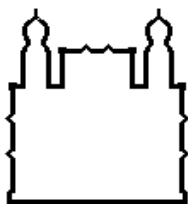


**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**O TRATAMENTO DA DOENÇA DE GAUCHER NO SISTEMA ÚNICO DE
SAÚDE: O CASO DO RIO DE JANEIRO**

Tatiana de Sá Pacheco Carneiro de Magalhães

**Rio de Janeiro
Setembro de 2013**



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

**O TRATAMENTO DA DOENÇA DE GAUCHER NO SISTEMA ÚNICO DE
SAÚDE: O CASO DO RIO DE JANEIRO**

Tatiana de Sá Pacheco Carneiro de Magalhães

Dissertação apresentada à Pós-Graduação
em Saúde da Criança e da Mulher, como
parte dos requisitos para a obtenção de
título de Mestre em Ciências.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Dafne Dain Gandelman Horovitz

**Rio de Janeiro
Setembro de 2013**

M188t Magalhães, Tatiana de Sá Pacheco Carneiro de.
O tratamento da doença de Gaucher no Sistema Único de Saúde: o caso do
Rio de Janeiro./ Tatiana de Sá Pacheco Carneiro de Magalhães. - Rio de
Janeiro, 2013.

122f.: il.

Dissertação (Mestrado em Saúde da Mulher e da Criança) – Instituto
Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes
Figueira, Rio de Janeiro, RJ, 2013.

Orientadora: Profa Dra Dafne Dain Gandelman Horovitz.

Bibliografia: f. 78-86

1. Doença de Gaucher. 2. Sistema Único de Saúde – SUS. 3. Erro Inato do
Metabolismo. 4. Doença de Depósito Lisossômico. 5. Terapia de Reposição
Enzimática. 6. Doença Rara. I. Título.

CDD 22.ed. 614

Às pessoas que foram exemplos e me estimularam a crescer:
Telmo, Marisa e Flavia Magalhães

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, gostaria de agradecer a todos os pacientes e familiares que convivi e ainda convivo, pois eles representam a minha maior motivação para o estudo dos assuntos relacionados à saúde.

Agradeço a Professora Doutora Dafne Dain Gandelman Horovitz, pela qual tenho imensa admiração, não somente por ser uma grande profissional, mas também por ser exemplo de mãe, filha, irmã, esposa, cunhada, amiga e líder. Obrigada pela sua dedicação, estímulo e acolhida.

Ao Professor Doutor Juan Clinton Llerena Jr, o qual muito me ensinou sobre Genética Médica e o quanto podemos tornar simples o tratamento de pacientes com doenças tão complexas.

A Professora Doutora Maria Helena Cabral de Almeida Cardoso, a qual tenho muita admiração e pelas suas contribuições nesse trabalho.

A Professora Doutora Maria Auxiliadora Monteiro Villar por ter enriquecido a dissertação durante a qualificação do mestrado.

Agradeço aos meus queridos amigos de trabalho que me apoiaram durante esse período, em especial a Maria Véronica Rojas Munoz, a qual tenho grande admiração, a Elisa Sobreira, Daniel Fantozzi e Kennedy Kirk, pois muito me apoiaram no período de ausência. A querida amiga Ana Paula Andrade, que me ajudou e estimulou desde o início nessa empreitada.

Faço um agradecimento especial a Doutora Patrícia Santana Correia e a Doutora Elisa Amélia Polesi Sobreira, membros da banca examinadora. E a Professora Doutora Marcia Gonçalves Ribeiro, membro suplente da banca.

Agradeço aos profissionais entrevistados, a quem tomei um tempo precioso. Sem eles este trabalho não existiria.

Aos colegas da turma de Mestrado, pelo convívio, amizade, estudos conjuntos, um estímulo constante durante o curso, em especial a amiga Nicolette Celani Cavalcanti que me apoiou durante período de mudanças.

Aos colegas e ex residentes, Ana Carolina Esposito e Anneliese Barth e as enfermeiras do Instituto Fernandes Figueira, Celma Dimas Maciel, Ester Nunes Platenik e Rosângela dos Santos Ferreira, pelo estímulo e apoio durante meus períodos de ausência.

“We see only what we know” Goethe

RESUMO

A Doença de Gaucher (DG) é uma Doença de Depósito Lisossômico (DDL) e seu tratamento baseia-se na terapia de reposição enzimática. Tal terapia foi um marco na vida de pacientes e especialistas, pois mudou a história da evolução da doença, caracterizando uma nova era na Genética Médica. Este trabalho tem como objeto de pesquisa as perspectivas trazidas por profissionais, com experiência em tratar a Doença de Gaucher no Sistema Único de Saúde no estado do Rio de Janeiro. Uma vez que a DG é a única condição do grupo das DDL a ser contemplada por uma Política Ministerial, promovendo acesso a drogas de alto custo através de um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

O objetivo geral foi analisar a prática da aplicação do protocolo oficial de tratamento da DG e o seu entendimento a partir da ótica dos médicos tratadores, profissionais de saúde e gestores do Centro de Referência, o Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO). Os objetivos específicos foram primeiramente identificar a formação profissional dos envolvidos no programa, analisar a ótica desses profissionais sobre as recomendações do PCDT e como estes situam o Centro de Referência (CR) em seu atual funcionamento, e discutir de maneira crítica a visão dos profissionais a respeito dos benefícios e de possíveis falhas do programa.

Foram realizadas entrevistas temáticas semiestruturadas e a elas aplicou-se a análise de conteúdo. No que tange ao entendimento sobre o PCDT-DG e o seu

funcionamento, os resultados apontam a importância da existência de um balizador, um programa robusto governamental, revisado por especialistas bem capacitados no tema. O PCDT-DG foi um avanço na saúde, oficializando e garantindo o acesso à medicação de maneira embasada, controlada por câmaras técnicas estaduais, permitindo a efetuação de pregões públicos, uma maneira transparente de aquisição de drogas de alto custo comparada a medidas judiciais. Os sujeitos da pesquisa são favoráveis ao programa, no entanto possuem uma abordagem crítica ao sistema de saúde no que diz respeito a entraves na rede de assistência cirúrgica e de reabilitação. Um grande gargalo atualmente no SUS não é exclusivo ao programa da DG: certos questionamentos éticos na fomentação do diagnóstico laboratorial por parte da indústria farmacêutica, apesar de haver relações amigáveis entre esses dois atores no CR.

Concluimos que muitos avanços foram conquistados a partir da implementação do protocolo e que talvez este possa servir como modelo para garantir acesso ao tratamento de outras DDL. Algumas incongruências do sistema são questionáveis e discutidas entre gestores, médicos e usuários, entretanto ainda são muito poucos os estudos publicados no Brasil sobre o tema.

Palavras-chave: Doença de Gaucher, Sistema Único de Saúde – SUS, Erro Inato do Metabolismo, Doença de Depósito Lisossômico, Terapia de Reposição Enzimática, Doença Rara.

ABSTRACT

Gaucher disease (GD) is a Lysosomal Storage Disease (LSD) and its treatment is based on enzyme replacement therapy. Such therapy was a milestone in patients's lives and experts in the field, changing the disease natural history. This work aims at presenting the treatment of GD in the Unified Health System in the state of Rio de Janeiro, as it is the only LSD to be covered by a Ministerial policy, which promotes access to high cost drugs through a Clinical Guideline (CG).

The overall objective was to analyze the practical application of the CG protocol in the treatment of GD, and how this guideline was interpreted and used by the medical characters, health professionals and managers of the Reference Center and the State Institute of Hematology Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO). The specific objectives were to identify the training of those involved in the program, to analyze how professionals viewed the recommendations included in the CP, what they thought about the Reference Center for GD and to critically discuss the benefits and possible shortcomings of the program.

Thematic semi-structured interviews were conducted, and the content analysis was applied. Regarding the understanding of the CP - GD and its operation, the results point the importance of the existence of a robust government program, reviewed by well-trained experts in the subject. The CP-GD was a health's breakthrough, ensuring access to medication, controlled by state technical chambers, allowing the practice of public auctions, a transparent way of purchasing high-cost drugs when compared to individual litigation. The stakeholder's research were

favorable to the program, although they criticized the health network constraints for specialized care, such as surgical services and rehabilitation. Another major bottleneck in the health system, not exclusive for GD is ethical issues regarding laboratory diagnosis by the pharmaceutical industry.

We concluded that many advances have been achieved from the implementation of the CP, and that hopefully this can serve as a model to ensure access to treatment for other LSD. Managers, physicians and users point out some inconsistencies in the system although there is still limited published data on this subject in Brazil.

Key-words: Gaucher Disease, Unified Health System, Inborn error of metabolism, Lysosomal Storage Disease, Enzyme Replacement Therapy, Rare Disease.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABPDG- Associação Brasileira de Portadores de Doença de Gaucher
ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CEAF- Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CR- Centro de Referência
CT- Câmara Técnica
DG- Doença de Gaucher
DDL- Doenças de Depósito Lisossômico
DF- Doença de Fabry
DMH-Doenças Metabólicas Hereditárias
DOU- Diário Oficial da União
DP- Doença de Pompe
EIM- Erros Inatos do Metabolismo
EMA- European Medicines Agency
FC- Fibrose Cística
FDA- Food and Drug Administration
GAG- Glicosaminoglicanos
ICGGR- International Collaborative Gaucher Group Registry
IFF- Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente
Fernandes Figueira
INTO- Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia
FIOCRUZ- Fundação Oswaldo Cruz
HCPA- Hospital de Clínicas de Porto Alegre
LMC- Leucemia Mielocítica Crônica
MPS- Mucopolissacaridose
MS- Ministério da Saúde
NIH- National Institute of Health
OI- Osteogenese imperfeita
RNM- Ressonância Nuclear Magnética
SAS- Secretaria de assistência à Saúde

SRE- Sistema Reticuloendoplasmático

TRE- Terapia de Reposição Enzimática

TRS- Terapia de Redução de Substrato

ISS- Inibição de Síntese de Substrato

PGH- Projeto Genoma Humano

PCDT- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabelas:

Tabela 1: Diferenças entre as Portarias de Doença de Gaucher publicadas.....39

Quadros:

Quadro 1: Sistema de Saúde e Políticas de Tratamento para Doença de Gaucher em diferentes países.....49

Quadro 2: Codificação dos Profissionais55

Quadro 3: Benefícios da Equidade do SUS citado pelos entrevistados..60

SUMÁRIO

Lista de siglas e abreviaturas	
Lista de quadros e tabelas	
Resumo	
Abstract	
Introdução	16
Primeira Parte A pesquisa: objetivos, situando o objeto, fontes e métodos utilizados	21
Capítulo 1. Objetivos	22
1.1. Objetivo Geral	22
1.2. Objetivos Específicos	23
Capítulo 2. Situando o objeto	23
2.1. Erros Inatos do Metabolismo e a Doença de Gaucher	23
a) Definição, manifestações clínicas e classificação	23
b) Diagnóstico	26
c) Rotina de acompanhamento	27
2.2. Histórico do tratamento da Doença de Gaucher	29
2.2.1. A Terapia de Reposição Enzimática da Doença de Gaucher	29
2.2.2. Terapia de Inibição da Síntese de Substrato	34
3. A Doença de Gaucher no Brasil, situando o objeto na linha do tempo	36
4. A realidade da DDL inserida no histórico do SUS	40
4.1. A Genética na Saúde Pública	40
4.2. Doenças raras <i>versus</i> histórico do SUS	42
4.3. Racionalização dos tratamentos e as políticas públicas em Genética	44

Políticas Públicas em outros países	48
Capítulo 3. Fontes e Métodos	50
3.1. Classificação do estudo	51
3.2. Campo e sujeitos da pesquisa	51
3.3. Desenho da pesquisa	51
3.4. Roteiro de tópicos da entrevista	52
3.5. Análise dos Dados	53
Segunda Parte. Resultados e discussão	54
Capítulo 4. Considerações sobre a Doença de Gaucher e o seu tratamento no Rio de Janeiro no SUS	56
Capítulo 5. Incorporação das drogas de alto custo no programa na visão dos especialistas	83
Considerações finais	87
Referências Bibliográficas	92
Anexos	102
Anexo 1 (Portaria nº 449).....	102
Anexo 2 (Portaria nº 708).....	110
Anexo 3 (Parecer Consubstanciado do CEP).....	134
Apêndices	137
Apêndice 1 (Roteiro da Entrevista).....	137
Apêndice 2 (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido).....	139

INTRODUÇÃO

A Genética Médica como especialidade clínica vem se aperfeiçoando ao longo dos anos e muitas descobertas no campo da Genética molecular vêm ampliando métodos diagnósticos e tratamentos de doenças genéticas. Em 2003, foi concluído o Projeto Genoma Humano (PGH) que mapeou todo o código genético, decifrando 25.000 genes existentes em nosso código, número bem inferior ao que se imaginava anteriormente (Human Genome Information, www.genomics.energy.gov). Tais descobertas vêm aprimorando a compreensão de diversas doenças genéticas e facilitando cada vez mais o desenvolvimento de novos fármacos.

No início da década de 1990 surgiu a primeira enzima recombinante, sintetizada por técnicas de engenharia genética, para o tratamento específico da Doença de Gaucher (DG), um tipo de doença metabólica, classificada no grupo de Doenças de Depósito Lisossômico (DDL). Foi o tratamento pioneiro e extremamente eficaz nesse grupo de doenças. A partir daí, ao longo do tempo, várias enzimas recombinantes foram sintetizadas para tratamento de outras DDL como Doença de Fabry (DF), Mucopolissacaridoses (MPSs) e Doença de Pompe (DP). Tais tratamentos específicos são denominados Terapia de Reposição Enzimática (TRE), caracterizados pela administração de enzima recombinante para cada tipo de doença de depósito em questão.

A reposição enzimática é um tratamento de alto custo¹ e, no Brasil, na maioria das vezes, as famílias têm que recorrer à justiça para a compra da medicação, alegando que “a Saúde é direito de todos e dever do Estado” (Constituição Federal, 1988).

¹ Os medicamentos de alto custo, ou excepcionais, ou de dispensação em caráter excepcional, são conceituados, na terminologia da Política Nacional de Medicamentos (item 7 da Portaria MS n. 3.916/1998), como aqueles “utilizados em doenças raras, geralmente de custo elevado, cuja dispensação atende a casos específicos”.

Entretanto, contrapondo-se a esse cenário, a DG é a única condição dentro do grupo das DDL que é contemplada com um programa ministerial. Tal programa de tratamento foi pioneiro na saúde pública e sua criação, assim como implementação, decorreram de fortes influências políticas por parte da sociedade civil, representada por um grupo de pessoas, que compartilhavam os mesmos interesses. A Associação Brasileira de Portadores da DG (ABPDG), fundada em 1994, que por forte *lobby* sobre órgãos governamentais conseguiu a inclusão, em junho de 1995, do medicamento Alglucerase (Ceredase®) na relação de medicamentos excepcionais, sob custeio das Secretarias Estaduais de Saúde.

Entretanto, o trajeto inicial, realizado pelas famílias, foi bastante tortuoso, incluindo liminares e mandatos judiciais para a compra do medicamento a partir de 1995 (Horovitz, 2003). Logo após a inclusão da enzima no rol dos medicamentos excepcionais, o Estado do Rio de Janeiro foi o primeiro estado da Federação a ter um Centro de Referência de tratamento para a DG, sendo instituído para tal o Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti - HEMORIO (Resolução Estadual N°1096, 1996).

Em 2002, o Ministério da Saúde (MS), junto à Secretaria de Assistência à Saúde (SAS), tornou públicos a Portaria Nacional e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Gaucher (PCDT-DG), norteando o tratamento e formalizando outros Centros de Referência (Portaria SAS N° 449, 2002). Tal programa foi pioneiro, sendo o único até os dias atuais, que contempla a TRE no Sistema Único de Saúde (SUS).

Para situar melhor o objeto desse estudo, é importante citar alguns dados epidemiológicos e conceituar, de uma forma geral, as DDL e a DG. Embora consideradas raras, quando analisadas em conjunto, as DDL possuem incidência significativa. Esse grupo de doenças, pertencentes aos erros inatos do metabolismo (EIM), caracteriza-se pela redução endógena de uma ou várias enzimas específicas do organismo. Existem mais de quarenta DDL conhecidas e a incidência total estimada é de 1: 7.000-1: 9.000 recém-nascidos vivos (Meikle, 1999; Fletcher, 2006). Em um estudo realizado no Laboratório de Referência para EIM do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/RS (LREIM-HCPA), o maior centro de referência para o diagnóstico EIM no Brasil, as doenças lisossômicas corresponderam a 59,8% dos EIM diagnosticados (Coelho, 1997; Souza, 2010).

A DG é a mais comum dentre as DDL, com uma incidência aproximada, na população geral, de 1: 40.000 nascidos vivos (Meikle, 2007). Segundo dados registrados no portal digital do Sistema Único de Saúde (SUS), existiam no Brasil até 2010, 610 pacientes cadastrados no programa de tratamento para DG (Portal do MS, 2013). Dados mais recentes, embora não publicados oficialmente, mostram que atualmente são mais de 700 pacientes no Brasil com DG, destes, cerca de 500 pacientes encontram-se em TRE. No Rio de Janeiro, existem 85 pacientes cadastrados, dentre eles 79 recebem TRE (Levy, 2012).

A DG é uma condição geneticamente determinada, herdada em caráter autossômico recessivo, que afeta progressivamente múltiplos órgãos e tecidos do organismo, sendo uma condição crônica e debilitante.

O tratamento não se baseia somente na administração da droga, mas também, em um amplo acompanhamento clínico e cirúrgico, demandando equipes multidisciplinares com expertise para tal fim.

Recentemente, em 2011, o Ministério da Saúde publicou uma nova portaria para o tratamento da DG (Portaria SAS N°708, 2011), revogando parte da anterior publicada em 2002 (Portaria SAS N°449, 2002). Em anexo à portaria, foi publicado novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Doença de Gaucher (PCDT- DG) Anexo 1), incluindo recomendações terapêuticas mais atualizadas, já que novas drogas haviam sido lançadas no mercado.

De uma forma geral, a implementação de uma portaria tem como objetivos o melhor gerenciamento, controle e avaliação do tratamento, além de minimizar os custos e facilitar a questão organizacional por parte dos gestores, médicos tratadores, pacientes e familiares.

A existência de um programa ministerial que dita normativas clínicas, assim como o controle público para ressarcimento e repasses de verbas entre as esferas do governo, não só facilita e dinamiza o tratamento, mas também desonera o Estado. Em contrapartida, o tratamento de outras DDL (MPS, DP e DF) não possui políticas públicas específicas como a DG e isso dificulta o tratamento como um todo no sistema de saúde. Como a TRE é uma realidade na prática médica atual, as famílias acabam recorrendo à justiça, citando o artigo 196 da Constituição Federal de 1988 (Constituição Federal, Art. n°196, 1988). Tal processo posterga e aumenta o custo do tratamento, levando ao que chamamos hoje de “judicialização da medicina”.

Na prática clínica dessa nova era de tratamento certas questões em saúde pública vêm sendo argumentadas dentro dos princípios organizacionais do SUS, como necessidades cada vez mais urgentes de se criar normas para tratamentos de alto custo, uma vez que ações judiciais para se conseguir a medicação vem sendo continuamente impetradas.

Diante deste cenário atual e traçando um paralelo entre TRE de DDL e o que há hoje garantido pelo SUS, vem a pergunta: como os profissionais que fazem parte do grupo de especialistas tratadores da DG, no Rio de Janeiro, vêem a problemática da DG, no que diz respeito ao exposto no PCDT-DG?

O objeto do estudo é analisar a percepção dos profissionais que trabalham com a DG em relação ao funcionamento do protocolo oficial ministerial no centro de referência do Estado do Rio de Janeiro, o Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), analisando a dinâmica do centro de referência e apontando as principais dificuldades do tratamento como um todo no SUS. Vale ressaltar que não cabe ao estudo avaliar qualidade do funcionamento do programa vigente.

Consideramos que a exploração do tema poderá auxiliar na compreensão da dinâmica da aplicação prática do PCDT, trazendo subsídios inclusive para a elaboração de futuros programas para o tratamento de outras DDL no SUS.

PRIMEIRA PARTE

A PESQUISA:

**OBJETIVOS, SITUANDO O OBJETO,
FONTES E MÉTODOS UTILIZADOS**

Capítulo 1- Objetivos

1.1. Objetivo geral

Analisar a percepção dos médicos, profissionais de saúde e gestores sobre a aplicação do protocolo oficial de tratamento da Doença de Gaucher no Centro de Referência, o Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO).

1.2. Objetivos Específicos:

1.2.1. Identificar a formação profissional dos profissionais de saúde e gestores envolvidos na aplicação do protocolo de referência, no Rio de Janeiro.

1.2.2. Analisar a ótica dos médicos sobre as recomendações da portaria.

1.2.3. Analisar como os profissionais envolvidos situam o Centro de Referência e seu atual funcionamento.

1.2.4. Obter e discutir impressões dos entrevistados sobre os eventuais entraves que existam para a implementação e funcionamento do protocolo.

1.2.5. Analisar o entendimento por parte dos profissionais sobre a Terapia de Reposição Enzimática.

1.2.6. Discutir de maneira crítica a visão dos profissionais a respeito de possíveis falhas do programa.

Capítulo 2. Situando o objeto:

2.1. Erros Inatos do Metabolismo e Doença de Gaucher:

a) Definição, Manifestações Clínicas e Classificação:

Os Erros Inatos do Metabolismo (EIM) caracterizam-se por distúrbios de natureza genética que geralmente correspondem a um defeito enzimático, levando a interrupção ou desvio de uma via metabólica. Ocasionalmente, ocasionam, portanto, alguma falha de síntese, degradação, armazenamento ou transporte de moléculas no organismo. Tais erros do metabolismo são considerados a causa das Doenças Metabólicas Hereditárias (DMH) em que a ausência de um produto esperado, acúmulo de substrato da etapa anterior interrompida ou o surgimento de uma rota metabólica alternativa podem levar ao comprometimento do metabolismo celular de vários órgãos. (Martins, 1999).

Tratando-se de alterações metabólicas bem distintas os EIM possuem várias classificações. E podem ser divididos em dois grandes grupos ou categorias: 1- engloba as alterações que afetam um único sistema orgânico ou apenas um órgão, como o sistema imunológico e os fatores de coagulação ou túbulos renais e eritrócitos; 2- abrange um grupo de doenças cujo defeito bioquímico compromete uma via metabólica comum a diversos órgãos, como as DDL, ou restrito a um órgão apenas, porém com manifestações sistêmicas. Nesta segunda categoria, encontram-se três subgrupos: Grupo I: Distúrbios de síntese ou catabolismo de moléculas complexas; Grupo II: Erros inatos do metabolismo intermediário que culminam em intoxicação aguda ou crônica; Grupo III: Deficiência na produção ou utilização de energia.

As DDL se enquadram nos distúrbios de síntese ou catabolismo de moléculas complexas, que apresentam sintomas permanentes e que tendem a acentuar com o passar do tempo, como fácies grosseiro, visceromegalias, neurodegeneração, entre outros, respeitando a localização do acúmulo (Saudubray, 1995). Dentre as DDL, podemos destacar: DG, MPSs, DF e DP, pois são as que possuem tratamento específico (TRE).

A DG é a condição mais comum dentre as DDL, causada pela deficiência da enzima glicocerebrosidase, levando ao acúmulo do substrato (glicosilceramida) em células do Sistema Monomacrofagocítico. As manifestações clínicas mais comuns são esplenomegalia com hiperesplenismo, hepatomegalia e o envolvimento ósseo (Zimran, 2010 e 2011). Embora seja causada por uma desordem gênica única, a expressão fenotípica é extremamente ampla, que pode variar desde indivíduos assintomáticos, somente detectados por análise molecular ou ensaio enzimático, até formas neonatais letais com hidropsia fetal e ictiose grave. Muitas outras manifestações clínicas, algumas não tão incomuns e outras mais raras podem estar presentes e não são explicadas pelo acúmulo de substrato per se, como anormalidades imunológicas, aumento da prevalência de alguns tipos de câncer, comorbidades neurológicas (neuropatia periférica e parkinsonismo), calcificação de valvas cardíacas e hipertensão pulmonar. A maioria dos pacientes desenvolvem anemia e trombocitopenia, sendo o hematologista o especialista que acaba fazendo o diagnóstico e o acompanhamento clínico.

Mais de trezentas mutações do gene da glicosilceramidase foram identificadas desde sua descoberta (Sorge, 1985), um dos motivos da heterogeneidade da doença.

A DG é uma condição geneticamente determinada, herdada em caráter autossômico recessivo, definida pela presença de dois alelos mutantes para o gene da beta-glicosidase localizado na região q21 do cromossomo 1. As alterações genéticas responsáveis pela doença de Gaucher são, geralmente, mutações que resultam na substituição de um aminoácido por outro. Há também inserções e deleções, assim como recombinações por *crossing over* com o pseudogene (Grabowski, 1993).

A mutação do gene resulta na deficiência da glicocerebrosidase (Beta-glicosidase-ácida ou glicosilceramidase (Fletcher, 2006), que leva ao acúmulo da glicosilceramida nas células de origem fagocítica, principalmente macrófagos em vários tecidos. O achado histopatológico desses macrófagos nada mais são que as “Células de Gaucher”. Tal depósito caracteriza a causa fisiopatológica da doença, levando a pancitopenia, organomegalias e infiltração na Medula Óssea (MO). (Martins, 2003; Jmoudiak, 2005; Zimran, 2011).

A doença afeta indivíduos de qualquer parte do globo, embora haja predileção por certos grupos étnicos, como judeus Ashkenazi. É classificada em três tipos clínicos, baseada na ausência (tipo I) ou presença de manifestações neurológicas (tipos II e III), sinal fundamental na decisão terapêutica (TRE). Abaixo são citadas as características principais de cada tipo:

- Tipo I: Não neuropática, é também chamada de forma crônica não neuropática ou forma do adulto, é a mais frequente da DG. Manifesta-se por visceromegalias, alterações hematológicas e variações no envolvimento ósseo.

- Tipo II: Neuropática aguda, ou forma infantil associada a alterações neurológicas graves e visceromegalias, levando à morte nos primeiros dois anos de vida.

- Tipo III: Neuropática subaguda, também chamada de forma juvenil, pode ocorrer em qualquer fase da infância e combina aspectos das duas formas anteriores com disfunção neurológica lentamente progressiva. Os pacientes que sobrevivem até a adolescência podem viver por muitos anos.

b) Diagnóstico:

O diagnóstico considerado padrão-ouro é a análise da atividade enzimática da glicocerebrosidase em sangue periférico que costuma estar entre 5 a 10% da sua atividade normal. Embora, seja um exame pouco invasivo e de fácil realização, muitos pacientes sofrem com a demora da suspeição da doença e, conseqüente, retardo do diagnóstico. O aspirado de medula óssea pode ser indicado em situações bem particulares segundo Zimran (2011), quando a apresentação clínica da DG for atípica, ou para afastar outros diagnósticos como Púrpura Trombocitopênica Idiopática e Leucemia aguda. Também é indicado quando não há resposta a TRE e quando há deteriorização da medula óssea inexplicavelmente mesmo com a TRE, para afastar malignidade associada.

Existem inúmeras mutações já descritas, relacionadas à DG e acredita-se que muitas mutações ainda não foram identificadas. Segundo Zimran (2011), é recomendada a análise da mutação, pois mesmo não havendo uma correlação genótipo-fenótipo precisa em muitos casos, algumas mutações identificadas podem predizer um prognóstico mais grave. Mutações específicas conduzem a formas mais raras como a

DG tipo II letal, também chamada de tipo Collodion, e a DG tipo IIIC que causa calcificações cardiovasculares e uma forma atípica da DG, esta causada por uma mutação do gene codificador da saposina C, um cofator da glicosilceramidase (OMIM, 2013). O estudo molecular pode auxiliar no aconselhamento genético.

c) Rotina de acompanhamento:

A rotina para o seguimento dos pacientes com DG baseia-se em um bom acompanhamento clínico com história e exame físico regulares, atentando sempre para manifestações clínicas associadas a DG e a partir daí dando um direcionamento para a rotina caso a caso. Como exemplos de manifestações clínicas associadas e que não são incomuns, podem ser citados a presença de cálculos biliares, mieloma múltiplo e parkinsonismo de início precoce.

Os exames laboratoriais como hemograma completo e análise bioquímica devem ser feitos de 6/6 ou 12/12 meses, dependendo da estabilidade do quadro, além de dosagem de imunoglobulinas devido à maior incidência de mieloma múltiplo. Dosagens das enzimas hepáticas e sorologias de hepatites virais para diagnóstico de disfunção hepática ocasionada pela DG ou por infecção crônica viral também são recomendadas. Realizar dosagem de ferro, folato, vitaminas D e B12 é importante para afastar outras causas de anemia, além de que a deficiência vitamínica pode mimetizar alguns sintomas neurológicos da DG. O nível de ferritina sérica pode ser um marcador, pois geralmente é alto no pré-tratamento, indicando gravidade da doença e diminui após iniciada a TRE. A dosagem de biomarcadores quantifica mudanças do curso clínico da doença, sendo a quitotriosidase um biomarcador importante no seguimento. A diminuição da sua atividade demonstra melhora no curso da doença. O aumento ou falta de mudança da

atividade dessa enzima pode indicar outro diagnóstico ou necessidade de ajuste da dose utilizada na TRE. Ultrassonografia abdominal é indicada para acompanhar a gravidade das visceromegalias e afastar cálculos biliares, entretanto não é o exame ideal para verificar os volumes hepático e esplênico, sendo a Tomografia Computadorizada o exame padrão-ouro. O ecocardiograma está sempre indicado para afastar hipertensão de artéria pulmonar, que pode estar presente no adulto. A avaliação da densidade óssea de coluna lombar e de colo de fêmur deve ser feita pelo menos uma vez a cada dois anos, segundo Zimran (2011), em adultos. Na população pediátrica deve-se usar parâmetros de acordo com a idade. Indivíduos com baixa densidade mineral óssea, tanto em TRE ou não, se beneficiam do uso de bisfosfonatos. Paradoxalmente, alta densidade mineral óssea em colo de fêmur pode ser sinal de osteonecrose.

Alguns procedimentos cirúrgicos podem ser indicados e devem ser sempre avaliados em casos de falha no tratamento, como é o caso da esplenectomia. Até o início da década de 1990, quando a TRE não era disponível comercialmente, o manejo clínico da DG era baseado no tratamento dos sintomas e complicações, principalmente relacionados ao hiperesplenismo, como transfusão de sangue, suplementação de ferro oral, tratamento de infecções e a esplenectomia, em casos de esplenomegalia e pancitopenia graves. Com o advento da TRE, a esplenectomia passou a ser raramente indicada, embora ainda tenha seu papel no manejo do tratamento. Alguns pacientes, mesmo com dose ajustada da TRE, mantêm aumento do volume esplênico, causando pancitopenia mantida, astenia, restrição pulmonar e desconforto. Assim, é recomendado avaliar a presença de lesões focais e cistos esplênicos, alteração no parênquima do baço e até isquemia do órgão, com exames de imagem mais detalhados como tomografia e/ou ressonância magnética. Atualmente, a esplenectomia é pouco indicada, pois a TRE

mudou o curso do tratamento, mas deve ser lembrada nesses casos especiais, e sempre que possível feita por videolaparoscopia, pois há menos riscos de complicações, como sangramentos. Outros procedimentos cirúrgicos devem ser avaliados e indicados, ao contrário do que era feito no passado, pois acreditava-se que o osso não tinha boa evolução e regeneração após cirurgias ortopédicas. Atualmente indicam-se a artroplastia e cirurgias ortopédicas (colocação de próteses) em casos de dano articular irreversível, mesmo com o advento e boa resposta à TRE (Zimran, 2011). Em alguns centros, está incluído na rotina do acompanhamento da DG o monitoramento ósseo, através da utilização da Ressonância Magnética, para avaliação de lesões precoces, que afetam a medula óssea, uma vez que tais lesões não são visualizadas pela técnica de telerradiografia simples.

Vale ressaltar que o aconselhamento genético familiar é sempre indicado, e deve ser feito por equipe bem treinada composta também por geneticista clínico. É importante não só para identificar outros familiares afetados como orientar quanto as possibilidades de prevenção de futuros filhos com a doença.

2.2. Histórico do Tratamento da DG:

2.2.1. Terapia de Reposição Enzimática da DG:

O tratamento específico enzimático foi introduzido como pioneiro em 1991, com uma enzima extraída de células placentárias, uma glicocerosidase com macrófagos marcados, a Alglucerase (Ceredase®, Genzyme). Isso levou a uma verdadeira revolução

no tratamento da DG e subsequentemente abriu caminhos para o desenvolvimento de outras TREs, para diversas DDLs (Brady, 2007).

Em 1994, outra droga produzida através de DNA recombinante, foi lançada para uso comercial, a Imiglucerase (Cerezyme®, Genzyme), e substituiu o uso da droga mais antiga, baseado em dois estudos clínicos comparando dose-efetividade e segurança (Grabowski, 1995). Segundo Pastores (2004), a TRE reverte ou melhora a maioria das manifestações clínicas debilitantes como a pancitopenia e visceromegalias.

A droga é produzida por técnicas moleculares, utilizando DNA recombinante em células de ovários de hamsteres chineses, conhecidas como células CHO (Zimran, 1995).

O advento da TRE foi um divisor de águas para o tratamento da DG, pois foi o grande responsável na mudança da história evolutiva da doença, levando a significativas melhorias na qualidade de vida por parte dos pacientes, impedindo e/ou minimizando danos irreversíveis (Kaplan, 2006).

a) Imiglucerase:

A Imiglucerase não ultrapassa a barreira hematoencefálica, sendo ineficaz em casos de acometimento neurológico na DG tipo III e não indicada no tipo II.

Em junho de 2009, ocorreu uma drástica redução na produção da Imiglucerase, ocasionando uma crise no suprimento da droga mundialmente. A empresa fabricante da droga, Genzyme Corporation, anunciou uma contaminação viral (calicivirus, um tipo de Vesivirus 2117) no seu bio-reator responsável pela produção da enzima em larga escala, localizado na então fábrica de Allston, cidade norteamericana (EMA, 2009).

Concomitantemente, duas novas drogas que estavam sendo testadas à época (Alfa-Velaglucerase e Taliglucerase-Alfa), começaram a ser utilizadas sem muita resistência por parte das agências reguladoras americana e europeia, o Food and Drug Administration (FDA) e a European Medicine Agency (EMA). Uma das razões para isso, segundo Zimram (2011), seria a falta de outras alternativas terapêuticas para a DG até então.

b) Alfa-Velaglucerase:

A Velaglucerase (VPRIV), produzida pela Shire Human Genetics Therapies, recebeu aprovação do FDA para o uso comercial, em fevereiro de 2010, e logo depois aprovação na Europa, Brasil, Canada e Israel. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o seu uso em agosto de 2010, publicado em Diário Oficial (DOU), em janeiro de 2011 (Resolução nº 315, 2011). Apesar do tempo reduzido de estudos clínicos comparativos, relatados a seguir. Foram realizados três

estudos clínicos para seu teste: 1- Estudo com doses diferentes em dois grupos virgens de tratamento. 2- Estudo com troca (switch-over study) experimental da droga já utilizada, a Imiglucerase pela Velaglucerase. 3- Estudo comparativo de doses entre as duas drogas (head-to-head study). A Velaglucerase foi testada por nove meses, fases 01/02, num estudo aberto (open-label), em Israel, por Zimran e colaboradores (2010).

Até fevereiro de 2011, a única droga adicional para TRE aprovada pelo FDA e EMA para o tratamento da DG era a Alfa-Velaglucerase (Zimram, 2011).

c) Alfa-Taliglucerase:

À época da crise de produção da Imiglucerase, a Alfa-Taliglucerase encontrava-se em pré aprovação, por ainda estar em fase de estudo expandido. Seu fabricante (Pfizer/Protalix BioTherapeutics, Inc.) recebeu do FDA uma pré-licença para uso até maio de 2012, respaldada pelo Prescription Drug User Fee Act (PDUFA*) (Drugs Information Online). Entretanto, tal droga começou a ser utilizada por pacientes em todo o mundo, inclusive no Brasil e foi incluída no PCDT para a DG. (Cox, 2010; Portaria nº 708, 2011).

Somente, em maio de 2012, a droga foi aprovada pelo FDA (Traynor, 2012), e em março de 2013 pela ANVISA. A aprovação por agências regulatórias gerou maior tranquilidade dentre os médicos, responsáveis por prescrever a medicação, já que era utilizada na prática médica ainda em fase experimental.

* **Prescription Drug User Fee Act** (PDUFA) é uma lei Norteamericana, vigente desde 1992, a qual permite o FDA a arrecadar taxas de indústrias farmacêuticas para o financiamento do processo de aprovação de uma nova droga. (Drug Information online)

A Alfa-Taliglucerase (UPLYSO®, Pfizer-Protalix Biotherapeutics), é produzida por células vegetais de cenoura. A agência regulatória norteamericana aprovou sua utilização oficialmente após haver dados suficientes para sua liberação, que comprovassem sua eficácia. Contudo, o medicamento foi uma das drogas recomendadas pelo PCDT-DG de 2011 (Apêndice 2), no caso da falta das outras drogas autorizadas. Tal medida governamental gerou certo desconforto por parte da sociedade médica e pela comunidade de pacientes, representada pela Associação Brasileira (ABPDG) já que a droga oferecida ainda encontrava-se em fase experimental, como pode ser observado no trecho abaixo, em texto de documento endereçado à Secretaria de Saúde de São Paulo pela Associação Paulista dos portadores da Doença de Gaucher.

ASSOCIAÇÃO PAULISTA DOS PORTADORES DA DOENÇA DE GAUCHER, “pessoa jurídica de direito privado, sem fins econômicos, constituída em 22 de setembro de 2000, conforme registro nº 0383594, do 3º Oficial de Registro de Títulos e Documentos e Civil de Pessoa Jurídica de São Paulo... nesse ato representada por seu presidente Pedro Carlos Stelian, vem, respeitosamente relatar os seguintes fatos que ensejam a atuação desse DD. Ministério Público Federal:

...Contudo, em que pese a droga experimental ser uma promessa promissora para benefício dos pacientes de Gaucher, bem como a situação excepcional de redução do abastecimento do Imiglucerase, o Ministério da Saúde não pode simplesmente expor a vida e a segurança dos pacientes portadores da Doença de Gaucher, da forma negligente como acontece agora, uma vez que:

(i) Ao contrário do Imiglucerase, reconhecido e aprovado no mundo inteiro, o Taliglucerase é, como dito, uma droga experimental que, além do mais, NÃO TEM REGISTRO EM NENHUM LUGAR DO MUNDO (no Brasil foi concedida pela ANVISA apenas uma aprovação provisória para sua importação, como medida emergencial face à redução do abastecimento);

(ii) *Apesar dos problemas de abastecimento serem mundiais, EM NENHUM OUTRO LUGAR DO MUNDO a droga experimental foi comprada e distribuída como medicamento equivalente ao Imiglucerase. Nos Estados Unidos e em países da União Européia a droga experimental, Taliglucerase, está sendo ofertada gratuitamente pelo fabricante, via acesso expandido ou sob um protocolo de provisão nominal a pacientes, de forma que grupos de pacientes são tratados com droga experimental na falta do Imiglucerase, mas a droga não deixa de ser tratada como experimental, o que exige distribuição gratuita, CONSENTIMENTO DO PACIENTE E MONITORAMENTO DO TRATAMENTO;... (STELIAN, 2010).*

A queda na produção e no conseqüente fornecimento da Imiglucerase prejudicou mundialmente o tratamento da doença, ocasionando temor aos usuários. Médicos tratadores depararam-se com uma situação inédita e delicada, e a falta de opção terapêutica segura forçou a prescrição de uma droga ainda sem aprovação, além da redução das doses de drogas conhecidas e já utilizadas em pacientes estáveis, priorizando pacientes mais vulneráveis como crianças e gestantes. Alguns especialistas alegaram ferir princípios éticos de pesquisas com seres humanos, gerando um embate entre médicos, pacientes e governo.

2.2.2. A Terapia de Inibição da Síntese de Substrato (ISS):

Outra estratégia de terapia farmacológica, também usada na DG e em outros EIM, conhecida como terapia de redução de substrato (TRS) ou Inibição da Síntese de Substrato (ISS), também pode ser usada em casos bem específicos. Tal medicamento é administrado por via oral, sendo um açúcar, N-butil-deoxinojirimicina, inibidor da glucocerebrosidase-sintase (Miglustate- Zavesca®- Actelion). Aprovado pelo EMA em

2002, seu uso ficou indicado para pacientes com forma leve a moderada de DG e para aqueles que não completavam critérios para a TRE. Em 2003, o FDA aprovou o seu uso em pacientes que não toleravam a TRE. Tal droga consegue ultrapassar a barreira hematoencefálica e poderia ser uma boa opção para pacientes com formas neuropáticas. Infelizmente, a droga não obteve bons resultados após estudo em pacientes com DG tipo III, forma neuropática subaguda da doença. Além disso, a eficácia é muito inferior a TRE nos casos de DG tipo I, e não é recomendado como uso combinado em DG tipo I. (Zimran, 2011).

Outra medicação oral está em fase III de um estudo clínico multicêntrico, a droga é o Eliglustate (Genzyme), um análogo ceramida do substrato, mais potente que o Miglustate e ainda não está liberado para uso comercial pelas agências reguladoras (Lukina, 2010). Tal estudo também está ocorrendo no Brasil, com 67 pacientes, sendo 17 no estado do Rio de Janeiro (Levy, 2012).

Diante do exposto, até o ano de 2010, a Imiglucerase era a única droga existente para a TRE da DG, usufruindo um monopólio, com mais de 5.000 pacientes recebendo a droga em todo o mundo (Sims, 2008). Tal informação foi e ainda é contabilizada através de um estudo colaborativo multicêntrico observacional, uma coorte patrocinada pela indústria farmacêutica (Genzyme/Sanofi), dando uma estimativa numérica de pacientes identificados, independente da droga usada como tratamento ou se são pacientes oligossintomáticos sem indicação de tratamento enzimático. Tal registro é conhecido como International Collaborative Gaucher Group - Gaucher Registry (ICGG-Gaucher Registry), um banco internacional de dados, que permite reunir informações sobre efeitos colaterais, complicações e resultados da TRE. (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00358943>).

Como descrito, o arsenal terapêutico é diverso, sendo uma realidade na prática médica, não somente para a DG, mas também para outras DDL. No entanto, há necessidade de um maior tempo de estudo para o uso seguro e eficaz das novas drogas. Não foram especificamente mencionados custos desse tipo de tratamento, uma vez que esse trabalho não tem como objetivo discutir valores financeiros ou custo-efetividade do tratamento. Entretanto, é inegável que esse tipo de terapia consome parte significativa do orçamento público, e acaba levando a questionamentos por parte de gestores, gerando discussões éticas e dilemas legais sobre universalidade e equidade na saúde.

3. A DG no Brasil, situando o objeto na linha do tempo:

Passadas duas décadas, a DG tornou-se um modelo para as outras DDL, particularmente devido à TRE (Barton, 1991), um tratamento pioneiro e que se mostrou eficaz e seguro, mudando a história da evolução da doença e proporcionando qualidade de vida para os pacientes. A TRE conseguiu progressos no tratamento da doença de Gaucher do Tipo 1 interrompendo, diminuindo ou normalizando com segurança e eficácia muitos dos seus maiores sinais e sintomas. Entre estes os que apresentam melhorias estão: hepatoesplenomegalia, envolvimento esquelético, inclusive a dor óssea, infiltração da medula, osteopenia, retardo do crescimento, trombocitopenia, anemia, e fadiga. Com isso, a TRE permite o alcance de benefícios na qualidade de vida (Rosenthal, 1995; Zimran 2011).

Mas para que isso se tornasse realidade no âmbito no SUS, muitas ações ocorreram junto aos poderes legislativo e executivo, a começar pelo forte lobby por parte das famílias, fortalecidos através da Associação de portadores e familiares. A

justificativa de tais ações baseava-se na própria Constituição Federal, onde todos têm direito à saúde, sendo um dever do Estado promovê-la.

Para entender mais a fundo o histórico da implementação da Portaria Pública da DG é preciso conhecer a trajetória da Associação brasileira de portadores de DG (ABPDG). Esta foi fundada em 1994, tendo como principal objetivo a divulgação da doença, além da obtenção do tratamento para os afetados junto ao SUS. Com êxito, em menos de um ano, em 1995 o primeiro medicamento usado para TRE, a Alglucerase (Ceredase®), foi incluído na relação de medicamentos excepcionais, sendo pouco após substituída pela droga sintética, a Imiglucerase (Cerezyme®), antes mesmo de sua aprovação pela ANVISA (Resolução RE, N° 639, 2003).

Em junho de 1996 foi publicada uma resolução estadual designando o Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO) como a primeira unidade de referência no Brasil para o tratamento de Doença de Gaucher (Resolução Estadual N°1096, 1996). A partir de 1998 passou a ser fixado valor para infusões da enzima na tabela do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (Portaria SAS N° 71, 1998). Devido ao alto custo da medicação, em 1999 passou a ser considerada a possibilidade do custeio direto através do Ministério da Saúde, desonerando os estados e municípios e levando a publicação de uma portaria específica (Portaria GM/MS N° 1481, 1999b).

Finalmente, em 2002, o primeiro protocolo de tratamento para DG foi publicado, determinando através de critérios clínicos pré-estabelecidos quais seriam os pacientes que estariam aptos a receber a única terapia medicamentosa disponível, a enzima recombinante (Imiglucerase), medicação que já estava incluída no rol de

medicamentos excepcionais do SUS (Portaria SAS N° 449, 2002b). A portaria também estabeleceu Centros de Referência Estaduais para avaliação do tratamento de reposição enzimática, além de oferecer acesso aos especialistas por parte desses pacientes.

Posteriormente, com intuito de atualizar e melhorar o tratamento da DG no Brasil, uma nova portaria foi publicada, estabelecendo um PCDT para a DG mais atualizado (Portaria SAS N° 708, 2011). A publicação de um novo programa, mais robusto era premente à época, após cerca de dez de experiência clínica dentre os especialistas responsáveis, e também devido a outras opções terapêuticas disponíveis no mercado farmacêutico, quebrando um monopólio na indústria de medicamentos.

Deste modo, existem algumas diferenças entre as portarias publicadas em 2002 e 2011, principalmente no que concerne ao tratamento medicamentoso, pois novas drogas surgiram e adquiriu-se vasta experiência com a TRE. Vale ressaltar que o programa vigente, determinado pela portaria mais recente, é muito mais completo, explicitando de uma forma mais precisa os critérios diagnósticos, de inclusão para a TRE e a rotina de acompanhamento. Algumas questões ainda ficam pouco explicitadas, com uma certa ambiguidade no que se refere a formação do comitê de especialistas e a função dos gestores. Tais diferenças foram resumidas na tabela 1, a seguir:

Tabela 1: Diferenças entre as Portarias de DG publicadas em 2002 e 2011 em relação as recomendações aos Centros de Referência, equipe que compõe o Comitê de especialistas e avaliação por parte dos gestores:

	2002	2011
Centro de Referências	Recomenda-se equipe para: - avaliação de casos - tratamento -acompanhamento dos pacientes de Gaucher	Recomenda-se equipe multidisciplinar composta por: - hematologistas - geneticistas - gastroenterologistas - pediatras - neurologistas - outros profissionais da área da saúde
Comitê de especialistas	-Avaliar todas as solicitações de início de tratamento; -Avaliar todos os casos de mudanças de dosagens; -Conferir e validar periodicamente os métodos laboratoriais de diagnóstico; -Criar e gerenciar o Banco de Dados Estadual de Doença de Gaucher, possibilitando, desta forma, a implantação de um Banco Nacional de Doença de Gaucher	Equipe capacitada para desempenhar as seguintes funções: - avaliar todas as solicitações de início de tratamento; - administrar os medicamentos de TRE, pelo menos durante os primeiros 6 meses de tratamento. Após esse período, pode ser considerada a possibilidade de transferência das infusões para um local mais próximo da residência do paciente; - avaliar todos os casos de mudanças de doses ou de estratégia de tratamento (TRE ou ISS); -realizar monitorização/acompanhamento dos pacientes; - avaliar todos os casos especiais.
Regulação/Controle/Avaliação dos Gestores	As decisões terapêuticas deverão ser adotadas por um Comitê Estadual de Especialistas que deve ser designado pelo Gestor Estadual para tal fim.	-Observar os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo - Monitorização do tratamento - Verificar periodicamente as doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos - Controlar efeitos colaterais - Avaliar infusão em local mais próximo da residência do paciente. - Controlar o aumento das doses (requer laudo médico e exames do Centro de Referência) demonstrando

piora ou ausência de resposta clínica.

*Legenda: As informações foram adaptadas das respectivas Portarias a título de comparação (Portaria SAS N° 449, 2002 e N° 708, 2011).

4. A realidade das DDL inserida na história do SUS:

4.1. A Genética na Saúde Pública

A ideia, defendida por muitos, de que caberia à Saúde Pública apenas pensar em termos do número de pessoas afetadas por determinadas doenças vem sendo revista. Na atual prática clínica da genética humana, o entendimento das alterações moleculares responsáveis pelas doenças leva a uma nova maneira de pensar no processo de adoecimento, colocando a genética como parte do debate sobre o futuro de conceitos chave como os de prevenção e promoção de saúde (Cardoso, 2003).

Assim, vive-se uma nova Era da Genética Humana, doenças hereditárias que antes não dispunham de terapia específica, hoje é realidade na prática médica. Tal fato esbarra em outra questão importante, um gap na saúde comunitária, faltam médicos familiarizados com essas novas terapias.

Já em 1981, Berg (apud Nusbaum, 2001) referia que os conhecimentos de biologia molecular viriam a ter, no futuro, a mesma importância que tinham, naquela época, cadeiras dos cursos de Medicina, como anatomia e fisiologia:

“Presisaremos de médicos que conheçam a anatomia molecular e a fisiologia dos cromossomos e genes, como o cirurgião cardíaco conhece o funcionamento do coração”(pag.13).

Diante desse contexto, a Genética Médica se faz presente em inúmeras especialidades médicas, como Pediatria, Hematologia, Oncologia e na Saúde Coletiva. Vale ressaltar o conceito de “genética comunitária.”²

Várias discussões estão sendo levantadas para se definir prioridades dentro do sistema público de saúde, tomando como base estudos sobre a eficácia, efetividade e relação custo/efetividade de novas terapias de alto custo. Dentro do princípio da universalidade, a assistência à saúde deve estar disponível segundo a necessidade de cada indivíduo e os serviços de saúde efetivos devem ser oferecidos. (Travassos, 1997).

Em se tratando de doenças genéticas no contexto do SUS, algumas questões podem ser discutidas, como a universalidade no acesso aos serviços de saúde, a igualdade no atendimento e a equidade na distribuição dos recursos, caracterizando os pilares do SUS. A universalização coloca em pauta a alocação de recursos na saúde e a preocupação com a equidade. Na saúde, distribuir recursos, financeiros ou físicos, de maneira eficiente e equitativa é um desafio para gestores e profissionais, em todos os níveis do Sistema.

Os países com sistemas de saúde publicamente financiados enfrentam o problema de sua insustentabilidade financeira, decorrente do crescimento dos custos com saúde a ritmo superior ao da criação de riquezas. Isso traz para a saúde o conflito entre os objetivos da equidade e eficiência. Enquanto a eficiência é um conceito

² A Genética Comunitária é uma nova disciplina, que tem por objetivo o fornecimento de serviços de genética para a comunidade como um todo. Enquanto ciência, engloba todas as pesquisas necessárias ao desenvolvimento e à avaliação das suas aplicações. Indiscutivelmente, o desenvolvimento da disciplina no Brasil é muito necessário e a implantação de programas brasileiros de genética comunitária vem sendo recomendada pela Organização Mundial de Saúde. (Ramalho, 2000).

claramente definido e mensurável por técnicas de avaliação econômica, a equidade constitui critério objetivo que reflete valores, considerações éticas e normas sociais (Pinho, 2008). Os limites dos recursos requerem critérios e parâmetros para priorizar para o que e para quem será ofertado. Portanto, a eficácia das decisões políticas depende da consideração dos valores e princípios éticos da sociedade (Fortes, 2008).

4.2. Doenças raras versus Histórico do SUS:

No Brasil, a partir da década 1960, já se delineavam mudanças em relação à política de saúde, que se voltava para uma inclusão ampliada da população nas ações de saúde, ao contrário do que ocorria até então, de um lado a assistência médica a categorias profissionais reconhecidas por lei e, do outro, as campanhas sanitárias para combate de doenças infectocontagiosas. Nas décadas de 1970 e 1980, se discutia internacionalmente promoção à saúde e no Brasil, amadurecia o entendimento da necessidade de políticas de saúde com cobertura ampliada para a população. O marco de um movimento que visava inovações nesse setor foi a 8ª Conferência Nacional de Saúde (CNS), na qual se discutiu a agenda da Reforma Sanitária, estabelecendo fundamentos do que viria ser o SUS (Fontes, 2007).

Em 1988 foi promulgada a Constituição Federal, considerada um grande avanço na resposta às demandas políticas e sociais manifestadas na 8ª CNS, adotando um modelo de seguridade social, visando a universalização e à atenção integral à população. Foi criado o SUS, baseado num modelo de atenção integral à saúde pautado nos princípios de universalidade e de maior equidade na distribuição dos serviços e na atenção à saúde para toda a população, pressupondo também a participação da comunidade na sua organização (Lucchese, 2004).

A Constituição Federal (1988), tem um capítulo que trata da seguridade social, no qual alguns artigos que dizem respeito especificamente à saúde, são importantes para o entendimento do que é preciso abordar em relação à atenção às doenças genéticas, aqui representadas pela DG:

“Art 196. A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visam à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação.

Art 198. As ações e serviços públicos de saúde integram uma rede regionalizada e hierarquizada e constituem um sistema único, organizado com as seguintes diretrizes:

- I- descentralização, com direção única em cada esfera de governo;*
- II- atendimento integral, com prioridade para as atividades preventivas, sem prejuízo dos serviços assistenciais;*
- III- participação da comunidade;*

Parágrafo único. O sistema único de saúde será financiado, nos termos do art 195, com recursos do orçamento da seguridade social, da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios, além de outras fontes”

Em 1990, durante o governo Collor, foi decretada a Lei Orgânica do SUS (Lei Nº 8080, 19 de setembro de 1990), estabelecendo condições para assegurar o acesso universal e igualitário às ações e aos serviços de saúde.

É fundamental que novos programas de tratamento sigam protocolos bem estabelecidos, a exemplo de alguns já disponíveis atualmente, como a DG, objeto desse estudo.

4.3. Racionalização de tratamentos e as Políticas Públicas em Genética:

As políticas públicas de saúde podem ser definidas como o conjunto de medidas, disposições e procedimentos que traduzem a orientação política do Estado e regulam as atividades governamentais relacionadas a ação social orientada para a melhoria das condições de saúde da população e dos ambientes natural, social e do trabalho. Assim, é tarefa do Estado organizar funções públicas governamentais para a promoção, proteção e recuperação da saúde dos indivíduos e da coletividade. (Lucchese, 2004).

Além das Políticas de saúde, cabe ao Estado estabelecer, junto ao Ministério da Saúde (MS), normativas para tratamentos farmacológicos de certas doenças que já são realidade na prática médica. Com isso, é recomendável indicar oficialmente comitês de especialistas para que juntos definam protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas.

O Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional (CMDE) surgiu, em 1993, com a denominação de Programa de Medicamentos Excepcionais, e seu objetivo inicial era o de disponibilizar gratuitamente à população medicamentos de uso ambulatorial, de alto custo, e que não pudessem ser comprados pelos cidadãos (Souza, 2010). Não existe consenso sobre a definição de medicamentos de alto custo; uma das propostas diz que medicamentos de alto custo são aqueles cujo valor unitário mensal esteja acima de um salário mínimo, ou medicamentos de uso crônico indicado para doenças muito prevalentes (acima de 1% da população) cujo custo mensal seja superior a um terço de um salário mínimo (Picon, 2002). Este programa é financiado pelos governos estadual e federal, e possui uma lista de medicamentos específica, definida na própria portaria de sua criação. Trata-se então de uma das estratégias do MS para efetivar o acesso da população brasileira a medicamentos e à assistência farmacêutica

no SUS.

Apesar de o programa existir desde 1993 e de sofrer modificações subsequentes (inclusão e exclusão de medicamentos), o mesmo carece ainda de diretrizes claras que estabeleçam seu conceito e os critérios de inclusão/exclusão de medicamentos na lista. Segundo Souza *e col* (2010), quatorze medicamentos são responsáveis por 60% de seu custo. Entre eles, incluem-se dois medicamentos utilizados no tratamento de doenças genéticas: imiglucerase (para DG) e a alfadornase (para Fibrose Cística) (Krug, 2006).

Para alguns estudiosos e gestores, a inclusão de medicamentos para doenças raras nas listas do MS poderia ser feita, respeitando critérios diferenciados, utilizando princípios menos utilitaristas e levando em consideração tanto a vulnerabilidade da população atingida quanto a posição da sociedade em relação a essa inclusão, com definição de prioridades.

Recentemente, em abril de 2011, foi aprovada a lei 12.401 alterando a lei 8.080, que dispõe sobre a assistência terapêutica e incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS e define o acesso universal regulado mediante PCDT e base para a avaliação, com evidências científicas, vedando a incorporação de produtos sem registro na ANVISA e procedimentos experimentais (Constituição Federal, lei 12.401/2011).

“...Art. 19-T. São vedados, em todas as esferas de gestão do SUS:

I - o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento, produto e procedimento clínico ou cirúrgico experimental, ou de uso não autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA;

II - a dispensação, o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento e produto, nacional ou importado, sem registro na Anvisa.”
(Lei 12.401/2011)

É impossível abordar as questões de universalidade e equidade sem pensar nos recursos orçamentários destinados à saúde. Se tais recursos são repassados para instituições integrantes do SUS, devem ser utilizados de forma a maximizar a taxa social de retorno, segundo Tanzi (2000). Deste modo, quanto melhor a qualidade do setor público maiores as chances de haver equidade, questão fundamental a ser sempre buscada pelo Estado. Esse conceito remete à ideia da necessidade de novas políticas e protocolos clínicos para a TRE das demais DDL, extrapolando o modelo atual referente à Doença de Gaucher.

É inegável que o Brasil vem sofrendo avanços importantes, se solidificando, no campo da saúde, entretanto muitas mudanças ainda deverão ser concretizadas. Um exemplo disso é a falta de regulamentação da Política de Genética Clínica no âmbito do SUS (Portaria GM/MS N° 81, 2009).

Em 2001, o MS, influenciado pelo sequenciamento do genoma humano e suas implicações éticas, políticas, jurídicas e administrativas relacionadas à perspectiva de acesso ao material genético humano criou a Comissão sobre Acesso e Uso do Genoma Humano, coordenada pelo Departamento de Ciência e Tecnologia em Saúde (DECIT) da Secretaria de Políticas de Saúde. A SAS elaborou documento que incluía as principais competências e atribuições relativas ao emprego da tecnologia genômica no âmbito assistencial, mas ressaltava que diante das demandas e dificuldades existentes, a maioria das regiões brasileiras não estava preparada para a prática da medicina genética, enquanto a Comissão tratava de assuntos relevantes à medicina genômica. A principal conclusão foi a de que havia problemas básicos de infra-estrutura e carências na área e a SAS teria como desafio estabelecer uma estrutura mínima, a partir da qual seriam aplicadas estratégias de atuação de modo a garantir a atenção integral em genética, com

distribuição universal, justa e equitativa dos exames e procedimentos da área, incluindo os advindos da tecnologia genômica.

Em 2004, foi instituído formalmente um Grupo de Trabalho de Genética para a elaboração da Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica no SUS, considerando a falta de regulamentação e padronização, bem como a desigualdade regional no atendimento em Genética Clínica no país (Portaria GM/MS N° 2380, 2004). Esse processo, resultou na Portaria N.º 81 do MS, que institui a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica. (Portaria GM/MS N° 81, 2009).

Para entrar em vigor, no entanto, a iniciativa depende ainda da publicação de uma segunda Portaria da SAS do MS, regulamentando e detalhando os passos para que se inicie o processo de inclusão dos serviços de genética na rede pública. Do ponto de vista técnico, o projeto está pronto desde 2006, mas atualmente está parado no Departamento de Atenção Especializada da SAS. Apesar da publicação da Portaria GM em janeiro de 2009, a política só será implementada de fato após a publicação da Portaria SAS que a regulamenta (Horovitz, 2011).

Em 2012 foi instituído um grupo de trabalho para elaboração de política de atenção em doenças raras com uma consulta pública realizada em 2013 e possivelmente parte do que foi elaborado para a política da genética clínica jamais implementada será incorporado a política das doenças raras, uma vez que mais de 80% das mesmas são de causa genética. (Consulta Pública/MS N° 07, 2013).

Políticas Públicas em outros países, um comparativo

A análise das experiências internacionais relacionadas às doenças raras e em especial à DG pode trazer contribuições importantes para a discussão e elaboração para novas políticas públicas voltadas para doenças negligenciadas no Brasil.

Vários países em desenvolvimento na América Latina, como México, Chile e Colômbia, assim como na Ásia a exemplo da China, estão ampliando esforços para aumentar o acesso de pacientes aos tratamentos atualmente disponíveis. Tal preocupação só enfatiza que há uma demanda global crescente.

No que concerne a DG, alguns países são exemplo de pioneirismo em programas bem estabelecidos na saúde pública. Como exemplos podemos citar França, Canadá e Israel.

A França foi o primeiro país da Europa a aprovar um plano nacional para doenças raras, em 2005. A principal medida adotada para garantir o diagnóstico, acompanhamento e tratamento, além de acesso a medicamentos de alto custo, foi a estruturação de centros de referência em hospitais-escola. Segundo relatório gerado em 2009 pelo EORORDIS, que representa a aliança de associações de pacientes de quarenta e nove países europeus. Canadá e Israel também dispõem de redes de centros de referência voltados a atender doenças raras, disponibilizando acesso a diagnósticos e terapias multiprofissionais.

No que tange acesso a terapia de reposição enzimática, não somente para a DG, tais países avaliam caso a caso através de equipes de especialistas já pré estabelecidas por programas governamentais.

Segue abaixo um quadro comparativo entre os programas relacionados a DG no Brasil, França, Canadá e Israel, caracterizando o sistema de saúde e a política de acesso ao tratamento da DG com os respectivos anos de implementação:

País	Sistema de Saúde	Política de Acesso a DG
Brasil 2002	Público Universal Judiciário atua nessa esfera	PCDT com acesso aos medicamentos
França 2001	Público Universal Judiciário não atua nessa esfera	Programa voltado a doenças raras, acesso a medicamentos
Canadá 1998	Público Universal Possível participação privada (co-pagamento) Judiciário não atua nessa esfera	Programa voltado a doenças raras, acesso a medicamentos
Israel 1998	Público Universal	Programa para Doença de Gaucher com acesso a medicamentos

Quadro 1: Sistema de Saúde e Políticas de Tratamento para Doença de Gaucher em diferentes países (Em Israel, é oferecido aconselhamento genético pré-concepcional, com exames moleculares e diagnóstico pré-natal. Canadá e França possuem políticas para várias doenças raras incluindo acesso a medicamentos após avaliação em Centro de Referências)

Cabe ao governo instituir medidas mais precisas para disponibilizar medicações de alto custo, de maneira a desonerar o estado e oferecer de forma justa à população elegível o tratamento. No entanto, haverá sempre discussões de equidade e ética relacionadas a oferta de terapia medicamentosa. A exemplo dos países citados, que dispõem de programas voltados a doenças genética não exclusivos para DG, o Brasil caminha a passos largos para implementar um programa mais amplo.

Capítulo 3. FONTES E MÉTODOS:

3.1. Classificação do estudo: Trata-se de pesquisa exploratória abordando um estudo de caso (Yin, 2002), dentro de uma abordagem qualitativa em saúde conforme definida por Minayo (2010).

3.2. Campo e sujeitos da pesquisa:

A pesquisa foi realizada com profissionais de saúde e gestores, responsáveis pelo tratamento da DG no Centro de Referência do Estado do Rio de Janeiro, o Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), onde atua a equipe responsável pelo acompanhamento dos pacientes cadastrados no programa.

Em um primeiro momento, a equipe responsável pelo programa foi mapeada, no Centro de Referência, totalizando em sete (07) profissionais que não serão identificados nominalmente. A partir disso foram agendadas as entrevistas.

Todos os profissionais são especialistas em hematologia, hemoterapia e com grande experiência em doenças de alta complexidade no setor público. Os entrevistados mostraram vontade de participar e cada um ateu-se às suas experiências, enfatizando os aspectos de suas práticas profissionais relacionadas ao programa vigente.

A pesquisa foi submetida à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Instituto Fernandes Figueira – FIOCRUZ, como a instituição proponente, atendendo à determinação da Resolução nº 196/96, do Conselho Nacional de Pesquisa, e a posteriori, ao Comitê de Ética em Pesquisa do HEMORIO como instituição receptora da pesquisa.

3.3. Desenho da Pesquisa:

O estudo foi feito por meio de entrevistas semi-estruturadas, consideradas por Minayo (2010) como uma conversa dotada de finalidade. Todas as entrevistas foram realizadas pela própria pesquisadora, tomando como base um roteiro com tópicos envolvendo questões relacionadas à Portaria Pública e PCDT da DG (Anexos 1 e 2), assim como aspectos conceituais correlatos ao objeto de investigação.

A partir de uma abordagem qualitativa, a pesquisa possui cunho estratégico, no sentido de trazer contribuições e correlações na aplicação de programas no campo da saúde coletiva.

Dentro do campo da Medicina são diversos os trabalhos que apontam para a epistemologia narrativa como constituinte embutida no conhecimento médico (Charon 2004; Gaydos, 2005). A epistemologia é utilizada também na Medicina como ciência que estuda métodos e a validade do conhecimento. A captação dos dados, portanto, traz conceitos embutidos no conhecimento utilizado na prática cotidiana dos sujeitos.

3.4. Roteiro de tópicos da entrevista:

O roteiro exposto abaixo foi utilizado como um guia e se volta à elucidação de aspectos de uma dada realidade, que no caso foi a óptica dos profissionais de saúde envolvidos na aplicação prática de uma política de saúde pública, dirigida ao diagnóstico e tratamento de indivíduos com DG. As entrevistas foram gravadas e posteriormente transcritas pela pesquisadora, após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Roteiro das entrevistas:

- a) Equipe envolvida no programa: gestores, especialidades médicas e profissionais de saúde;
- b) Considerações dos especialistas: entendimento sobre doença;
- c) Considerações sobre as Portarias e o PCDT;
- d) Benefícios e falhas do protocolo;
- e) Considerações sobre terapia de alto custo, doenças raras e equidade no SUS;
- f) Centros de contra-referência: outras especialidades médicas (Ortopedistas, Gastroenterologistas, Cirurgiões, Geneticistas e Neurologistas) e não médicas (Psicólogos, Fisioterapeutas, Terapeutas Ocupacionais, Dentistas, outros);
- g) Triagem de pacientes e fontes de encaminhamento;
- h) Diagnóstico da DG no programa;
- i) Critérios de inclusão e exclusão, dose e adesão ao tratamento;
- j) Exames radiológicos e laboratoriais de acompanhamento;
- k) Uso de Terapia de Redução de Substrato (TRS);
- l) Fornecimento de outras medicações associadas: analgésicos, bisfosfonatos, anticonvulsivantes, entre outros;
- m) Banco de dados: Registro e controle.

3.5. ANÁLISE DOS DADOS

Foram aplicados procedimentos de codificação analítica que basicamente compreendem a uma codificação aberta, processando-se a leitura linha por linha do que foi perguntado e respondido com a finalidade de identificar as ideias, os temas e os assuntos que elas sugerem, e de codificação enfocada, tendo por base tópicos identificados como de interesse para o pesquisador (Cardoso, 2000).

Para tanto, tecnicamente, a análise das entrevistas foi realizada em quatro etapas.

1ª etapa: busca de percepções-chave claramente veiculadas pela fala que articulam-se aos tópicos escolhidos, anotando aqueles identificados;

2ª etapa: sistematização e ordenação das categorizações comuns a serem elaboradas a partir das anotações anteriores em confronto com o material transcrito;

3ª etapa: retorno à transcrição literal a fim de alinhar o material empírico face ao referencial teórico previamente estudado na literatura especializada sobre o programa de tratamento da DG;

4ª etapa: entrecruzamento vertical e horizontal dentro de cada entrevista e entre todas elas, para destacar as informações relevantes e interpretá-las novamente recorrendo às questões previamente recortadas.

Todo esse percurso foi adaptado da análise de discurso proposta por Villar e Cardoso (2002).

SEGUNDA PARTE

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esta parte centra-se no conhecimento dos profissionais sobre a Doença de Gaucher de uma maneira ampla e seu tratamento no âmbito do SUS, respeitando o que dita a Portaria Pública e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (Anexo 2).

As entrevistas basearam-se em perguntas semiabertas, seguindo um questionário semiestruturado (Apêndice 1) que serviu como eixo central para as perguntas e respostas. Os entrevistados abordaram livremente questões diversas relacionadas a DG, que não necessariamente constavam do roteiro inicial, mas que eram extremamente relevantes ao tema.

Os profissionais entrevistados, que incluíam médicos, enfermeiros, farmacêuticos e gestores não estão identificados no texto, conforme explicitado no TCLE (Apêndice 2). Cada sujeito da pesquisa recebeu uma codificação para facilitar o entendimento do leitor durante a transcrição de trechos importantes das entrevistas, conforme o quadro 1.

Quadro 2 : Codificação dos profissionais:

Profissional do HEMORIO	Codificação
Entrevistado 1 (médico- Hematologista)	E1
Entrevistado 2 (médico- Hematologista)	E2
Entrevistado 3 (gestor- Médico, hematologista)	E3
Entrevistado 4 (enfermeiro- Hemoterapia)	E4
Entrevistado 5 (enfermeiro- Hemoterapia)	E5
Entrevistado 6 (gestor-Hematologista)	E6
Entrevistado 7 (gestor- Farmacêutico)	E7

Os resultados são apresentados a partir de trechos selecionados das entrevistas, com comentários acerca dos mesmos e correlação com o quadro teórico. Nessa primeira etapa da análise dos dados, as informações foram veiculadas a partir de percepções-chave articuladas com os tópicos previamente abordados, somando-se a outros tópicos que foram surgindo no decorrer de cada entrevista.

Optamos por não reproduzir todas as falas dos entrevistados sobre cada tópico, por não necessariamente agregarem significados relacionados aos mesmos.

Capítulo 4. Considerações sobre a Doença de Gaucher e o seu tratamento no Rio de Janeiro, no SUS:

Nesse capítulo são analisadas e discutidas as narrativas dos entrevistados sobre a Doença de Gaucher e o tratamento proposto pelas Portarias (Anexo 1, 2) do SUS no Estado do Rio de Janeiro. No início das entrevistas, foi solicitado a cada profissional que traçasse considerações gerais sobre a DG, tomando como base o roteiro que conduziu as entrevistas. Foram abordadas experiências pessoais no âmbito profissional para o entendimento da doença, assim como as considerações sobre as Portarias e o PCDT, sobre terapias de alto custo, centros de contra-referência, critérios de inclusão e exclusão do programa, dose, adesão ao tratamento, exames radiológicos e laboratoriais de acompanhamento, terapia de inibição de substrato, outras medicações utilizadas e banco de dados de registro.

Dentre as falas, na grande maioria das vezes, houve associação entre a doença em

si e o resultado do tratamento. Não houve uma dissociação entre o conceito de doença rara e a terapia de reposição enzimática, como se fosse formado um binômio Doença de Gaucher-TRE, o que pareceu corriqueiro na assistência do Centro de Referência. Tal fato pode ser explicado pelo sucesso da resposta ao tratamento específico (TRE), proporcionando aos pacientes boa qualidade de vida.

“ ... Eu encaro a DG como uma doença que, apesar de ser uma doença rara, a gente tem muito o que fazer pelos pacientes... o paciente pode ter uma vida plena, praticamente normal, então... apesar de ser um grupo pequeno dentro da gama de doenças no mundo... vejo como pacientes especiais, e que a gente tem que olhar muito para eles. Para não deixar faltar o medicamento, e todo suporte que eles precisam.” (E3)

“...Fazendo precocemente, a criança cresce, se desenvolve, não perde a função esplênica, nem hepática.... você vê que tem vida normal. O mais importante, é que você pega uma pessoa que estaria condenada e dá uma vida normal.” (E7)

A resposta ao tratamento

A Terapia de Reposição Enzimática na DG tem excelente resposta, pois devido a sua fisiopatogenia, com acometimento do Sistema Reticuloendoplasmático (SRE). A enzima recombinante, mesmo sendo uma macromolécula, tem boa penetração celular no SRE. Os efeitos do depósito crônico se dão mais na medula óssea e órgãos que fazem parte desse sistema, responsáveis pela função hematopoiética. O comprometimento ósseo crônico que leva a perda da densidade mineral óssea e lesões líticas, como necroses avasculares, acabam gerando a demanda cirúrgica nesses casos. Sendo uma doença crônica, o tratamento se baseia em equipes multiprofissionais e multidisciplinares.

Quando comparada a outras doenças de depósito lisossômico, como as MPSs e Doença de Pompe, onde o acúmulo dos substratos, a base da fisiopatogenia, localiza-se principalmente em células que não pertencem ao SRE, a resposta a TRE não é tão evidente.

“ O que eu vejo, é que a gente consegue tratar os pacientes e ter bom resultado... O paciente volta a ter uma qualidade de vida, sem nenhum tipo de sequela ou problema...É um bom resultado.” (E4)

“ ... é proporcionar ao doente uma qualidade de vida melhor, sem dúvida. Os pacientes reduzem esplenomegalia, ganham peso, ficam sem dor, e isso faz uma diferença muito grande. Principalmente nas crianças, você evita que essas coisas aconteçam.” (E3)

“... [o tratamento] o antes e o depois. Antes não tinha o que fazer. O paciente vinha a óbito.” (E7)

A maioria dos entrevistados comentou sobre qualidade de vida dos pacientes que iniciam o tratamento, principalmente, nos jovens. Cabe aqui citar um ponto interessante, comum a outras Doenças de Depósito Lisossômico também com tratamento disponível, uma vez que o tratamento precoce é similarmente recomendado, proporcionando melhor qualidade de vida aos pacientes. A suspeita clínica ditará o diagnóstico, e o diagnóstico precoce poderá ser um diferencial.

Considerações sobre o Programa

Os Benefícios e as Falhas do Programa

A seguir, são descritas e discutidas as interlocuções dos entrevistados a respeito dos benefícios e das falhas do programa ministerial. Os termos benefícios e falhas foram usados no roteiro, no intuito de identificar pontos positivos e negativos do funcionamento do programa no campo escolhido. Ao caracterizarem as falhas, ficou evidente em todas as entrevistas que os pontos negativos denotavam falhas que ocorrem no SUS de maneira geral, e não especificamente do programa de Gaucher. Alguns sujeitos de pesquisa até exemplificaram outros programas de doenças hematológicas como a Hemofilia, Anemia Falciforme (AF) e Leucemia Mielocítica Crônica (LMC), os quais também receberam críticas por parte dos entrevistados.

Diante disso, a apresentação dos resultados está dividida nas duas percepções maiores: Benefícios e Falhas. Posteriormente, cada uma delas subdivide-se em pontos chaves relevantes discutidos nas entrevistas.

Benefícios do Programa:

Acesso ao tratamento, o princípio da Equidade:

Quando se tratava em discorrer sobre os benefícios do tratamento da DG, existindo um PCDT e o fornecimento gratuito das medicações, parte dos profissionais entrevistados

ênfâtizaram o benefício do acesso universal à medicação de alto custo sem ter que recorrer à justiça.

No quadro abaixo são apontados pontos interessantes de algumas narrativas, anotados diante do questionamento de qual seria o maior benefício do programa do governo para a DG.

Quadro 3: Benefício da Equidade do SUS citado pelos entrevistados:

E1	“Bom... Primeiro, é realmente garantir a compra do medicamento. Se você não consegue garantir que o paciente tenha acesso ao medicamento em todos os lugares do Brasil... você fica ainda com guetos de Medicina do século passado“
E2	“ ah... eu acho que é o acesso a medicação, sem custo nenhum pro paciente... ”
E3	Por ser um programa robusto, a gente pode contar com ele, ele é bem estruturado.... então, ele funciona. É algo que funciona.
E5	“... acho que é o conforto e a certeza de ter um tratamento caro e gratuito pelo tempo que consideramos que deva fazer, que é pela vida toda, não é? “

É interessante ressaltar que o acesso à medicação foi unânime dentre os profissionais como o maior benefício do programa. A garantia do fornecimento de uma droga de alto custo é reconhecida por todos, e não apenas pelos usuários.

O papel fundamental no que tange a saúde pública é aqui representado pelo termo equidade. Cabe aqui discutirmos sobre tal princípio doutrinário do SUS, incorporado à Constituição Federal de 1988, e se refere ao direito de todos e dever do Estado em assegurar o “acesso universal e igualitário às ações e serviços” de saúde.

A assistência adequada aos pacientes com DG, assim como a outras doenças consideradas raras, reflete os benefícios de uma política capaz de combinar duas facetas do cuidado em saúde. De um lado a assistência médica *per se*, e por outro a oferta da medicação.

Busca-se aqui discutir diante do exposto, de que o programa de tratamento da DG, tema desse trabalho, espelha e preserva o postulado da isonomia, ou igualdade, visto que a própria Constituição, em Dos Direitos e Deveres Individuais e Coletivos institui que “todos são iguais perante a lei, sem distinção de qualquer natureza”. Logo, todos os cidadãos, de maneira igual, devem ter seus direitos à saúde garantidos pelo Estado (Brasil, 1988).

Centro de Referência, a expertise no tratamento de uma Doença Rara

A experiência dos profissionais com a história da TRE no Rio de Janeiro ao longo dos anos, onde foi criado o primeiro CR para DG no Brasil foi enfatizada nas falas dos entrevistados. Estes comentaram sobre o tratamento precoce versus melhores resultados, como uma visão geral da doença.

“...quando é feito diagnóstico precoce, ainda criança, ou na fase de adolescência, antes de se tornar adulto, ainda não aconteceu nenhuma alteração, nenhuma deformação. E quando é com mais idade, já chega aqui com alguma sequela, já fez esplenectomia, ou já tem sequela óssea, problema de locomoção.” (E4)

Na fala a seguir, é interessante notar que mesmo se tratando de uma doença rara, referenciada a um CR de alta expertise por parte dos profissionais, a raridade não denota a ideia de inexperiência, sendo incorporada na prática cotidiana da assistência.

“... É uma doença rara, mas a gente tem facilidade de atender muito aqui no hospital, porque é um hospital de referência no estado, e toda suspeita de Gaucher vem parar aqui com a gente. É frequente pra gente, apesar de continuar ser uma doença rara, apesar de vermos muito aqui no hospital...”
(E2).

Em contrapartida, houve uma crítica em relação à divulgação da doença para profissionais de saúde, mesmo dentro da própria instituição, especializada em hematologia. Apesar da DG ser considerada um dos diagnósticos diferenciais dentre uma gama de doenças hematológicas.

“...O que eu acho em relação a DG que ainda é uma doença pouco conhecida, não é divulgada, aqui mesmo no HEMORIO, a maioria dos profissionais não conhecem a doença. A gente divulga pouco, talvez poderíamos abranger mais profissionais para trabalhar com isso.”(E5)

Nota-se que o discurso depara-se a um tema não mencionado anteriormente que é a escassez de profissionais que lidam com doenças raras. Além disso, novamente foi citado o papel da Associação dos Portadores da DG diante ao funcionamento do programa e divulgação da doença como evidenciado na fala abaixo.

“Acho que a Associação poderia ser mais atuante nisso, de esclarecimento. A associação só atua depois que já tem o diagnóstico, ela não atua na prevenção... para diagnóstico precoce. Morrer hoje com tratamento [disponível], é um absurdo.” (E7)

“Acho que os médicos ainda não pensam em DG, nem para Anemia Falciforme isso acontece. Os médicos, em geral, encaminham pra o HEMORIO. Você tem uma incidência muito maior, com triagem neonatal, e mesmo assim a gente que fica em cima para tratar [refere-se a AF]. Acho que temos um problema de má formação médica. Generalizada.” (E7)

A referência tanto à escassez de profissionais de saúde, quanto ao papel da Associação vale ser discutida no âmbito da prevenção de comorbidades da doença, e ainda com mais relevância ao diagnóstico precoce. Este não é possível caso não seja feita a suspeita clínica inicialmente por parte do profissional. Tal discussão ressalta uma questão mais sensível, mencionada anteriormente, que é a capacitação médica desde das universidades.

No entanto, o papel atuante da Associação foi citada em outro contexto por um entrevistado, foi mencionada sua importância face à incorporação da droga no SUS.

“...[A Associação] foi fundamental, a pressão da Tania Levy [presidente da Associação à época] foi fundamental. Para fazer a compra centralizada foi importante.” (E6)

O histórico da implementação da Portaria no SUS encontra-se em paralelo à trajetória da Associação brasileira de portadores de DG (ABPDG). Fundada em 1994, tendo como principal objetivo a obtenção do tratamento para os afetados junto

ao SUS. Em 1995 o primeiro medicamento usado para TRE, a Alglucerase (Ceredase®), foi incluído na relação de medicamentos excepcionais no Estado do Rio de Janeiro. Tal fato implicou ao benefício do acesso a medicação já discutido anteriormente como a equidade do sistema se estabelecendo.

Arsenal terapêutico e a história do tratamento da DG

“A DG era uma doença órfã até 1996, já havia alguns pacientes matriculados, que eram avaliados esporadicamente, somente para terapia de suporte, como hemotransfusão, analgesia e alguns eram esplectomizados. E a partir 1996, a partir do advento da 1ª enzima, esses pacientes foram incorporados ao tratamento, e outros pacientes retornaram com a matrícula. Considero que esse tratamento foi um divisor de águas, pois era uma doença extremamente debilitante, sem tratamento, e que com esse novo tratamento deu de novo vida para essas pessoas, mudou a história da DG, o advento do tratamento de Reposição enzimática.”(E1)

Diferentes Doses, drogas e indicações de tratamento, segundo o programa

Dentre os tópicos abordados durante as entrevistas estão a dose da medicação que é prescrita aos pacientes e quais seriam as medicações mais utilizadas.

Aqui, nesse tópico, vale discutir algumas questões levantadas pelos entrevistados que permeiam a evolução do tratamento medicamentoso da DG ao longo do tempo, com o surgimento de novas drogas no mercado farmacêutico.

A maioria dos especialistas do HEMORIO que lidam com o programa vivenciaram a introdução de outros medicamentos lançados por outras indústrias farmacêuticas, e possuem uma visão realística e crítica do papel da indústria na saúde.

“Hoje, tem uma variedade maior de medicamentos, injetáveis e orais. Isso já facilita muito para o paciente.” (E7)

“Quando era só injetável, você tinha uma outra situação, hoje em dia, você passa a ter drogas orais. É uma outra perspectiva de tratamento. Pode tomar em casa. A droga oral traz vários benefícios.” (E7)

O discurso citado a respeito do surgimento de medicações orais para a terapia da DG como inibidores da síntese de substrato (ISS) demonstra uma real mudança do arsenal de drogas disponíveis. No entanto, a medicação oral está indicada para casos leves e adultos (Anexo 2). Uma das drogas de administração oral já encontra-se no programa (Miglustate, Actelion) desde 2011 (Anexo 2), sendo indicada para algumas formas de DG tipo I. A outra droga referida ainda não está em uso comercial, se encontra em fase de estudo clínico (Eliglustate, Genzyme) e muitos pacientes do HEMORIO participam desse estudo (Levy, 2011).

O arsenal terapêutico foi discutido em diferentes esferas, uma delas foi a questão do monopólio da indústria quando havia somente um produto para uso, a Imiglucerase (Genzyme). Um fato que impactou mundialmente o tratamento de pacientes em todo o globo não só pacientes com DG, como pacientes com outras doenças (Pompe e Fabry), quando ocorreu a falta de suprimento das drogas devido a contaminação do biorreator na fábrica da Genzyme.

“...Mais uma questão de um só laboratório que havia. E quando esse laboratório passa a ter um problema você passa a ter um problema. Um fornecedor único.” (E7)

“Hoje, é mais tranquilo, você não fica mais refém de um único laboratório, facilita muito a assistência farmacêutica.” (E7)

Por um lado, a introdução de novas drogas ampliou as opções terapêuticas por parte dos médicos “prescritores” do programa, no entanto surgiu outra problemática até então não vivenciada, um certo temor por parte dos pacientes que se depararam com a troca quase que compulsória da medicação que se usava por muitos anos, de forma segura e eficaz. E por parte dos especialistas que vivenciaram o outro lado do período sem o suprimento da Imiglucerase.

À época, quatro atores dessa problemática tiveram que se adaptar durante esse período: Pacientes, Médicos, Gestores e Indústria.

Os profissionais do CR se depararam com a falta de uma droga já aprovada pelas agências regulatórias e tiveram que se adaptar com a realidade da falta de Imiglucerase e da introdução da nova droga ainda em fase experimental (Taliglucerase, Protalix). (Apêndice 2).

“Assim... a gente já passou por alguns problemas, algumas épocas atrás, que ficou sem medicação... a gente teve troca de medicamento... a gente não conhecia a droga, então tivemos um pouco de ansiedade em relação a isso... vejo dificuldade quando entrou outra medicação” (E5).

“...surgiram novas medicações, aumentou a oferta de medicação. Principalmente agora que foi aprovada a nova medicação, que a gente estava usando de maneira “off-label”, aqui no Brasil. Então... [A portaria] aumentou a oferta de opções terapêuticas, ela tinha só uma opção de terapia, e agora tem outras possibilidades, inclusive a medicação oral.”
(E2)

Diante do exposto, relembremos que o PCDT-DG (Anexo 2) foi publicado em novembro de 2011, ampliando a oferta terapêutica garantida pelo MS. No entanto, em abril de 2011, ou seja antes da publicação do PCDT-DG, foi aprovada a lei 12.401 alterando a lei 8.080, que dispõe sobre a assistência terapêutica e incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS e define o acesso universal regulado mediante PCDT e base para a avaliação, com evidências científicas, vedando a incorporação de produtos sem registro na ANVISA e procedimentos experimentais (Constituição Federal, lei 12.401/2011). Tal ação do Governo baseia-se de uma certa forma em proteger o Estado contra gastos orçamentários relacionados à saúde, entretanto, acabou sendo uma medida paradoxal no caso da DG que vivenciava uma crise com a falta de medicação.

Tal contrassenso foi criticado por alguns sujeitos da pesquisa, revelando uma visão realista por parte dos profissionais de tal problemática.

“Houve grandes ousadias por parte do Governo em relação a medicação proveniente da cenoura [Taliglucosase], pois este adicionou oficialmente um medicamento que ainda não tinha liberação em nenhum país, para uso oficial, mas em fase III [de estudo clínico]. Passado todo esse tempo... foi muito difícil, naquele momento. Os técnicos também, nós, estávamos esperneando Mas, por outro lado, não tinha o que fazer, não havia medicação.” (E6)

“A medicação foi comprada, houve desperdício do remédio, não aqui. Pois tivemos aderência boa a Tali, mas muitos centros rejeitaram, e não ofereceram a Tali, como opção para os doentes. E isso fez com que o Brasil tenha tido um prejuízo muito grande”. (E6)

Em março de 2013, a ANVISA aprovou a alfataliglycerase (Protalix, Pfizer) para terapia de reposição enzimática em longo prazo em adultos com diagnóstico confirmado de doença de Gaucher Tipo I. Até então, segundo o que era preconizado na Portaria, no item 6.3:

“...Em virtude de a taliglycerase ainda não estar aprovada e registrada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), este protocolo prevê sua utilização para tratamento da DG somente em casos excepcionais...” (Anexo2, item 6.3).

Quando referimos ao arsenal terapêutico instituído pelo PCDT-DG a única droga que não foi mencionada pelos entrevistados foi a Alfavelaglycerase. Embora esta esteja no programa, como uma opção de tratamento, não é comprada pelo governo. Assim, não é prescrita pelos médicos do campo da pesquisa. Cabe discutirmos que tal programa ministerial, assim como outros, visa obter fiscalização de todas as esferas do governo, este por sua vez realiza seu papel como gestor controlando ações orçamentárias, evitando a oneração pública relacionadas a assistência farmacêutica. Para tanto, o governo realiza pregões públicos, e o último pregão para compra do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) do PCDT-DG, realizado em 2012, não houve aquisição da alfavelaglycerase, meramente pelo custo mais alto (Portaria GM No 2981, 2009).

Assim, a existência de um PCDT bem instituído também protege o Estado contra possíveis desperdícios.

Concluimos nesse tópico com uma discussão bem embasada por parte dos sujeitos através de narrativas críticas diante do protocolo instituído pelo governo, fica evidente a visão real dos entrevistados face ao processo histórico mutável do tratamento da DG ao longo do tempo no sistema de saúde.

Uma questão de dose versus custo

Nesse tópico, são discutidas algumas questões citadas pelos entrevistados baseados nos critérios do programa (Anexo 2) a respeito da dose indicada no tratamento da DG. Como base comparativa, segue abaixo parte do item 9 do PCDT-DG, referente as doses recomendadas para TRE:

“...9.4 - ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO TRE:

Apesar de os estudos com imiglucerase, alfavelaglicerase e taliglucerase alfa terem sido realizados, na sua maioria, com doses de 30 e 60U/kg/infusão, para fins deste protocolo considerar-se-á equivalência de dose entre estas formas de enzimas recombinantes, ou seja, poderão ser utilizadas doses entre 15 e 60 U/kg/infusão, a cada 15 dias, para qualquer das enzimas.

Neste protocolo, a TRE (independentemente da forma recombinante da enzima a ser utilizada) deve ser iniciada, em pacientes adultos sem doença grave, com a menor dose eficaz (15 U/kg/infusão, com infusões a cada 15 dias). Ajustes de doses para 30 U/kg/infusão a cada 15 dias serão permitidos nos casos em que nenhuma resposta, conforme definido no item 10.3 deste protocolo, puder ser observada. Lesões irreversíveis presentes já ao início do tratamento, como osteonecrose, compressão vertebral e fibrose do fígado e do baço, não poderão ser utilizadas como parâmetros/desfechos para cálculo das doses de início, de manutenção ou dos reajustes.

Doses iniciais de 30 U/kg a cada 15 dias são preconizadas para crianças com menos de 12 anos ou para adolescentes com idade < 19 anos e que não tenham completado crescimento ósseo, conforme radiografia para determinação da idade óssea.

A utilização de doses iniciais de 60 U/kg a cada 15 dias fica recomendada somente aos casos de doença grave, independentemente da faixa etária. Todos os pacientes que estiverem fazendo uso de 60 U/kg a cada 15 dias deverão ser reavaliados a cada 6 meses nos Centros de Referência com vistas à otimização da dose. Nos pacientes com DG tipo 3, a melhora neurológica é improvável e de difícil aferição, e não pode ser considerada como critério para ajuste de dose.”

Entretanto, não há um consenso na literatura sobre qual dose deve ser iniciada e/ou mantida. No Canadá, a dose média de início de tratamento com imiglucerase, em 1999, foi de 66,4 U/kg/mês, segundo os dados publicados do registo de Gaucher naquele país. (ICGGR, 1999). Em 2000, o grupo do National Institute of Health (NIH) admitiu pela primeira vez que a dose eficaz mínima para as manifestações não esqueléticas pode ser atingida tanto com esquemas de doses menores (15 U/kg/infusão a cada 14 dias) quanto com os de doses maiores (60 U/kg/infusão a cada 14 dias) (Beutler, 2000).

Segundo Fost (2006), pacientes utilizando doses maiores apresentaram melhora mais rápida dos níveis plasmáticos de quitotriosidase (biomarcador da doença) e do envolvimento da medula óssea avaliado por ressonância magnética.

Tais informações encontram-se no PCDT-DG de 2011 (Anexo 2), contudo a avaliação de critério de piora analisando a MO através de Ressonância Nuclear Magnética (RNM) não está explicitado no programa.

“... eu acredito que quem escreva as Portarias, são médicos preocupados com o custo do medicamento. Principalmente, a primeira portaria de 2002,

que tem o foco na manutenção da dose baixa do medicamento em detrimento de qualquer melhora do paciente, de qualquer piora... Fica uma coisa engessada. Você só poderia aumentar a dose do medicamento se o paciente não tivesse nenhum tipo de melhora. E a gente sabe que o paciente melhora em um ponto, mas em outros não melhora, e as vezes é necessário aumentar a dose. Então, nessa primeira portaria era muito mais óbvio que a preocupação era do fator econômico. Então, realmente, quem era médico tratador e que via o seu paciente todo mês, não se sentia confortável em colocar em prática esse protocolo. Hoje em dia, ainda existem essas orientações, mais rígidas, em relação a dose do medicamento, que ao meu entender, não são baseadas em evidências científicas, na medicina baseada em evidências. Não é. É uma coisa, puramente, de redução de custo.” (E1)

Segundo o Consenso Brasileiro (Martins, 2003), a enzima recombinante (Imiglucerase) tinha como dose inicial indicada a partir de critérios como: 1- Idade: crianças e adultos (dose de 30 UI/kg de peso corpóreo/por infusão) e crianças e adultos de alto risco (60 UI/kg de peso corpóreo/por infusão). As especificações de doença de alto risco não diferem muito dos critérios atuais do protocolo, baseados nas organomegalias, parâmetros hematológicos e atividade da doença óssea.

Diante das falas dos especialistas, a vivência da prática clínica é um ponto a ser levado em consideração, visto que na Medicina, tudo é mutável, e que cada paciente difere do outro. Uma discussão importante no controle por parte dos gestores em evitar desperdícios de uma medicação de alto custo substanciada pelo Estado.

“... por exemplo, um paciente que tem uma plaquetopenia, mas não é uma plaquetopenia tão relevante, mas você percebe mesmo que dentro desse

exame, ele está tendo uma diminuição da plaqueta... Mas isso, as vezes, pode ser um indicativo que o doente está evoluindo com a doença “dele”, mas pelo critério do Ministério, você não estaria autorizado a começar o tratamento.” (E2)

“Eu te digo que no passado as doses de Imiglucerase, não eram doses que acreditávamos, que eram suficientes. Havia um entendimento do grupo do governo sobre o protocolo, de que a dose usada no Brasil todo era uma dose de convencimento da Indústria (Genzyme). Como se a Indústria tivesse influenciado os médicos a fazer isso. Acho que isso é uma balela de um tamanho de um bonde.” (E6)

A visão dos entrevistados é traduzida por interlocuções baseadas em grande *expertise*, na prática cotidiana realizado no CR, aqui representado pelo HEMORIO. Nota-se durante as interlocuções discordâncias entre experts e gestores diante de um terceiro ator, a Indústria Farmacêutica. Em nenhum momento os entrevistados referiram-se de maneira negativa à Indústria, relatavam parceria positiva em prol dos pacientes.

“... mas aí é a menor dose possível, é começar com que dose? A menor dose possível... para criança começa com 60 [U/kg] e daí vai diminuindo? A menor dose possível de um adulto, 20-30, um adulto estável, sem lesão durante muito tempo? 20! Mas, 10? 15? Todas as vezes que a gente tentou fazer isso, e a gente não tentou fazer por que a gente confiava nessa dose, mas, sim, por que a gente não tinha remédio, a gente induziu novas lesões ósseas. Então, tinha paciente super estável, e a Câmara Técnica de Gaucher se reunia, e se tivesse evidência de estabilidade por três anos, a gente tentava descer a dose, mas... teve paciente jovem, adulto, homem, estável e que fez lesão óssea importante, por que a gente chegou a 22. Era aquele paciente que tomava 30 há um século, e a gente “batia” isso na nossa câmara técnica. Mas dizer que esse paciente, iria bem com 15... eu não sei o que é ir

bem? ... É obvio que a dose ideal é sempre a menor dose possível. Sim, pra tudo? (E6)

Diante do exposto, nas falas, notamos questionamentos por parte dos especialistas, como uma visão crítica da autonomia do ato médico em prescrever doses baseadas no estado clínico de cada paciente, sem generalizar os casos. Cabe aqui discutirmos o papel da Câmara Técnica (CT), órgão fiscalizador explicitado pelo programa (Anexo 2).

Câmara Técnica do HEMORIO

O Protocolo define que as decisões terapêuticas deverão ser adotadas por um Comitê Estadual de Especialistas que deve ser designado pelo Gestor Estadual para tal fim. Cabe ao Comitê observar os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, monitorização do tratamento, verificar periodicamente as doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos, controlar efeitos colaterais, avaliar infusão em local mais próximo da residência do paciente e controlar o aumento das doses (requer laudo médico e exames) demonstrando piora ou ausência de resposta clínica.

Foi feita pesquisa na literatura e no DOU a procura dos componentes da CT, embora não tenham sido encontrados os nomes dos especialistas que compunham a CT do HEMORIO em nenhuma referência do estado do Rio de Janeiro. Essas informações foram adquiridas ao longo da pesquisa através das próprias entrevistas.

“...sempre trabalhamos com Câmara Técnica. Eu faço parte da CT desde que se criou o protocolo. No Estado do Rio, a gente faz as reuniões... uma vez ao ano, nós nos reunimos para avaliar a inclusão de novos pacientes.” (E7)

“.... a chefia (diretora técnica), a Supervisora do ambulatório, a chefia da Farmácia, o “T”, farmacêutico da Secretaria de saúde do Estado e um representante da Associação de pacientes “A”(E1) [T e A- não identificados pela autora]

“A Câmara Técnica sai em DO.” (E7)

As falhas do Programa, uma visão crítica dos profissionais:

A questão do diagnóstico

O item 4 do PCDT-DG (Anexo 2) refere-se ao diagnóstico da DG e estabelece que o método de escolha é a medida da atividade da enzima beta-glicocerebrosidase, por ensaio fluorométrico, em leucócitos do sangue periférico. Em casos duvidosos, está indicada a realização da medida da atividade enzimática em fibroblastos ou a análise do gene GBA. Caso haja ainda dúvidas nos valores também em fibroblastos, deve ser feita a análise do gene GBA. Como as mutações p.L444P e N370S correspondem à maioria dos alelos dos pacientes brasileiros, recomenda-se, nos casos que permaneçam duvidosos após a análise da atividade enzimática em fibroblastos, que a análise do gene GBA inicialmente inclua a pesquisa dessas duas mutações. A presença dos genótipos p.N370S/370S, p.N370S/L444P e p.L444P/L444P confirma o diagnóstico de DG. Embora a

ausência desses genótipos não exclui o diagnóstico uma vez que o paciente pode apresentar outras mutações (Anexo 2, Portaria SAS N° 708, 2011).

Em contrapartida, no atual programa, não há referência de laboratórios credenciados para a realização desses exames e no campo desse trabalho (HEMORIO) não são realizados nenhum dos exames mencionados.

No item 8 do Anexo 2, onde está explicitado sobre o Centro de Referência, nada consta sobre laboratórios para a realização do diagnóstico. Após o exposto, seguem os discursos dos entrevistados a respeito do polêmico tema.

“... a grande falha, que eu vejo, é a questão do diagnóstico... a gente, infelizmente, depende, da indústria farmacêutica pra fazer o diagnóstico. Isso, pra mim, é um conflito muito grande... e essa dependência de quem vende o medicamento provocar a demanda é uma coisa muito complicada pra mim. Não gosto.”(E4)

“Ainda são um problema [diagnósticos], uma vez que a empresa entra apoiando. E eu acho que o SUS peca quando faz esses protocolos, é que ele não incorpora os testes diagnósticos, então a gente tem que continuar a fazer isso fora do sistema. Você não tem código para cobrar esse diagnóstico, então isso não é pago pelo programa. Isso daí acontece com outras doenças hematológicas também... você não tem como ser ressarcido em nada”. (E6)

“...Alias, isso é um problema do programa, não ter o diagnóstico. Ainda é feito pelo laboratório (Indústria). Isso é um absurdo. Absurdo. Isso não é só para doença de Gaucher.” (E7)

“Não tem repasse, é doação da empresa.” (E1)

“O diagnóstico, não. A gente coleta e envia pro Sul [HCPA], pra fazer no laboratório de lá... se faz a dosagem da enzima.” (E5)

“Não são feitos aqui. Os exames diagnósticos, tanto papel filtro, quanto pesquisa em leucócitos são feitos com patrocínio da Genzyme, que já deixa os kits aqui...” (E1)

“Acho que a coleta é feita aqui, mas o exame é externo” Não sei pra onde vai. Mas no início quem fazia esses exames era a Genzyme, agora não sei.” (E4)

“Não tem cabimento o laboratório fomentar o diagnóstico. É lógico quanto mais diagnóstico mais venda de medicamento e o Ministério se finge de morto em relação a isso. Isso é absurdo.” (E6)

“É um contrassenso, a Indústria gera demanda do diagnóstico e isso não acontece só com Gaucher, não. Com LMC é a mesma coisa.” (E6)

“...não sei te dizer ao certo, não sei para onde são enviados.”(E2)

“Portaria Pública... você define acesso, que o Governo garantisse acesso ao diagnóstico da doença, que não é o que acontece. Hoje em dia, quem garante acesso ao diagnóstico é a empresa, a Indústria farmacêutica. Então a Portaria teria que começar com garantias de acesso ao exame de diagnósticos, de acesso a exames de acompanhamento, que você teria que ter um acompanhamento laboratorial mínimo.” (E1)

As falas acima evidenciam na grande maioria das entrevistas uma visão crítica a respeito de um assunto delicado que é a relação SUS versus Indústria. Muitas perguntas no âmbito da ética ficam sem respostas quando o assunto percorre a trajetória do diagnóstico, doença e processo de “medicalização” da sociedade no contexto atual da medicina.

Dois laboratórios públicos no Brasil são credenciados e acreditados para realizarem diagnóstico da DG, o Laboratório de EIM do Hospital das Clínicas de Porto Alegre (HCPA) pertencente à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e o Laboratório de EIM do Instituto de Genética, ligado a Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Nenhum desses laboratórios foram citados pelos entrevistados, embora a Indústria Farmacêutica, ao contrário, foi fortemente relacionada ao diagnóstico da doença. No entanto, não foram encontrados dados publicados na literatura através do Medline e Lilacs que referenciavam dados nacionais referentes ao diagnóstico enzimático da DG.

A Indústria farmacêutica patrocina inúmeras pesquisas clínicas mundialmente, inclusive no Brasil e tem um papel importante na promoção de ciência e tecnologias em saúde. Lundh, em 2012 publicou uma revisão sistemática comparando resultados de pesquisas clínicas financiadas por Indústrias farmacêuticas e por outros patrocinadores não privados, com o objetivo de afastar possíveis vieses baseados em conflitos de interesses. No entanto, não foi encontrada nenhuma diferença entre os estudos em se tratando de erros de aferição (viés).

Reabilitação e Serviços de contra-referência

Um tópico abordado nas entrevistas, considerado como uma das falhas do programa foi a falta de algumas especialidades médicas, para referência e contra referência dos pacientes, em especial ortopedia, neurologia infantil, gastroenterologia e centros de reabilitação.

Os pacientes com DG sofrem depósito ósseo durante a progressão crônica da doença, provocando diminuição da densidade mineral óssea e lesões líticas, podendo levar a fraturas graves e necroses avasculares. Assim, muitos pacientes necessitam de cirurgias, próteses ortopédicas e reabilitação a longo prazo. Isto compromete a qualidade de vida, sendo um importante fator causador de dor crônica.

Vejamos o que dita o Artigo 1º, parágrafo 4º da Portaria:

“... Os gestores estaduais e municipais do Sistema Único de Saúde (SUS), conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.”

(Portaria SAS/MS no 78, 2011- Anexo 2)

Observamos que é função das duas esferas de governo, a estadual e municipal estabelecer um fluxo de acordo com a sua própria demanda.

“... aqui dentro do HEMORIO... não tem uma estrutura, por exemplo, não temos ortopedista. Então, falta estrutura para avaliar essa parte ortopédica dentro do centro de referência... especificamente, nessa parte de reabilitação, de cirurgias, dependendo de outros centros, e não temos um convenio formal.” (E2)

Dentre as narrativas evidencia-se uma problemática na rede de apoio aos centros de referência de tratamento de doenças crônicas, tal falha não é exclusiva da Doença de Gaucher, outras doenças contempladas com PCDTs sofrem com questões ainda mais complexas, como é o caso da Osteogênese Imperfeita (OI), na qual a

terapia é realizada durante internação hospitalar e muitas vezes a escassez de leitos hospitalares impossibilita a base do tratamento (Portaria GM/MS N° 2305, 2001). Segundo Lima (2012), a não regulação adequada de vagas e a ambiguidade em estabelecer centros de reabilitação é um retrocesso no fortalecimento da rede de centros de referência para doenças raras no país.

“Não tem aqui ortopedia cirúrgica, então o paciente é encaminhado pelo SUS. O último paciente que colocou uma prótese de quadril estava quase 5 anos na fila. O paciente vai por meios próprios.” (E1)

“É... aqui hoje trabalhamos por regulação de vagas pelo Estado. Ele entra como qualquer outro paciente do SUS.” (E4)

“...Quando há necessidade, formalmente, a gente não tem um hospital de referência, a gente já tentou formalizar com o INTO [Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia] várias vezes. Nunca conseguimos, para a hemofilia existia uma referência formal, mas que na prática nunca aconteceu, e então acabava entrando na fila deles de 2 anos, para conseguir uma cirurgia, para fazer uma prótese. Por exemplo, hemofílico é mais joelho e cotovelo, mas o falcêmico é mais quadril, esperam na fila por 2 anos. A Anemia Falciforme está no teste do pezinho, ou seja, fomenta-se o diagnóstico mas o tratamento cirúrgico é uma falta, não há estrutura de acompanhamento.”(E3)

“... entra pelo SUS geral, vai para rede. Alguns pacientes têm padrão um pouco diferenciado, então tem plano de saúde, daí conseguem fazer pelo plano.”(E2)

Diante das narrativas transcritas e não obstante a excelência teórica da legislação, é de conhecimento público que, na prática, o acesso aos serviços permanece como um problema grave, não exclusiva de usuários com DG, mas da sociedade em geral.

Recomenda-se na Portaria em relação ao CR (item 8 do Anexo 2), que este seja composto por equipe multidisciplinar da qual façam parte hematologistas, geneticistas, gastroenterologistas, pediatras e neurologistas, entre outros profissionais capacitados para avaliar todas as solicitações de início de tratamento, mudanças de doses, e terapias (TRE e ISS), e avaliar todos os casos especiais.

“... Aqui a gente não tem Gastro,... e não tem neurologista pediátrico, só tem neuro [de] adulto...” (E1)

A falta de uma estrutura hierarquizada e eficiente, a escassez de recursos para a saúde e os investimentos insuficientes em hospitais, profissionais e tecnologia são sem dúvida os principais fatores que justificam a atual situação da rede. No que se refere ao tratamento cirúrgico, a dificuldade em sua obtenção evidencia uma problemática cruel dessa realidade.

Vejam os detalhes o que dita o Programa referente ao tratamento de suporte (Item 9 do Anexo 2):

O tratamento da DG envolve medidas de suporte e a terapia específica. As medidas de suporte incluem:

- realização de aconselhamento genético ao paciente e aos familiares;*
- tratamento sintomático (por exemplo, uso de analgésicos para controle da dor óssea);*
- uso de bisfosfonados para controle da osteoporose (conforme protocolo específico do Ministério da Saúde);*
- colocação de próteses ósseas em pacientes com osteonecrose;*
- se necessário, uso de anticonvulsivantes para pacientes com DG tipo 3;*
- terapia de reabilitação para pacientes com DG tipo 3.*

Frisa-se a importância dos cuidados paliativos aos pacientes com DG tipos 2 e 3 e aos que não tiveram acesso em tempo apropriado ao tratamento específico.”

Diante desse cenário, o tratamento completo de qualquer doença crônica requer uma rede bem estruturada do SUS que ofereça opções de centros de reabilitação próximos do domicílio de seus usuários, e que as equipes multiprofissionais sejam capacitadas para realizarem o acompanhamento adequado. Infelizmente, o que ocorre é o afunilamento desse fluxo pela grande demanda gerada, muitos usuários e poucos serviços.

Além disso, retomando os princípios da lei orgânica do SUS, os atores envolvidos nesse contexto precisam compor alianças em torno da temática da Equidade, da Integralidade e do acesso aos serviços com qualidade e em tempo oportuno.

“Eu tenho uma geneticista aqui. No ambulatório. São muito poucos geneticistas. Uma geneticista para trabalhar com AF, DG, Hemofilia. A orientação é para a 1ª avaliação ser sim com a geneticista.”(E6)

O HEMORIO é um CR para diversas doenças hematológicas, não é exclusivo para o tratamento da DG. Segundo dados colhidos na página online da instituição, esta é responsável por acolher pacientes de todo o estado, seguindo trinta protocolos clínicos de doenças hematológicas, dentre elas, Doença Falciforme, Talassemias, Púrpuras, Síndromes Mielodisplásicas, além de vários tipos de leucemia e linfomas.

Outro tópico comentado e criticado por um dos entrevistados em relação a drogas para o tratamento de suporte do programa é o repasse de verba para a

aquisição dessas medicações como analgésicos, bisfosfonados e anticonvulsivantes, embora tais drogas sejam dispensadas para pacientes com DG.

”... dentro do Protocolo da DG, existem medicamentos para o osso como o Alendronato, voltado para ortopedia, e que está lá...

Por exemplo, Valproato de sódio, deveria estar dentro do programa. Eu entendo que o protocolo da DG prevê uma série de intercorrências. Então deveria estar dentro do programa todos os medicamentos como anticonvulsivantes. Quem compra essa medicação é a Secretaria de Saúde. Vem pela grade do MS e não via protocolo. Isso é um problema.” (E7)

Aqui vale discutirmos sucintamente sobre o princípio da Integralidade em contrapartida ao programa de Gaucher. Tal princípio visa conjugar as ações direcionadas à materialização da saúde como direito e como serviço prestado à sociedade. Conferindo ao Estado o dever do “atendimento integral, com prioridade para as atividades preventivas, sem prejuízo dos serviços assistenciais” em relação ao acesso que todo e qualquer cidadão tem direito. Por isso, o Estado deve estabelecer um conjunto de ações que vão desde a prevenção à assistência curativa, nos mais diversos níveis de complexidade, como forma de efetivar e garantir o postulado da saúde (Mattos, 2005a).

Neste contexto, há uma discussão mais ampla, não apenas acerca de questões de assistência terapêutica, mas questões também de abordagem da assistência primária e secundária no tratamento da DG.

Capítulo 5. Incorporação das drogas de alto custo no Programa na visão dos especialistas.

Na prática, toda a assistência referente ao tratamento de uma doença com terapia de alto custo requer uma rede de serviços organizada que mescele procedimentos de baixa complexidade e drogas de alto teor tecnológico. O Centro de Referência reúne essas características no que tange doenças raras, que ainda nos dias de hoje são tardiamente diagnosticadas, o que prejudica o tratamento e prevenção de agravos. (Dossiê de doenças raras e drogas órfãs, 2012).

Contudo, a assistência à saúde vem avançando, segundo o Ministério da Saúde, existem atualmente vinte e seis protocolos clínicos ligados a doenças raras no âmbito do SUS (Portal online do MS, 2013). Desse montante, dezoito foram elaborados após a publicação da portaria GM para a nova Política Nacional de Atenção Integral à Genética Clínica (Portaria GM/MS N.º 81, 2009). Por meio desses protocolos, que podem ser considerados como um acesso oficial à assistência para doenças raras no sistema público, estariam sendo oferecidos quarenta e cinco medicamentos, tratamentos cirúrgicos e clínicos, com investimento superior a R\$ 4 milhões/ano (Dossiê de doenças raras e drogas órfãs do IMS- Junho 2012).

Dos dezoito protocolos citados, apenas a DG, que faz parte do grupo de DDL, incorpora drogas de alto custo em um PCDT (Apêndice 1 e 2), garantindo o acesso à medicação de alto custo.

A ANVISA até os dias atuais, aprovou quatorze drogas referentes ao tratamento de doenças raras, embora ainda não tenham sido incorporadas à rede pública, ou seja, não há normativas para o acompanhamento e tratamento para tais

pacientes (Portal do Ministério da Saúde, 2013). A falta de um programa governamental oficial por meio da criação de um PCDT acaba levando os pacientes a longas batalhas judiciais.

Diante do que foi discutido, alguns sujeitos entrevistados discorreram sobre tal problemática, corroborando o benefício de se dispor de um programa oficial do MS.

“... os medicamentos novos hoje são de alto custo. E volto a dizer que a gente tem que ter Políticas e Protocolos”. (E7)

“No caso da DG, hoje não tem mais essa questão de droga órfã, o que tem é doença com incidência baixa, rara. E que ainda os laboratórios têm interesse em trabalhar nisso. A gente tem outras doenças raras que também são negligenciadas, tipo malária... outra coisa também que têm aqui e ninguém quer tratar.” (E7)

“...E ser de compra centralizada, ajuda.” (E7)

“Se você passa como médico a fazer uma indicação precisa [de uma droga] ... você passa a planejar... Essa coisa do mandado judicial, eu sou totalmente contra.” (E7)

“...É muito importante... todas as doenças com tratamento de alto custo ou todas as doenças de alta prevalência devem ter um protocolo clínico. É um balizador. A única coisa que me angustia em relação a isso, não falando somente de Gaucher, é a demora que temos por definir esses protocolos clínicos...” (E6)

“A compra é centralizada pelo MS e já vai para cada Estado de acordo com o número de pacientes de cada Estado.” (E6)

A visão dos especialistas do SUS que na prática cotidiana lidam com falhas e benefícios do PCDT-DG reflete a realidade do sistema de saúde atual, apenas quem

vivencia o cerne da questão traduz com mais clareza a dinâmica entre os atores dessa problemática. Estes aqui já citados, dentre eles, governo, gestores, especialistas e usuários.

Discutimos, no entanto, que segundo a legislação brasileira, os medicamentos destinados a doenças de baixa prevalência devem ser analisados para serem incorporados no SUS, pelos mesmos parâmetros usados para os de grande prevalência. A eficácia do tratamento e impacto dos custos são avaliados e comparados a outros medicamentos da mesma natureza. (Portarias GM/MS No 1318, 2002; No 2.577, 2006).

Entretanto, a baixa prevalência das DDL impossibilita que estudos clínicos de avaliação de eficácia dos medicamentos tenham duração e número de pacientes elegíveis suficientes quando comparados a estudos de doenças de grande prevalência.

A única DDL que após vinte anos de tratamento possui maior arsenal terapêutico é a DG, várias dessas drogas estão incluídas no PCDT-DG. Entretanto, não existem estudos de análise comparativas ou de bioequivalência entre as medicações avaliando custo-efetividade, já que para tal os critérios de análise não são aplicáveis a doenças raras (Souza, 2010).

Os pontos levantados dentro do tema programa ministerial na saúde coletiva, incorporação de novos medicamentos e tecnologias em saúde mostram que ações em saúde demandam um longo tempo. Diante do que foi dito pelos profissionais entrevistados o programa da DG é um balizador, trata-se um programa governamental robusto, ainda que com falhas, foi um divisor de águas na história do

tratamento da DG. Assim como foram citados vários outros PCDT no âmbito da hematologia, os percalços do sistema se fazem presentes em todos, em contrapartida significa um grande avanço da saúde pública brasileira.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

“Acho que dinheiro ainda tem, não tem é gestão.” (E7)

Neste trabalho, foram utilizadas falas de profissionais, especialistas no tratamento da Doença de Gaucher em uma Instituição de excelência no estado do Rio de Janeiro, visando extrair, não só informações sobre suas experiências acerca da doença, mas também sobre uma visão daquilo que é raro no âmbito da saúde coletiva.

Pela própria característica do método qualitativo e sob a forma de diálogo, o aqui transcrito do que foi falado passou pelo nosso entendimento e possivelmente não reflete tudo o que se poderia absorver do que pensam os entrevistados sobre o tema. Ao analisar a concepção de diálogo de Bakhtin, Frank (2005) argumenta que na análise de narrativas o entrevistado não deve ser visto pelo pesquisador como uma representação das suas palavras. O significado de qualquer relato atual gera outros, tanto por parte de quem conta como de quem ouve, de forma que o principal nesses relatos é o seu potencial para a revisão e redistribuição em histórias futuras.

Na interação dialógica com os sujeitos da pesquisa, não utilizamos posição de julgamento das falas, mas delas buscamos absorver histórias em aberto para novas discussões sobre o tema doenças de depósito lisossômico, tendo a Doença de Gaucher como foco.

Durante o transcorrer da pesquisa, foram analisados fatos históricos que marcaram o tratamento da DG, não apenas no Brasil, mas também mundialmente. Fatos que marcaram as vidas de pacientes com DG, com um grande marco na história da Genética Clínica após o advento da primeira Terapia de Reposição Enzimática produzida comercialmente. Pois até aquele momento, em 1995, o tratamento baseava-se

em cuidados paliativos de suporte. Os pacientes apresentavam pouca qualidade de vida e baixa expectativa de vida. A TRE foi um divisor de águas também para os profissionais de saúde, hematologistas e geneticistas, os quais aprenderam com o novo tratamento.

A Saúde vem melhorando ao longo dos últimos vinte e cinco anos, a começar pela Reforma Sanitária e em seguida pela instituição da Constituição Federal de 1988. No que tange a saúde coletiva, o artigo 196 da Constituição dita que a Saúde é direito de todos e dever do Estado, isto abriu portas para a reivindicação de um princípio básico da sociedade civil.

A Lei nº 8.080, Lei Orgânica da Saúde instituiu e operacionalizou o SUS com cinco diretrizes macro para o funcionamento de uma complexa rede. Tais diretrizes orientam o sistema jurídico em relação ao SUS. São elas a 1- Universalidade, a 2- Integralidade, a 3- Equidade, a 4- Descentralização e a 5- Participação popular. A primeira garante o acesso à saúde a todos, a segunda o acesso a ações que vão desde a prevenção à assistência curativa, nos mais diversos níveis de complexidade. Vale ressaltar que o princípio da Integralidade priorizando medidas preventivas que, naturalmente, ao serem realizadas com eficiência, reduzem os gastos com as atividades assistenciais posteriores. A Equidade explicita que todos são iguais perante à Lei e o Estado deve prover o bem de todos, não apenas da maioria. Já a Descentralização estabelece que o SUS está presente nas três esferas federativas - União, Estados e Municípios. Aqui entra o papel da Sociedade civil em busca de maior diálogo com os gestores sobre políticas públicas devidas.

À giza do exposto, fica fácil traçar um paralelo entre a cronologia do tratamento da DG nos últimos vinte anos, desde as primeiras pesquisas clínicas concomitante às mudanças políticas na linha do tempo da Democracia.

A participação de representantes da Sociedade civil, no caso da Associação de pais e portadores da DG, foi fundamental para a implementação da Portaria ministerial proporcionando acesso universal à terapia enzimática de alto custo.

Atualmente, outras doenças de depósito lisossômico (Fabry, MPS I, II e VI e Pompe) com disponibilidade de terapia específica não são contempladas com programas que garantam o acesso à medicação, tampouco possuem diretrizes e protocolos para o acompanhamento clínico de tais agravos. Ressalta-se aqui que todas as drogas disponíveis são aprovadas pelo órgão regulador brasileiro, a ANVISA. Ora, se a medicação é aprovada para uso comercial e são compradas pelo Estado através da “judicialização da Medicina”, caberia ao governo exercer seu papel de gestor, fiscalizando possíveis desperdícios.

A existência de um programa ministerial que dita normativas clínicas, assim como o controle público para ressarcimento e repasses de verbas entre as esferas do governo, não só facilita e dinamiza o tratamento, mas também desonera o Estado.

Os especialistas entrevistados possuem visão crítica diante de falhas do protocolo, uma destas caracteriza-se pela escassez de serviços de referência para a realização de cirurgias ortopédicas. Tal problemática apontada pelos entrevistados faz-se presente em todo o sistema público, não exclusivo à DG. Na prática atual da medicina, vive-se verdadeiros gargalos entre a demanda e a oferta de serviços de saúde.

A assistência adequada aos pacientes com DG, assim como a outras doenças consideradas raras, reflete os benefícios de uma política capaz de combinar duas facetas do cuidado em saúde. De um lado a assistência médica, e por outro a oferta da medicação.

Ademais, outra questão delicada apontada na narrativa dos entrevistados referentes ao programa, implica concepções do campo da ética, a qual refere-se à parceria entre a Indústria Farmacêutica e o CR para a realização do diagnóstico da DG. Todos os entrevistados, com exceção de um, criticaram a geração de demanda através da disponibilidade do diagnóstico financiado pela indústria.

Todavia, muitas perguntas no âmbito da ética ficam sem respostas quando o assunto percorre a trajetória do diagnóstico, doença e processo de “medicalização” da sociedade no contexto atual da medicina. Notamos ao final desse trabalho que a visão dos especialistas diante dessa problemática além de ética, buscando a prática da Medicina baseada em evidências, visa o bem estar dos pacientes com DG.

Concluimos com essa pesquisa que muitos progressos vêm surgindo ao longo dos anos no que tange o tratamento de doenças genéticas, e sem dúvida, muitos tratamentos ainda estão por vir. Cabe aos órgãos responsáveis provedores de serviços de excelência representados pelos Centros de Referência de tratamento de doenças raras exercerem seu papel fiscalizador, desonerando o Estado. Para tanto, a criação de centros especializados, como CR é uma forma de centralizar equipes com grande expertise, melhorando a assistência, superando a inexperiência de outros profissionais que lidam com doenças raras, uma vez que reconhecê-las requer grandes investimentos em educação médica continuada.

Além disso, a implementação de protocolos clínicos com diretrizes bem estabelecidas para o tratamento e o acompanhamento, tendo como modelo o PCDT-DG, garante o acesso à medicação de maneira embasada, controlada por câmaras técnicas estaduais e permitindo a efetuação de pregões públicos, uma maneira transparente de aquisição de drogas de alto custo frente a medidas judiciais.

Este trabalho abre caminho para fomentar discussão sobre o tratamento das outras DDL no Brasil, tomando como base o primeiro programa de TRE, enfatizando a necessidade de políticas legitimadas dirigidas especialmente a elas. Apesar das dificuldades de se estabelecer uma política de saúde específica para cada doença rara, é possível o estabelecimento de modelos racionais para lidar com esse crescente desafio (Souza, 2010).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*:

Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, Kohlschütter A, Kampmann C, Beck M. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inher Metab Dis*. 2005; 28(6):1011-7.

Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency-macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N England J Med*. 1991; 324: 1464-1470.

Beutler E. Commentary: dosage-response in the treatment of Gaucher disease by enzyme replacement therapy. *Blood Cells Mol Dis*. 2000;26(4):285-90.

Brady RO. Introduction: overview and historical perspective. In: Futerman AH, Zimran A, eds. *Gaucher Disease*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2007:1-11.

Cardoso MHCA, Castiel LD. Saúde coletiva, nova genética e a eugenia de mercado. *Cad Saúde Pública* 2003; 19(2): 653-62.

Coelho JC, Wajner M, Burin MG, Vargas CR, Giugliani R. Selective screening of 10.000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. *Eur J Pediatr* 1997; 156:650-654.

Conselho Nacional de Secretários de Saúde, Brasil. *Para entender o SUS*. Brasília: CONASS; 2007. (Coleção Progestores)

Constituição da República Federativa do Brasil, São Paulo: INESP, 1988.

Consulta Pública nº 07, de 10 de abril de 2013. Normas para Habilitação de Serviços de Atenção Especializada e Centros de Referência em Doenças Raras no Sistema Único de

* As notas para elaboração das referências seguem as adotadas pelo Programa de Pós Graduação em saúde da Criança e da Mulher, fundamentadas naquelas propostas pelos Cadernos de saúde Pública, publicação da Escola nacional de Saúde Pública, na Fundação Oswaldo Cruz

Saúde e Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. www.saude.gov [acessado em 28 de agosto de 2013]

Cox T, Lachmann R, Hollak C. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet*. 2000; 355(9214): 1481-1485.

Diário Oficial, Imprensa Nacional, Informe eletrônico de legislação; ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpseesp/bibliote/informe_eletronico/2011/iels.abr.11/Iels79/ULE-12401_280411.pdf (acessado em 02/03/2011)

Dossiê de doenças raras e drogas orfãs: entendendo a situação Brasileira no contexto global (IMS - Junho 2012). EUA. Orphan Drug.

Drug Information online. Protalix BioTherapeutics Announces FDA Accepts for Review Complete Response Resubmission for Taliglucerase Alfa and Assigns PDUFA Date. http://www.drugs.com/nda/uplyso_110824.html (acessado em 05/03/2012).

Dvorak-Ewell M, Wendt D, Hague C, Koppaka V, Crippen D, Richard M, Vellard M. Experiments in vitro in vivo support the development of recombinant human N-acetylgalactosamine-6sulfatase as enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis IVA.

European Medicine Agency. Doc.Ref.EMEA/510766/2009. www.ema.europa.eu/docs (acessado em 23 de agosto 2013).

EURORDIS Statement , Rare diseases Orphan drugs: rising to the challenge to ensure a better future for 30 million patients in Europe. http://www.eurordis.org/IMG/pdf/Statement_Future_of_Orphan_Drugs_14_October_09.pdf (acessado em 06 de setembro de 2013)

Fletcher JM. 2006. Screening for lysosomal storage disorders—A clinical perspective. *J Inher Metab Dis* 29:405–408.

Fontes R. Entendimentos e atitudes médicas sobre os raquitismos genéticos e sua articulação com a saúde pública. [Tese de Mestrado]. Rio de Janeiro: Pós- Graduação em saúde da Criança e da Mulher, Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz; 2007.

Fortes PAC. Reflexão bioética sobre a priorização e o racionamento de cuidados de saúde: entre a utilidade social e a equidade. *Cad Saúde Publica*.2008;24(3)696-701.

Gaskell, G. Entrevistas individuais e grupais. In: Bauer, M.W. & Gaskell, G. *Pesquisa Qualitativa com texto, Imagem e Som, Um manual prático*, 2001, pp.64-89.

Garber AM, Clark AE, Goldman DP, Gluck ME. Federal and private roles of the development and provision of alglucerase therapy for Gaucher Disease. Washington US Congress. Office of Technology Assessment. Rep. No. OTA-BP-H-104. www.pricenton.edu/~ota/ (acessado em setembro 2013)

Ginzburg C. *Mitos, emblemas e sinais. Morfologia e História*. Editora Companhia das Letras, São Paulo, 288pp.

Giugliani R, Federhen A, Muñoz Rojas M V, Veira TA et col. Terapia de reposição enzimática para as mucopolissacaridoses I, II e VI: recomendações de um grupo de especialistas brasileiros. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(3): 257-77.

Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, Dambrosia JM, Banerjee TK, McKee MA, Parker C, Schiffmann R, Hill SC, Brady RO. Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med*. 1995 Jan 1;122(1):33-9.

Grabowski GA. Gaucher disease: enzymology, genetics, and treatment. In: Harris H, Hirschhorn K, editors. *Advances in human genetics*. New York: Plenum Press; 1993. p.377-441.

Horovitz DDG, Llerena Jr JC, Mattos R A. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: Panorama atual. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 21 (4):1055-1064, jul-ago, 2005.

Horovitz DDG, Cardoso MHCA, Llerena Jr JC, Mattos RA. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: características do atendimento e propostas para formulação de políticas públicas em genética clínica. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 22 (12):2599-2609, dez, 2006.

Horovitz DDG. *Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: propostas para estruturação e integração da abordagem no sistema de saúde [Tese de doutorado]*. Rio de Janeiro: Instituto de Medicina Social, área de concentração: Política, Planejamento e Administração em Saúde, Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2003.

Horovitz DDG. *Relato pessoal sobre Portaria N.º 81 do MS, que institui a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica* 2012.

Human Genome Project Information, 2003. <http://genomics.energy.gov/> (acessado em 20/02/2012)

International Collaborative Group Gaucher Registry (ICGGR). In www.ClinicalTrials.gov. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00358943/> (acessado em 20 de agosto de 2013)

Jmoudiak, M., Futerman, A. H. Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. *Brit. J. Haemat.* 2005; 129: 178-188.

Kaplan P, Anderson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(6):603-8.

Krug B, Schwartz I. Doença de Gaucher: delineando estratégias para promoção do uso racional de imiglucerase no Brasil. *Anais do XVIII Congresso Brasileiro de Genética Clínica*; 2006. p. 58-59.

Laney DJ, White AL, Rhead WJ, Fernhoff P. Creating genetics-based infusion centers: a case study of two models. *Genet Med* 2008;10(8):626-632.

Levy T. Fundadora da Associação Brasileira dos Portadores da Doença de Gaucher (ABPDG). Relato pessoal em 05/03/2012.

Lima, MAFD, Horovitz, DDG. Contradições das políticas públicas voltadas para doenças raras: o exemplo do programa de tratamento da Osteogenese Imperfeita no SUS. 2013. *Rev Ciência & Saúde Coletiva*.

Lucchese P. Políticas Públicas em saúde, 2004. BVS: biblioteca virtual em saúde. <http://www.ppge.ufrgs.br/ats/disciplinas/11/lucchese-2004.pdf> (acessado em 10/02/2012).

Lundh A, Sismondo S, Lexchin J, Busuioc OA, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012.12;12.

Martins, AM. Inborn errors of metabolism: a clinical overview. *Sao Paulo Med J/Rev Paul Med* 1999; 117 (6):251-65.

Martins, AM. Mucopolissacaridoses, Manual de Orientações, UNIFESP- Agosto, 2002.

Martins AM, Lobo CL, Sobreira EAP, Porta G et al. Tratamento da Doenças de Gaucher: um consenso brasileiro. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*, 2003; 25(2):89-95.

Mattos, RA, Integralidade e a formulação de políticas específicas de saúde. In: Pinheiro, R; Mattos, R A (Org.) Construção da integralidade: cotidiano, saberes e práticas em saúde. Rio de Janeiro: UERJ, IMS: ABRASCO, 2003. P.45-59.

Mattos, R. Os sentidos da integralidade: algumas reflexões acerca de valores que merecem ser defendidos. In: PINHEIRO, R. & MATTOS, R. (Orgs.) Os Sentidos da Integralidade na Atenção e no Cuidado em Saúde. 4.ed. Rio de Janeiro: Cepesc/IMS/Uerj/Abrasco, 2005a.

Meikle PJ, Fuller M, Hopwood JJ. Epidemiology and screening policy. In: Futerman AH, Zimran A, editors. Gaucher Disease. Boca Raton, FL: CRC Press; 2007. p. 321-340.

Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. 1999. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA 281:249–254.

Miayo MCS. O Desafio do conhecimento. Pesquisa qualitativa em saúde. São Paulo: HUCITEC; 2010.

Ministério da Saúde. Lei 8.142/1990 (LEI ORDINÁRIA) de 28/12/1990. www.legislacao.planalto.gov.br/legisla/legislacao.nsf/ (acessado em 27 de agosto de 2013)

Nasbaum RL, Mcnnes RR, Willard HF, Introduction-classification of genetic disorders, In: Thompson & Thompson, organizers. Genetics in Medicine. Philadelphia: Ed Saunders; p.2-3, 2001.

Neufeld EF, Muenzer J: The Mucopolysaccharidoses. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1995, pp 2465-2494.

Online Mendelian Inheritance in Man. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. www.omim.org/entry/230800 (acessado em 24 de agosto de 2013).

Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralt M, Grabowski GA, Mistry PK, Tylki-Szymańska A. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol.* 2004 Oct;41(4 Suppl 5):4-14.

Picon DP, Beltrame A, organizadores. Ministério da Saúde: protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas – medicamentos excepcionais. v. 1. Porto Alegre: Gráfica Pallotti; 2002.

Portal da Saúde SUS- notícia: Saúde garante medicamento para doença de Gaucher (agosto, 2010) (acessado 2012 janeiro 20) disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&id_area=124&CO_NOTICIA=11648

Portal do Ministério da Saúde. <http://www.brasil.gov.br/sobre/saude/atendimento/doencas-raras>. (acessado em 28 de agosto de 2013).

Portal Online Justiça Brasil. [WWW.jusbrasil.com.br](http://www.jusbrasil.com.br); Pg. 100. Suplemento - Seção 1. Diário Oficial da União (DOU) de 02/08/2010 (acessado em 04/03/2012).

Portaria GM/MS N.º 1.318 de 23 de julho de 2002. Brasil, Ministério da Saúde. Regulamenta o Programa de Medicamentos Excepcionais e determina critérios para a dispensação dos medicamentos. (www.portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/portaria_1318.pdf) (acessado em 23 de agosto de 2013).

Portaria GM/MS N.º 2577 de 27 de outubro de 2006. Brasil, Ministério da Saúde. Aprova o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. (www.portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/PT_2577_Comp_Medicam_Disp_Excep.pdf) (acessado em 23 de agosto de 2013).

Portaria GM/MS N.º 2.380 de 28 de outubro de 2004. Brasil, Ministério da Saúde, Gabinete do Ministro. Institui o Grupo de Trabalho em Genética Clínica, e dá outras providências.

Portaria GM/MS N.º 81 de 20 de janeiro de 2009. Brasil, Ministério da Saúde, Gabinete do Ministro. Institui a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica no âmbito do Sistema Único de Saúde.

Portaria SAS N.º 224 de 10 de maio de 2010. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à saúde. Aprova o Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas- Fibrose Cística. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 11 mai. 2010, seção 1, pág 32-35 (retificado em 27/08/2010)

Portaria SAS N.º 449 de 08 de Julho de 2002. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde. Aprova o Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas- doença de

Gaucher- Imiglucerase. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 09 jul. 2002b. nº 130-seção 1.

Portaria SAS Nº71 de 24 de junho de 1998. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde. Fixa valores para a tabela do Sistema de Informações ambulatoriais- SAI/SUS.

Portaria GM/MS Nº1481 de 28 de dezembro de 1999b. Brasil, Ministério da saúde, Gabinete do Ministro. Estabelece que a totalidade dos recursos do Ministério da Saúde destinados ao co-financiamento dos Medicamentos Excepcionais constantes da Tabela do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde- SAI/SUS seja incluída no Fundo de Ações Estratégicas e Compensação- FAEC e por ele disponibilizada.

Portaria GM No 2981, de 26 de novembro de 2009. Brasil, Ministério da Saúde, Gabinete do Ministro. CEAF.

Portaria GM/MS Nº 822, de 6 de junho de 2001. Brasil, Ministério da Saúde. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal / PNTN

Portaria GM/MS Nº 2305 de 19 de dezembro de 2001c. Brasil, Ministério da Saúde, Gabinete do Ministro. Aprova o protocolo de indicação de tratamento clínico de Osteogênese Imperfeita com pamidronato dissódico no âmbito do Sistema Único de Saúde-SUS.

Portaria Nº 2380 dispõe sobre a instituição do Grupo de Trabalho de Genética Clínica. Diário oficial da União 28 outubro de 2004.

Portaria SAS Nº 708, de 25 de outubro de 2011, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Gaucher. Brasil, Ministério da Saúde.

Pinho MM. Racionamentos dos cuidados de saúde: problemática inerente. Cad Saúde Pública.2008;24(3):690-695.

Raine, D N. The need for a national policy for the management of inherited metabolic disease. J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol). 1974;8:156-63.

Ramalho AS, Genética Comunitária: uma nova disciplina e sua aplicação no Brasil. Cad Saúde Pública. 2000; 16(1): 261-263.

Resolução RDC nº 111, de 29 de abril de 2005. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Aprova, na forma do Anexo I, as instruções para utilização da

lista das DCBs e, na forma do Anexo II, a lista das DCBs 2004 para substâncias farmacêuticas. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 16 maio. 2005b.

Resolução RE Nº 639, de 14 de abril de 2003. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Aprova registro da Imiglucerase. http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/639_03re.htm (acessado em 05 de março de 2012).

Resolução Nº 1096 de 30 de maio de 1996. Rio de Janeiro (Estado), Secretaria Estadual de Saúde. Toma o Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siquiera Cavalcanti a unidade de referência para assistência aos pacientes portadores de doença de Gaucher no âmbito do Sistema Único de Saúde do Estado do Rio de Janeiro.

Rosenthal DI, Doppelt SH, Mankin HJ, et al: Enzyme replacement therapy for Gaucher disease: skeletal responses to macrophage-targeted glucocerebrosidase. *Pediatrics* 96:629-637, 1995 .

Sancho L G. Revisitando a literatura sobre custo-efetividade e utilidade em saúde. *Cad. Saúde Pública*, 24 (12):2735-2746, dez, 2008.

Saudubray JM, Charpentier C. Clinical phenotypes: diagnosis/algorithms. In: Scriver CR, Beaudet L, Sly WS, Valle D. *The metabolic and molecular bases of Inherited Disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill Inc; 1995. p.327-400.

Silva, Regina Célia dos Santos. Medicamentos excepcionais no âmbito da assistência farmacêutica no Brasil. [Mestrado] Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública; 2000. 215p.

Sims KB, Pastores GM, Weinreb NJ, et La. Improvement of bone disease by imiglucerase (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study. *Clin Genet*. 2008;73:430-440.

Sorge J, West C, Westwood B, Beutler E. Molecular cloning and nucleotide sequence of human glucocerebrosidase cDNA. *Proc Natl Acad Sci US*. 1985;82(21):7289-7293.

Souza MV, Krug BC, Picon PD, Schwartz IVD; Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas. *Ciências & Saúde Coletiva*, 15 (Supl.3): 3443-54, 2010

Stelian P. www.appdgaucher.org.br. (Acessado em 7 julho, 2013).

Tanzi V. The role of the state and the quality of the public setor. International Monetary Fund working Papers, 36. Washington DC: FMI, 2000.

The Use of Medicine in the United States, Review of 2011 (www.imshealth.com/ims/Global/Content/Insights/IMS%20Institute%20for%20Healthcare%20Informatics/IHII_Medicines_in_U.S_Report_2011.pdf) (acessado em 26 de agosto de 2013).

Tim A Kanters, Caroline de Sonnevile-Koedoot, W Ken Redekop and Leona Hakkaart. Systematic review of available evidence on 11 high-priced inpatient orphan drugs. Orphanet J Rare Dis. 2013 Aug 16;8(1):124.

Travassos C, Equidade e o Sistema Único de Saúde: uma contribuição para debate. Cad. Saúde Pública v.13 n.2 Rio de Janeiro abr./jun. 1997.

Traynor K. Taliglucerase alfa approved for Gaucher disease. Am J Health Syst Pharm. 2012. Jun 15;69(12):1009.

Villar MAM, Cardoso MHCA. Residência Médica em pediatria: no campo de prática. Cad Saúde Pública 2002; 18(1): 329-39.

Yin RK. Case study research. Desing and methods (applied social research methods). London: Sage Publications; 2002.

Zimran A, Elstein D. Lipid storage disease. In: Lichtman MA, Kipps T, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, ed. Willoams Hematology. 8th ed; New York, NY: McGraw-Hill; 2010:1065-1071.

Zimran A; How I treat Gaucher disease. Blood. 2011, 118:1463-1471.

Zimran A, Elstein D, Levy-Lahad E. Replacement therapy with imiglucerase for type 1 Gaucher's disease. Lancet. 1995; 345: 1479-1480.

International Collaborative Gaucher Group Registry (ICGGR). Canadian annual report. Gaucher registry; 1999.

Altarescu G, Schiffmann R, Parker CC, Moore DF, Kreps C, Brady RO, et al. Comparative efficacy of dose regimens in enzyme replacement therapy of Type I Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis. 2000;26(4):285-90.

de Fost M, Hollak CE, Groener JE, Aerts JM, Maas M, Poll LW, et al. Superior effects

of high-dose enzyme replacement therapy in type 1 Gaucher disease on bone marrow involvement and chitotriosidase levels: a 2-center retrospective analysis. *Blood* 2006;108(3):830-5.

ANEXOS:

Anexo 1:

PORTARIA Nº 449, DE 8 DE JULHO DE 2002. MINISTÉRIO DA SAÚDE.
PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DOENÇA DE
GAUCHER. DO 130, de 9/7/02

O Secretário de Assistência à Saúde, no uso de suas atribuições legais,

Considerando a necessidade de estabelecer Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Doença de Gaucher, que contenha critérios de diagnóstico e tratamento, observando ética e tecnicamente a prescrição médica, racionalize a dispensação dos medicamentos preconizados para o tratamento, regulamente suas indicações e seus esquemas terapêuticos e estabeleça mecanismos de acompanhamento de uso e de avaliação de resultados, garantindo assim a prescrição segura e eficaz; Considerando a Consulta Pública a que foi submetido o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Gaucher por meio da Portaria SAS nº 286, de 14 de agosto de 2000 – Anexo III, que promoveu sua ampla discussão e possibilitou a participação efetiva da comunidade técnico científica, sociedades médicas, profissionais de saúde e gestores do Sistema Único de Saúde na sua formulação, e Considerando as sugestões apresentadas ao Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais no processo de Consulta Pública acima referido, resolve:

Art. 1º - Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – DOENÇA DE GAUCHER – Imiglucerase.

§ 1º - Este Protocolo, que contém o conceito geral doença, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão/exclusão de pacientes no protocolo de tratamento, esquemas terapêuticos preconizados para o tratamento da Doença de Gaucher e mecanismos de acompanhamento e avaliação deste tratamento, é de caráter nacional, devendo ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos estados, do Distrito Federal e dos municípios, na regulação da dispensação dos medicamentos nele previstos.

§ 2º - As Secretarias de Saúde que já tenham definido Protocolo próprio com a mesma finalidade deverão adequá-lo de forma a observar a totalidade dos critérios técnicos estabelecidos no Protocolo aprovado por esta Portaria;

§ 3º - É obrigatória a observância deste Protocolo para fins de dispensação dos medicamentos nele previstos;

§ 4º - É obrigatória a cientificação do paciente ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados para o tratamento da Doença de Gaucher, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Consentimento Informado conforme modelo constante do Protocolo.

Art. 2º - Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação, revogadas as disposições em contrário. RENILSON REHEM DE SOUZA

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DOENÇA DE
GAUCHER: Medicamento: Imiglucerase

1. Introdução: A doença de Gaucher é a mais comum das glicosfingolipidoses e a primeira a ter tratamento específico através da reposição enzimática. É uma doença

hereditária autossômica recessiva que compromete o metabolismo lipídico resultando em acúmulo de glucocerebrosídeo nos macrófagos.⁽¹⁻⁹⁾ As principais manifestações clínicas da doença de Gaucher são:

- Hepatoesplenomegalia;
- Alterações hematológicas: anemia, trombocitopenia e mais raramente leucopenia;

- Lesões ósseas, e
- Comprometimento do sistema nervoso central.

Três formas clínicas são reconhecidas:

a - Tipo 1 (não neuronopática): também chamada de forma crônica não-neuropática do adulto, é a mais freqüente e se manifesta por hepatoesplenomegalia, manifestações hematológicas, e graus variados de envolvimento ósseo.

b - Tipo 2 (neuronopática aguda): forma infantil neuronopática é associada com hepatoesplenomegalia, alterações neurológicas graves e morte, usualmente nos primeiros 2 anos de vida.

c - Tipo 3 (neuronopática subaguda): também chamada forma juvenil, pode ocorrer em qualquer fase da infância e combina aspectos das duas formas anteriores com leve disfunção neurológica lentamente progressiva. Os pacientes que sobrevivem até a adolescência podem viver por muitos anos.⁽¹⁻⁹⁾

2 - Classificação CID 10: E75.2

3 - Diagnóstico: As típicas “células de Gaucher” são encontradas na medula óssea, no tecido esplênico ou hepático. Entretanto células muito similares têm sido descritas em muitas outras doenças.⁽³⁻⁴⁾ Assim, o diagnóstico deve ser confirmado pela demonstração de redução da atividade enzimática da Beta-glicosidase nos leucócitos abaixo de 10% dos valores normais.⁽²⁻⁸⁾

4 - Critérios de Inclusão no Protocolo de Tratamento: Há consenso internacional de que Doença de Gaucher assintomática não é por si só indicação da terapia de reposição enzimática.⁽¹²⁻¹⁵⁾ A presença dos 2 critérios maiores de (4.1.1 e 4.1.2) e pelo menos 1 dos critérios menores (4.2.1 a 4.2.7) abaixo são necessários, cumulativamente para inclusão neste protocolo:

4.1 - Critérios Maiores:

4.1.1- Ter diagnóstico de Doença de Gaucher - tipo 1 ou tipo 3 . No caso de apresentar a forma clínica tipo 3, deve-se excluir a possibilidade dos sinais neurológicos serem devidos a outra doença;

4.1.2- Ter comprovação da doença pela demonstração de redução da atividade da enzima β -glucosidase nos leucócitos menor do que 10% da média dos controles normais. Os valores normais padronizados pelo laboratório executor deverão ser validados pelo Comitê Estadual de Especialistas.

4.2 - Critérios Menores:

4.2.1. Apresentar anemia caracterizada por hemoglobina igual ou menor do que 10 g/dl, excluídas outras causas de anemia;

4.2.2. Apresentar plaquetopenia caracterizada por contagem de plaquetas igual ou abaixo de $50.000/\text{mm}^3$, excluídas outras causas de plaquetopenia;

4.2.3. Apresentar aumento do tamanho do fígado ou do baço de pelo menos 5 vezes o tamanho normal;

4.2.4. Apresentar sinais radiológicos de comprometimento esquelético: nos menores de 18 anos com qualquer lesão tais como osteopenia, “deformidade em frasco Erlenmeyer”, osteoesclerose ou fraturas patológicas. Nos maiores de 18 anos é requerida a presença de deformidade ou fratura;

4.2.5. Apresentar sintomas gerais incapacitantes: dores ósseas, dor abdominal, fadiga, limitação funcional aeróbica caracterizada por dispnéia aos médios ou grandes esforços ou caquexia;

4.2.6. Apresentar crescimento inapropriado: menores de 18 anos com velocidade de crescimento menor do que o percentil 25 ou estatura menor do que 2 desvios padrão para a idade por pelo menos 6 meses;

4.2.7. Comprometimento de outros órgãos: cardiopulmonar ou renal;

5 - Critérios de Exclusão do Protocolo de Tratamento: Deverão ser excluídos deste protocolo:

a - Pacientes portadores de Gaucher tipo 2: forma neuronopática, pois não há evidência de eficácia da Imiglucerase nesta condição clínica;⁽²⁻⁶⁾

b - Pacientes portadores de Doença de Gaucher assintomática.

6 - Tratamento:

Recomenda-se a criação de Centros de Referência Estaduais para avaliação, tratamento e acompanhamento dos pacientes de Gaucher.

As decisões terapêuticas deverão ser adotadas por um Comitê Estadual de Especialistas que deve ser designado pelo Gestor Estadual para tal fim. As funções básicas deste Comitê são as seguintes:

a - Avaliar todas as solicitações de início de tratamento;

b - Avaliar todos os casos onde mudanças de dosagens são requeridas pelo médico assistente;

c - Conferir e validar periodicamente os métodos laboratoriais de diagnóstico;

d - Criar e gerenciar o Banco de Dados Estadual de Doença de Gaucher, possibilitando, desta forma, a implantação de um Banco Nacional de Doença de Gaucher.

6.1 – Fármaco: Imiglucerase

A Imiglucerase é a forma modificada por técnica de DNA-recombinante da glicocerebrosidase. Sua reposição produz melhora clínica na Doença de Gaucher tipos 1 e 3. Trata-se de medicamento considerado essencial à melhoria da qualidade de vida dos portadores sintomáticos da doença de Gaucher e por isso foi incluído pelo Ministério da Saúde do Brasil no rol dos Medicamentos Excepcionais do SUS.

Em função de ser doença rara, a evidência da melhora dos pacientes, apesar de ter sido demonstrada em um ensaio clínico pequeno, foi considerada suficiente pela agência reguladora Norte-Americana, o FDA. A permissão para comercialização do fármaco nos EUA, ocorreu mesmo sem ter o laboratório fabricante realizado, como de praxe, ensaios clínicos de fase III que permitissem o cálculo de dose mínima eficaz. Assim, a dose utilizada na maioria dos países ficou sendo aquela preconizada por este pequeno estudo, ou seja: 60 UI/kg a cada 15 dias.

O relatório do ICGG (International Collaborative Gaucher Group Registry) de 1995 sugeriu que a velocidade da resposta hematológica tem relação direta com a dose de Imiglucerase utilizada. Entretanto, a taxa de redução do volume hepático e esplênico observados nesta série de casos de quase 1000 pacientes foi igual após 12 meses de tratamento⁽¹⁶⁾. Autoridades no assunto afirmam que 120 U/kg/mês é uma dose desnecessariamente elevada para a maioria dos pacientes.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ Estes autores são categóricos ao afirmar que mesmo a presença de comprometimento ósseo, por si só, não justifica a utilização de doses maiores.⁽¹⁸⁻²²⁾ Esquemas de doses menores (30 UI por mês) administrados com maior frequência (3 vezes por semana) têm demonstrado

similar eficácia na prevenção de fraturas.⁽¹⁹⁻²²⁾ A incidência de falha ou ausência de resposta hepática ou esplênica é semelhante com doses de 15, 30 ou 130 UI/kg por mês.⁽²³⁾

Em 1997 Beutler publicou uma revisão sistematizada de toda a literatura disponível, demonstrando que não existe correlação entre aumento de doses (15, 30 e 130 U/kg por mês) e redução da taxa de falha do tratamento. Neste estudo o Dr. Beutler demonstrou que entre a variação de dose de 30 a 130 U/kg/mês nenhuma diferença pode ser evidenciada na taxa de resposta clínica.⁽²³⁾

Em 1996 a Conferência de Doença de Gaucher do Instituto Nacional de Saúde dos USA, o NIH, concluiu com a seguinte frase: “O alto custo do tratamento torna imperativo determinar a menor dose efetiva, inicial e de manutenção, a dose mais custo-efetiva para resposta clínica, definir que indicações clínicas são apropriadas para tratamento e estabelecer métodos uniformes para otimizar as medidas de desfechos clínicos”.⁽²⁴⁾

Em 1998 Grabowski et al. apresentaram uma análise dos seus 175 casos mais 83 casos do Grupo Internacional de Colaboradores em Gaucher (ICGG - International Collaborative Gaucher Group). A análise após 6 e 12 meses de tratamento dos 175 casos os autores escreveram: “Estes dados demonstram que não existe consistência na relação entre aumento da dose e eficácia, com doses entre 5 e 60 U/kg/cada 2 semanas. A grande maioria dos pacientes recebeu doses entre 15 e 60 U/kg/cada 14 dias e estas doses produziram, na essência, resultados idênticos”. Quando os autores incluíram na análise os outros 83 pacientes apareceu uma tendência indicativa de que a maior redução do volume esplênico seria obtido com doses maiores de 15-30 U/kg/cada 2 semanas, somente no sexto mês de tratamento. Entretanto, após 12 meses, a resposta esplênica foi idêntica à observada com o volume hepático, ou seja, não houve diferença entre as diferentes dosagens.⁽²⁵⁾

A resposta do tecido ósseo à reposição enzimática é muito mais lenta. Atenuação óssea e mesmo fraturas podem ocorrer nos locais de lesões antigas, mesmo nos pacientes tratados com doses altas por longos anos.⁽²⁶⁾ Beutler comparou os dados apresentados por Rosenthal et al.⁽²⁶⁾ com os do grupo de Elstein et al.⁽¹⁹⁾, o primeiro autor administrou 130 U/kg/mês, o segundo administrou 30 U/kg/mês. Não houve diferença na resposta óssea avaliada por espessamento da cortical óssea em ambos os grupos de tratamento.⁽²³⁾

Esquemas de doses menores (30 U por mês) administrados com maior frequência (3 vezes por semana) têm demonstrado similar efetividade⁽¹⁸⁻²²⁾ e eficácia na prevenção de fraturas.⁽²²⁾

No Canadá, a dose média de início de tratamento com imiglucerase, em 1999, foi de 66,4 U/kg/mês.⁽²⁷⁾ Em 2000, o grupo do NIH admite pela primeira vez, que a dose eficaz mínima para as manifestações não esqueléticas pode ser atingida tanto com esquemas de doses menores (15 U/kg cada 14 dias) quanto com os de doses maiores (60 U/kg cada 14 dias). Segundo os autores, a dose limiar de resposta dos macrófagos parece ser 10 a 15 U/kg cada 2 semanas.^(28,29)

Assim, neste Protocolo de tratamento recomendamos que a reposição enzimática com imiglucerase na doença de Gaucher deva iniciar com a menor dose eficaz (15 U/kg cada 15 dias ou, a critério do médico 2,5 U/kg 3x/semana).^(23,29-31)

Aumentos de doses para 30 U/kg cada 15 dias serão permitidos nos casos em que nenhuma resposta puder ser observada nos parâmetros hematológicos, hepático ou esplênico após 6 meses de tratamento ou após 12 meses para pacientes com alterações ósseas.

Doses iniciais de 30 U/kg a cada 15 dias também serão recomendadas para as crianças menores de 12 anos ou para adolescentes em fase de crescimento com até 18 anos de idade. A utilização de 60 U/kg cada 15 dias fica recomendada somente aos casos de doença grave. Os pacientes com doença de Gaucher tipo 3 poderão receber tratamento individualizado, a critério do Comitê Estadual de Especialistas nomeado pelo gestor estadual (ver item 6). Todos os pacientes utilizando doses de 60 U/kg cada 15 dias deverão ser reavaliados a cada 6 meses com vistas a otimização da dose. Nos pacientes com doença do tipo 3, a melhora neurológica é improvável e de difícil aferição. Assim, a melhora clínica mensurável e norteadora de otimização de dose passa a ser a hematológica, hepática ou esplênica e recomendada a cada 6 meses.

6.2 - Apresentação: Imiglicerase 200 U ou 400 U por frasco.

O produto é liofilizado e deve ser diluído inicialmente em 5 ou 10 ml de água estéril. Após, diluir os 5 ou 10 ml da solução, que deverá ser absolutamente cristalina, em 100 ou 200 ml de solução fisiológica a 0.9%.⁽³⁰⁻³¹⁾

6.3 - Esquemas de Administração:

6.3.1 - Pacientes adultos (maiores de 18 anos) sem critérios de doença grave:

Recomenda-se a infusão intravenosa de 15 U/kg a cada 15 dias. Pode-se iniciar com 15 U/kg em administração intravenosa a cada 15 dias. Critério para aumento da dose: a ausência de resposta clínica, hematológica, hepática, esplênica ou de sintomas, após 6 meses de tratamento, conforme estabelecido no item 6.3 abaixo, justifica o aumento da dose para 30 U/kg cada 15 dias.

6.3.2 - Pacientes com 12 anos ou menos sem critérios de doença grave e pacientes com 12 a 18 anos com crescimento inapropriado:⁽³²⁾ Recomenda-se a infusão intravenosa 30 U/kg a cada 15 dias. Pode-se iniciar com 30 U/kg em administração intravenosa a cada 15 dias. Critério para aumento da dose: a ausência de resposta clínica, hematológica, hepática, esplênica ou de sintomas, após 6 meses de tratamento, pode justificar o aumento da dose para 60 U/kg cada 15 dias. Para tanto, o paciente deverá ser avaliado pelo comitê de peritos dos Centros de Referência e requerer relatório médico demonstrando cumulativamente:

- a) nenhum aumento da hemoglobina após 6 meses de tratamento;
- b) nenhum aumento na contagem de plaquetas após 6 meses de tratamento;
- c) nenhuma redução do tamanho do fígado ou do baço no exame ultrassonográfico após 6 meses de tratamento;
- d) nenhuma alteração na frequência e intensidade dos sintomas ósseos e ou sinais de piora das alterações radiológicas após 12 meses de tratamento.

6.3.3 – Pacientes com doenças grave ou com doença tipo 3: Recomenda-se a avaliação pelo Comitê Estadual de Especialistas.

Critério de doença grave: Será considerado portador de doença de Gaucher grave aquele paciente que apresentar pelo menos um dos itens abaixo;

- a- Doença óssea avançadas ou fratura patológica;
- b- Tamanho do fígado avaliado por ecografia representando 9% ou mais do peso corporal;
- c- Tamanho do baço avaliado por ecografia representando 10% ou mais do peso corporal;
- d- Hipertensão porta identificada eco-Doppler ou por varizes esofágicas à endoscopia digestiva;
- e- Contagem de Plaquetas igual ou menor do que $50.000/\text{mm}^3$ associada a qualquer tipo de sangramento;

f - Hemoglobina menor do que 8 mg/dl;
 g - Acometimento renal ou cardio-pulmonar;
 h - Limitação funcional grave caracterizada por doença incapacitante: dispnéia ou dor aos mínimos esforços.

Nestes casos pode-se iniciar com 60 U/kg em administração intravenosa a cada 15 dias. A critério do médico assistente, outra alternativa é administrar 10 U/kg intravenosamente, 3 vezes por semana.

Esta é a dose máxima permitida por este Protocolo de tratamento pois não há evidência de que doses maiores aumentem a eficácia do tratamento.

6.4 - Otimização da Dose: Após melhora clínica e desaparecimento dos sinais de gravidade todos os pacientes graves deverão ser reavaliados para redução da dose para 30 U/kg a cada 15 dias e posteriormente para 15 U/kg conforme itens 6.3.1 a 6.3.3. Da mesma forma após crescimento ósseo as crianças e adolescentes também deverão ter seu esquema de tratamento otimizado de acordo com os critérios 6.3.1 a 6.3.3 e 7.3.

6.4 - Logística: Em função da possibilidade de ocorrência de fenômenos alérgicos a administração do fármaco deve ser realizada em ambiente hospitalar, sob supervisão médica, em Centro de Referência designado pelo Gestor Estadual para tal fim. Após o primeiro ano de tratamento, a critério do médico responsável, o tratamento em casa, supervisionado e após treinamento, poderá ser permitido por solicitação dos familiares.⁽³³⁾

7 - Evolução e Acompanhamento:

7.1 - Nos primeiros 2 anos:

- A cada 3 meses recomenda-se avaliação hematológica;
- A cada 6 meses realizar ultrassonografia abdominal com estimativa do tamanho do fígado e baço;
- Aos 12 meses: reavaliação radiológica, nos casos com lesões ósseas;

7.2 - Após 2 anos de tratamento:

- Já no primeiro ano e de tratamento, a critério do médico assistente e do centro regional de referência recomenda-se atenção à possibilidade otimização da dosagem.

- Avaliação hematológica e ultrassonográfica a cada 6 meses ou, nos casos com boa evolução, revisão anual;

- Avaliação radiológica anual ou a critério médico dependendo da presença de lesões ósseas. A Ressonância Nuclear magnética deve ser reservada para casos especiais como: paciente adulto com sintomas esqueléticos persistentes, ou paciente com mais de 30% de área comprometida com rarefação óssea ao estudo radiológico.

7.3 - Resposta Clínica: caracterizada como a presença de um ou mais dos itens abaixo após pelo menos 6 meses de tratamento (pressupondo que não houve piora de nenhum destes parâmetros):

- a - Qualquer aumento da hemoglobina;
- b - Qualquer aumento da contagem de plaquetas;
- c - Qualquer redução do tamanho do fígado;
- d - Qualquer redução do tamanho do baço;
- e - Redução das dores ósseas;
- f - Melhora da capacidade funcional;
- g - Qualquer melhora radiológica das alterações ósseas após 12 meses.

Após melhora dos parâmetros hematimétricos pode-se tentar redução das doses para a dose mínima eficaz individualizada. Não havendo resposta adequada, aumentos de doses deverão ser decididos pelo Comitê Estadual de Especialistas designado pelo gestor estadual.

7.4 - Tempo de Tratamento: O tratamento preconizado deverá ser mantido por toda a vida podendo haver redução da dosagem a critério clínico e considerando a evolução clínica favorável do paciente. A dose mínima recomendada é de 10 U/kg a cada 15 dias.

8 - Desfechos Esperados com o Tratamento:

- a - Melhora da capacidade funcional aeróbica;
- b - Redução da hepatoesplenomegalia;
- c - Redução do hiperesplenismo e da dor óssea;
- d - Melhora da qualidade de vida.

9 - Consentimento Informado:

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado, de acordo com o modelo em anexo.

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO - Imiglucerase

Eu _____ (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais, relacionados ao uso do medicamento Imiglucerase, preconizado para o tratamento da Doença de Gaucher.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos pelos eventuais efeitos indesejáveis decorrentes.

Assim declaro que: Fui claramente informado que o medicamento Imiglucerase pode trazer os seguintes benefícios no tratamento da Doença de Gaucher:

- Melhora da capacidade funcional aeróbica;
- Redução da hepatoesplenomegalia, do hiperesplenismo e da dor óssea. Fui também claramente informado a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais, riscos e advertências a respeito do medicamento Imiglucerase no tratamento da Doença de Gaucher: • Medicação classificada, na gestação, como fator de risco C (significa que risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos); • Não existem estudos para avaliar potencial de carcinogênese, mutagênese e danos a fertilidade. • Pode ocorrer o desenvolvimento, durante ou após a infusão, sintomas de hipersensibilidade ao medicamento: prurido, acesso febril, urticária, angioedema (incluindo envolvimento de vias aéreas superiores), desconforto no peito e sintomas respiratórios; hipotensão também pode ocorrer conjuntamente; • Entre os efeitos adversos, alguns incluem os relacionados a via de administração: desconforto, prurido, ardência, edema ou abscesso estéril no local da venopunção; • Sintomas como náuseas, vômitos, dor abdominal, cólicas abdominais, diarreia, erupções cutâneas, fadiga, cefaléia (dor de cabeça), febre, calafrios, tonturas, dor nas costas, edema periférico temporário, podem ocorrer;

Estou ciente que posso suspender este tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique em qualquer forma de constrangimento entre eu e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

Declaro ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

Paciente: _____

Responsável Legal (quando for o caso): _____

Sexo do paciente: () Masculino () Feminino - Idade do Paciente: ____

RG (do Paciente ou responsável legal): _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: () _____

Assinatura do Paciente

Assinatura do Responsável Legal (quando for o caso)

Médico Responsável: _____ CRM: _____

Endereço do Consultório: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: () _____

_____ / _____ / _____

Assinatura e Carimbo do Médico Data

Obs.:

1 - O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento

2 - Este Termo ficará arquivado na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos

Anexo 2

PORTARIA Nº 708, DE 25 DE OUTUBRO DE 2011, MINISTÉRIO DA SAÚDE.
 PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DOENÇA DE
 GAUCHER

1 - METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foram utilizadas as bases de dados Medline/Pubmed, Embase e livros-texto de Medicina, limitadas aos idiomas inglês, português e espanhol e ao período de publicação (até 06/08/2010). Artigos relevantes sobre o tema, publicados entre agosto/2010 e setembro/ 2011, também foram utilizados. Dados não publicados foram obtidos por meio da revisão de relatórios submetidos pelos fabricantes às agências reguladoras de medicamentos. Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos "Gaucher disease"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh] restringindo-se para artigos em humanos, com os filtros "Clinical Trial", "Meta- Analysis", "Practice Guideline", "Randomized Controlled Trial", "Review", "Guideline" e "Controlled Clinical Trial", foram obtidos 105 artigos. Na base de dados Embase, utilizando-se os termos 'Gaucher disease'/exp AND 'Therapy'/exp, restringindo-se para artigos em humanos, com os filtros [cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim, foram localizados 51 artigos, sendo 3 repetidos. Dos 49 artigos identificados no Embase, 42 eram diferentes dos do Medline/Pubmed. O livro UpToDate, disponível no site www.uptodateonline.com, versão 18.2, foi consultado no dia 06/08/2010. Foram utilizados os capítulos referentes às manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da doença de Gaucher. Todos os artigos e relatórios foram revisados, sendo incluídos neste Protocolo somente as referências dos medicamentos que já possuem experiência de uso fora de ensaios clínicos. Assim sendo, este protocolo aborda, além do diagnóstico, duas estratégias de tratamento para a doença de Gaucher: a terapia de reposição enzimática (ou terapia de substituição enzimática) com imiglucerase, alfavelaglicerase ou taliglucerase alfa, e a terapia de inibição de síntese de substrato (ou terapia de redução de substrato) com miglustate.

2 - INTRODUÇÃO

A doença de Gaucher (DG) é a mais comum das glicoesfingolipidoses e a primeira a ter tratamento específico com terapia de reposição enzimática (TRE). É uma doença autossômica recessiva, causada pela atividade deficiente da enzima beta-glicocerebrosidase, que compromete o metabolismo lipídico, resultando em acúmulo de glicocerebrosídeo nos macrófagos (1-9). Suas principais manifestações clínicas decorrem do comprometimento hematológico (anemia, plaquetopenia), visceral (hepatomegalia, esplenomegalia) e esquelético (dor óssea, osteopenia). Segundo o banco de dados do Ministério da Saúde, há cerca de 600 pacientes com DG em tratamento com TRE no Brasil.

Três formas clínicas da DG são reconhecidas: o tipo 1, o tipo 2 e o tipo 3.

- O tipo 1 (não neuronopática ou forma crônica não neuronopática do adulto) é a forma mais frequente da DG. Os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar graus variados de hepatoesplenomegalia, manifestações hematológicas e envolvimento ósseo. A sobrevida dos pacientes pode ser semelhante à da população normal (6).

- O tipo 2 (neuronopática aguda ou forma infantil neuronopática) é associado com hepatoesplenomegalia, alterações neurológicas graves e morte, ocorrendo

usualmente nos 2 primeiros anos de vida. Não há evidência de eficácia do tratamento específico (TRE ou inibição de síntese de substrato - ISS) nesta forma da doença (2-5).

- O tipo 3 (neuronopática subaguda ou forma juvenil neuronopática) apresenta manifestações clínicas (hepatoesplenomegalia, anemia/trombocitopenia e envolvimento ósseo) que iniciam geralmente na infância e costumam ser mais graves do que as apresentadas pelos pacientes com o tipo 1, além de estarem associadas à disfunção neurológica lentamente progressiva. O óbito ocorre comumente entre a segunda e a quarta décadas de vida (1-5;7-9).

Uma correta aferição do tamanho do fígado e do baço é fundamental tanto para o diagnóstico quanto para a monitorização do tratamento dos pacientes com DG. Em relação ao tamanho hepático, o fato de o fígado ser palpável não implica, necessariamente, presença de hepatomegalia. O diagnóstico de hepatomegalia pode ser feito por meio de exame físico (uso das técnicas de palpação e percussão associadas à fita métrica) ou de exame de imagem de abdomen (nesse ultimo caso, idealmente por meio da aferição do volume hepático por tomografia computadorizada ou ressonância magnética de abdomen); não existe, contudo, consenso na literatura sobre o tamanho normal do fígado, o qual é dependente, entre outros, da idade do paciente e do eixo/local do órgão utilizado para aferição.

Para fins deste protocolo, e considerando, também, que tomografia computadorizada e ressonância magnética de abdomen não se encontram disponíveis em todos os centros de tratamento, serão os seguintes os critérios indicativos de hepatomegalia:

b.1) tamanho do eixo longitudinal do fígado, medido por meio de exame físico ou exame de imagem de abdomen (ultrassonografia, tomografia ou ressonância magnética), tomando como base a linha hemiclavicular direita e de acordo com a idade do paciente: 0-2 meses > 5cm; 3-12 meses > 6cm; 1-2anos > 6,5cm; 3anos > 7cm; 4 anos > 7,5 cm; 5 anos > 8 cm; 6-12 anos > 9 cm; > 12 anos > 13 cm; ou

b.2) volume hepático determinado por tomografia computadorizada ou ressonância magnética > 3,5% do peso corporal para indivíduos até 12 anos, > 2,2% para indivíduos entre 13-17 anos, e > 2,6% para indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos; ou

b.3) presença de hepatomegalia atestada por laudo do radiologista que realizou o exame de imagem do abdômen. Em relação ao tamanho esplênico, um baço palpável ao exame físico é sempre indicativo de esplenomegalia, sendo este o critério utilizado por este protocolo para confirmar a presença dessa alteração.

A gravidade da DG é variável mesmo considerando a mesma forma clínica. Vários escores foram desenvolvidos para determinar a gravidade dos pacientes, mas nenhum deles foi validado para a população brasileira (10-13). Embora a definição da gravidade da hepatomegalia/ esplenomegalia associada à doença seja classicamente baseada na determinação do volume do fígado/baço por tomografia computadorizada ou ressonância magnética de abdômen, como tais exames não se encontram disponíveis em todos os centros brasileiros de tratamento e como a ultrassonografia abdominal não se constitui em método adequado para determinação de volume hepático ou esplênico, este protocolo definirá hepatomegalia e esplenomegalia graves de acordo com o critério utilizado por Zimran et al. (10) e Zimran et al. (11) em seu escore. O escore de Zimran para classificação da gravidade da DG é o mais antigo e ainda o mais utilizado, pois é de fácil determinação e depende da realização de exames muito especializados. Seu cálculo leva em consideração a presença de citopenias; hepatoesplenomegalia; esplenectomia; envolvimento dos sistemas nervoso central, esquelético (determinado

por achados clínicos, radiológicos ou cintilográfico) e de outros órgãos; além do funcionamento hepático determinado por achados clínicos e provas de função hepática.

Na ausência de escores validados para o Brasil, será considerado portador de DG grave, para fins deste protocolo, o paciente que apresentar pelo menos uma das manifestações clínicas ou laboratoriais abaixo relacionadas - desde que secundárias à DG - e que são reversíveis ou passíveis de melhora com o tratamento:

a) sintomas gerais incapacitantes - dores ósseas não decorrentes de lesão óssea irreversível (exemplos de lesões ósseas irreversíveis: osteonecrose, osteoesclerose e compressão vertebral), dor abdominal, fadiga, limitação funcional aeróbica caracterizada por dispneia aos médios ou grandes esforços ou caquexia;

b) hepatomegalia maciça - extensão do fígado até a fossa ilíaca, podendo ocupar todo o abdômen. Também segundo Zimran et al. (10) e Zimran et al. (11), o fígado, na hepatomegalia leve, não ultrapassa a linha umbilical e, na hepatomegalia moderada, é palpável entre a linha umbilical e a pelve. Tais critérios serão utilizados porque são simples e podem ser determinados por exame físico ou ultrassonografia abdominal; não consistem em medidas de volume; e podem ser utilizados em todas as faixas etárias;

c) esplenomegalia maciça - extensão do baço até a fossa ilíaca, podendo ocupar todo o abdômen. Também segundo Zimran et al.(10) e Zimran et al.(11), o baço, na esplenomegalia leve, não ultrapassa a linha umbilical e, na esplenomegalia moderada, é palpável entre a linha umbilical e a pelve e não atinge o lado direito do abdômen. Tais critérios serão utilizados porque são simples; podem ser determinados por exame físico ou ultrassonografia abdominal; não consistem em medidas de volume; e podem ser utilizados em todas as faixas etárias;

d) contagem de plaquetas $< 20.000/mm^3$, uma vez que tais valores podem estar associados a episódios mais graves de sangramento (14);

e) contagem de plaquetas entre 20.000 e 50.000/ m^3 , desde que associada a episódios recorrentes de sangramento, que devem ser clinicamente significativos e secundários à DG e comprovados por laudo médico. Contagem de plaquetas $> 50.000/mm^3$ usualmente não se associa a sangramento e, portanto, não se constitui em critério de gravidade (14);

f) hemoglobina $< 8 g/dl$ (13);

g) necessidade de transfusão sanguínea;

h) acometimento hepático (aumento, no mínimo duas vezes, de AST/TGO e ALT/TGP, ou prolongamento do tempo da protrombina ($< 70\%$ em relação ao controle), tendo sido descartadas hepatites infecciosas e uso de medicamentos, como anticoncepcionais e antiinflamatórios não esteroides como causa dessas alterações;

i) acometimento cardiopulmonar clinicamente significativo, evidenciado por meio de ecocardiografia ou radiografia simples ou espirometria, secundário à DG;

j) mieloma múltiplo;

k) osteoporose confirmada por densitometria óssea e que não tenha apresentado resolução após no mínimo 2 anos de tratamento com bisfosfonados, associada à ocorrência de fraturas espontâneas ou causadas por trauma mínimo;

l) DG tipo 3.

3- CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10): - E75.2 Outras esfingolipidoses - doença de Gaucher

4 - DIAGNÓSTICO

O diagnóstico precoce da DG depende de um alto grau de suspeição, por parte de médicos generalistas, diante de casos de atraso de crescimento e desenvolvimento e de hepatoesplenomegalia, por exemplo.

As típicas células de Gaucher são encontradas na medula óssea, no tecido esplênico ou no tecido hepático. Entretanto, células similares têm sido descritas em muitas outras doenças (3-4). O método de escolha para o diagnóstico da DG é a medida da atividade da enzima beta-glicocerebrosidase, por ensaio fluorométrico, em leucócitos do sangue periférico. Em indivíduos afetados, a atividade dessa enzima em leucócitos costuma ser 0%-15% da atividade normal, mas os valores de referência variam de acordo com o laboratório (2-8,15-16). Em casos duvidosos, está indicada a realização da medida da atividade da beta-glicocerebrosidase em fibroblastos ou a análise do gene GBA. Na presença de valores duvidosos também em fibroblastos, deve ser feita a análise do gene GBA. Como as mutações p.L444P e N370S correspondem à maioria dos alelos dos pacientes brasileiros, recomenda-se, nos casos que permaneçam duvidosos após a análise da atividade enzimática em fibroblastos, que a análise do gene GBA inicialmente inclua a pesquisa dessas duas mutações. A presença dos genótipos p.N370S/370S, p.N370S/L444P e p.L444P/L444P confirma o diagnóstico de DG; a ausência desses genótipos não exclui o diagnóstico uma vez que o paciente pode apresentar outras mutações. A probabilidade de persistência de dúvida diagnóstica com a aplicação dessa estratégia é reduzida; caso isso ocorra, os pacientes deverão ser encaminhados para avaliação em centro de referência.

Para o diagnóstico clínico, incluindo a determinação do tipo de DG, são necessárias manifestações clínicas associadas à doença.

Em relação ao tipo 3, a possibilidade de os sinais neurológicos serem secundários a outra doença (por exemplo, paralisia cerebral por hipóxia perinatal) deve ser excluída por especialista.

5- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

A DG é uma doença rara, e aproximadamente 95% dos casos apresenta o tipo 1 da doença. Dessa forma, ensaios clínicos sobre o tipo 3, e com tamanho amostral adequado, são de difícil execução e bastante raros na literatura. O estudo seminal de Barton et al. (1991) (1) sobre alglucerase, por exemplo, foi realizado somente em pacientes com DG tipo 1, e mesmo assim o uso dessa enzima não ficou limitado ao tipo 1. Assim sendo, como o defeito bioquímico é o mesmo (independente do tipo da doença) e como não existem evidências sobre diferenças de efeito da TRE ou da ISS na evolução da doença somática apresentada pelos pacientes com DG tipo 1 ou 3, este protocolo assumirá que qualquer uma das enzimas recombinantes, e que a ISS, podem ser utilizadas nos pacientes com DG tipo 3, mesmo que ensaios clínicos tenham sido porventura realizados somente em pacientes com tipo 1.

5.1 - PARA TRATAMENTO COM TRE

Serão incluídos neste protocolo de tratamento da DG com TRE os pacientes que apresentarem todos os critérios maiores e pelo menos um dos critérios menores abaixo relacionados.

CRITÉRIOS MAIORES

a) Diagnóstico clínico de DG tipo 1 ou tipo 3: pressupõe a existência de manifestações clínicas associadas à DG (anemia ou plaquetopenia ou hepatoesplenomegalia ou comprometimento ósseo, desde que não atribuíveis a outras causas). Em relação à doença tipo 3, a possibilidade de os sinais neurológicos serem secundários a outra doença (por exemplo, paralisia cerebral por hipóxia perinatal) deve ser descartada, o que deve ser realizado por meio de avaliação clínica com especialista.

b) Diagnóstico bioquímico de DG: é realizado mediante demonstração de redução significativa da atividade da enzima glicocerebrosidase em leucócitos ou fibroblastos. Também pode ser feito através de diagnóstico molecular, conforme descrito no item 4 deste protocolo.

CRITÉRIOS MENORES

a) Anemia caracterizada de acordo com o nível de hemoglobina, sexo e faixa etária do paciente, desde que excluídas outras causas:

- hemoglobina < 12 g/dl para indivíduos do sexo masculino com idade superior a 12 anos;

- hemoglobina < 11 g/dl para indivíduos do sexo feminino com idade superior a 12 anos;

- hemoglobina < 10,5 g/dl para indivíduos entre 2 e 12 anos;

- hemoglobina < 9,5 g/dl para crianças com idade entre 6 meses e 2 anos;

- hemoglobina < 10,1 g/dl para crianças com idade inferior a 6 meses.

b) Plaquetopenia caracterizada por contagem de plaquetas < 50.000/mm³, desde que excluídas outras causas. Níveis de plaquetas > 50.000/mm³ usualmente não se associam a sangramento e, portanto, não serão considerados critério para início de tratamento (14).

c) Sangramento espontâneo ou decorrente de trauma mínimo, desde que excluídas outras causas.

d) Hepatomegalia ou esplenomegalia moderadas ou maciças, de acordo com os critérios de Zimran et al.(10) e Zimran et al.(11). Hepatomegalia e esplenomegalia serão consideradas moderadas quando o fígado/baço forem palpáveis entre o umbigo e a pelve, e maciças quando atingirem a fossa ilíaca.

e) Sinais radiológicos de comprometimento esquelético reversível com TRE ou ISS, tais como osteopenia e osteoporose confirmadas por densitometria óssea, infiltração da medula óssea confirmada por ressonância magnética de osso, deformidade em frasco de Erlenmeyer.

f) Sintomas gerais incapacitantes: dores ósseas não decorrentes de lesão óssea irreversível (tais como osteonecrose, osteoesclerose e compressão vertebral), dor abdominal, fadiga, limitação funcional aeróbica caracterizada por dispneia aos médios ou grandes esforços ou caquexia;

g) Crescimento inapropriado: pacientes com menos de 19 anos, com velocidade de crescimento abaixo do percentil 10 de acordo com a curva de Tanner e Whitehouse (17), ou estatura com menos de dois desvios padrão para idade e sexo por pelo menos 6 meses.

Para aferição da estatura, deverão ser utilizadas as seguintes curvas de crescimento da Organização Mundial da Saúde: curva de evolução da estatura de acordo com a idade/sexo de zero a 5 anos(18) e curva de evolução da estatura de acordo com a idade/sexo de 5 a 19 anos (19).

h) Comprometimento de pelo menos um dos seguintes órgãos, desde que atribuíveis à DG: coração (as alterações devem ter sido evidenciadas por ecocardiografia) e pulmão (as alterações devem ter sido evidenciadas por radiografia simples e ou espirometria).

i) Mieloma múltiplo.

j) Esplenectomia.

k) DG tipo 3.

l) Acometimento hepático (aumento, no mínimo duas vezes, de AST/TGO e ALT/TGP, ou prolongamento do tempo da protrombina (< 70% em relação ao

controle), tendo sido descartadas hepatites infecciosas e uso de medicamentos, como anticoncepcionais e antiinflamatórios não esteroides como causa dessas alterações.

5.2 PARA TRATAMENTO COM ISS

Serão incluídos neste protocolo de tratamento da DG com ISS os pacientes que apresentarem todos os critérios abaixo:

a) diagnóstico clínico da DG tipo 1 ou tipo 3 que pressupõe a existência de manifestações clínicas associadas à doença. Em relação ao tipo 3, a possibilidade de os sinais neurológicos serem secundários a outra doença (por exemplo, paralisia cerebral por hipóxia perinatal) deve ser descartada, o que deve ser realizado por meio de avaliação clínica com especialista;

b) diagnóstico bioquímico de DG realizado mediante demonstração de redução significativa da atividade da enzima betaglicocerebrosidase em leucócitos ou fibroblastos. Também pode ser feito através de diagnóstico molecular da DG, conforme descrito no item 4 deste protocolo;

c) indicação de uso da TRE, conforme item 5.1 acima, e presença de condição médica que contraindique o uso de TRE, tais como reação de hipersensibilidade mediada por IgE ou reação grave à TRE de acordo com o julgamento do médico assistente. A ocorrência dessas condições deve estar documentada em laudo médico;

d) idade igual ou superior a 18 anos.

6 - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

6.1 - PARA IMIGLUCERASE

Serão excluídos deste protocolo de tratamento da DG com TRE com imiglicerase os pacientes que apresentarem ao menos uma das seguintes condições:

a) DG tipo 2;

b) DG assintomática (16,20);

c) DG oligossintomática, ou seja, pacientes com manifestações clínicas leves e que não apresentem quaisquer dos critérios menores (item 5.1);

d) reação de hipersensibilidade a algum dos componentes da imiglicerase, caso em que os pacientes podem ser elegíveis para tratamento com outras opções terapêuticas.

6.2 - PARA ALFAVELAGLICERASE

Serão excluídos deste protocolo de tratamento da DG com TRE com alfavelaglicerase os pacientes que apresentarem ao menos uma das seguintes condições:

a) DG tipo 2;

b) DG assintomática (16;20);

c) DG oligossintomática, ou seja, pacientes com manifestações clínicas leves e que não apresentem quaisquer dos critérios menores (item 5.1);

d) reação de hipersensibilidade a algum dos componentes da alfavelaglicerase, caso em que os pacientes podem ser legíveis para tratamento com outras opções terapêuticas.

6.3 - PARA TALIGLUCERASE ALFA

Em virtude de a taliglicerase alfa ainda não estar aprovada e registrada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), este protocolo prevê sua utilização para tratamento da DG somente em casos excepcionais. Serão excluídos deste protocolo de tratamento da DG com TRE com taliglicerase alfa os pacientes que apresentarem ao menos uma das seguintes condições:

a) DG tipo 2;

b) DG assintomática (16;20);

c) DG oligossintomática, ou seja, pacientes com manifestações clínicas leves e que não apresentem quaisquer dos critérios menores (item 5.1);

d) reação de hipersensibilidade a algum dos componentes da taliglucerase alfa, caso em que os pacientes podem ser legíveis para tratamento com outras opções terapêuticas.

6.4 - PARA MIGLUSTATE

Serão excluídos deste protocolo de tratamento da DG com ISS os pacientes que apresentarem ao menos uma das seguintes condições:

- a) DG tipo 2;
- b) gestação;
- c) lactação;
- d) idade inferior a 18 anos;
- e) reação de hipersensibilidade a algum dos componentes do medicamento.

7 - CASOS ESPECIAIS

Em caso de gestação e lactação, a indicação de TRE deverá ser considerada mediante análise de risco-benefício. Também devem ser avaliados como casos especiais reações alérgicas graves, eventos adversos sérios, falha de resposta ao tratamento mesmo após dose máxima estabelecida neste protocolo e uso de taliglucerase alfa.

8 - CENTROS DE REFERÊNCIA

Recomenda-se que o centro de referência seja composto por equipe multidisciplinar da qual façam parte hematologistas, geneticistas, gastroenterologistas, pediatras e neurologistas, entre outros profissionais da área da saúde, e que esteja capacitada para desempenhar as seguintes funções:

- avaliar todas as solicitações de início de tratamento;
- administrar os medicamentos de TRE, pelo menos durante os primeiros 6 meses de tratamento. Após esse período, pode ser considerada a possibilidade de transferência das infusões para um local mais próximo da residência do paciente;
- avaliar todos os casos de mudanças de doses ou de estratégia de tratamento (TRE ou ISS);
- realizar monitorização/acompanhamento dos pacientes;
- avaliar todos os casos especiais.

9 - TRATAMENTO

O tratamento da DG envolve medidas de suporte e a terapia específica. As medidas de suporte incluem:

- realização de aconselhamento genético ao paciente e aos familiares;
- tratamento sintomático (por exemplo, uso de analgésicos para controle da dor óssea);
- uso de bisfosfonados para controle da osteoporose (conforme protocolo específico do Ministério da Saúde);
- colocação de próteses ósseas em pacientes com osteonecrose;
- se necessário, uso de anticonvulsivantes para pacientes com DG tipo 3;
- terapia de reabilitação para pacientes com DG tipo 3.

Frisa-se a importância dos cuidados paliativos aos pacientes com DG tipos 2 e 3 e aos que não tiveram acesso em tempo apropriado ao tratamento específico.

São duas as estratégias atualmente utilizadas para terapia específica da DG: a TRE e a ISS. A TRE é a estratégia mais antiga e específica (e, por isto, mais segura), consistindo na administração endovenosa (quinzenal, 2 vezes/mês) de formas artificiais (recombinantes) da enzima (beta-glicosidase) que o paciente não produz em quantidade suficiente. A reposição da enzima possibilita a conversão do substrato da

mesma (glicocerebrosídeo) em seu produto (lactosilceramida), diminuindo o acúmulo do glicocerebrosídeo e, conseqüentemente, o desenvolvimento de toda a cascata de eventos bioquímicos que acabam por ocasionar as manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes. O mecanismo de ação dos ISS é diferente. O miglustate é um iminoaçúcar análogo à glicose, que age como inibidor da atividade da glicosilceramida sintase, enzima que converte ceramida em glicocerebrosídeo. A inibição dessa enzima pelo miglustate ocasiona redução da síntese de glicocerebrosídeo e de todos os glicosíngolipídios dele derivados. Portanto, a diminuição da concentração intracelular do glicocerebrosídeo seria decorrente da inibição da sua síntese, e não da sua conversão em lactosilceramida, como ocorre na TRE. O miglustate, além de interferir na síntese de um componente importante da célula neuronal (o glicocerebrosídeo), inibe, também, outras enzimas (como as dissacaridases intestinais) e tem efeito chaperona (segundo estudos *in vitro*, pode aumentar a atividade de enzimas como a beta-glicocerebrosidase (21), de forma que o seu efeito não se restringe à rota metabólica afetada pela DG. Isso, pelo menos em parte, parece explicar os efeitos adversos associados ao uso do medicamento (22). Embora, do ponto de vista teórico, o miglustate seja potencialmente vantajoso em relação à TRE quanto à penetração na barreira hematoencefálica e no osso, por ser uma molécula menor, não existem evidências suficientes, no momento, que embasem essas hipóteses ou o uso concomitante de ambas as estratégias de tratamento. As evidências atualmente disponíveis sugerem que a TRE é superior à ISS, inexistindo benefício clínico com o uso concomitante de ambas (23).

9.1- TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA (TRE)

As enzimas recombinantes para a TRE na DG diferem entre si principalmente em relação à forma de produção, à sequência de aminoácidos e ao padrão de glicosilação. A imiglucerase é produzida em células de ovário de hamster chinês (apresentando, portanto, padrão de glicosilação semelhante ao do hamster chinês); a sequência de aminoácidos da proteína difere em um aminoácido em relação à da proteína endógena uma na (Arg495Hist). A taxa de formação de anticorpos anti enzima é de 15% (24).

A alfavelaglicerase é produzida em células humanas (apresentando, portanto, padrão de glicosilação semelhante ao humano), por meio do processo de ativação gênica; a sequência de aminoácidos da proteína é idêntica à sequência normal da proteína humana. A taxa de formação de anticorpos anti enzima é de 0-1% (25).

A taliglucerase alfa é produzida em células de cenoura (apresentando, portanto, padrão de glicosilação semelhante ao da cenoura); a sequência de aminoácidos da proteína é semelhante à da betaglicocerebrosidase humana, diferindo da mesma por 2 aminoácidos na porção N-terminal, 7 aminoácidos na porção C-terminal e no aminoácido da posição 495 (Arg495Hist)26. A taxa de formação de anticorpos anti enzima é de 6% (26, 27).

As estruturas cristalográficas das três enzimas são bastante similares, e a alfavelaglicerase e a imiglucerase também possuem cinéticas enzimáticas similares (15).

Não existem estudos "cabeça a cabeça" comparando as três enzimas recombinantes para tratamento da DG (imiglucerase, alfavelaglicerase e taliglucerase alfa). Os dados atualmente disponíveis sobre estudos de substituição de imiglucerase por alfavelaglicerase, e de imiglucerase por taliglucerase alfa em humanos (ainda não publicados) sugerem que a eficácia destas enzimas é similar. Este achado, somado à similaridade molecular, permite assumir a existência de efeito de classe entre elas, embora a diferença do padrão de glicosilação possa afetar a internalização das enzimas (28).

IMIGLUCERASE

A imiglucerase está aprovada para tratamento dos pacientes com DG pelas agências americana (Food and Drug Administration, FDA), europeia (European Medicines Agency, EMA) e brasileira (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA) de regulação de medicamentos. Em função de a DG ser doença rara, a evidência da melhora dos pacientes, apesar de ter sido demonstrada em um ensaio clínico com 30 pacientes, sendo que 15 receberam alglucerase e 15 imiglucerase, foi considerada suficiente, em 1994, pela FDA. A permissão para comercialização da imiglucerase nos Estados Unidos ocorreu sem ter o laboratório fabricante realizado ensaios clínicos de fase III que permitissem o cálculo de dose mínima eficaz. Assim, a dose utilizada na maioria dos países ficou sendo a preconizada por esse estudo, ou seja: 60 U/kg/infusão a cada 15 dias (29). O relatório do International Collaborative Gaucher Group Registry (ICGGR) de 1995 sugeriu que a velocidade da resposta hematológica tem relação direta com a dose de imiglucerase utilizada.

Entretanto, a taxa de redução dos volumes hepático e esplênico observada nessa série de casos de quase 1.000 pacientes foi igual após 12 meses de tratamento (30). A maioria dos especialistas concorda que 120 U/kg/mês (60 U/kg/infusão a cada 15 dias) é uma dose desnecessariamente elevada para a maioria dos pacientes (31-33), inclusive para tentativas de estabilização da doença neurológica apresentada por pacientes com DG tipo 3(34). Os autores são categóricos ao afirmar que mesmo a presença de comprometimento ósseo, por si só, não justifica a utilização de doses maiores (32-33; 35-37). Esquemas de doses menores (30 U/kg/mês) administrados com maior frequência (3 vezes/semana) têm demonstrado similar eficácia na prevenção de fraturas (33;35-37). A incidência de falha ou ausência de resposta hepática ou esplênica é semelhante com doses de 15, 30 ou 130 U/kg/mês (38).

Em 1996, a Conferência de DG do Instituto Nacional de Saúde dos EUA, o National Institute of Health (NIH), concluiu que, devido ao alto custo do tratamento, era imperativo determinar a menor dose efetiva, inicial e de manutenção e a dose de melhor custo efetividade para resposta clínica, definir que indicações clínicas são apropriadas para tratamento e estabelecer métodos uniformes para otimizar as medidas de desfechos clínicos (39).

Em 1997, Beutler (38) publicou uma revisão sistematizada de toda a literatura disponível, demonstrando que não há correlação entre aumento de doses (15, 30 e 130 U/kg/mês) e redução da taxa de falha do tratamento. Nesse estudo, a variação de dose de 30 a 130 U/kg/mês não evidenciou qualquer diferença na taxa de resposta clínica.

Em 1998, Grabowski et al. (40) apresentaram uma análise dos seus 175 casos mais 83 casos do ICGGR. Com base na análise após 6 e 12 meses de tratamento dos 175 casos, a conclusão foi que não existe consistência na relação entre aumento da dose e eficácia, com doses entre 5 e 60 U/kg/infusão a cada 2 semanas. A maioria dos pacientes recebeu entre 15 e 60 U/kg/infusão a cada 14 dias e estas doses produziram, na essência, resultados idênticos. Quando os autores incluíram na análise os outros 83 pacientes, foi observada uma tendência indicativa de que a maior redução do volume esplênico seria obtida com doses acima de 15-30 U/kg/infusão a cada 2 semanas somente no 6o mês de tratamento. Entretanto, após 12 meses, a resposta esplênica foi idêntica à verificada com o volume hepático, ou seja, não houve diferença entre as doses.

A resposta do tecido ósseo à TRE é mais lenta e não aumenta com a elevação da dose. Atenuação óssea e mesmo fraturas podem ocorrer nos locais de lesões antigas, inclusive nos pacientes tratados com 60 U/kg/infusão (120 U/kg/mês) por longos anos (41). Beutler (38) comparou os dados apresentados por Rosenthal et al.(41) com os do grupo de Elstein et al. (33): o primeiro grupo de autores administrou 130 U/kg/mês e o segundo, 30 U/kg/mês. Não houve diferença na resposta óssea avaliada por espessamento da cortical óssea em nenhum dos grupos de tratamento. Metanálise publicada em 2010 mostrou que a TRE com imiglucerase é bastante efetiva na melhora do envolvimento da medula óssea, mas que seu efeito na densidade mineral óssea é ainda desconhecido (42).

Esquemas de doses menores (30 U/kg/mês) administrados com maior frequência (3 vezes/semana) têm demonstrado similar efetividade (32-33;35-37) e eficácia na prevenção de fraturas (37). No Canadá, a dose média de início de tratamento com imiglucerase, em 1999, foi de 66,4 U/kg/mês (43). Em 2000, o grupo do NIH admitiu pela primeira vez que a dose eficaz mínima para as manifestações não esqueléticas pode ser atingida tanto com esquemas de doses menores (15 U/kg/infusão a cada 14 dias) quanto com os de doses maiores (60 U/kg/infusão a cada 14 dias). Segundo os autores, a dose limiar de resposta dos macrófagos parece ser de 10 a 15 U/kg/infusão a cada 2 semanas (44-45). Ensaios clínicos prospectivos, com maior tamanho amostral, comparando doses de imiglucerase, não foram ainda efetuados (46-48). A comparação retrospectiva, a longo prazo, de desfechos da TRE em dois centros de tratamento, um usando doses relativamente menores (cuja mediana de dose variou, durante o estudo, de 15 a 30 U/kg a cada 4 semanas) e outro, doses maiores (cuja mediana de dose, durante o estudo, foi 80 U/kg a cada 4 semanas), em pacientes adultos, não demonstrou diferença entre as coortes em relação ao aumento dos níveis de hemoglobina e plaquetas e da melhora da hepatoesplenomegalia. Os pacientes utilizando doses maiores apresentaram melhora mais rápida dos níveis plasmáticos de quitotriosidase (biomarcador da doença) e do envolvimento da medula óssea avaliado por ressonância magnética (49).

ALFAVELAGLICERASE

A alfavelaglicerase foi aprovada para tratamento dos pacientes com DG, em 2010, pelas agências de regulação de medicamentos americana (FDA), europeia (EMA) e brasileira (ANVISA).

A eficácia da alfavelaglicerase foi determinada em um estudo randomizado, de fase III, duplo-cego, paralelo, multicêntrico, que avaliou duas doses do medicamento (45 e 60 U/kg/infusão a cada 2 semanas) por 12 meses, em 25 pacientes virgens de tratamento (7 pediátricos). Houve melhora, em ambos os grupos, de todos os parâmetros estudados: hemoglobina (aumento de 24% no grupo com 45 U/kg/infusão e de 23% no grupo 60 U/kg/infusão), plaquetas (aumento de 66% em ambos os grupos), volume esplênico (redução de 40% e 50% respectivamente) e volume hepático (redução de 6% e 17% respectivamente) (15).

Dois outros trabalhos compararam alfavelaglicerase com imiglucerase: no primeiro, um estudo de fase II/III, não randomizado, aberto, não controlado, com 40 pacientes com quadro clínico estável (idade > 2 anos), previamente tratados com imiglucerase, que foi substituído por alfavelaglicerase (a dose de alfavelaglicerase utilizada foi semelhante à de imiglucerase que os pacientes estavam recebendo, com uma variação de 15 a 60U/kg/infusão). O estudo indicou que não houve alteração, em um intervalo de 12 meses, dos desfechos avaliados (nível de hemoglobina e contagem de plaquetas e volume hepático e esplênico). O outro estudo (fase III, randomizado,

duplo cego, paralelo) comparou, em pacientes virgens de tratamento, 60U/kg/infusão de alfavelaglicerase e de imiglucerase. Não foram encontradas diferenças entre os grupos nos parâmetros avaliados (15).

Em relação à segurança, o medicamento foi geralmente bem tolerado. A maioria dos eventos adversos foram leves ou moderados, e não ocorreram eventos adversos sérios associados ao tratamento (15).

TALIGLUCERASE ALFA

A eficácia da taliglucerase alfa foi estudada em um ensaio clínico multicêntrico, com duração de 9 meses, que incluiu 32 pacientes com idade \geq a 18 anos (29 pacientes completaram todas as etapas do estudo) (26). Trata-se de um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, no qual um grupo de pacientes recebeu 30 U/kg/infusão a cada 2 semanas (grupo A, 16 pacientes) de taliglucerase alfa, e o outro, 60 U/kg/infusão a cada 2 semanas (grupo B, 16 pacientes). Os critérios de inclusão englobavam presença de esplenomegalia e trombocitopenia e ausência de tratamento com TRE ou ISS no ano anterior à inclusão. O desfecho primário foi o volume do baço, e os desfechos secundários, o nível de hemoglobina, a contagem de plaquetas e o volume do fígado. Em ambos os grupos, os pacientes apresentaram melhora do volume esplênico (média de redução de 26,9% no grupo A e de 38% no grupo B), do volume hepático e dos níveis de hemoglobina. Em relação à contagem plaquetas, houve aumento significativo do ponto de vista estatístico somente no grupo B. Os eventos adversos mais comuns foram hipersensibilidade, cefaleia e prurido, com frequência similar nos grupos de 30 e 60 U/kg/infusão. Oito por cento dos pacientes apresentaram reações de hipersensibilidade. Aproximadamente 6% desenvolveram anticorpos IgG à taliglucerase alfa, mas não foi observada associação entre o desenvolvimento da resposta de anticorpos e as reações de hipersensibilidade. Estudos envolvendo o uso de taliglucerase alfa em criança e em pacientes que já fizeram uso desta enzima estão sendo realizados; entretanto, os resultados ainda não estão disponíveis. As evidências, porém, justificam o tratamento dos portadores de DG com taliglucerase alfa quando imiglucerase ou alfavelaglicerase estiverem indisponíveis.

9.2 INIBIÇÃO DE SÍNTESE DE SUBSTRATO (ISS)

Miglustate está aprovado pelas agências de regulação de medicamentos americana (FDA), europeia (EMA) e brasileira (ANVISA) para tratamento dos pacientes com DG tipo 1 com sintomas leves a moderados para os quais a TRE é considerada inadequada. Miglustate é um iminoaçúcar análogo à glicose, que age como inibidor da atividade da glicosilceramida sintase e que parece atravessar a barreira hematoencefálica (50). Foi inicialmente estudado em altas doses (até 3 g/dia por via oral) como um fármaco potencialmente antirretroviral (50), mas se mostrou associado à mielossupressão, não tendo sido aprovado pelo FDA como antirretroviral (51).

A justificativa para a indicação de miglustate na DG seria a de que seu uso associar-se-ia à diminuição das concentrações lisossômicas tóxicas do glicocerebrosídeo (substrato da beta-glicocerebrosidase que se encontra acumulado na DG). Evidências histológicas da redução foram descritas em modelo animal (52). Além disso, como miglustate é uma molécula pequena, este medicamento seria mais eficaz do que imiglucerase no tratamento da doença óssea e do sistema nervoso central nestes pacientes. Um ensaio clínico aberto, randomizado e controlado, incluindo 30 pacientes com DG tipo 3, entretanto, não demonstrou benefícios significativos do uso de miglustate durante 24 meses nas manifestações neurológicas da doença (53). Metanálise

publicada em 2010 mostrou que miglustate, apesar não alterar o envolvimento da medula óssea, frequentemente aumenta a densidade mineral óssea dos pacientes, embora estudos adicionais sejam necessários para confirmar tais achados (42).

No estudo de Cox et al. (54), de fases I e II e aberto, participaram 28 adultos com DG tipo 1 que não desejavam ou não toleravam TRE. Os pacientes receberam 100-300 mg de miglustate 3 vezes/dia, durante 12 meses. Seis pacientes haviam sido previamente tratados com TRE (mas estavam sem receber TRE há pelo menos 3 meses antes da inclusão no estudo). Vinte e dois (78,5%) pacientes completaram o estudo. Não foi encontrado aumento estatisticamente significativo de hemoglobina e plaquetas, e houve diminuição estatisticamente significativa da atividade da quitotriosidase e dos volumes hepático (12,1%) e esplênico (19%). O evento adverso mais comum foi diarreia (79%), e as causas de interrupção da participação no estudo foram queixas gastrointestinais (n = 2), razões pessoais (n = 2) e doença grave preexistente (n = 2). Heitner et al. (55) realizaram um estudo com 18 pacientes adultos com DG leve ou moderada que não desejavam ou não toleravam TRE. Os pacientes receberam 50 mg de miglustate 3 vezes/dia, durante 6 meses; a extensão era opcional, e nela a dose utilizada foi de 100 mg 3 vezes/dia. Dezessete pacientes completaram os 6 meses de estudo, e 16 pacientes, a fase de extensão. Os resultados encontrados aos 6 meses foram diminuição significativa dos volumes hepático e esplênico e da atividade da quitotriosidase sem aumento significativo dos níveis de hemoglobina e plaquetas. Aos 12 meses, os resultados foram semelhantes aos dos 6 meses. Não houve eventos adversos graves, e os eventos adversos mais comuns foram diarreia (94%) e perda de peso (67%).

O estudo de Elstein et al. (56) foi uma extensão do de Cox et al. (54), em que os pacientes receberam 100-300 mg de miglustate 3 vezes/dia, durante 24 meses. Os resultados obtidos foram comparados aos do período basal do estudo anteriormente relatado, perfazendo um total de 36 meses de avaliação. Foram incluídos 18 pacientes adultos com DG tipo 1 que não desejavam ou não toleravam a TRE; desses, 14 (77,7%) completaram os 24 meses de estudo. Encontrou-se redução significativa dos volumes hepático (17,5%) e esplênico (29,6%). No subgrupo com anemia no período basal, foi observado aumento estatisticamente significativo dos níveis de hemoglobina, mas não do número de plaquetas. Houve diminuição da prevalência e da magnitude de diarreia e perda de peso em relação ao estudo de Cox et al. (54). Não foram relatados novos casos de neuropatia periférica.

A pesquisa desenvolvida por Pastores et al. (57) incluiu 10 adultos com DG tipo 1 leve ou moderada que não desejavam ou não toleravam TRE, ou estavam sem receber TRE há pelo menos 3 meses. Os pacientes receberam 100 mg de miglustate 3 vezes/dia durante 12 meses, com opção de extensão de mais 12 meses. Desses pacientes, 7 finalizaram os 24 meses de estudo. Não foi encontrada diminuição significativa dos volumes hepático e esplênico e não houve aumento significativo dos níveis de hemoglobina e da contagem de plaquetas. Foi observada redução significativa da atividade da quitotriosidase, e a doença óssea manteve-se estável. O tratamento foi bem tolerado e não houve evidência de eventos adversos clinicamente significativos nas funções neurológica ou neuropsicológica. Os eventos adversos mais comuns foram flatulência e diarreia. As causas de interrupção do estudo foram falta de adesão (1 paciente) e eventos adversos (2 pacientes).

Girardo et al. (58) compararam grupos sem e com uso prévio de TRE nos meses zero, 6 e 12 de tratamento com miglustate (dose de 300 mg/dia), com 40 controles históricos em TRE. Participaram do estudo 26 pacientes com DG tipo 1, com mais de 21 anos. As análises foram feitas com 25 pacientes (10 sem terapia prévia; 15 com TRE

prévia), pois um paciente teria abandonado o estudo no seu início. As variáveis analisadas foram estado clínico, níveis de hemoglobina, contagem de plaquetas, biomarcadores, organomegalia (por ressonância magnética), avaliação neurológica e cognitiva, questionário de qualidade de vida (SF-36) e infiltração da medula óssea (por ressonância magnética). Dos pacientes do grupo sem TRE prévia, 9 completaram 6 meses de tratamento e 6 completaram 12 meses. A comparação com controles históricos em TRE, considerando 6 meses de tratamento, mostrou que houve maior diminuição do volume hepático no grupo tratado com TRE ($p < 0,05$); não houve diferença entre os dois grupos em relação à redução do volume esplênico e da atividade da quitotriosidase e aos níveis de hemoglobina e plaquetas. Quanto aos pacientes do grupo com TRE prévia, 12 completaram 12 meses de tratamento e permaneceram com os parâmetros estáveis. Um dos pacientes foi excluído do estudo aos 2 meses por falta de adesão. Três apresentaram distúrbios gastrointestinais; 3, tremor leve; e 1, perda moderada de peso.

Elstein et al. (23) realizaram um estudo de fase II, controlado, aberto e randomizado, com duração de 6 meses, no qual foram incluídos 36 pacientes adultos com DG tipo 1 que estivessem há pelo menos 2 anos em tratamento de TRE e clinicamente estáveis por pelo menos 6 meses. Os pacientes foram randomizados em três grupos: o grupo A) permanecia em TRE; o grupo B) utilizava TRE associada a miglustate; o grupo C) utilizava somente miglustate. Após o término do estudo, os pacientes foram monitorizados por 18 meses. Dos 36 pacientes, 33 completaram 6 meses de estudo, e 29 deles optaram por participar da fase de extensão de mais 18 meses, contudo somente 15 completaram esta fase. As variáveis analisadas foram: volumes hepático e esplênico (por tomografia computadorizada), exame físico, exames laboratoriais e questionários de qualidade de vida. Ao término do estudo, os pacientes do grupo C apresentaram níveis estáveis dos volumes hepático e esplênico e da atividade da quitotriosidase e níveis de hemoglobina, maior conveniência da terapia com miglustate em relação à TRE e redução significativa do número de plaquetas em relação ao grupo A. A terapia combinada não mostrou benefício, embora o grupo B tenha apresentado maior redução do volume hepático em relação ao grupo A. Na fase de extensão, a maioria dos pacientes permaneceu estável clinicamente. Em relação à segurança, na fase randomizada (6 meses iniciais), dos 12 pacientes do grupo C, 2 abandonaram o estudo por evento adverso, assim como 1/12 (8,3%) dos pacientes do grupo B. Nenhum paciente do grupo A abandonou o estudo. Na fase de extensão, dos 29 pacientes que participaram, 6 abandonaram o estudo por efeito adverso, e os demais o fizeram por outras razões.

O estudo de Giraldo et al.(59), aberto e prospectivo, avaliou miglustate como terapia de manutenção em pacientes com DG tipo 1 que tinham feito uso de TRE. Vinte e oito pacientes foram incluídos no estudo, tendo sido analisados os seguintes parâmetros relativos os meses 6, 12, 24, 36 e 48 de tratamento: visceromegalia, hemoglobina, plaquetas, biomarcadores, infiltração da medula óssea, estado de saúde e tolerabilidade/segurança. Houve melhora dos biomarcadores, e os outros parâmetros mantiveram-se estáveis.

9.3 - FÁRMACOS

- Imiglucerase: frasco-ampola de 200 U ou 400 U - Alfavelaglicerase: frasco-ampola de 200 U ou 400 U

- Taliglucerase alfa: frasco de 200 U

- Miglustate: cápsulas de 100 mg

9.4 - ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO TRE

Apesar de os estudos com imiglucerase, alfavelaglicerase e taliglucerase alfa terem sido realizados, na sua maioria, com doses de 30 e 60U/kg/infusão, para fins deste protocolo considerar-se-á equivalência de dose entre estas formas de enzimas recombinantes, ou seja, poderão ser utilizadas doses entre 15 e 60 U/kg/infusão, a cada 15 dias, para qualquer das enzimas.

Neste protocolo, a TRE (independentemente da forma recombinante da enzima a ser utilizada) deve ser iniciada, em pacientes adultos sem doença grave, com a menor dose eficaz (15 U/kg/infusão, com infusões a cada 15 dias) (38;45;60-61). Ajustes de doses para 30 U/kg/infusão a cada 15 dias serão permitidos nos casos em que nenhuma resposta, conforme definido no item 10.3 deste protocolo, puder ser observada. Lesões irreversíveis presentes já ao início do tratamento, como osteonecrose, compressão vertebral e fibrose do fígado e do baço, não poderão ser utilizadas como parâmetros/desfechos para cálculo das doses de início, de manutenção ou dos reajustes.

Doses iniciais de 30 U/kg a cada 15 dias são preconizadas para crianças com menos de 12 anos ou para adolescentes com idade < 19 anos e que não tenham completado crescimento ósseo, conforme radiografia para determinação da idade óssea.

A utilização de doses iniciais de 60 U/kg a cada 15 dias fica recomendada somente aos casos de doença grave, independentemente da faixa etária. Todos os pacientes que estiverem fazendo uso de 60 U/kg a cada 15 dias deverão ser reavaliados a cada 6 meses nos Centros de Referência com vistas à otimização da dose. Nos pacientes com DG tipo 3, a melhora neurológica é improvável e de difícil aferição, e não pode ser considerada como critério para ajuste de dose.

Recomenda-se que as infusões sejam feitas com filtro 0,2 micra. As infusões de imiglucerase, inicialmente, devem ser feitas em um período de 2 horas. As infusões de alfavelaglicerase, inicialmente, devem ser feitas em um período de 1 a 2 horas.

O esquema de ajuste posológico da TRE aqui preconizado baseou-se nas evidências disponíveis, juntamente com dados que comprovam sua efetividade (62).

A dose de início e a dose mínima de manutenção de tratamento preconizada por este protocolo encontram-se descritas no Quadro 1.

Quadro 1 - Doença de Gaucher: Dose de Início e de Manutenção de Tratamento com TRE.

Características do paciente	Presença de doença grave*	Dose de início da enzima recombinante (U/kg/infusão a cada 15 dias)	Dose mínima de manutenção (U/kg/infusão a cada 15 dias)**
Adultos (\geq 19 anos) ou adolescentes que já ultrapassaram a fase de crescimento	Não	15	15
Crianças e adolescentes (< 19 anos) em fase de crescimento	Não	30	30
Adultos (\geq 19 anos) ou adolescentes que já ultrapassaram a fase de crescimento	Sim	60	15
Crianças e adolescentes (< 19 anos) em fase de cres-	Sim	60	30

cimento			
---------	--	--	--

*Conforme definido no item 2.

**Os critérios para ajuste de dose estão descritos no item 9.3.

ISS: A dose de miglustate utilizada para tratamento da DG é de 100 mg, por via oral, 3 vezes/dia (51). Deve-se iniciar com uma cápsula/dia e aumentar gradativamente para 3 (em 2 semanas).

9.5 - TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento é contínuo. A interrupção deve ser considerada se ocorrer piora do quadro clínico após 24 meses de tratamento regular e com todos os ajustes possíveis de dose e se houver baixa adesão ao tratamento (aqui definida como a ocorrência de menos de 50% das infusões previstas para um período de 6 meses, no caso das enzimas recombinantes, ou da ingestão de menos de 50% das cápsulas de miglustate previstos para um período de 6 meses). Nos casos de baixa adesão, o paciente deverá ser inserido em programa educativo, de forma a garantir seu retorno imediato ao tratamento quando houver garantia de melhora da adesão.

9.6 - BENEFÍCIOS ESPERADOS

O objetivo do tratamento é a prevenção do desenvolvimento de novas manifestações clínicas (principalmente as irreversíveis) e da piora de lesões preexistentes (reversíveis), e a promoção de uma melhor qualidade de vida aos pacientes, e não a normalização dos parâmetros laboratoriais ou de imagem. Sabe-se que, em geral, pacientes que fazem uso da TRE apresentam, após 3 a 12 meses de tratamento, melhora no quadro de citopenia e redução no tamanho do fígado e do baço; a resposta às manifestações ósseas, entretanto, usualmente ocorre mais tardiamente. Esta sequência temporal de eventos ainda não está bem determinada para miglustate.

10 - MONITORIZAÇÃO

A monitorização dos pacientes deve ser principalmente baseada na anamnese e no exame físico, sendo as manifestações clínicas os principais parâmetros a ditarem a necessidade de exames laboratoriais ou de imagem adicionais. No Quadro 3 encontra-se a avaliação mínima preconizada por este protocolo, necessária para a dispensação do medicamento (início e manutenção do tratamento). Demais avaliações não são obrigatórias, mas podem ser inseridas na dependência das manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes e da estrutura e condições de cada Centro de Referência.

10.1 - MONITORIZAÇÃO MÍNIMA RECOMENDADA PARA PACIENTES EM TRATAMENTO

O tipo e a periodicidade das avaliações abaixo recomendadas pressupõem a ausência de intercorrências no intervalo de tempo a que se referem. Em caso de intercorrências, devem ser realizadas as intervenções cabíveis, a critério do médico assistente.

AVALIAÇÃO CLÍNICA (ANAMNESE E EXAME FÍSICO)

Nos primeiros 6 meses de tratamento, deve ser realizada a cada 3 meses, nos Centros de Referência, com questionamento direto sobre o estado geral de saúde e da qualidade de vida e sobre a ocorrência de dor, fadiga, fraturas, sangramentos e sintomas sugestivos de deficiência de vitamina B12 (tais como fraqueza, perda de apetite, perda de peso, dificuldade em manter o equilíbrio, depressão e perda de memória). Após esse período, a avaliação clínica deve ser realizada pelo menos uma vez a cada 6 meses. Em pacientes em uso de miglustate, deve ser averiguada a ocorrência de diarreia, dor abdominal, neuropatia, tremores e perda de memória. Devem ser obrigatoriamente

aferidos peso, altura, pressão arterial e medida do tamanho do fígado e do baço com fita métrica. Em crianças e adolescentes, também deve ser aferido o estágio puberal. No caso de pacientes em uso de miglustate e de pacientes com DG tipo 3, exame neurológico deve ser feito como parte do exame físico.

HEMOGRAMA COM CONTAGEM DE PLAQUETAS

Deve ser realizado a cada 6 meses enquanto persistir alteração.

Se houver persistência ou piora da anemia, devem ser excluídas outras causas para este achado (incluindo anemia ferropriva, verminose e deficiência de vitamina B12, esta última por meio de dosagem dessa vitamina). Após normalização dos níveis de hemoglobina, o hemograma poderá ser realizado anualmente. A contagem de plaquetas também poderá ser feita anualmente após a normalização dos seus valores.

FERRITINA/AST-TGO/ALT-TGP/GGT/TEMPO DE PROTROMBINA

Devem ser realizados a cada 12 meses. Se houver piora destes parâmetros, devem-se excluir potenciais fatores causadores, como uso de medicamentos (por exemplo, anticoncepcionais orais) e outras doenças hepáticas. Hemocromatose hereditária deve ser excluída nos pacientes que permanecerem com ferritina > 1.000 ng/ml após 1 ano de tratamento específico.

EXAME DE IMAGEM DO ABDOMEN (ULTRASSONOGRRAFIA, TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA OU RESSONÂNCIA MAGNÉTICA) COM MEDIDA DO TAMANHO OU DO VOLUME DO FÍGADO E DO BAÇO É necessária para o início do tratamento e para o ajuste de dose da enzima por piora da hepatoesplenomegalia detectada ao exame físico. Sugere-se que seja sempre realizada por médico radiologista experiente.

DENSITOMETRIA ÓSSEA

Deve ser realizada somente em pacientes adultos (> 19 anos) antes do início do tratamento e repetida durante o tratamento se houver suspeita ou necessidade de monitorização da osteoporose. Em caso de osteoporose, deverão ser seguidas as medidas preconizadas pelo PCDT para osteoporose; não sendo detectadas alterações, a densitometria deverá ser repetida somente se surgirem manifestações clínicas ou piora de sintomatologia preexistente.

RADIOGRAFIA DE COLUNA VERTEBRAL EM PERFIL, QUADRIL EM AP E DE OSSOS LONGOS

Como este não é um método sensível para detecção das alterações ósseas associadas à DG, e como ressonância magnética de ossos não está disponível em todos os centros de tratamento, radiografia de coluna vertebral, quadril e ossos longos deverão ser realizadas antes do início do tratamento e repetidas somente se surgirem manifestações clínicas sugestivas de doença óssea ou piora de sintomatologia preexistente.

RADIOGRAFIA PARA DETERMINAÇÃO DE IDADE ÓSSEA

Deve ser realizada em caso de atraso ou parada de crescimento, ou de desenvolvimento puberal atrasado, e sempre que for necessário determinar, para ajuste de dose, se o paciente adolescente estiver em fase de crescimento. Se a idade óssea for inferior à idade cronológica, o paciente deverá ser encaminhado para avaliação endocrinológica.

DOSAGEM DE VITAMINA B12 NO PLASMA

Deve ser realizada na presença de qualquer tipo de anemia ou de manifestações clínicas sugestivas de deficiência dessa vitamina. Se os níveis estiverem diminuídos, recomenda-se suplementar vitamina B12.

10.2 - MONITORIZAÇÃO MÍNIMA RECOMENDADA PARA PACIENTES ASSINTOMÁTICOS OU OLIGOSSINTOMÁTICOS QUE NÃO PREENCHEM CRITÉRIOS PARA INÍCIO DE TRATAMENTO O tipo e a periodicidade das avaliações abaixo recomendadas pressupõem a ausência de intercorrências no intervalo de tempo a que se referem. Em caso de intercorrências, devem ser realizadas as intervenções cabíveis, a critério do médico assistente.

AValiação CLÍNICA (ANAMNESE E EXAME FÍSICO)

Deve ser realizada a cada 6 meses, com questionamento direto sobre o estado geral de saúde e da qualidade de vida e sobre a ocorrência de dor, fadiga, fraturas, sangramentos e sintomas sugestivos de deficiência de vitamina B12. Devem ser obrigatoriamente aferidos peso, altura, pressão arterial e medida do tamanho do fígado e do baço com fita métrica. Em crianças e adolescentes, também deve ser aferido o estágio puberal.

HEMOGRAMA COM CONTAGEM DE PLAQUETAS

Deve ser realizado a cada 6 meses.

FERRITINA/AST-TGO/ALT-TGP/GGT/TEMPO DE PROTROMBINA

Devem ser feitos a cada 12 meses. Se houver piora destes parâmetros, devem ser excluídos potenciais fatores causadores, como uso de medicamentos (por exemplo, anticoncepcionais orais) e outras doenças hepáticas.

DENSITOMETRIA ÓSSEA

Deve ser realizada somente em pacientes adultos (> 19 anos) e repetida somente no caso de surgimento de manifestações clínicas ou de piora de sintomatologia preexistente.

RADIOGRAFIA DE COLUNA VERTEBRAL EM PERFIL, QUADRIL EM AP E DE OSSOS LONGOS Deve ser realizada somente se surgirem manifestações clínicas sugestivas de doença óssea ou piora de sintomatologia preexistente.

RADIOGRAFIA PARA DETERMINAÇÃO DE IDADE ÓSSEA

Deve ser realizada no caso de atraso ou parada de crescimento, ou de desenvolvimento puberal atrasado. Se a idade óssea for inferior à idade cronológica, deve-se encaminhar o paciente para avaliação endocrinológica.

MEDIDA DE VITAMINA B12 NO PLASMA

Deve ser realizada na presença de qualquer tipo de anemia ou de manifestações clínicas sugestivas de deficiência de vitamina. Se os níveis estiverem diminuídos, recomenda-se suplementar vitamina B12.

10.3 - RESPOSTA TERAPÊUTICA

A resposta terapêutica dos índices hematológicos deverá ser avaliada por meio dos níveis de hemoglobina e plaquetas. Em relação ao fígado e o baço, poderão ser utilizados os seguintes parâmetros:

- a) tamanho de ambos os órgãos aferido por exame físico ou por exame de imagem de abdomen, conforme descrito no item 2 deste protocolo; ou
- b) volume de ambos os órgãos aferido por tomografia computadorizada ou por ressonância magnética de abdomen; ou
- c) impressão de piora, estabilização ou melhora, atestada por laudo de radiologista experiente, do tamanho ou volume de ambos os órgãos.

Recomenda-se que o método utilizado para aferição no período basal (antes do início do tratamento) seja o mesmo a ser utilizado na monitorização.

Considerando a variabilidade dos métodos de aferição empregados para avaliação dos níveis de hemoglobina e plaquetas e tamanho/volume do fígado e baço, a melhora ou piora de tais parâmetros é definida, neste protocolo, como uma variação,

respectivamente, $\geq 20\%$ (para melhora dos níveis de hemoglobina e plaquetas) ou redução $\geq 20\%$ (para melhora da hepatoesplenomegalia) em relação aos valores basais do início do tratamento ou em relação ao reajuste de dose. Se a variação for mantida dentro desta faixa (ou seja, entre -20 e $+20\%$), o parâmetro será considerado estável. A piora dos níveis de hemoglobina e plaquetas é definida como uma redução de mais de 20% em relação aos valores basais do início do tratamento ou em relação ao ajuste de dose. A piora da hepatoesplenomegalia, por sua vez, é definida como um aumento superior a 20% do tamanho ou volume do fígado ou baço. Em relação à hepatoesplenomegalia, também será aceita, desde que atestada por laudo, a impressão de radiologista experiente acerca da piora, estabilização ou melhora do tamanho ou volume desses órgãos. Os demais parâmetros serão avaliados de forma subjetiva, devendo sua melhora, piora ou estabilidade ser documentada em laudo médico.

A definição de alvo terapêutico do uso da TRE tem sido classicamente feita de modo retrospectivo, com base em opiniões de especialistas e na evolução dos pacientes tratados com imiglucerase e que estão incluídos no banco de dados do ICGGR (13;63). Além de o nível e evidência ser baixo, os alvos descritos são parâmetros sabidamente afetados pela TRE e não, obrigatoriamente, desfechos clinicamente significativos (por exemplo, melhora da sobrevida ou melhora neurológica não se encontram entre os alvos). Assim, devem ser usados de forma cautelosa, não se constituindo em parâmetros validados para ajuste de dose. Os alvos terapêuticos estabelecidos por

Pastores et al.(63) encontram-se na Quadro2.

Resposta e alvo terapêuticos não são sinônimos: a definição de resposta terapêutica utilizada neste protocolo visa a possibilitar adeterminação, em um período relativamente menor de tempo, da dose mínima clinicamente eficaz para o paciente, enquanto o alvo terapêutico é um objetivo que pode ser atingido em um período relativamente longo de tratamento. Além disso, é possível que sejam alcançados a resposta e o alvo em um dos parâmetros (nível de hemoglobina, por exemplo), mas não em outro (tamanho do fígado, por exemplo). Weinreb et al. (13), ao analisarem, após 4 anos, tratamento com imiglucerase, somente 6 dos alvos terapêuticos estabelecidos por Pastores et al. (63) (níveis de hemoglobina e plaquetas, volumes hepático e esplênico, ocorrência de dor e crise óssea) em 195/1.190 pacientes com DG tipo 1 não esplenectomizados do ICGGR, mostraram que 100% dos pacientes atingem pelo menos 1 dos alvos estabelecidos, 99% atingem pelo menos 3 e 41,5% atingem os 6 alvos. Além disso, tais autores sugeriram, embora não tenha sido apresentada análise estatística, que o número de alvos atingidos após 4 anos de tratamento correlaciona-se positivamente com a dose de imiglucerase recebida (os 14 pacientes que atingiram até 3 critérios receberam uma mediana de dose de imiglucerase de 30 U/kg/mês (o que equivaleria a 15 U/Kg/infusão), enquanto os 81 pacientes que atingiram todos os critérios receberam uma mediana de dose de 67,5 U/kg/mês (o que equivaleria a aproximadamente 33 U/kg/infusão).

Essa análise, entretanto, deveria também ter levado em conta a idade dos pacientes e o tipo e a gravidade das manifestações clínicas presentes ao início do tratamento.

Quadro 2 - Alvos Terapêuticos na Doença de Gaucher

Parâmetro	Alvo
Anemia	<ul style="list-style-type: none"> - Normalizar os níveis de hemoglobina (após 12-24 meses de tratamento). - Eliminar dependência de transfusão sanguínea. - Reduzir fadiga, dispneia, angina.
Trombocitopenia	<ul style="list-style-type: none"> - Aumentar o número de plaquetas em níveis suficientes para prevenir sangramento espontâneo ou associado a procedimentos (após 1 ano de tratamento). - Normalizar a contagem de plaquetas em pacientes esplenectomizados. - Normalizar os níveis de plaquetas em pacientes não esplenectomizados (após 2 anos de tratamento) se os níveis pré-tratamento estavam acima 60.000/mm³; nos demais casos, dobrar os valores iniciais.
Hepatomegalia	<ul style="list-style-type: none"> - Reduzir o volume hepático em 20%-30% no primeiro ano e em 30%-45% até o quinto ano de tratamento.
Esplenomegalia	<ul style="list-style-type: none"> - Reduzir o volume hepático em 30%-50% no primeiro ano e em 50%-60% até o quinto ano de tratamento. - Aliviar a distensão abdominal e a saciedade precoce. - Prevenir a ocorrência de infartos esplênicos. - Eliminar hiperesplenismo.
Envolvimento esquelético	<ul style="list-style-type: none"> - Diminuir a dor óssea (após 2 anos de tratamento). - Prevenir a ocorrência de crises ósseas, osteonecrose e colapso articular subcondral. - Aumentar a densidade mineral óssea (após 5 anos de tratamento).
Envolvimento pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> - Reverter a síndrome hepatorenal e a dependência de oxigênio. Diminuir hipertensão pulmonar. - Melhorar a funcionalidade e a qualidade de vida. - Evitar a deterioração rápida da doença pulmonar e a morte súbita. - Evitar a doença pulmonar.
Crescimento	<ul style="list-style-type: none"> - Normalizar o crescimento (após 3 anos de tratamento). - Promover o início normal da puberdade.
Qualidade de vida	<ul style="list-style-type: none"> - Melhorar a funcionalidade e a qualidade de vida aferida por questionários validados.

Adaptado de Pastores et al.(63)

PACIENTES SEM DOENÇA GRAVE

A resposta clínica ao tratamento para estes pacientes é definida, neste protocolo, como a presença de pelo menos um dos critérios abaixo, desde que transcorridos pelo menos 6 meses do início do tratamento ou do aumento da dose da enzima e que não tenha havido piora de qualquer um destes critérios:

- qualquer aumento dos níveis de hemoglobina (desde que de acordo com item 10.3 deste protocolo);
- qualquer aumento da contagem de plaquetas (desde que de acordo com item 10.3 deste protocolo);
- qualquer redução do tamanho do fígado (desde que de acordo com item 10.3 deste protocolo);
- qualquer redução do tamanho do baço (desde que de acordo com item 10.3 deste protocolo);
- redução das dores ósseas;
- redução do sangramento;
- aumento da capacidade funcional;
- melhora da qualidade de vida.

PACIENTES COM DOENÇA GRAVE

Em pacientes com doença grave, a resposta clínica ao tratamento é definida como o desaparecimento de todos os critérios de gravidade presentes no paciente, e que se encontram abaixo relacionados:

- sintomas gerais incapacitantes: dores ósseas não decorrentes de lesão óssea irreversível (tais como osteonecrose, osteoesclerose e compressão vertebral), dor abdominal, fadiga, limitação funcional aeróbica caracterizada por dispneia aos médios ou grandes esforços ou caquexia;
- contagem de plaquetas $\leq 20.000/mm^3$;
- contagem de plaquetas entre 20.000 e 50.000/ mm^3 associada a episódios recorrentes de sangramento. Tais episódios devem ser clinicamente significativos e secundários à DG, devendo ser comprovados por laudo médico;
- níveis de hemoglobina $< 8 g/dl$;
- necessidade de transfusão sanguínea;
- acometimento hepático (aumento de, no mínimo, duas vezes os níveis de AST/TGP e ALT/TGO ou prolongamento do tempo de protrombina ($< 70\%$ em relação ao controle), tendo sido descartadas hepatites infecciosas, uso de medicamentos como anticoncepcionais e anti- inflamatórios não esteroides como causa dessas alterações;- acometimento cardiopulmonar clinicamente significativo, evidenciado por meio de ecocardiografia ou radiografia simples ou espirometria, secundário à DG;
- ocorrência de fraturas ósseas espontâneas ou associadas a trauma mínimo.

AJUSTES DE DOSE

Considerando pacientes em TRE, assim que a resposta clínica for atingida, a dose da enzima deverá ser gradualmente diminuída.

Caso ocorra piora clínica em um intervalo mínimo de 6 meses após o início do tratamento ou ajuste da dose (conforme definido no item 10.3 deste PCDT), a dose da enzima poderá ser gradualmente aumentada (até um máximo de 60 U/kg/infusão). Se os parâmetros forem mantidos estáveis após 6 meses do ajuste da dose que sucedeu a resposta clínica, a dose da enzima poderá ser novamente diminuída. Os ajustes deverão ser feitos até ser determinada a dose mínima de manutenção eficaz para cada indivíduo. Não havendo resposta adequada, desde que excluídas outras causas para

tanto, ajustes até a dose limite superior (60 U/kg/infusão) deverão ser decididos no Centro de Referência. A redução de dose pode ser individualizada e imediata para a dose que o médico assistente considerar adequada, uma vez que não existem justificativas que embasem uma redução lenta e gradual. O aumento da dose deverá ocorrer nesta sequência: de 15 /kg/infusão para 30 U/kg/infusão a cada 15 dias durante um intervalo mínimo de 6 meses; depois, para 45 U/kg/infusão a cada 15 dias durante um intervalo mínimo de 6 meses; e, posteriormente, para 60 U/kg/infusão a cada 15 dias durante um intervalo mínimo de 6 meses. Cada ajuste, portanto, deve ter um intervalo mínimo de 6 meses. A dose máxima de enzima recombinante permitida por este protocolo é de 60 U/kg/infusão a cada 15 dias. Portanto, hemograma, plaquetas, estimativa do tamanho do fígado e do baço e questionamento sobre dores ósseas, sangramento, capacidade funcional e qualidade de vida deverão ser realizados no período basal, antes do reajuste de doses e a cada 6 meses de tratamento até a sua normalização. Após a normalização dos parâmetros laboratoriais, eles deverão ser pesquisados a cada 12 meses.

EVENTOS ADVERSOS TRE

Os principais eventos adversos associados à TRE são as reações à infusão (hiperemia, prurido, febre), geralmente de leve intensidade e reversíveis com o uso de anti-histamínicos, corticosteroides, antitérmicos ou com o aumento da velocidade de infusão. Recomenda-se a comunicação de ocorrência de eventos adversos à ANVISA. Se houver evento adverso associado à TRE, deve ser discutida a possibilidade de uso de pré-medicação ou diminuição da velocidade nas próximas infusões. Não existe um regime padrão de pré-medicação, podendo ser utilizados corticóides, anti-histamínicos e antitérmicos. A ocorrência de hipersensibilidade mediada por IgE a uma das enzimas indica a necessidade de suspensão do tratamento com o medicamento desencadeador; neste caso, o paciente, a critério médico, pode reiniciar o tratamento com outra enzima incluída neste Protocolo ou iniciar a ISS.

Os eventos adversos mais comumente associados ao uso de miglustate são perda de peso (60%), eventos gastrointestinais (acima de 80%) e tremores (30%). Tais eventos provocam a descontinuação do medicamento em 20%-30% dos casos (54-57). Dor abdominal, diarreia e flatulência podem ser manejadas por meio de dieta específica e de uso concomitante de agentes antidiarréicos. Neuropatia periférica e disfunção cognitiva são também relatadas, mas a associação causal com o uso de miglustate ainda não está estabelecida. Segundo relatório da EMA, estudos pré-clínicos demonstram que o miglustate predispõe à catarata e ao desenvolvimento de tumores (pelo menos de testículo e de intestino), assim como prejudica a espermatogênese e os parâmetros espermáticos, reduzindo a fertilidade. Não existem dados em gestantes, mas em animais parece haver toxicidade reprodutiva, incluindo distocia. Miglustate não mostrou potencial mutagênico ou clastogênico nos testes-padrão de genotoxicidade.

Quadro 3 - Doença de Gaucher: Resumo da Avaliação Mínima Recomendada*

AVALIAÇÃO	ANTES DO INÍCIO DO TRATAMENTO	MONITORIZA-ÇÃO
Anamnese	Sim	Sim
Exame físico, incluindo medido tamanho do fígado e do baço com fita métrica	Sim	Sim

Medida da atividade da beta-glicocerebrosidase	Sim	Não
Hemograma/plaquetas	Sim	Sim
Ferritina/AST- TGO/ALT- TGP/GGT/tempo de protrombina	Sim	Sim
Ultrassonografia ou tomografia ou ressonância magnética de abdômen	Sim	Somente nos casos em que for necessário o aumento da dose da enzima por piora da hepatoesplenomegalia detectada ao exame físico.
Densitometria óssea (a partir dos 19 anos)	Sim	Somente se houver suspeita ou necessidade de monitorização de osteoporose pré-
Radiografia de coluna vertebral em perfil, quadril em AP e de ossos longos	Sim	Fazer somente houver piora de sintomatologia óssea.
Radiografia para determinação da idade óssea	Sim, em crianças ou adolescentes com atraso ou parada de crescimento, ou com desenvolvimento puberal atrasado	Sim, em crianças ou adolescentes com atraso ou parada de crescimento, ou com desenvolvimento puberal atrasado, ou para confirmar que adolescente está em fase de crescimento.
Dosagem de vitamina B12	Sim, na presença de qualquer tipo de anemia ou de manifestações clínicas sugestivas de deficiência.	Sim, na presença de qualquer tipo de anemia ou de manifestações clínicas sugestivas de deficiência.

*Radiografia de tórax, espirometria e ecocardiografia serão necessárias para demonstrar a presença de critérios de gravidade (envolvimento cardíaco ou pulmonar).

11 - REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

Em função da possibilidade de ocorrência de reações alérgicas, a TRE deve ser preferencialmente realizada em ambiente hospitalar e com o uso de filtros, sob supervisão médica, em Centros de Referência. Após 6 meses de tratamento, a critério do médico do Centro de Referência, as infusões poderão ser realizadas, de forma

supervisionada e após treinamento da equipe envolvida, em local mais próximo da residência do paciente (64). O aumento das doses dependerá de avaliação do Centro de Referência e deverá requerer laudo médico e exames demonstrando, no início do tratamento, piora ou ausência de resposta clínica.

12 - TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE Imiglucerase, Alfavelaglicerase, Taliglucerase alfa e Miglustate. Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de IMIGLUCERASE, ALFAVELAGLICERASE, TALIGLUCERASE ALFA ou MIGLUSTATE, indicados para o tratamento da DOENÇA DE GAUCHER.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- melhora do cansaço (melhora dos quadros de anemia), e dos sangramentos (pela melhora do quadro de trombocitopenia);
- diminuição do tamanho do fígado e do baço;
- prevenção de fraturas;
- melhora da qualidade de vida.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

- na gravidez - estudos em animais com imiglucerase e alfavelaglicerase não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em mulheres grávidas. O risco para o bebê é muito improvável; entretanto o médico deve avaliar se os benefícios são maiores do que os riscos. Miglustate é contraindicado durante a gravidez; também as mulheres em idade fértil devem evitar a gestação 90 dias após a suspensão do tratamento. Durante o uso do medicamento e até 90 dias após sua suspensão os homens devem proteger-se para evitar a geração de filhos

- não há informações nos estudos clínicos com a taliglucerase que relatem problemas durante a gestação para a mãe ou ao bebê; estudos continuam sendo realizados.

- na amamentação - não se sabe se os medicamentos são excretados no leite materno, portanto, durante a amamentação, o médico deve avaliar se os benefícios são maiores do que os riscos;

- efeitos adversos mais comuns para imiglucerase e alfavelaglicerase - dor de cabeça e reações alérgicas (que incluem vermelhidão, coceira, tosse, sensação de formigamento, dor no peito, falta de ar e diminuição da pressão arterial); outros eventos

já relatados incluem dor abdominal, sensação de calor, dores nas articulações, tonturas e irritação da pele;

- efeitos adversos mais comuns para miglustate - perda de peso, diminuição do apetite, tremores, tonturas, dor de cabeça, câibras nas pernas, náuseas, vômitos, diarreia, prisão de ventre e gases;

- efeitos adversos mais comuns para taliglucerase: hipersensibilidade, dor de cabeça e coceiras.

-medicamentos contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fármaco ou componentes da fórmula. Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei ser atendido (a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não. Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- imiglucerase
- alfavelaglicerase
- taliglucerase alfa
- miglustate

Local: Data:		
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
Assinatura e carimbo do médico		
Data:		

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal

Anexo 3:



INSTITUTO FERNANDESFIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/MS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: O TRATAMENTO DA DOENÇA DE GAUCHER NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE: OCASO DO RIO DE JANEIRO

Pesquisador: Dafne Dain Gandelman Horovitz

Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Versão: 1

CAAE: 07403512.7.0000.5269

Área Temática:

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Número do Parecer: 117.351

Data da Relatoria: 27/09/2012

DADOS DO PARECER

Trata-se de uma pesquisa exploratória, abordando um estudo de caso (Yin, 2002), dentro de uma abordagem qualitativa em saúde conforme definida por Minayo (2010).

A pesquisa será realizada com médicos e gestores, responsáveis pelo tratamento da DG no Centro de Referência do Estado do Rio de Janeiro. O Centro de Referência, no Estado do Rio de Janeiro, é o Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), onde atua a equipe responsável pelo acompanhamento dos pacientes cadastrados no programa. Não está explicitada nominalmente a lista dos profissionais

responsáveis pelo protocolo, nas fontes pesquisadas, que foram o site oficial do HEMORIO e do Ministério da Saúde, tal identificação fará parte do trabalho de campo, ao longo da pesquisa. O estudo será feito por meio de entrevistas semiestruturadas, Consideradas por Minayo (2010) como uma conversa dotada de finalidade. Para tanto será toamada como base um roteiro que se pautará em tópicos envolvendo questões relacionadas à Portaria Pública e PCDT da DG, assim como aspectos conceituais correlatos ao objeto de investigação.

Apresentação do Projeto:

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Analisar a prática da aplicação do protocolo oficial de tratamento da Doença de Gaucher a partir da ótica dos médicos tratadores e gestores.

Objetivo Secundário: Identificar a formação profissional dos médicos e gestores envolvidos na aplicação do protocolo de referência, no Rio de Janeiro. Analisar a ótica dos médicos sobre as recomendações da portaria. Analisar como os profissionais envolvidos situam o Centro de Referência e seu atual funcionamento. Obter e discutir impressões dos gestores sobre os eventuais entraves que existam para a implementação e funcionamento do protocolo. Analisar o entendimento por parte dos profissionais sobre a TRE.

Riscos: os riscos envolvem a questão da privacidade dos pacientes e participantes da pesquisa que os pesquisadores se comprometem em manter.

Benefícios:

Maiores informações e melhor compreensão do tratamento da Doença de Gaucher no Rio de Janeiro.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Aprovado

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Adequados

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Recomendações: Obter o carimbo do CEP no TCLE

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Aprovado

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita apreciação da CONEP: Não

Considerações finais a critério do CEP:

INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/MS

RIO DE JANEIRO, 08 de Outubro de 2012

Assinador por: Maria Elisabeth Lopes Moreira

(Coordenador)

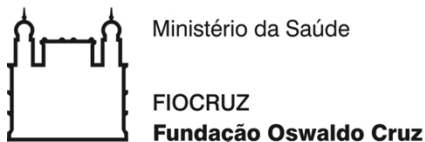
Endereço: RUI BARBOSA **Bairro:** FLAMENGO **CEP:** 22.250-020 **UF:** RJ

Município: RIO DE JANEIRO **Telefone:** 2115-5417 **Fax:** 2115- 5284

E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

APÊNDICES:

Apêndice 1



Roteiro da Entrevista:

Nome:

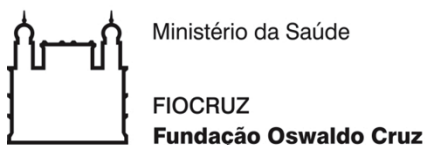
Especialidade:

Instituição/ função:

- 1) O Sr (a) trabalha no Centro de referência, exclusivamente com a Doença de Gaucher (DG), qual é a sua formação profissional?
- 2) Quais são suas considerações gerais sobre a Doença de Gaucher?
- 3) O Sr(a) considera o programa de tratamento da DG bem estabelecido?
- 4) O Sr (a) já leu as Portarias da DG?
- 5) O Sr (a) percebe alguma falha do programa? Qual (ais)?
- 6) Quais são os maiores benefícios do programa?
- 7) O que o (a) senhor (a) entende como uma Portaria Pública para tratamento?
- 8) O que o (a) senhor (a) entende como Terapia de Reposição Enzimática?
- 9) O que o (a) senhor (a) entende como Terapia de alto custo?
- 10) O (A) senhor (a) considera importante a TRE para DG? Quais são os maiores benefícios?
- 11) Como os pacientes chegam até o tratamento? É feita uma triagem?
- 12) Como é feita a regulação de marcação de consultas de primeira vez?
- 13) Os exames diagnósticos são feitos no HEMORIO? Quais? Ensaio enzimático e exame molecular? Caso não sejam feitos no Centro de Referência, para onde são enviados? Quem os envia?
- 14) Como é feito o repasse de verba em relação aos exames diagnósticos?
- 15) Quais são as especialidades médicas necessárias que estão presentes no Centro de Referência?
- 16) Para onde são encaminhados os casos ortopédicos e cirúrgicos?
- 17) Para onde são encaminhados os casos neurológicos?

- 18) Quem faz o aconselhamento genético junto às famílias?
- 19) Os exames laboratoriais específicos do acompanhamento do PCDT são realizados todos no HEMORIO? Com que frequência? Como é feito o ressarcimento desses procedimentos no programa?
- 20) E os exames de imagem? Ultrassom, telerradiografias, Densitometria óssea, RNM e TC. Onde são realizados? Dos exames não realizados no HEMORIO, como é feito o processo de encaminhamento e o ressarcimento?
- 21) Em relação á medicação, qual a droga mais usada? Qual a dose mais freqüente? Algum paciente faz uso de redutor de substrato?
- 22) Algum paciente faz uso de pré-medicação?
- 23) Como é a adesão ao tratamento?
- 24) Existem casos de infusão domiciliar? O que acha sobre isso?
- 25) É utilizado algum filtro de linha nas infusões? Quem fornece esse material?
- 26) Em relação a efeitos colaterais, já houve casos graves? Com necessidade de internação?
- 27) O Centro de referência possui Centro de Terapia Intensiva (adulto e pediátrico)?
- 28) Onde os pacientes com Doença de Gaucher fazem reabilitação? São encaminhados?
- 29) Existem pacientes que recebem a TRE fora do Centro de Referência, em outra unidade de saúde?
- 30) Banco de dados e registro, quem computa os dados? Como é feito?
- 31) A farmácia do Centro de Referência fornece outras medicações como Anti inflamatórios não esteroidais (AINES), Bisfosfonatos, cálcio oral, reposição vitamínica, anticonvulsivantes?
- 32) Em caso de mudança de droga (TRE), como é feito o processo?
- 33) Em caso de alteração de dose de uma droga, como são avaliados os casos?

Apêndice 2:



Termo de Consentimento Livre Esclarecido

Projeto de Pesquisa: O tratamento da Doença de Gaucher no Sistema Único de Saúde: O caso do Rio de Janeiro.

Pesquisadora responsável: Tatiana de Sá Pacheco Carneiro de Magalhães
(celular: 021-9803-4483)

Instituição responsável pela pesquisa: Instituto Fernandes Figueira
Endereço: Av. Rui Barbosa, 716, 4º andar- Flamengo- Rio de Janeiro
Tel: 2554-1700, ramal 1752

Nome da orientadora: Dafne Dain Gandelman Horovitz

Eu, Dra Tatiana Magalhães, venho pedir que participe voluntariamente na pesquisa “O tratamento da Doença de Gaucher no Sistema Único de Saúde: O caso do Rio de Janeiro”, a ser feita sob orientação da Prof^a Dr^a Dafne Dain Gandelman Horovitz, para a minha dissertação de Mestrado a ser defendida no Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher do Instituto Fernandes Figueira, da Fundação Oswaldo Cruz.

Leia com atenção as informações abaixo:

- 1- Esta pesquisa tem como objetivo analisar a prática da aplicação do protocolo oficial a partir da ótica dos médicos tratadores e gestores do Centro de Referência, seguindo o que dita o PCDT do Ministério da Saúde.
- 2- Sua participação é voluntária, o que significa que o (a) senhor (a) tem plena autonomia para decidir sua participação, ou desistir de fazê-lo a qualquer momento.
- 3- A entrevista será feita através de áudio, por meio digital, e transcrita posteriormente pela pesquisadora. Esse material será armazenado pela pesquisadora por cinco anos, ao fim desse período será destruído.
- 4- De acordo com a resolução 196/96, que trata do respeito ao anonimato, sua identidade será preservada.

5- Tal estudo não oferece riscos para nenhum participante, mas se ao longo da entrevista o (a) senhor (a) se sentir desconfortável, poderá interromper a entrevista a qualquer momento.

6- Devo esclarecer que não haverá nenhum tipo de remuneração ou despesa referente a sua participação nesse estudo.

7- Essa pesquisa está registrada no CEP do IFF/FIOCRUZ e está a sua disposição para maiores informações. Contatos telefone 2554-1730, cepiff@iff.fiocruz.br. Está registrada também no CEP do HEMORIO. Contatos telefone 2332-8611, upc@hemorio.rj.gov.br.

8- Os resultados serão apresentados em uma dissertação de mestrado a ser avaliada por uma banca aceita pela Comissão de Pós-Graduação em saúde da Criança e da Mulher do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz. Também poderão ser apresentados em artigo(s) a serem publicados em revistas científicas e divulgados em congressos, simpósios, reuniões científicas, conferências, mesas redondas e salas de aula.

9- Os resultados dessa pesquisa serão apresentados em conjunto.

Eu, _____, abaixo assinado, autorizo voluntariamente o uso do meu material (entrevista) nesse estudo. Declaro que li e entendi todas as informações referentes a esse estudo e que todas as minhas perguntas e dúvidas foram claramente respondidas pela pesquisadora.

Nome do participante

Assinatura

Data

Nome da pesquisadora

Assinatura

Data