

## Doenças Raras, Drogas Órfãs e o Cenário em 2019

*Rare Diseases, Orphan Drugs and the Scenario in 2019*

Sandra Marques e Silva<sup>1</sup>, José Luís Barros Pena<sup>2,3</sup>

Programa de Residência Médica em Cardiologia do Hospital de Base do Distrito Federal, DF, Brasil<sup>1</sup>. Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil<sup>3</sup>. Curso de Especialização em Ecocardiografia da Fundação Felice Rosso, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, MG, Brasil<sup>2</sup>.

O conceito de doença rara (DR) engloba 6 a 8 mil condições clínicas que se caracterizam pela baixa prevalência na população bem como por evolução crônica e muito debilitante associada à escassez de terapêuticas específicas.<sup>1</sup> Não há uma definição universal de DR aceita em todo mundo, de forma que, no Brasil, estão sob esta denominação patologias que acometem de menos de 65:100.000 habitantes.<sup>2</sup> Na Argentina e em países da União Europeia a cifra é de  $\leq 5:10.000$  habitantes e, nos Estados Unidos, são assim caracterizadas doenças que afetam menos de 200 mil indivíduos.<sup>3</sup> Traduzindo para números absolutos, são estimados cerca de 30 milhões de portadores de doenças raras nos Estados Unidos, outros 30 milhões na União Europeia,<sup>4</sup> e 13 a 15 milhões no Brasil.<sup>5</sup>

Cerca de 80% das DR são de etiologia genética<sup>6</sup> e determinam alterações clínicas desde o nascimento. Desta forma, 50% dos doentes raros atualmente no mundo são crianças. Destes, 30% não sobrevivem até os 5 anos de idade caso não tratados de forma acurada, precoce e eficaz. Dados obtidos em países desenvolvidos demonstram que o tempo gasto para o diagnóstico é, em média, de 8 anos, tendo os pacientes sido avaliados por 10 ou mais especialistas em saúde. Relatos de esquemas terapêuticos sem benefícios e diagnósticos conflitantes entre diferentes profissionais são queixas comuns neste grupo.<sup>7</sup>

Apesar dos inegáveis avanços tecnológicos das últimas décadas, que possibilitaram estabelecer a etiologia das DR em nível molecular, bem como permitiram a melhor compreensão de seus mecanismos fisiopatogênicos, poucas são as opções terapêuticas específicas efetivas. Os medicamentos utilizados no tratamento das DR são conhecidos como Drogas Órfãs (DO) e, uma vez sob esta denominação, recebem diferentes benefícios e incentivos para desenvolvimento e comercialização. Até 2018, este universo era de 164 substâncias aprovada pela *European Medicines Agency* (EMA) para comercialização na Comunidade Europeia<sup>8</sup> e 500 DO aprovadas nos Estados Unidos pela *Food and Drug Administration* (FDA).<sup>9</sup> A indústria farmacêutica tem papel central no desenvolvimento e na comercialização destas novas moléculas, já que centros universitários e governos nem sempre dispõem de fundos financeiros ou estrutura tecnológica para custear pesquisas.

Em um contexto de integralidade e universalidade da saúde e de livre acesso ao conhecimento por meio da *internet*, as demandas por estas medicações crescem de maneira exponencial em todo mundo. O impacto financeiro destas medicações para os orçamentos de governos e seguradoras de saúde em todo mundo é muito significativo e tema de amplas discussões. Em um cenário de recessão econômica e envelhecimento populacional, tratamentos com cifras anuais de milhões de reais são capazes de inviabilizar o custeio de tantas outras demandas de saúde e colocar em xeque o planejamento orçamentário das instituições.

Os trâmites regulatórios regionais muitas vezes lentos e a carência de protocolos regionais específicos de incorporação de novas tecnologias estimulam a adoção de vias marginais de acesso ao tratamento, como a judicial. O impacto orçamentário da judicialização da compra de medicações não registradas pelos governos locais, principalmente em países em desenvolvimento, pode ser exemplificado com números do Brasil. Em 2017, a União e os governos estaduais destinaram juntos aproximadamente R\$7 bilhões para a aquisição de medicamentos exigidos por demandas judiciais. Deste valor, 92% foram gastos com apenas 11 medicamentos. A demanda cresce anualmente, a ponto de, entre 2010 e 2017, ter sido observado = incremento de 1.010% neste tipo de despesa.<sup>10</sup>

Um cenário sem a disponibilidade das DO, no entanto, não é nem mais favorável nem menos dispendioso para as partes envolvidas. Considerando que a maioria das DR têm caráter multissistêmico, muito incapacitante e de evolução para doença terminal por falência de órgãos e sistemas, as despesas com suporte clínico e tratamento paliativo podem ser ainda maiores. Além de um indivíduo sob forte sofrimento psicossocial e economicamente inativo, podem ser necessárias medidas mais onerosas que o tratamento utilizando as DO tais como transplantes de órgãos, diálise, implante de dispositivos de alto custo (marca-passos, desfibriladores cardíacos, neuromoduladores) entre outros. Soma-se a isto a necessidade de cuidados especiais por parte destes doentes levando os familiares a abandonar suas atividades laborais para dar suporte aos enfermos.

Apresentadas estas considerações, faz-se necessário trazer à luz a discussão do tema de maneira a assegurar o direito à saúde de forma ampla, custo-efetiva e sem desperdícios. Na velocidade com que o desenvolvimento de novos tratamentos acontece e com a possibilidade real de correções de defeitos no DNA para a cura de doenças, é preciso buscar formas de custeio e acesso igualitário bem como de capacitação de profissionais de saúde para o diagnóstico e o tratamento precoces o suficiente para reduzir danos.

### Palavras-chave

Doença Rara; Medicamento Órfão; Cardiologia.

Correspondência: Sandra Marques e Silva •  
E-mail: smarquesmd@gmail.com

DOI: 10.5935/2318-8219.20190045

Do ponto de vista ações governamentais e mecanismos regulatórios o Brasil está em processo de evolução progressiva. Desde 2014, dispomos da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, que orienta a estruturação do atendimento e a tomada de decisões no âmbito do SUS.<sup>11</sup> Temos ainda a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), que coordena a formulação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), as quais servem para respaldar, no âmbito do SUS, as condutas diagnósticas, terapêuticas e os cuidados assistenciais.<sup>12</sup>

No âmbito da sociedade civil organizada, verificam-se inúmeros grupos e associações de portadores de DR, que promovem encontros entre pacientes, familiares e especialistas no tema, bem como prestam auxílio jurídico e de busca por centros de referência e profissionais especializados. Estas entidades são importantes pontos de referência para os pacientes, que, em países como o Brasil, apresentam perfil epidemiológico com baixa escolaridade, baixo poder aquisitivo e parcial isolamento demográfico, por serem procedentes de localidades pequenas no interior do país e distante de grandes centros.

As sociedades médicas brasileiras também estão mobilizadas e buscam maior protagonismo nas decisões a respeito das DR. Este ano a Sociedade Brasileira de Cardiologia por meio de trabalho conjunto dos Departamento de Cardiologia Clínica e o Departamento de Imagem Cardiovascular, aprovou a criação do grupo de estudo em doenças raras. Entre outras propostas de trabalho, o grupo almeja ampliar a discussão do tema entre cardiologistas, criar canais de educação e reciclagem no tema,

estimular o intercâmbio de informações entre especialistas, bem como a produção científica a respeito do tema.

Teremos muitos desafios a superar no Brasil, e a mobilização para o debate é primeiro passo rumo ao sucesso. Carecemos de dados epidemiológicos e registros nacionais, compilando dados sobre o perfil das DR em nosso território. A utilização da imagem cardiovascular através de novas tecnologias, como o uso dos índices de deformação miocárdica pode sugerir e diferenciar doenças pouco diagnosticadas, estimulando o prosseguimento da propedêutica.<sup>13</sup> A Ecocardiografia e Ressonância magnética cardíaca através da utilização do strain e mapeamento T1 podem diagnosticar de forma precoce, selecionar pacientes para tratamento e monitorar a resposta à terapêutica.<sup>14</sup> É preciso conhecer e dimensionar o problema de forma precisa, para pensar as políticas públicas e as ações de promoção em saúde. Além disto, precisamos repensar os currículos médicos centrados em doenças de alta prevalência, em detrimento às doenças raras, bem como disponibilizar aos profissionais que já atuam no mercado a possibilidade de reciclagem e o direcionamento de pacientes a centros de referência, quando necessários. O mapeamento dos núcleos de excelência já existentes, sua multiplicação pelo território nacional e o estabelecimento de canais de comunicação, discussão e encaminhamento de pacientes estão entre alguns dos objetivos a serem alcançados. Que a palavra “órfã” seja utilizada apenas para referir ao medicamentos e não sirva para qualificar os pacientes com DR, nem os profissionais de saúde envolvidos em seu suporte.

## Referências

- 1 World Health Organization 2004. Kaplan W, Laing R. Priority medicines for Europe and the world. Acesso em 01/09/2019. Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO\\_EDM\\_PAR\\_2004.7.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_PAR_2004.7.pdf)
- 2 Resolução Da Diretoria Colegiada – RDC N° 205, de 28 de dezembro de 2017. Acesso em 01/09/2019. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC\\_205\\_2017\\_.pdf/996fc46e-216b-44abb8c8-2778151b786e](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_205_2017_.pdf/996fc46e-216b-44abb8c8-2778151b786e)
- 3 Khosla, Neil, and Rodolfo Valdez. A compilation of national plans, policies and government actions for rare diseases in 23 countries. *Intractable Rare Dis Res.* 2018;7(4):213-222.
- 4 Haffner ME, Whitley J, Moses M. Two decades of orphan product development. *Nat Rev Drug Discov.* 2002;1: 821–5.
- 5 Silva EN, Sousa TRV. Avaliação econômica no âmbito das doenças raras: isto é possível. *Cad. Saúde Pública.* 2015;31(3): 1-11.
- 6 European Organisation for Rare Diseases. Rare diseases: understanding this public health priority. Acesso em 01/09/2019. Disponível em: [http://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps\\_document-EN.pdf](http://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps_document-EN.pdf)
- 7 Rare Diseases By The Numbers. Acesso em: 5/9/2019. Disponível em: [https://califesciences.org/wp-content/uploads/2019/02/CLSA\\_RareDisease\\_Flyer2019.pdf](https://califesciences.org/wp-content/uploads/2019/02/CLSA_RareDisease_Flyer2019.pdf)
- 8 Annual report on the use of the special contribution for orphan medicinal products Year 2018. Acesso em: 5/9/2019. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/annual-report-use-special-contribution-orphan-medicinal-products-2018\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/annual-report-use-special-contribution-orphan-medicinal-products-2018_en.pdf)
- 9 Orphan Drugs in the United States Growth Trends in Rare Disease Treatments. Acesso em: 5/9/2019. Disponível em <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/orphan-drugs-in-the-united-states-growth-trends-in-rare-disease-treatments.pdf>
- 10 Ministério da Saúde adota medidas para garantir oferta de medicamentos para doenças raras. Acesso em: 5/9/2019. Disponível em <http://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/42719-ministerio-da-saude-adota-medidas-para-garantir-oferta-de-medicamentos-para-doencas-raras>
- 11 Portaria N° 199, de 30 de janeiro de 2014. Acesso em: 5/9/2019. Disponível em [http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/saudelegis/gm/2014/prt0199\\_30\\_01\\_2014.html](http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html)
- 12 Protocolos e Diretrizes. Acesso em: 5/9/2019. Disponível em <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>.
- 13- Pena JLB, Santos WC, Araújo SA, Dias GM, Sternick EB. How echocardiographic deformation indices can distinguish different types of left ventricular hypertrophy. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(5):758-9.
- 14 . Perry R, Shah R, Patil S, Ganesan A, Linhart A, Selvanayagam JB. The role of cardiac imaging in the diagnosis and management of Anderson-Fabry Disease. *JACC Imaging.* 2019; 12(7 Pt 1):1230-42.