. 354, p. 445-447, 2006.

HILGARTNER, S. Science on stage: expert advice as public drama. Stanford, CA: Stanford University Press, 2000.

HUYARD C. Rendre le rare commun: Expériences de maladies rares et construction d'une action collective. Paris: Ecole des Hautes Etudes en Sciences Sociales; 2007.

\_\_\_\_\_. How did uncommon disorders become 'rare diseases'? History of a boundary object. Sociology of Health and Illness. v. 31, n. 4, p. 463-77. 2009.

INSTITUTE OF MEDICINE. Small clinical trials : issues and challenges. Washington D.C.: National Academy Press. 2001. 222p.

\_\_\_\_\_. Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development. Washington, DC: The National Academies Press, 2010.

JASANOFF, S. The fifth branch: Science advisers as policymakers. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1990. 320p.

KRUER, M. C.; STEINER, R. D. The role of evidence-based medicine and clinical trials in rare genetic disorders. Clinical Genetics, v. 74, p. 197-207, 2008.

LATOUR, B. Jamais fomos modernos. São Paulo. Ed. 34 Letras, 1994. 150p.

\_\_\_\_\_. Políticas da natureza: como fazer a ciência entrar na democracia. Bauru. EDUSC, 2004. 411p.

\_\_\_\_\_. Reassembling the social: an introduction to actor-network theory. New York. Oxford University Press, 2005. 301p.

LLINARES, J. A Regulatory Overview About Rare Diseases. In: PAZ, M. P. e GROFT, S. C. (Ed.). Rare diseases epidemiology. 1st. edition. New York: Springer, 2010. cap. 12, p. 193-207. (Advances in experimental medicine and biology).

LOBATO, L. V. C.; GIOVANELLA, L. Sistemas de saúde: origem, componentes e dinâmicas. In: GIOVANELLA, L. (Ed.). Políticas e sistemas de saúde no Brasil. Rio de Janeiro: Artmed, 2008. 112p.

MC CABE, C.; EDLIN, R.; ROUND, J. Economic Considerations in the Provision of Treatments for Rare Diseases. In: PAZ, M. P. e GROFT, S. C. (Ed.). Rare diseases

epidemiology. 1st edition. New York: Springer, 2010. cap. 13, p. 211-22. (Advances in Experimental Medicine and Biology).

MILEWA, T; BARRY, C. Health Policy and the Politics of Evidence. Social Policy and Administration. v. 39, n. 5, p. 498-512. 2005.

MOLINER, A. M. Creating a European Union framework for actions in the field of rare diseases. In: PAZ, M. P. e CROFT, S. C. (Ed.). Rare diseases epidemiology. 1st edition: Springer, 2010. cap. 25, p. 457-73. (Advances in Experimental Medicine and Biology).

MYKHALOVSKIY, E.; WEIR, L. The problem of evidence-based medicine: directions for social science. Social Science & Medicine, v. 59, p. 1059-69, 2004.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. NIH Announces Expansion of Rare Diseases Clinical Research Network. Oct 2009. Disponível em: <<http://www.nih.gov/news/health/oct2009/od-05.htm>>. Acesso em: 15 setembro 2011.

NETO, G. B. Utilização de diretrizes nacionais e internacionais para execução da avaliação de tecnologias em saúde In: NITA, M. E. et al (Ed.). Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão. Porto Alegre: Artmed, 2010. cap. 34, p. 507-29.

NITA, M. E.; NOBRE, M. R. C.; COSTA, A. M. N. Busca da evidência a partir do cenário clínico. In: NITA, M. E. et al (Ed.). Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão. Porto Alegre: Artmed, 2010. cap. 10, p. 147-59.

\_\_\_\_\_. et al. Visão geral dos métodos em avaliação de tecnologias em saúde. In: NITA, M. E.; CAMPINO, A. C. C., et al (Ed.). Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão. Porto Alegre: Artmed, 2010. cap. 1, p. 21-30.

OLIVEIRA, C. R. C.; GUIMARÃES, M. C. S.; MACHADO, R. Doenças raras como categoria de classificação emergente: o caso brasileiro. Datagramazero, 2011. (no prelo).

POLANCZYK, C. A.; VANNI, T.; KUCHENBECKER, R. S. Avaliação de Tecnologias em Saúde no Brasil e no contexto internacional. In: NITA, M. E. et al (Ed.). Avaliação de Tecnologias em Saúde: Evidência clínica, análise econômica e análise de decisão. 1. Porto Alegre: Artmed, 2010. cap. 29, p. 433-49.

SASSINE, V. Sistema público de saúde ainda não tem 151 remédios para doenças raras. Correio Braziliense. Brasília Nov. 2010. Disponível em: <[http://neurolipidoses.com.br/pacientes/reportagens/neurolipidoses\\_na\\_imprensa/95/sistema-p%C3%BAblico-de-sa%C3%BAde-ainda-n%C3%A3o-tem-151-rem%C3%A9dios-para-doen%C3%A7as-raras](http://neurolipidoses.com.br/pacientes/reportagens/neurolipidoses_na_imprensa/95/sistema-p%C3%BAblico-de-sa%C3%BAde-ainda-n%C3%A3o-tem-151-rem%C3%A9dios-para-doen%C3%A7as-raras)>. Acesso em : 15 setembro 2011.

SILVA, R. C. Medicamentos excepcionais no âmbito da assistência farmacêutica no Brasil. Dissertação (Mestrado). Escola Nacional de Saúde Pública - Fiocruz, Rio de Janeiro, 2000.

SISMONDO, S. Science and technology studies and an Engaged Program. In: HACKETT, E. et al. The handbook of science and technology studies. Cambridge, MA. 2008. p. 13-31.

SOUZA, M. V. et al. Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas. *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 15, n. suppl 3, p. 3443-54, 2010.

STACPOOLE, P. W. et al. Controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of congenital lactic acidosis in children. *Pediatrics*, v. 117, n. 5, p. 1519-31, 2006.

TAMBUYZER, E. Rare diseases, orphan drugs and their regulation: questions and misconceptions. *Nature Reviews: Drug Discovery*, v. 9, p. 921-9, 2010.

TIMMERMANS, S.; BERG, M. The gold standard: The challenge of evidence-based medicine and standartization in health care. Philadelphia. Temple University Press. 2003. 269p.

VASCONCELOS , D. M. M. Adesão dos profissionais de saúde aos protocolos em assistência farmacêutica - Medicamentos excepcionais. 158 f. Tese (Doutorado). Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fiocruz, Rio de Janeiro. 2009.

VIEIRA, F.S.; ZUCCHI, P. Distorções causadas pelas ações judiciais à política de medicamentos no Brasil. *Revista de Saúde Pública*. v. 41 n. 2, p. 214-22. 2007.

WYNNE, B. Rationality and ritual. In: CAYLEY, D. (Ed.). Ideas on the nature of science. Fredericton, New Brunswick: Goose Lane Editions, 2009. p. 380.

WÄSTFELT, M.; FADEEL, B. & HENTER, J.-I. A journey of hope: lessons learned from studies on rare diseases and orphan drugs. *Journal of Internal Medicine*, v. 260, p. 1-10, 2006.

ZENKER, A. L. Pacientes com doenças raras recorrem à Justiça para conseguir medicamentos. Agência Brasil. Brasília, DF, 28 fev 2009. Disponível em: <<http://agenciabrasil.ebc.com.br/noticia/2009-02-28/pacientes-com-doencas-raras-recorrem-justica-para-conseguir-medicamentos>>. Acesso em 9 out 2011.

ZIMAN, J. Real science: What it is and what it means. Cambridge, MA.: Cambridge University Press, 2002. 412p.