

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM BIOÉTICA

ANDRÉ MARIN HEISLER JUNIOR

**AS DIFICULDADES NO ACESSO AO DIAGNÓSTICO GENÉTICO EM DOENÇAS
RARAS: UMA DISCUSSÃO BIOÉTICA**

CURITIBA

2019

ANDRÉ MARIN HEISLER JUNIOR

**AS DIFICULDADES NO ACESSO AO DIAGNÓSTICO GENÉTICO EM DOENÇAS
RARAS: UMA DISCUSSÃO BIOÉTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Pós-Graduação
em Bioética da Pontifícia Universidade
Católica do Paraná, como requisito parcial
à obtenção do título de Mestre em Bioética.

Orientadora: Profa. Dra. Daiane Priscila
Simão-Silva

Coorientador: Prof. Dr. Israel Gomy

CURITIBA

2019

Dados da Catalogação na Publicação
Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR
Biblioteca Central
Luci Eduarda Wielganczuk – CRB – 9/1118

H473d
2019 Heisler Junior, André Marin
As dificuldades no acesso ao diagnóstico genético em doenças raras : uma
discussão bioética / André Marin Heisler Junior ; orientadora: Daiane Priscila
Simão-Silva ; coorientador: Israel Gomy. – 2019.

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná,
Curitiba, 2019

Inclui bibliografias

1. Bioética. 2. Testes genéticos. 3. Doenças genéticas inatas. Justiça
social. I. Simão-Silva, Daiane Priscila. II. Gomy, Israel. III. Pontifícia
Universidade Católica do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Bioética.
IV. Título.

CDD 20. ed. – 174.9574

**ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOÉTICA**

**DEFESA DE DISSERTAÇÃO Nº 11/2019
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Bioética**

Em sessão pública às catorze horas do dia vinte e sete de março do ano de dois mil e dezenove, na Sala 32, 1º andar, bloco 3, da Escola Ciências da Vida, realizou-se a sessão pública de Defesa da Dissertação "**A iniquidade no acesso ao diagnóstico genético em doenças raras: Uma visão Bioética**" apresentada pelo aluno **André Marin Heisler Junior** sob orientação da **Professora Doutora Daiane Priscila Simão Silva** como requisito parcial para a obtenção do título de **Mestre em Bioética**, perante uma Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Professora Doutora Daiane Priscila Simão Silva
Presidente

Professora Doutora Caroline Filla Rosaneli
Membro interno (PUCPR)

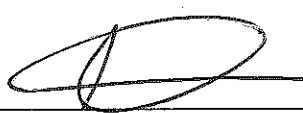
Professor Doutor Rui Fernando Pilotto
Membro externo (UFPR)

Início: 14:00 Término 16:15.

Conforme as normas regimentais do Programa de Pós-Graduação em Bioética da Pontifícia Universidade Católica do Paraná o trabalho apresentado foi considerado APROVADO (aprovado/reprovado).

O(a) aluno(a) está ciente que a homologação deste resultado está condicionado (a): (I) ao cumprimento integral das solicitações da Banca Examinadora, que determina um prazo de 30 dias para ao cumprimento dos requisitos; (II) entrega da dissertação em conformidade com as normas especificadas no Regulamento do PPGB/PUCPR; (III) entrega de documentação necessária para elaboração do Diploma.

Aluno: **André Marin Heisler Junior**


Professor Doutor Thiago Rocha da Cunha
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Bioética

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida, por todas as oportunidades e pela coragem que me deu para ir em busca da realização de meus objetivos e sonhos.

Agradeço com muito amor aos meus pais Marcelo e Adriane, por todo apoio e incentivo durante toda a minha trajetória de estudante e acadêmico.

Agradeço com um carinho muito especial a Prof. Dra. Daiane Priscila Simão-Silva, por me guiar e orientar neste trabalho sempre com muita paciência muito incentivo, apoio, confiança e inspiração. Agradeço também por todas as oportunidades de trabalho e produção que tivemos além desta produção.

Agradeço com carinho o Dr. Israel Gomy, por me coorientar neste trabalho.

Agradeço aos colegas do Mestrado em Bioética da turma de 2017, pelo acolhimento, incentivo e conhecimentos compartilhados.

Agradeço aos professores do programa de Bioética em especial a Prof. Dra. Mary Rute Esperandio, por todos os ensinamentos compartilhados.

Agradeço a Sandra Maria Lopes, pelo belíssimo trabalho na secretaria, pela paciência e por todo apoio e auxílio prestado aos alunos do programa.

Agradeço ao Dr. Rui Piloto pela participação em minha banca de defesa.

Agradeço a Prof Dra. Caroline Filla Rosaneli pela participação em minha banca de defesa.

Agradeço ao Vinicius por ter muitas vezes me buscado nas aulas noturnas.

Agradeço a todos os meus amigos e familiares que me prestaram apoio e incentivo durante a construção deste trabalho.

RESUMO

A pessoa com doença rara não é um paciente comum, ela difere dos demais pela dificuldade de um diagnóstico correto, pelo estigma de sua doença, pela sua baixa qualidade de vida e pela alta fragilidade orgânica, social e política, sendo portanto, mais vulnerável. Para estes indivíduos, o diagnóstico é uma medida básica de promoção da justiça social e de combate as iniquidades. O objetivo deste trabalho é discutir o acesso aos serviços de genética médica no Brasil sobre a ótica da Bioética de Intervenção. Para isso, utilizou-se como metodologia uma revisão sistemática integrativa para levantar os principais testes genéticos, seguido de um levantamento dos serviços de genética médica disponíveis no Brasil. Em sequência, realizou-se uma análise crítica utilizando os princípios de justiça social e equidade. O principal teste genético para diagnóstico de doenças raras é o sequenciamento completo de Exoma, os serviços de genética médica no Brasil estão distribuídos de forma desigual, concentrados na região sul e sudeste. A falta de profissionais tem impacto no acesso a serviços contemplados pelo SUS. Se faz necessário que se reconheça as iniquidades presentes nessa temática, olhando com atenção para os estados mais vulneráveis que não possuem serviços de genética médica, e existam iniciativas para levar ao ser humano equidade e condições de vida dignas.

Palavras-chave: Testes Genéticos, Doenças Genéticas, Bioética, Justiça Social

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BI	Bioética de Intervenção
DR	Doenças Raras
DC	Doenças Congênitas
DI	Deficiências Intelectuais
EIM	Erros Inatos do Metabolismo
SNG	Sequenciamento de Nova Geração
SCE	Sequenciamento Completo do Exoma
JCR	<i>Journal Citation Reports</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
OMIM	Online Medelian Inheritance in Man

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
1.2	CENÁRIO DAS DOENÇAS RARAS	10
1.3	DOENÇAS RARAS DE ORIGEM GENÉTICA	11
1.3.1	Congênitas	12
1.3.2	Deficiência Intelectual	12
1.3.4	Erros inatos do metabolismo	12
1.4	IMPACTO DAS DOENÇAS RARAS NO CONTEXTO FAMILIAR	13
1.5	A DIFICULDADE DE DIAGNÓSTICO PARA AS DOENÇAS RARAS DE ORIGEM GENÉTICA	13
2	ARTIGO 1.....	15
2.1	INTRODUÇÃO.....	16
2.2	METODOLOGIA	19
2.2	RESULTADOS	21
2.4	DISCUSSÃO	27
2.5	CONCLUSÃO	32
2.6	REFERÊNCIAS DO ARTIGO	35
2.6	REFERENCIAS DA REVISÃO SISTEMÁTICA INTEGRATIVA	38
3.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
4.	ANEXO	44
4.1	ANEXO A – CODIFICAÇÃO DO CID 10 RELACIONADAS A DOENÇAS RARAS MAIS PREVALENTES DO EIXO I - ANOMALIA CONGÊNITA	44
4.2	ANEXO B – CODIFICAÇÃO DO CID 10 RELACIONADAS A DOENÇAS RARAS MAIS PREVALENTES DO EIXO II - DEFICIENCIA INTELECTUAL.....	45
4.3	ANEXO C – CODIFICAÇÃO DO CID 10 RELACIONADAS A DOENÇAS RARAS MAIS PREVALENTES DO EIXO III – ERROS INATOS DO METABLISMO 47	
4.4	ANEXO D – DISTRIBUIÇÃO DOS SERVIÇOS DE GENÉTICA MÉDICA NO BRASIL.....	48
5.	REFERÊNCIAS DA DISSERTAÇÃO	50

1 INTRODUÇÃO

Doenças raras (DR) ou órfãs são aquelas que afetam um pequeno número de pessoas quando comparado à população em geral. A mesma condição pode apresentar variação das condições clínicas de uma pessoa afetada para outra. No entanto, apesar de diferirem com relação a gravidade e expressão, há uma significativa redução da expectativa de vida, afetando condições mentais, cognitivas e comportamentais. Em alguns casos, se o diagnóstico for feito com antecedência, é possível tratar corretamente proporcionando uma vida normal, como é o caso da fenilcetonúria (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

No Brasil, uma doença é considerada rara quando sua prevalência afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, 1,3 pessoas a cada 2.000 indivíduos (1/1540) (MINISTERIO DA SAÚDE, 2017). Na América Latina, a Colômbia alterou o critério de doença rara de 5 pessoas a cada 10.000 indivíduos, para 2 pessoas a cada 10.000 indivíduos (Colômbia, 2011). O Peru não estabeleceu um critério epidemiológico específico para definição, mas considerou como sendo aquelas que comprometem seriamente a vida, com baixa prevalência e problemas de diagnóstico e segmento (ROSELLI; RUEDA, 2011). Nos Estados Unidos, uma doença é considerada rara quando atinge aproximadamente cerca de 1 em cada 1.500 pessoas (USA, 2002).

O Comitê de peritos da União Europeia sobre doenças raras, estima que 6-8% do total da população mundial possui alguma doença rara, o que significa que cerca de 30 milhões de europeus e 25 milhões de pessoas nos EUA sofrem de doenças raras. Estima-se que existem mais do que 5.000 dessas doenças enquanto alguns dados mostram que 6.000 a 8.000 doenças raras são registradas. Apenas 1.200 das patologias são examinadas em detalhe e a maioria delas são doenças oncológicas e metabólicas, a origem genética foi identificada em 80% das doenças raras (KRAJNOVIC, 2012).

Elas podem ser herdadas ou derivadas de novas mutações genéticas ou a partir de anormalidades cromossômicas, que afetam cerca de 3-4% dos nascimentos. Outras doenças raras são causadas por infecções (bacterianas ou virais), resultantes de alergias ou influência química e radioativa, ou uma combinação de fatores genéticos e ambientais (KRAJNOVIC, 2012).

O nascimento de uma criança com doença rara promove uma adaptação no cotidiano familiar para atender as suas necessidades, levantando sentimentos e

comportamentos que expressam essa condição. A jornada percorrida é cheia de desafios e caracterizada por um estado de aprendizado contínuo para familiares e portadores (LUZ; SILVA; DEMONTIGNY, 2015). A primeira etapa desta caminhada é a busca pelo diagnóstico, que pode demorar anos ou nunca chegar, seja por falta de recursos tecnológicos como testes mais específicos, falta de profissional especializado e capacitado para atender e direcionar corretamente o paciente com DR ou pela falta de justiça social, caracterizada por um cenário onde existe a tecnologia e ela não chega a quem necessita.

Em países com alto índice de desenvolvimento a mortalidade infantil entre pacientes com DR chega a 30%, no caso do Brasil este índice pode ser ainda maior pois na maioria dos casos não há um diagnóstico correto e consequentemente não é fornecido tratamento adequado (NORD, 2011).

Uma sociedade justa deve garantir uma distribuição adequada para que todos tenham a oportunidade de viver a vida que merecem, ou seja, uma vida com dignidade (GUERRIERO et al., 2015). Segundo Garrafa, a bioética deve ser comprometida com a justiça social e atuar diminuindo as injustiças e desigualdades, levando às pessoas os benefícios diretos dos produtos científicos bem como melhores formas de organização social considerando a dignidade humana (GARRAFA, 2012).

Para que se consiga alcançar uma sociedade que promova maior equidade, é necessário atuar diminuindo as desigualdades, promovendo a saúde e a qualidade de vida em todos os setores (NEY et al., 2013). O acesso ao diagnóstico genético de doenças raras deve ser visto com atenção e importância pois é uma ação que colabora para a diminuição de desigualdade, fator preponderante para a construção de uma sociedade mais justa.

No Brasil, em janeiro de 2014 o Ministério da Saúde publicou as diretrizes para atenção integral às pessoas com doenças raras no Sistema Único de Saúde. Sob a portaria de número 199 de 30/01/2014, este documento tem como objetivo organizar e padronizar a atenção para pessoas com doenças raras no contexto do SUS, visando uma redução do sofrimento dos pacientes e de seus familiares. A diretiva em questão propõe serviços de atenção especializada e serviços de referência em doenças raras como componentes complementares ao sistema de saúde, devendo estes serem oferecidos por profissionais especializados compostos por uma equipe multi e interdisciplinar (BRASIL, 2014).

Ainda com todo aparato resolutivo da diretivas, é grande o tempo de espera por um encaminhamento adequado e um diagnóstico correto. O paciente muitas vezes vive uma “odisseia diagnóstica”, onde passa anos em consultas médicas sem que seja suspeitada a possibilidade de uma doença rara. Não é incomum pacientes portadores de doenças raras de origem genética que já são conhecidas e possuem diagnóstico padronizado, não serem diagnosticados ou demorem anos na fila de espera para obter um diagnóstico.

Durante o tempo de espera pelo diagnóstico o paciente é muitas vezes submetido a tratamentos e terapias que não são eficazes devido ao desconhecimento da causa real da doença, gerando um estresse para a família e paciente assim como um gasto em medicamentos e tratamentos não efetivos. Em muitos casos o paciente falece sem obter o diagnóstico e infelizmente isso ocorre não exclusivamente por uma limitação da biotecnologia, mas por uma má organização que torna ineficiente as resoluções propostas. Neste caso de falecimento, a ausência de diagnóstico etiológico dificulta o aconselhamento genético aos pais desses pacientes. A diversidade das doenças raras dificulta a produção de testes padronizados, o que faz com que o custo do teste seja muito alto, tendo o paciente que recorrer a processos de judicialização.

Desta forma, o objetivo deste trabalho é discutir o acesso aos serviços de genética médica no Brasil sobre a ótica da Bioética de Intervenção. O objetivo específico deste trabalho é identificar os testes genéticos mais adequados para diagnóstico de doenças raras.

A Metodologia deste trabalho é composta por 3 etapas. Inicialmente realizou-se uma revisão sistemática integrativa para levantar os principais testes genéticos, seguido de um levantamento dos serviços de genética médica disponíveis no Brasil. Em sequência, realizou-se uma análise crítica utilizando os princípios de justiça social e equidade.

1.2 CENÁRIO DAS DOENÇAS RARAS

São muitas as dificuldades sociais, tecnológicas, políticas e econômicas envolvendo as doenças raras, neste tópico abordaremos alguns pontos de destaque que compõem o cenário atual no contexto de doenças raras.

Num modelo atual de medicina baseada em evidências, a baixa prevalência das doenças raras, quando comparadas a um contexto global, gera um desinteresse

em termos econômicos por parte do setor privado em desenvolver tratamentos e testes de diagnóstico. Isso por sua vez cria uma desigualdade de acesso entre os pacientes que possuem doenças raras e os de doenças consideradas comuns (DRUMMOND et al., 2007).

Como consequência do baixo investimento, a oferta de medicamentos para as necessidades patológicas é muito baixa, e na maioria dos casos o custo dos medicamentos apresenta valores proibitivos tanto para o paciente quanto para os sistemas públicos de saúde.

Em decorrência dos altos valores necessários para desenvolvimento de pesquisa e tratamento de doenças raras, vem surgindo diversas discussões com aspecto ético e econômico no contexto das sociedades desenvolvidas. Estas discussões englobam desde a moralidade do financiamento de pesquisa até a análise dos critérios de aquisição do medicamento especial (GERICKE, 2005).

Muito se tem discutido sobre o papel do Sistema Único de Saúde (SUS) no fornecimento e disponibilização de medicamentos específicos para doenças raras. Neste caso, os tomadores de decisão defendem que as tecnologias disponíveis aos pacientes não atendem os requisitos para serem incorporadas e reembolsadas pelos sistemas de saúde. Dentre as justificativas destacam-se a ausência de qualidade e eficácia da tecnologia, visto que a tecnologia é nova e de modo geral o enfoque é amenizar a doença e não a cura propriamente dita; o elevado custo necessário para disponibilizar as tecnologias, considerando que com o mesmo recurso seria possível assistir um número maior de pacientes com doenças comuns (SILVA; SOUSA, 2015).

1.3 DOENÇAS RARAS DE ORIGEM GENÉTICA

É estimado a existência de aproximadamente 6.000 a 8.000 tipos diferentes de DR. Sendo 80% destas decorrentes de fatores genéticos, as demais advêm de causas ambientais, infecciosas, imunológicas, entre outras (BRASIL, 2014).

As doenças raras de origem genética incluem três eixos, eixo I: anomalias congênitas; eixo II: deficiência intelectual; eixo III: erros inatos do metabolismo (BRASIL, 2014).

Abaixo será abordado cada eixo individualmente.

1.3.1 Congênitas

As doenças raras congênitas referem-se as anomalias funcional ou estrutural ocasionadas no desenvolvimento embrionário sendo percebidas no recém-nascido ou posteriormente. Segundo informações do DATASUS, essas anomalias ocupam o segundo lugar das causas de mortalidade infantil, quando a mortalidade é considerada no período de 28 dias a 1 ano, estas afecções ocupam o primeiro lugar (GOMES et al., 2014).

Em (Anexo A) encontram-se algumas codificações do CID10 relacionadas a doenças raras mais prevalentes do Eixo Anomalia Congênita.

1.3.2 Deficiência Intelectual

Tem início no período de desenvolvimento, com função intelectual abaixo da média concomitante com déficit nas atividades adaptativas sociais. No Brasil estima-se que cerca de 2,6 milhões de pessoas ou 1,5% da população apresente quadro de deficiência intelectual (CENSO, 2010). Sendo destas, 800 mil pessoas portadoras de deficiência intelectual de origem genética, podem ser de origem cromossômica, monogênica, epigenética ou multifatorial (complexa). Deficiências intelectuais de origem não genética estão associadas ao período pré-natal, perinatal e pós-natal. Um exemplo desta associação é o caso da síndrome alcoólica fetal (SCHWARTZMAN, 2017).

Em resumo o itinerário diagnóstico consiste em uma avaliação clínica, em sequência um exame de cariotipagem. Se o resultado do cariótipo não é suficiente para um diagnóstico, parte-se para um ensaio de *micro-array* que cobre cerca de 12-15%, sendo este ainda insuficiente para diagnóstico, é feito o sequenciamento por exoma/genoma que atualmente não é incorporado ao SUS e não possui diretriz específica (FARIA, 2017).

Em (Anexo B) encontram-se algumas codificações do CID10 relacionadas às doenças raras mais prevalentes do Eixo II – Deficiência Intelectual.

1.3.4 Erros inatos do metabolismo

Os erros inatos do metabolismo são um grupo de DR ocasionados por erros específicos que na maioria das vezes estão relacionados a falhas enzimáticas,

causando bloqueio de vias metabólicas. Quando uma via metabólica é bloqueada é comum que ocorra a falta ou o excesso de determinada substância, influenciando assim, o funcionamento de outras vias metabólicas que dependem daquela substância. Esse tipo de anomalia representa aproximadamente 10% das doenças raras, tendo sua prevalência de 1:2.000 (ROMÃO et al., 2017).

De forma simplificada pode-se dividir os erros inatos do metabolismo em 3 subgrupos. Sendo eles: Grupo 1 – Doenças que causam intoxicação; Grupo 2 – Doenças que envolvem o metabolismo energético; Grupo 3 – Doenças que envolvem o acúmulo de moléculas complexas.

Em (Anexo C) encontram-se algumas codificações do CID10 relacionadas às doenças raras mais prevalentes do Eixo III –Erros Inatos do Metabolismo

1.4 IMPACTO DAS DOENÇAS RARAS NO CONTEXTO FAMILIAR

O nascimento de uma criança com uma condição rara implica na necessidade de alteração do cotidiano familiar decorrente das necessidades especiais da criança. Deste modo, as patologias afetam não somente a pessoa acometida, mas também os familiares que se deparam com inúmeros desafios ao longo de toda a vida da pessoa afetada (ANDERSON; ELLIOTT; ZURYNSKI, 2013).

Estas famílias muitas vezes são tratadas de forma desigual nos serviços de saúde, e seus direitos de atendimento com qualidade e equidade não são respeitados, não necessariamente por preconceito, mas por carência de recursos tecnológicos e/ou por despreparo dos profissionais da saúde (LUZ; SILVA; DEMONTIGNY, 2015).

Segundo dados das associações, na etapa de busca por diagnóstico, é comum que os pacientes e familiares desloquem-se de varias regiões do Brasil a procura de serviços e centros de referência, essa etapa demanda tempo, recursos financeiros e proporciona uma alta carga de estresse, o que contribui para o aumento da vulnerabilidade do paciente e seus familiares, além de gerar expectativas que nem sempre serão atingidas (FERREIRA; RAVAGLIO; SIMÃO-SILVA, 2017).

1.5 A DIFICULDADE DE DIAGNÓSTICO PARA AS DOENÇAS RARAS DE ORIGEM GENÉTICA

Estima-se que os países desenvolvidos necessitam de cerca de 4 a 6 anos para diagnosticar uma doença rara, e em alguns casos, podem durar até 20 anos. Países

em desenvolvimento precisam de muito mais tempo e a maioria destas doenças nem sequer são diagnosticadas porque não há acesso a diagnóstico moderno, nem a equipamentos necessários para um diagnóstico preciso de uma doença rara (CELY GALINDO; GUTIÉRREZ, 2011)

Por serem de origem genética, são condições permanentes e progridem constantemente com desenvolvimento imprevisível. Um problema social e ético, encontra-se no fato de que muitas dessas doenças são inatas e de difícil detecção, geralmente afetando crianças (KRAJNOVIC, 2012).

Se elas são diagnosticadas muito tarde e o tratamento não é realizado a tempo, pode ocorrer incapacidade permanente ou mesmo morte. No entanto, se elas são diagnosticadas com antecedência e o tratamento é iniciado no tempo, o prognóstico para um grande número de doenças raras é positivo e a maioria dos pacientes pode ter uma vida praticamente normal (KRAJNOVIC, 2012).

1.6 BIOÉTICA DE INTERVENÇÃO

A Bioética de intervenção (BI), expande sua discussão no cenário político, caracterizando uma marcante interlocução entre a ética e a política. Nesse contexto, ela destaca que problemas sociais são também problemas éticos e políticos, abrindo um espaço para discussão entre questões morais e políticas, dentro da realidade concreta do país. Essa articulação dá-se tanto na dimensão coletiva quanto na individual, considerando os mais pobres e mais vulneráveis (FULGENCIO, 2013).

Sendo a desigualdade e a inequidade fenômenos sociais, a Bioética de Intervenção é uma proposta de intervenção para modificar esses fenômenos em busca de uma sociedade mais justa, democrática e comprometida com valores de cidadania e com os direitos humanos (GARRAFA, 2008).

A BI também apresenta em seu escopo traços do utilitarismo, no entanto um utilitarismo diferente dos demais por este ser comprometido com uma noção crítica de solidariedade, com foco direcionado para a equidade. A equidade caminha para a igualdade, que através da redistribuição dos bens escassos, visa superar as desigualdades e garantir a justiça (PORTO, 2005).

2 ARTIGO 1

As dificuldades no acesso ao diagnóstico genético em doenças raras: Uma discussão Bioética

Difficulties in access to genetic diagnosis in rare diseases: A Bioethical view

André Marin Heisler Jr¹; Daiane Priscila Simão-Silva ²; Israel Gomy³

Resumo

Introdução: O paciente com doença rara não é um paciente comum, ele difere dos demais pela dificuldade de um diagnóstico correto, pelo estigma de sua doença, pela sua baixa qualidade de vida e pela alta fragilidade orgânica, social e política, sendo portanto, mais vulnerável. Para estes indivíduos, o fornecimento do diagnóstico é uma medida básica de promoção da justiça social e de combate as iniquidades. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho é discutir o acesso aos serviços de genética médica no Brasil sobre a ótica da Bioética de Intervenção. **Metodologia:** Revisão sistemática integrativa para levantar os principais testes genéticos, seguido de um levantamento dos serviços de genética médica disponíveis no Brasil. Em sequência, realizou-se uma análise crítica utilizando os princípios de Justiça Social e Equidade. **Resultados:** O principal teste genético para diagnóstico de doenças raras é o Sequenciamento completo de Exoma, os serviços de genética médica no Brasil estão distribuídos de forma desigual, concentrados na região sul e sudeste. A falta de profissionais tem impacto no acesso a serviços contemplados pelo SUS.

Palavras-chave: Diagnóstico Genético. Doenças Raras. Bioética. Justiça Social.

Abstract

Introduction: The patient with a rare disease is not an ordinary patient; he differs from others because of the difficulty of a correct diagnosis, the stigma of his disease, his poor quality of life and high organic, social and political fragility. vulnerable For these individuals, the provision of diagnosis is a basic measure to promote social justice and combat inequities. **Objective:** The aim of this work is to discuss access to the services of medical genetics in Brazil on the Bioethics of Intervention. **Methodology:** A integrative systematic review collected the mainstream of genetic testing, followed by a survey of the medical genetics services available in Brazil. In sequence, a critical analysis was carried out using the principles of social justice and equity. **Results:** The mainstream of genetic testing for diagnosis of rare diseases is the whole exome sequencing, the medical genetics services in Brazil are unevenly distributed, concentrated in the south and southeast regions. The lack of professionals has an impact on the access to services contemplated by the SUS.

Keywords: Genetic Diagnosis. Rare diseases. Bioethics. Social justice.

Resumen

Introducción: El paciente con enfermedad rara no es un paciente común, difiere de los demás por la dificultad de un diagnóstico correcto, por el estigma de su enfermedad, por su baja calidad de vida y por la alta fragilidad orgánica, social y política, siendo, por lo tanto, más vulnerable. Para estos individuos, el suministro del diagnóstico es una medida básica de promoción de la justicia social y de combate a las inequidades. **Objetivo:** El objetivo de este trabajo es discutir el acceso a los servicios de genética médica en Brasil sobre la óptica de la Bioética de Intervención. **Metodología:** Revisión sistemática integrativa para levantar las principales pruebas genéticas, seguido de un levantamiento de los servicios de genética médica disponibles en Brasil. En consecuencia, se realizó un análisis crítico utilizando los principios de Justicia Social y Equidad. **Resultados:** La principal prueba genética para el diagnóstico de enfermedades raras es la secuenciación completa de exoma, los servicios de genética médica en Brasil se distribuyen de forma desigual, concentrados en la región sur y sudeste. La falta de profesionales tiene impacto en el acceso a servicios contemplados por el presente. SUS.

Palabras clave: Diagnóstico Genético. Enfermedades Raras. Bioética. Justicia Social.

2.1 INTRODUÇÃO

Doenças raras (DA) ou órfãs são aquelas que afetam um pequeno número de pessoas quando comparado com a população em geral (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). A mesma condição pode apresentar variação das condições clínicas de uma pessoa afetada para outra. No entanto, apesar de diferirem com relação a gravidade e expressão, há uma significativa redução da expectativa de vida, afetando condições mentais, cognitivas e comportamentais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

O nascimento de uma criança com doença rara promove uma adaptação no cotidiano familiar para atender as suas necessidades, levantando sentimentos e comportamentos que expressam essa condição, a jornada percorrida é cheia de desafios e caracterizada por um estado de aprendizado contínuo para familiares e portadores (LUZ; SILVA; DEMONTIGNY, 2015).

O Comitê de peritos da União Europeia sobre doenças raras, estima que 6-8% do total da população mundial possui alguma doença rara, o que significa que cerca de 30 milhões de europeus e 25 milhões de pessoas nos EUA sofrem de doenças raras. Estima-se que existem mais do que 5.000 dessas doenças enquanto alguns dados mostram que 6.000 a 8.000 doenças raras são registrados, destas apenas cerca de 1.200 patologias são examinadas em detalhe, sendo a maioria delas doenças oncológicas e metabólicas, a origem genética foi identificada em 80% das

doenças raras (KRAJNOVIC, 2012). No Brasil, uma doença é considerada rara quando atinge 65 entre 100.000 pessoas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

As doenças raras podem ser herdadas ou derivados de novas mutações genéticas ou a partir de anormalidades cromossômicas, afetam 3-4% dos nascimentos. Outras doenças raras são causadas por infecções (bacterianas ou virais), resultantes de alergias ou influência química e radioativa, ou uma combinação de fatores genéticos e ambientais. Por serem de origem genética, são condições permanentes e progridem constantemente com desenvolvimento imprevisível (KRAJNOVIC, 2012).

Um problema social e ético, encontra-se no fato de que muitas dessas doenças são inatas e de difícil detecção, geralmente afetando crianças, se elas são diagnosticadas muito tarde e o tratamento não é realizado a tempo, pode ocorrer incapacidade permanente ou mesmo morte. Entretanto, se diagnosticadas com antecedência e o tratamento for iniciado no tempo, o prognóstico para um grande número de doenças raras é positivo e a maioria dos pacientes pode ter uma vida normal (KRAJNOVIC, 2012).

Estima-se que países desenvolvidos necessitam cerca de 4 a 6 anos para diagnosticar uma doença rara, e em alguns casos, podem levar até 20 anos. Países em desenvolvimento precisam de muito mais tempo e a maioria destas doenças nem sequer são diagnosticadas porque não há acesso a diagnóstico moderno, nem a equipamentos necessários para um diagnóstico preciso de uma doença rara (GALINGO; GUTIERREZ, 2011).

Em países com alto índice de desenvolvimento a mortalidade infantil entre pacientes com DR chega a 30%, no caso do Brasil este índice pode ser ainda maior pois na maioria dos casos não há um diagnóstico correto e consequentemente não é fornecido tratamento adequado (NORD, 2011). Além da falta de tratamento e acesso a saúde, a ausência de diagnóstico faz emergir outras dificuldades e problemas sociais, como a limitação de conduta médica, o comprometimento da autonomia familiar no planejamento reprodutivo, o não aproveitamento científico dos dados clínicos e até mesmo a submissão de pacientes a tratamentos ineficientes (FERREIRA; RAVAGLIO; SIMÃO-SILVA 2017).

Os avanços científicos e biotecnológicos vêm trazendo novas possibilidades com relação ao diagnóstico e tratamento das doenças raras, esse avanço vem acompanhado de uma série de conflitos éticos e sociais já enfrentados pelos

pacientes, familiares e gestores públicos de saúde. O alto custo do diagnóstico e do tratamento, é um elemento que impacta diretamente sobre a disponibilização. Em muitos casos a via de obtenção para estes serviços tem sido através de medidas judiciais, que nem sempre são atendidas e fazem uso de preceitos da constituição federal de 1988. Segundo a Constituição Federal, artigo 196:

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

Desta forma, é responsabilidade do Estado o amparo e a garantia de integralidade e equidade no diagnóstico e na assistência, no entanto, os avanços tecnológicos caminham de forma desproporcional ao avanço da efetivação da integralidade, da assistência e da equidade no acesso (BOY, 2009).

Isso gera um problema bioético consideravelmente relevante, pois a simultaneidade desses avanços (científico e político) representa para o órgão público um grande desafio de justiça sanitária, pois os recursos disponíveis não são suficientes para manter e preservar a natureza universalista do sistema único de saúde, que tem sua vocação fundamentada na integralidade (BOY, 2009).

Frente a essa realidade o Ministério da Saúde, em janeiro de 2014 publicou as diretrizes para atenção integral às pessoas com doenças raras no Sistema Único de Saúde, sob a portaria de número 199 de 30/01/2014. Esta diretriz busca padronizar o atendimento a atenção básica de saúde, através do fornecimento de serviços de atenção especializada e serviços de referência em doenças raras como componentes complementares ao sistema de saúde, segundo a diretiva esses serviços devem ser fornecidos por profissionais especializados e equipe multidisciplinar (BRASIL, 2014).

No dia 31 de outubro de 2017 a subcomissão especial de doenças raras ouviu propostas do Ministério da Saúde, da Anvisa e de associações de pacientes com o objetivo de elaborar um projeto que defenda os direitos das pessoas com doenças graves. Nesta ocasião, a representante das instituições de pacientes e presidente do Instituto Vidas Raras, Regina Próspero, solicita ao Poder Executivo a ação de medidas que aperfeiçoem a gestão do SUS, com a finalidade de garantir a realização de exames genéticos já incorporados, mas que por algum motivo não estão sendo realizados (AGÊNCIA SENADO, 2017). Isso ilustra o cenário de doenças raras,

mostrando que na realidade o diagnóstico genético para portadores de doenças raras ainda é uma barreira que não foi superada e tão pouco diminuída pela diretiva.

Este trabalho tem como objetivo identificar o principal teste genético para diagnóstico de doenças raras, abordar seu diferencial e discutir o acesso aos serviços de genética médica no Brasil sobre a ótica da Bioética de Intervenção.

A Bioética de intervenção (BI) é uma corrente da Bioética, nascida na Cátedra Unesco de Bioética da Universidade de Brasília, que tem como essência o diálogo entre as condições sociais, posicionando-se de forma laica e combativa sobre uma concepção de ética aplicada e concreta. Sua fundamentação está baseada em uma Bioética politizada, intrinsecamente ligada a elementos sociais, e nesse sentido, parte dos dilemas: autonomia x justiça/equidade, individualismos x solidariedade e benefícios individuais x benefícios coletivos (FEITOSA, 2015). A BI também apresenta em seu escopo traços do utilitarismo, no entanto um utilitarismo diferente dos demais por este ser comprometido com uma noção crítica de solidariedade, com foco direcionado para a equidade. A equidade caminha para a igualdade, que através da redistribuição dos bens escassos, visa superar as desigualdades e garantir a justiça (PORTO, 2005).

2.2 Metodologia

Este trabalho possui três passos metodológicos, o primeiro trata-se de uma revisão sistemática integrativa, com a finalidade de levantar os principais testes genéticos para diagnóstico de doenças raras. O segundo passo foi um levantamento da distribuição dos serviços de genética médica no território Brasileiro. Em sequência, uma análise crítica utilizando como ferramenta de discussão a Bioética de Intervenção.

Revisão sistemática integrativa

A revisão sistemática integrativa é uma metodologia utilizada para sistematizar o conhecimento científico, possibilitando a síntese e a análise de materiais científicos já produzido sobre o tema investigado (BOTELHO, 2011). Com a intenção de identificar o principal teste genético utilizado para diagnóstico genético em doenças raras, realizou-se a metodologia de revisão sistemática integrativa, conduzida em

2018, por meio da consulta às bases bibliográficas eletrônicas Medline/PubMed, Web of Science e LILACS.

Os descritores utilizados foram obtidos a partir do Decs – “Descritores em Ciências da Saúde” e do MeSH – “Medical Subject Headings”. Descritores em português: (diagnóstico genético OU testes genéticos e doenças raras). Em Língua inglesa: (genetics diagnosis OR genetic testing AND rare disease).

De acordo com o critério pré-definido foram escolhidos apenas artigos que abordassem diagnóstico genético no âmbito de doenças raras, publicados em português ou inglês e indexados nas bases de dados entre janeiro de 2013 e dezembro de 2017.

Para eliminar as duplicidades na coleta de artigos obtidos por diferentes bases de dados, os artigos foram ordenados por título e autoria, sendo excluídos os que apareciam mais de uma vez. Foi realizada a análise dos artigos a partir dos títulos e palavras chave, consistindo na primeira etapa de exclusão. Em sequência, criou-se uma lista dos artigos selecionados. Todos os artigos selecionados foram considerados relevantes, os resumos foram lidos integralmente, onde foram considerados os critérios de elegibilidade, consistindo na segunda etapa de exclusão. A terceira etapa de exclusão foi a leitura completa dos artigos. Esta revisão apresenta caráter qualitativo e quantitativo, os resultados foram analisados por distribuição por frequência e apresentados na forma de Quadro.

Serviços de genética médica no Brasil

A fim de levantar um panorama dos serviços de genética médica no Brasil, realizou-se uma pesquisa com base nos dados disponíveis nos sites da Sociedade Brasileira de Genética Médica (<http://www.sbgm.org.br>) e o site Orphanet (<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>), foi elaborado uma planilha contendo consultórios, hospitais, institutos e clínicas brasileiras que disponibilizam serviços relacionados a genética médica.

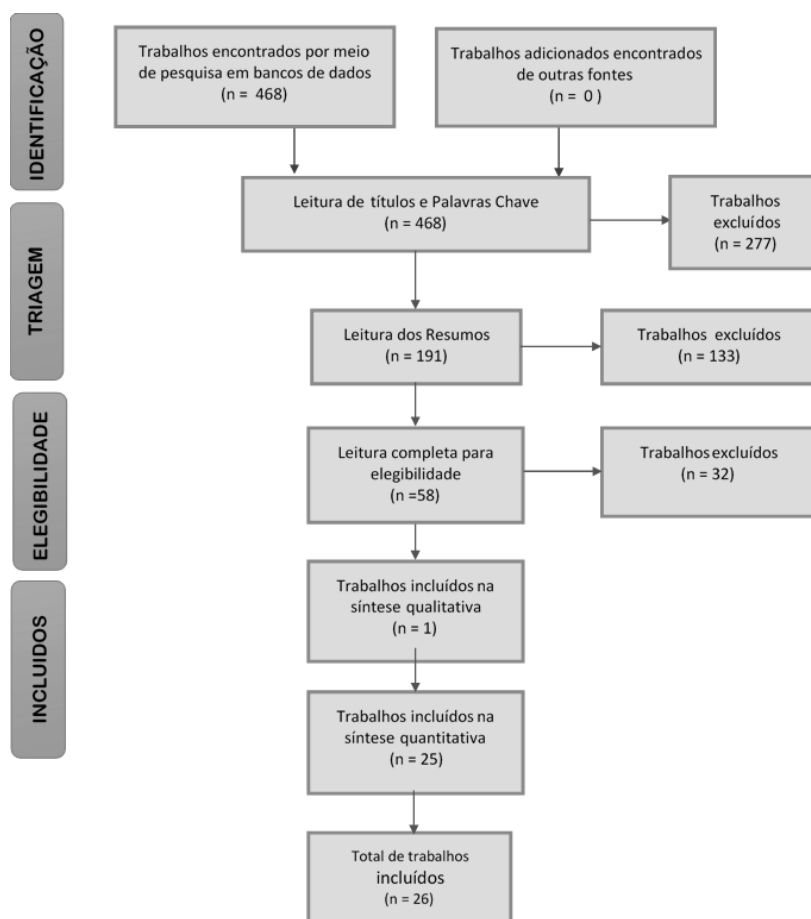
Esta planilha foi categorizada em “Região”: Centro-oeste, Norte, Nordeste, Sudoeste, Sul; “Local”: Estados do Brasil; “Serviço de Genética Médica”: Nome da clínica, hospital, instituto ou consultório médico. Os dados foram analisados por distribuição por frequência e apresentados na forma de gráfico.

Análise Crítica

A análise crítica partiu dos conceitos de equidade e justiça da Bioética de Intervenção.

2.2 Resultados

O fluxograma abaixo ilustra o processo seletivo da revisão sistemática integrativa, na sequência, o Quadro 1 apresenta todos os trabalhos que foram incluídos na revisão, juntamente com autor, revista, base em que foi encontrado e Qualis.



Quadro 1 – Apresentação dos trabalhos selecionados para a revisão sistemática integrativa

	CATEGORIA	TÍTULO	AUTORES	REVISTA	BASE	F.I	QUALIS
1	Doenças Congenitas	Identification of a novel SBF2 missense mutation associated with a rare case of thrombocytopenia using whole-exome sequencing.	(ABUZENADAH et al., 2013)	Journal of thrombosis and thrombolysis	LILACS	2.142	B2
2	Doenças Congenitas	Exome Sequencing as a Diagnostic Tool for Pediatric-Onset Ataxia	(SAWYER et al., 2014)	Human Mutation	WEB OF SCIENCE	5.359	A1
3	Doenças Congenitas	Molecular diagnosis of hypophosphatasia and differential diagnosis by targeted Next Generation Sequencing	(TAILLANDIER et al., 2015)	Molecular Genetics and Metabolism	LILACS	3.774	A2
4	Doenças Congenitas	Clinical Validation of Targeted Next-Generation Sequencing for Inherited Disorders	(YOHE et al., 2015)	Archives of Pathology & Laboratory Medicine	PUBMED	2.665	A2
5	Doenças Congenitas	Identification of copy number variations associated with congenital heart disease by chromosomal microarray analysis and next-generation sequencing.	(ZHU et al., 2016)	Prenatal diagnosis	PUBMED	2.779	A2
6	Doenças Congenitas	A novel 33-Gene targeted resequencing panel provides accurate, clinical-grade diagnosis and improves patient management for rare inherited anaemias	(ROY et al., 2016)	British Journal of Haematology	PUBMED	5.128	A1
7	Doenças Congenitas	The genetic basis of undiagnosed muscular dystrophies and myopathies	(SAVARESE et al., 2016)	Neurology	PUBMED	8.320	A1
8	Doenças Congenitas	Next-generation sequencing for diagnosis of rare diseases in the neonatal intensive care unit	(DAOUD et al., 2016)	Canadian Medical Association Journal	WEB OF SCIENCE	6.800	A1
9	Doenças Congenitas	Next generation sequencing in a large cohort of patients presenting with neuromuscular disease before or at birth.	TODD et al., 2015)	Orphanet Journal of Rare Diseases	PUBMED	3.602	A2

10	Deficiências Intelectuais	WES combined with integrated variant annotation prediction identifies a causative myosin essential light chain variant in hypertrophic cardiomyopathy	(NOMURA et al., 2015)	Journal of cardiology	WEB OF SCIENCE	2.918	A2
11	Deficiências Intelectuais	Efficient application of next-generation sequencing for the diagnosis of rare genetic syndromes	(MADRIGAL et al., 2014)	Journal of Clinical Pathology	PUBMED	2.894	A2
12	Deficiências Intelectuais	Whole-Exome Sequencing as a Diagnostic Tool in a Family With Episodic Ataxia Type 1	(TACIK et al., 2015)	Mayo Clinic Proceedings	PUBMED	7.199	A1
13	Deficiências Intelectuais	Targeted Next-Generation Sequencing Analysis of 1,000 Individuals with Intellectual Disability	(GROZEVA et al., 2015)	Human Mutation	PUBMED	5.359	A1
14	Deficiências Intelectuais	Utility of whole exome sequencing for the early diagnosis of pediatric-onset cerebellar atroph associated with developmental delay in an inbred population	(MEGAHED et al., 2016)	Orphanet Journal of Rare Diseases	PUBMED	3.602	A2
15	Deficiências Intelectuais	Diagnostic odyssey in severe neurodevelopmental disorders: toward clinical whole-exome sequencing as a first-line diagnostic test	(THEVENON et al., 2016)	Clinical Genetics	WEB OF SCIENCE	3.512	A2
16	Deficiências Intelectuais	Clinical genomics can facilitate countrywide estimation of autosomal recessive disease burden	(ABOUELHODA et al., 2016)	Genetics in Medicine	PUBMED	9.937	A1
17	Deficiências Intelectuais	Exome Sequencing and the Management of Neurometabolic Disorders	(TARAILO-GRAOVAC et al., 2016)	New England Journal of Medicine	PUBMED	79.258	A1
18	Erros Inatos do Metabolismo	Rapid Molecular Diagnosis of Genetic Diseases by High Resolution Melting Analysis: Fabry and Glycogen Storage 1A Diseases	(EZGU et al., 2014)	Genetic Testing and Molecular Biomarkers	PUBMED	1.181	B2
19	Erros Inatos do Metabolismo	Whole exome sequencing combined with integrated variant annotation prediction identifies asymptomatic Tangier disease with compound heterozygous mutations in ABCA1 gene	(TADA et al., 2015)	Atherosclerosis	PUBMED	4.467	A2

20	Erros Inatos do Metabolismo	Successful diagnosis of HIBCH deficiency from exome sequencing and positive retrospective analysis of newborn screening cards in two siblings presenting with Leigh's disease	(STILES et al., 2015)	Genetic Testing and Molecular Biomarkers	PUBMED	1.181	B2
21	Erros Inatos do Metabolismo	Whole-exome sequencing as a diagnostic tool for distal renal tubular acidosis	(PEREIRA et al., 2015)	Jornal de Pediatria	LILACS	2015	B1
22	Erros Inatos do Metabolismo	Molecular testing for familial hypercholesterolaemia-associated mutations in a UK-based cohort: development of an NGS-based method and comparison with multiplex polymerase chain reaction and oligonucleotide arrays	(REIMAN et al., 2016)	Annals of Clinical Biochemistry	PUBMED	1.983	B1
23	Erros Inatos do Metabolismo	Molecular genetic analysis and phenotypic characteristics of a consanguineous family with glycogen storage disease type Ia	(LU et al., 2016)	Molecular Medicine Reports	PUBMED	1.922	B2
24	Erros Inatos do Metabolismo	Australian children living with rare diseases: experiences of diagnosis and perceived consequences of diagnostic delays	(ZURYNSKI et al., 2017)	Orphanet Journal of Rare Diseases	WEB OF SCIENCE	3.602	A2
25	Erros Inatos do Metabolismo	Timely diagnosis of sitosterolemia by next generation sequencing in two children with severe hypercholesterolemia	(BUONUOMO et al., 2017)	Atherosclerosis	PUBMED	4.467	A2
26	Erros Inatos do Metabolismo	Molecular and clinical analysis of <i>ALPL</i> in a cohort of patients with suspicion of Hypophosphatasia	(TENORIO et al., 2017).	American Journal of Medical Genetics	WEB OF SCIENCE	2.264	B1

Revisão Sistemática integrativa

A pesquisa realizada, como pode ser observado no **(Quadro 2)**, foi composta em sua maioria por ensaios clínicos com amplitude multifocal. Todos os trabalhos incluídos nesta revisão foram publicados na língua inglesa. Europa e América do Norte se destacam na produção de trabalhos envolvendo diagnóstico genético, seguidos por Ásia e Oceania. Foi observado uma homogeneidade na distribuição entre as categorias (doenças congênitas, deficiências intelectuais, erros inatos do

metabolismo), com relação a produção dos trabalhos, 80% são de amplitude multifocal, e 20% de amplitude individual, onde incluem somente um indivíduo ou membros da mesma família. 73,1 % dos trabalhos incluídos nesta revisão foram publicados nos anos 2015 e 2016. 73% dos trabalhos foram publicados em revistas consideradas A (A1 e A2), o restante na categoria B (B1 e B2), (**Quadro 2**).

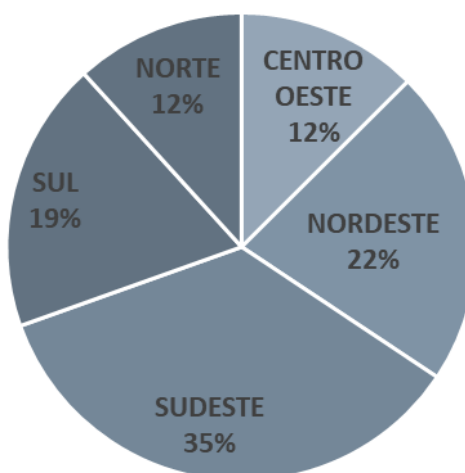
Quadro 2 – Apresentação dos resultados obtidos na Revisão Sistemática Integrativa

	VARIANTES	QNT	%	ARTIGOS
CATEGORIAS	DOENÇAS CONGÊNITAS	9	34,6%	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9
	DEFICIÊNCIAS INTELECTUAIS	8	30,8%	10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17
	ERROS INATOS DO MET	9	34,6%	18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26
TIPO DE ARTIGO	RELATO DE CASO	4	15,4%	1, 2, 12, 24
	ENSAIO CLÍNICO	22	84,6%	3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15,
AMPLITUDE DO ESTUDO	MULTIFOCAL	21	80,8%	exceto (1, 12, 20, 23, 25)
	INDIVIDUAL	5	19,2%	1, 12, 20, 23, 25
TESTE MOLECULAR	1º GERAÇÃO DE SEQ	2	7,7%	23, 26
	SEQ COMPLETO DO EXOMA	10	38,5%	1, 2, 10, 12, 14, 15, 16, 17, 19, 21
	2º GERAÇÃO DE SEQ	11	42,3%	3, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 13, 20, 22, 25
CONFIRMAÇÃO DA VARIANTE	MICROARRAY	5	19,2%	12, 16, 22
	SANGER	26	100,0%	todos
ORIGEM DOS TRABALHOS	AMERICA DO NORTE	6	23,1%	2, 4, 8, 12, 17, 20
	AMERICA DO SUL	1	3,8%	21
	ASIA	7	26,9%	1, 5, 10, 16, 18, 19, 23
	EUROPA	10	38,5%	3, 6, 7, 11, 13, 14, 15, 22, 25, 26
	OCEANIA	2	7,7%	9, 24
QUALIS	A1	9	34,6%	2, 6, 7, 8, 12, 13, 16, 17
	A2	10	38,5%	3, 4, 5, 9, 10, 11, 14, 15, 19, 24, 25
	B1	3	11,5%	21, 22, 26
	B2	4	15,4%	1, 18, 20, 23
ANO	2013	1	3,8%	1
	2014	3	11,5%	2, 11, 18
	2015	9	34,6%	3, 4, 9, 10, 12, 13, 19, 20, 21
	2016	10	38,5%	5, 6, 7, 8, 14, 15, 16, 17, 22, 23
	2017	3	11,5%	24, 25, 26

Distribuição de serviços de genética médica

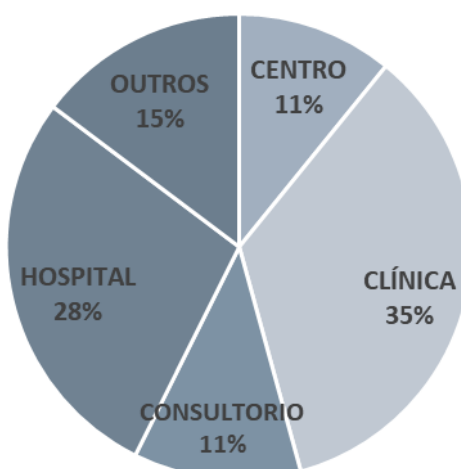
Como representado no **Gráfico 1**, destacam-se a região sul e sudeste, que juntos, possuem 54% da distribuição do serviço. Durante a busca, foi observado nos Estados de São Paulo e Rio de Janeiro o registro triplo da mesma entidade, com sede no mesmo endereço, apenas com alteração do médico responsável, como o enfoque foi o serviço e não o profissional, a entidade foi incluída apenas uma vez. Com relação a estrutura em que o serviço é fornecido, destacam-se hospitais e clínicas, como pode ser observado no **Gráfico 2**.

Gráfico 1 - Distribuição dos serviços de genética médica no Brasil destacando-se as principais regiões.



Fonte: o autor, 2018.

Gráfico 2 - Distribuição dos serviços de genética médica no Brasil destacando-se as principais modalidades de atendimento.



*outros = laboratórios, ambulatórios, universidades e APAES.

Fonte: o autor, 2018.

2.4 Discussão

No que tange a utilização de testes genéticos para diagnóstico em amplitude internacional, vários autores evidenciam a eficiência do uso do sequenciamento de nova geração (SNG) e mais a fundo o sequenciamento completo do Exoma (SCE) e enfatizam sobre a sua importância no contexto de itinerário diagnóstico/terapêutico no âmbito das doenças raras (YOHE et al., 2015); (THEVENON et al., 2016). A aplicação de sequenciamento de nova geração está mudando a natureza do diagnóstico genético, esta tecnologia tornou-se rapidamente o método de escolha para a busca de mutações patogênicas em doenças genéticas. O acesso ao sequenciamento de nova geração permite que os médicos poupem tempo e custo na identificação da etiologia de doenças raras (MADRIGAL et al., 2014); (ROY et al., 2016).

A tecnologia de sequenciamento de exoma tem um enorme potencial para aumentar a eficiência do diagnóstico genético molecular de doenças hereditárias, contornando barreiras tanto para fazer novas associações entre genes e doenças, como para aplicar este conhecimento derivado de pesquisa em diagnósticos clínicos. Isso oferece a oportunidade de um melhor gerenciamento prospectivo de complicações clínicas conhecidas (RAFFAN, 2011).

O sequenciamento completo do exoma se destaca entre os outros testes genéticos devido ao seu potencial de contribuir para um diagnóstico onde se suspeita de uma doença rara de origem genética, sem que se tenha uma evidência clínica, ou seja, nos casos em que o médico não tem pistas sobre a doença, investigar o exoma pode trazer informações úteis para compor um diagnóstico preciso (RAFFAN, 2011).

Isso é possível pois trata-se de um exame robusto, que analisa simultaneamente uma grande quantidade de genes, seguido da interpretação dos dados obtidos após o sequenciamento, seu alto custo é justificado pela necessidade de profissionais altamente especializados no processo de interpretação dos dados obtidos. Em casos onde há suspeita diagnóstica bem direcionada é possível utilizar painéis de genes específicos para a confirmação da variante, isso diminui a quantidade de genes envolvidos na análise e consequentemente diminui o custo do teste.

No Brasil, o sequenciamento completo do exoma custa em média 7 mil reais (USP-LTG, 2019), o que representa aproximadamente 6 salários mínimos e ele não está disponível no rol de serviços contemplados pelo SUS. Segundo dados do IBGE

(2018) no Brasil, o rendimento médio mensal real domiciliar per capita foi de R\$ 1.271 em 2017 e de R\$ 1.285 em 2016, as regiões Norte (R\$ 810) e Nordeste (R\$ 808) apresentaram os menores valores e a Região Sul, o maior (R\$ 1.567). Isso demonstra que a disponibilidade do SCE é restrita e seu acesso dá-se ou por recursos particulares ou por ação da jurisprudência.

A complexidade e eficiência do SCE o colocam no topo das técnicas moleculares para diagnóstico de doenças genéticas, entretanto, existem outras técnicas moleculares e citogenéticas, que antecedem o SCE e são consideravelmente menos complexas e eficazes para o diagnóstico, como por exemplo, análise de DNA por Southern Blot, análise de DNA por MPLA, FISH, PCR e identificação de alteração cromossômica por array-CGH. Estas técnicas fazem parte do roll de serviços contemplados pelo SUS, e são indicadas na diretriz específica para atenção integral às pessoas com doenças raras (DIRETRIZ), no entanto, existem muitos relatos da dificuldade em acessar essas técnicas, ainda é grande o número de pessoas que não tem diagnóstico definido e não tiveram acesso a estes testes moleculares que são “básicos” no itinerário diagnóstico (AGENCIA SENADO, 2017). Cerca de 60% dos alunos das escolas das APAES não tem diagnósticos. Isso reflete a dificuldade do sistema em tornar efetiva suas próprias diretrizes, e chama a atenção para o cenário interno que traz grandes consequências, a escassez de profissionais especializados em genética médica.

A inequidade na distribuição de serviços de genética médica

O levantamento realizado, demonstra uma desigualdade na distribuição de serviços de genética médica no Brasil. A região norte é a mais prejudicada, possui 4 estados em que não foram identificados registros da existência de serviços de genética médica, seguido da região nordeste, que possui 2 estados sem este tipo de assistência. Isso demonstra que dentro do universo de pessoas convivendo com alguma doença rara existem populações que apresentam maior vulnerabilidade, pois estão distantes dos serviços que lhes é de direito. É necessário olhar com atenção para as regiões norte e nordeste, e promover políticas que distribuam melhor os serviços nesse setor, tornando-os mais acessivos e inclusivos.

A falta de profissionais especializados é um elemento que compromete o cumprimento correto da diretriz e consequentemente o itinerário diagnóstico

terapêutico de pacientes com doenças raras. Esse elemento também é presente em outras nações, uma pesquisa Australiana que buscou levantar a experiência dos familiares e pacientes crianças em relação ao itinerário diagnóstico e os efeitos do diagnóstico atrasado, destacou que 41% das crianças diagnosticadas passou por 3 a 5 médicos e 11% passou por mais de 10 médicos, o tempo de espera variou de 12 meses a 13 anos e cerca de 27% tinham recebido diagnóstico errado antes de receber o diagnóstico definitivo (ZURYNSKI et al., 2017). As razões percebidas mais comuns para o diagnóstico tardio relatadas pelos pais que participaram da pesquisa foi a falta de conhecimento dos profissionais de saúde (ZURYNSKI et al., 2017).

Um estudo recente sobre experiências de cuidar de crianças com uma doença rara também mostrou altos níveis de estresse e ansiedade entre os pais, e isso foi associado a uma percepção de falta de conhecimento sobre doenças raras entre os profissionais de saúde (PELENTSOV; LAWS; ESTERMAN, 2015).

Os serviços de genética médica no Brasil além de escassos estão concentrados nas regiões sul e sudeste. Desta forma, pode-se considerar que a falta de profissionais médicos especializados em genética médica é um dos elementos que dificulta a acessibilidade dos pacientes aos serviços de genética médica disponíveis no SUS, ocasionando atraso nos diagnósticos que poderiam ter sido realizados com utilização dos testes genéticos já disponibilizados pelo sistema.

Contexto social e sua influência na formação profissional

Sobre a ótica profissional, as dificuldades estruturais e tecnológicas relacionadas a justiça social, são obstáculos que atrasam a formação e a capacitação de profissionais no âmbito da genômica clínica. O profissional que busca capacitação nesta área desenvolve habilidades que vão das técnicas moleculares à análises de bioinformática, interpretação de dados e busca de possíveis tratamentos, anos de complexa capacitação e constante atualização. Em um cenário onde não há estrutura nem acesso à tecnologia para exercer as habilidades profissionais, é compreensível a falta do interesse em profissionais nessa área, o que acaba formando uma barreira que impede o avanço do itinerário de pacientes com doenças genéticas. Desta forma, faz-se necessário um comprometimento com a justiça social, promovendo medidas que estimulem o interesse em capacitação e formação para que a falta de profissionais não seja um fator limitante.

A acessibilidade a técnica de sequenciamento de exoma é útil tanto no sentido de complementar o diagnóstico clínico quanto como suporte, em regiões onde não há disponibilidade de profissionais especializados em genética médica como por exemplo na região norte do Brasil, e consequentemente não há diagnóstico clínico, o SCE pode poupar tempo e fornecer um diagnóstico.

Percebe-se a importância do fomento e fortalecimento de 3 elementos, a acessibilidade dos serviços e testes já disponíveis no sistema, a capacitação de profissionais na área de genética médica e a incorporação de novas técnicas moleculares.

Acessibilidade ao diagnóstico uma questão de justiça social

Uma sociedade justa deve garantir uma distribuição adequada para que todos tenham a oportunidade de viver a vida que merecem, ou seja, uma vida com dignidade (GUERRIERO et al., 2015). Segundo Garrafa, a bioética deve ser comprometida com a justiça social e atuar diminuindo as injustiças e desigualdades, levando às pessoas os benefícios diretos dos produtos científicos bem como melhores formas de organização social considerando a dignidade humana (GARRAFA, 2012).

A dimensão do princípio da Justiça na BI deve estar intrinsecamente relacionado com o tema dos direitos humanos e da inclusão social. O conceito de inclusão social vem recebendo suporte teórico de diferentes frentes ao longo do tempo, com diversas interpretações, assim como o conceito de humanidade aos seres biologicamente reconhecidos como seres humanos, que é proveniente de um contínuo processo de significação atribuído as práticas sociais. Desta forma, a proposta política da bioética parte do pressuposto de que uma ação social politicamente comprometida é aquela que tem a capacidade de realizar transformações no contexto social (GARRAFA, 2008).

A busca por justiça social na BI, está relacionada ao combate das inequidades sociais que tem impacto no contexto da vida e da saúde, através de uma prática interventiva e socialmente comprometida com os setores mais fragilizados¹². Ao utilizar a justiça social para assumir esse papel interventivo com foco em re-politizar as questões morais, a BI ganhou visibilidade mundial, o que ocasionou na presença central de elementos sociais na Declaração Universal de Bioética e Direitos Humanos

da Unesco, este documento simboliza uma importante proposta no processo de construção de um mundo mais justo (GARRAFA, 2012).

O paciente com doença rara não é um paciente comum, ele difere dos demais pela dificuldade de um diagnóstico correto, pelo estigma de sua doença, pela sua baixa qualidade de vida e pela alta fragilidade orgânica, social e política, sendo portanto, mais vulnerável. Para estes indivíduos, o fornecimento do diagnóstico é uma medida básica de promoção da justiça social e de combate as iniquidades, que é um fator preponente para diminuição da desigualdade.

A promoção da equidade da-se através da diminuição da vulnerabilidade, e essa vulnerabilidade no contexto de doenças raras ultrapassa as fronteiras do paciente e permeia o ambiente familiar, tendo impacto na sociedade como um todo, afetando direitos reprodutivos, autonomia familiar e a própria dignidade humana (FERREIRA; RAVAGLIO; SIMÃO-SILVA 2017).

A biotecnologia quando restrita não só impede o avanço do itinerário diagnóstico e a melhora como agrava ainda mais as diferenças, pois distancia aquele que precisa e não tem condições financeiras, sua restrição é seletiva e está configurada a atender aos que podem suprir com seu custo, ela passa a se tornar objeto de desejo, e em uma sociedade comprometida com a justiça social, isso não pode ser visto com naturalidade. A saúde é elemento essencial para a vida, ela não pode ser materializada, ela deve ser garantida.

O diagnóstico adequado abre caminhos e possibilidades de tratamentos e terapias que de modo geral apresentam alto custo, esse “alto custo” pode ser um elemento que contribui para a invisibilidade das DRs dentro do contexto de atenção em saúde, proporcionando um conflito ético em relação ao atendimento, a dignidade e o custo das DRs. O Brasil tem promovido políticas públicas em prol de pacientes com DR, no entanto, é necessário que estas políticas estejam comprometidas e seriamente alinhadas com realidade do cenário, para que elas de fato saiam do papel e cumpram a sua função.

Nota-se que em outras nações a biotecnologia e a genômica aplicada ao diagnóstico genético estão sendo aos poucos incluídos em seus sistemas de saúde, estas nações também reconhecem o impacto negativo do atraso do diagnóstico e compartilham com as dificuldades e desigualdades nos serviços de diagnóstico para pessoas que vivem com alguma doença rara.

Para minimizar essas desigualdades, foi criado nos Estados Unidos no ano de 2009, o UDP – (Undiagnosed Diseases Program), com a finalidade de dar atenção especial a pacientes que apresentam alguma doença com atraso no diagnóstico (BAYNAM et al., 2016). Programa semelhante foi criado na Austrália em 2015, tais programas e a crescente integração da genômica na prática médica pode reduzir os atrasos de diagnóstico e melhorar a experiência para os pacientes e famílias (GAHL et al., 2016). No Brasil, uma alternativa com potencial de contribuir com o avanço do itinerário diagnóstico terapêutico seria a criação de um centro especializado em genética médica mantido pela União tendo como parceiro as universidades públicas, atribuindo a esse centro não só o papel de serviço como o de formação de profissionais, com sedes específicas no Brasil distribuídas em regiões estratégicas, e ao longo de seu desenvolvimento expandindo sua presença dentro dos hospitais, sendo uma espécie de representatividade dentro do hospital, prestando suporte e funcionando como uma ponte entre os hospitais e o centro.

O investimento em formação de profissionais especializados em genética médica está diretamente relacionado com o acesso ao diagnóstico e com a universalização dos serviços oferecidos pelo SUS, é inadmissível que após tanta luta na construção de uma política de atenção e amparo a pessoas com doenças raras as conquistas não sejam recebidas por quem necessita.

2.5 Conclusão

Este trabalho levantou pontos importantes no âmbito das doenças raras, como a má distribuição dos serviços de genética médica ao longo do território brasileiro, a eficiência dos principais testes de diagnóstico genético, a significativa escassez de profissionais especializados em genética médica e seu impacto direto no acesso aos serviços.

A tecnologia sozinha não é capaz de trazer benefícios diretos ao paciente, é necessário um agente intermediário que domine a técnica e atue como ponte, conduzindo a técnica até quem necessita de seu uso. De acordo com os dados deste trabalho, concluímos que a falta de agentes intermediários, ou seja, profissionais especializados em genética médica; a concentração destes nas regiões sul e sudeste ; e a falta de cobertura de testes genéticos como o exoma, são um dos principais

elementos que dificultam o acesso os serviços básicos disponíveis no SUS, e consequentemente o acesso ao diagnóstico.

Sob uma perspectiva futurista, sem considerar intervenções, a tendência é que a distância entre o agente intermediário e a técnica, aumente, aumentando também as iniquidades. A evolução biotecnológica não irá parar, e quanto mais adiarmos as iniciativas para acessibilizar a tecnologia em benefício de quem precisa, mais estaremos nos distanciando do compromisso com a justiça social.

Uma medida capaz de auxiliar o médico e guiar a avaliação clínica do paciente, possibilitando assim um diagnóstico, é o uso da bioinformática na propedêutica. O OMIM por exemplo, é uma plataforma que disponibiliza gratuitamente acesso a genes humanos e fenótipos genéticos sobre todos os distúrbios mendelianos conhecidos e mais de 15 mil genes, tem atualizações diárias e seu enfoque é a relação entre o fenótipo e o genótipo. A plataforma tem duas vantagens, além de contribuir para um diagnóstico clínico através de informações fenotípicas adicionadas pelo médico, apresenta uma completa revisão bibliográfica sobre o assunto.

Semelhante ao OMIM, outra plataforma que trás benefícios para o itinerário diagnóstico é o FDNA, esta é um banco de dados que contém informações fenotípicas e genotípicas provenientes de pacientes em diversos países, que não são identificados, esses dados compõem um “armazém clínico”. Com a análise de uma fotografia o programa é capaz de detectar o fenótipo e apresentar características faciais e não faciais relevantes, refinando a relevância de doenças genéticas com base em fenotipagem profunda.

A bioinformática é um campo interdisciplinar que a cada ano se torna mais indispensável na área da saúde, tecnologias como OMIM e FDNA são exemplos que só foram possíveis pela coparticipação de profissionais da área de informática, análise de dados, biólogos e médicos. Este trabalho levantou o impacto da falta de profissionais de saúde no itinerário diagnóstico, no entanto também é válido resaltar a existência de outros profissionais, como por exemplo das áreas de bioinformática e biotecnologia, que não atuam diretamente na área da saúde mas contribuem significativamente a favor da promoção de melhorias na rotina clínica.

Até a conclusão deste trabalho diversos programas de bioinformática foram criados com a participação desses profissionais e muitos programas ainda estão por vir. A integração dessas ferramentas tecnológicas dentro da propedêutica pode diminuir consideravelmente a falta do diagnóstico para doenças que já são

conhecidas, tornando escasso ou até mesmo acabando com os casos inaceitáveis em que pacientes falecem sem obter diagnóstico de doenças já catalogadas.

As políticas públicas devem considerar essas e outras tecnologias como ferramentas complementares imprescindíveis no sentido de fazer valer o que determina as diretrizes. Isso pode ser feito inicialmente através de investimento em divulgação dentro dos ambientes de saúde, afim de que essas ferramentas se tornem populares entre os profissionais.

Para que seja verdadeiramente reconhecida a importância dessa complementaridade tecnológica, é importante e necessário que os profissionais sejam vistos pelo espectro interdisciplinar, afim de que os investimentos em pesquisa, desenvolvimento e promoção de saúde estejam alinhados com essa visão. Ao investir em áreas interdisciplinares é possível fomentar diversos setores ao mesmo tempo e colher benefícios e soluções práticas para problemas persistentes.

As dificuldades enfrentadas no itinerário diagnóstico em doenças raras não são exclusivas do Brasil, algumas nações de acordo com suas possibilidades internas, tem trabalhado para tornar acessível o diagnóstico genético e diminuir as desigualdades presentes nesse cenário. No caso do Brasil, a extensão territorial e a desigualdade econômica são elementos que agravam ainda mais a vulnerabilidade, é importante que o Brasil reconheça as iniquidades presentes nessa temática, olhando com atenção para os estados mais vulneráveis que não possuem serviços de genética médica, e atue tomando iniciativas para levar ao ser humano equidade e condições de vida dignas.

2.6 REFERÊNCIAS DO ARTIGO

1. BRASIL. Ministério da Saúde. **Doenças Raras**. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/doencas-raras>> .Acesso em 12 jan 2019.
2. LUZ, G. dos S.; SILVA, M. R. S. da; DEMONTIGNY, F. Doenças raras: itinerário diagnóstico e terapêutico das famílias de pessoas afetadas. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 28, n. 5, p. 395–400, 2015. [Acesso em 22 jan. 2019]. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201500067>
3. EUROPEAN COMMISSION (2000). Communication from the Commission on Regulation 2000/141/EC 2000 on orphan medicinal products. **Official Journal of the European Union** 2003; C178: 2 . Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2003:178:0002:0008:en:PDF>
4. KRAJNOVIC, D. Ethical and social aspects on rare diseases. **Filozofija i društvo**, v. 23, n. 4, p. 32–48, 2012
5. CELY GALINDO, G.; GUTIÉRREZ, S. Y. Reflexiones bioéticas en torno a las enfermedades raras y huérfanas con impacto en el sistema bucodentario. **Revista Latinoamericana de Bioética**, v. 11, n. 1, p. 22–31, 2011.
6. NORD, National Organization for Rare Disorders. **Rare disease database**. Disponível em: <https://www.rarediseases.org/rare-disease-information/rare-diseases>. Acesso: 27 julho 2018.
7. FERREIRA, P.K; RAVAGLIO, A.V.M; SIMÃO-SILVA, P.S. O diagnóstico nas doenças raras: dificuldades de acesso, impacto e vulneração. In. SIMÃO-SILVA, D.P; PESSINI, L. **Bioética Tecnologia e Genética**. Curitiba: editora crv, 2017. p. 69-76.
8. BRASIL. Constituição Federal, **Seção II da Saúde** (Artigos 196 a 200). [Acesso em 30 jan. 2019]. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/web_sus20anos/20anossus/legislacao/constituicaoofederal.pdf
9. BOY, R.; SCHRAMM, F. R. Bioética da proteção e tratamento de doenças genéticas raras no Brasil: o caso das doenças de depósito lisossomal. **Cadernos De Saúde Pública**, v. 25, n. 6, p. 1276–1284, 2009
10. AGENCIA SENADO. Subcomissão de Doenças Raras ouve propostas para criação de projeto de lei. **Senado Notícias**. 2017. Disponível em: <https://www12.senado.leg.br/noticias/materias/2017/10/31/subcomissao-de-doencas-raras-ouve-propostas-para-criacao-de-projeto-de-lei>>. Acesso em: 13

março 2018.

11. FEITOSA, S.F.; NASCIMENTO, W.D. A bioética de intervenção no contexto do pensamento latino-americano contemporâneo. **Rev. Bioét.**, Brasília, v. 23, n. 2, p. 277-284, ago. 2015. Disponível <http://dx.doi.org/10.1590/1983-80422015232066>. Acesso em 07 mar. 2019.
12. PORTO, D. Bioética de intervenção: considerações sobre a economia de mercado. v. 13, n. 1, 2005
13. BOTELHO, L.; CUNHA, C.C.A.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e Sociedade**. Belo Horizonte, v.5, n. 11, p. 121-136. maio-ago. 2011-ISSN.1980-5756. [Acesso em 30 jan. 2019]. Disponível em: <http://www.gestaoesociedade.org/gestaoesociedade/article/view/1220/906>.
14. YOHE, S.; HAUGE, A.; BUNJER, K.; KEMMER, T.; BOWER, M.; et al. Clinical Validation of Targeted Next-Generation Sequencing for Inherited Disorders. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 139, n. 2, p. 204–210, fev. 2015. Disponível em: <http://www.archivesofpathology.org/doi/abs/10.5858/arp.a2013-0625-OA>. Acesso em: 19 fev. 2018.
15. THEVENON, J.; DUFFOURD, Y.; MASUREL-PAULET, A. Diagnostic odyssey in severe neurodevelopmental disorders: toward clinical whole-exome sequencing as a first-line diagnostic test. **Clinical Genetics**, v. 89, n. 6, p. 700–707, jun. 2016. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/cge.12732>. Acesso em: 20 fev. 2018
16. MADRIGAL, I.; ALVAREZ-MORA, M. I.; KARLBERG, O.; RODRÍGUEZ-REVENGA, L. Efficient application of next-generation sequencing for the diagnosis of rare genetic syndromes. **Journal of Clinical Pathology**, v. 67, n. 12, p. 1099–1103, dez. 2014. Disponível em: <http://jcp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jclinpath-2014-202537>. Acesso em: 20 fev. 2018.
17. ROY, N. B. A.; WILSON, E. A.; HENDERSON, S. A novel 33-Gene targeted resequencing panel provides accurate, clinical-grade diagnosis and improves patient management for rare inherited anaemias. **British Journal of Haematology**, v. 175, n. 2, p. 318–330, out. 2016. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjh.14221>. Acesso em: 19 fev. 2018
18. RAFFAN, E.; HURST, L.A.; TURKI, S.A. et al. Early Diagnosis of Werner's Syndrome Using Exome-Wide Sequencing in a Single, Atypical Patient. **Front Endocrinol**, 2011. Disponível em: [doi:10.3389/fendo.2011.00008](http://doi.org/10.3389/fendo.2011.00008). Acesso em janeiro 2019.

19. IBGE. Agencia IBGE. **Sala de Imprensa**. Rendimento domiciliar per capita 2017. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/> Acesso: Setembro 2018
20. USP-LTG.Laboratório de Testes genéticos. Centro de pesquisa Sobre o Genoma Humano e Células Tronco. Disponível em: http://laboratorio.genoma.ib.usp.br/requests/new?test_id=294
21. ZURYNSKI, Y.; DEVERELL, M.; DALKEITH, T.; JOHNSON, S. et al. Australian children living with rare diseases: experiences of diagnosis and perceived consequences of diagnostic delays. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 12, n. 1, p. 68, 11 dez. 2017. Disponível em: <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0622-4>. Acesso em: 20 fev. 2018.
22. PELENTSOV, L. J.; LAWS, T. A.; ESTERMAN, A. J. The supportive care needs of parents caring for a child with a rare disease: A scoping review. **Disability and Health Journal**, v. 8, n. 4, p. 475–491, 21 dez. 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27439905>. Acesso em: 22 nov. 2018.
23. GUERRIERO, I. C. Z.; CORREA, F. P. Ethics, collective health, qualitative health research and social justice. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, n. 9, p. 2631–2640, set. 2015. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232015000902631&lng=en&tlng=en. Acesso em: 6 nov. 2017
24. GARRAFA, V. Ampliação e politização do conceito internacional de bioética. **Revista Bioética**, v. 20, n. 1, 24 maio 2012. Disponível em: http://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/711. Acesso em: 7 nov. 2017.
25. GARRAFA, V. Dicionario latinoamericano de bioética. 2008.
26. BAYNAM, G.; PACHTER, N.; MCKENZIE, F. The rare and undiagnosed diseases diagnostic service - application of massively parallel sequencing in a state-wide clinical service. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 11, n. 1, p. 77, 2016. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27287197>. Acesso em: 22 nov. 2018.
27. GAHL, W. A.; MULVIHILL, J. J.; TORO, C.; MARKELLO, T. C.; WISE, A. L.;. The NIH Undiagnosed Diseases Program and Network: Applications to modern medicine. **Molecular genetics and metabolism**, v. 117, n. 4, p. 393–400, abr. 2016. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26846157>. Acesso em: 22 nov. 2018.

2.6 REFERENCIAS DA REVISÃO SISTEMÁTICA INTEGRATIVA

1. ABUZENADAH, A. M.; ZAHER, G. F.; DALLOL, A. Identification of a novel SBF2 missense mutation associated with a rare case of thrombocytopenia using whole-exome sequencing. **Journal of thrombosis and thrombolysis**, v. 36, n. 4, p. 501–6, 20 nov. 2013. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11239-012-0864-x>>. Acesso em: 20 fev. 2018.
2. SAWYER, S. L.; SCHWARTZENTRUBER, J.; BEAULIEU, C. L. Exome Sequencing as a Diagnostic Tool for Pediatric-Onset Ataxia. **Human Mutation**, v. 35, n. 1, p. 45–49, jan. 2014. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/humu.22451>>. Acesso em: 20 fev. 2018
3. TAILLANDIER, A.; DOMINGUES, C.; DE CAZANOVE, C. Molecular diagnosis of hypophosphatasia and differential diagnosis by targeted Next Generation Sequencing. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 116, n. 3, p. 215–220, nov. 2015. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719215300561>>. Acesso em: 20 fev. 2018.
4. YOHE, S.; HAUGE, A.; BUNJER, K.; KEMMER, T. Clinical Validation of Targeted Next-Generation Sequencing for Inherited Disorders. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 139, n. 2, p. 204–210, fev. 2015. Disponível em: <<http://www.archivesofpathology.org/doi/abs/10.5858/arpa.2013-0625-OA>>. Acesso em: 19 fev. 2018.
5. ZHU, X.; LI, J.; RU, T.; WANG, Y. Identification of copy number variations associated with congenital heart disease by chromosomal microarray analysis and next-generation sequencing. **Prenatal diagnosis**, v. 36, n. 4, p. 321–7, abr. 2016. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/pd.4782>>. Acesso em: 20 fev. 2018.
6. ROY, N. B. A.; WILSON, E. A.; HENDERSON, S. A novel 33-Gene targeted resequencing panel provides accurate, clinical-grade diagnosis and improves patient management for rare inherited anaemias. **British Journal of Haematology**, v. 175, n. 2, p. 318–330, out. 2016. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/bjh.14221>>. Acesso em: 19 fev. 2018.
7. SAVARESE, M.; DI FRUSCIO, G.; TORELLA, A. The genetic basis of undiagnosed muscular dystrophies and myopathies. **Neurology**, v. 87, n. 1, p. 71–76, 5 jul. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27281536>>. Acesso em: 2 mar. 2018.

8. DAOUD, H.; LUCO, S. M.; LI, R.; BAREKE, E. Next-generation sequencing for diagnosis of rare diseases in the neonatal intensive care unit. **Canadian Medical Association Journal**, v. 188, n. 11, p. E254–E260, 9 ago. 2016. Disponível em: <<http://www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.150823>>. Acesso em: 19 fev. 2018.

9. TODD, E. J.; YAU, K. S.; ONG, R.; SLEE, J. Next generation sequencing in a large cohort of patients presenting with neuromuscular disease before or at birth. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 10, n. 1, p. 148, 17 nov. 2015. Disponível em: <<http://www.ojrd.com/content/10/1/148>>. Acesso em: 2 mar. 2018.

10. NOMURA, A.; TADA, H.; TERAMOTO, R. Whole exome sequencing combined with integrated variant annotation prediction identifies a causative myosin essential light chain variant in hypertrophic cardiomyopathy. **Journal of Cardiology**, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcc.2015.09.003>. Acesso em: maio 2018

11. MADRIGAL, I.; ALVAREZ-MORA, M. I.; KARLBERG, O.; RODRÍGUEZ-REVENGA, L. Efficient application of next-generation sequencing for the diagnosis of rare genetic syndromes. **Journal of Clinical Pathology**, v. 67, n. 12, p. 1099–1103, dez. 2014. Disponível em: <<http://jcp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jclinpath-2014-202537>>. Acesso em: 20 fev. 2018.

12. TACIK, P.; GUTHRIE, K.J.; STRONGOSKY, A.J. Whole-Exome Sequencing as a Diagnostic Tool in Family With Episodic Ataxia Type I. **Mayo Clinic**, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.01.001>. Acesso em: fev 2018.

13. GROZEVA, D.; CARSS, K.; SPASIC-BOSKOVIC, O.; TEJADA, M.-I.; GECZ, J. Targeted Next-Generation Sequencing Analysis of 1,000 Individuals with Intellectual Disability. **Human Mutation**, v. 36, n. 12, p. 1197–1204, dez. 2015. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/humu.22901>>. Acesso em: 20 fev. 2018

14. MEGAHED, H.; NICOULEAU, M.; BARCIA, G.; MEDINA-CANO, D. Utility of whole exome sequencing for the early diagnosis of pediatric-onset cerebellar atrophy associated with developmental delay in an inbred population. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 11, n. 1, p. 57, 4 dez. 2016. Disponível em: <<http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-016-0436-9>>. Acesso em: 20 fev. 2018.

15. THEVENON, J.; DUFFOURD, Y.; MASUREL-PAULET, A. Diagnostic odyssey in severe neurodevelopmental disorders: toward clinical whole-exome sequencing as a first-line diagnostic test. **Clinical Genetics**, v. 89, n. 6, p. 700–707, jun. 2016. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/cge.12732>>. Acesso em: 20 fev. 2018

16. ABOUELHODA, M.; SOBAHY, T.; EL-KALIOBY, M. Clinical genomics can facilitate countrywide estimation of autosomal recessive disease burden. **Genetics in Medicine**, v. 18, n. 12, p. 1244–1249, 28 dez. 2016. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/gim201637>>. Acesso em: 20 fev. 2018.

17. TARAIOLO-GRAOVAC, M.; SHYR, C.; ROSS, C. Exome Sequencing and the Management of Neurometabolic Disorders. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 23, p. 2246–2255, 9 jun. 2016. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1515792>>. Acesso em: 20 fev. 2018.

18. EZGU, F.; DIVANOGLU, Y.; POLAT, M.; BAHCECI, S. Rapid Molecular Diagnosis of Genetic Diseases by High Resolution Melting Analysis: Fabry and Glycogen Storage 1A Diseases. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, v. 18, n. 1, p. 3–7, jan. 2014. Disponível em: <<http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/gtmb.2013.0371>>. Acesso em: 20 fev. 2018

19. TADA, H.; KAWASHIRI, M.; NOHARA, A.; SAITO, R. Whole exome sequencing combined with integrated variant annotation prediction identifies asymptomatic Tangier disease with compound heterozygous mutations in ABCA1 gene. **Atherosclerosis**, v. 240, n. 2, p. 324–329, jun. 2015. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002191501500221X>>. Acesso em: 2 mar. 2018.

20. STILES, A. R.; FERDINANDUSSE, S.; BESSE, A.; APPADURAI, V. Successful diagnosis of HIBCH deficiency from exome sequencing and positive retrospective analysis of newborn screening cards in two siblings presenting with Leigh's disease. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 115, n. 4, p. 161–167, ago. 2015. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719215300159>>. Acesso em: 2 mar. 2018.

21. PEREIRA, P. C. B.; MELO, F. M.; DE MARCO, L. A. C.; OLIVEIRA, E. Whole-exome sequencing as a diagnostic tool for distal renal tubular acidosis. **Jornal de Pediatria**, v. 91, n. 6, p. 583–589, nov. 2015. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021755715000996>>. Acesso em: 2 mar. 2018

22. REIMAN, A.; PANDEY, S.; LLOYD, K. L.; DYER, N. Molecular testing for familial hypercholesterolaemia-associated mutations in a UK-based cohort: development of an NGS-based method and comparison with multiplex polymerase chain reaction and oligonucleotide arrays. **Annals of Clinical Biochemistry**, v. 53, n. 6, p. 654–662, nov. 2016. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0004563216629170>>. Acesso em: 20 fev. 2018.

23. LU, Y.; WANG, L.; LI, J.; WU, B. Molecular genetic analysis and phenotypic characteristics of a consanguineous family with glycogen storage disease type Ia. **Molecular Medicine Reports**, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2016.5617> Acesso em abril 2018.

24. ZURYNSKI, Y.; DEVERELL, M.; DALKEITH, T.; JOHNSON, S.;. Australian children living with rare diseases: experiences of diagnosis and perceived consequences of diagnostic delays. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 12, n. 1, p. 68, 11 dez. 2017. Disponível em: <<http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0622-4>>. Acesso em: 20 fev. 2018.

25. BUONUOMO, P. S.; IUGHETTI, L.; PISCIOTTA, L. Timely diagnosis of sitosterolemia by next generation sequencing in two children with severe hypercholesterolemia. **Atherosclerosis**, v. 262, p. 71–77, jul. 2017. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915017301910>>. Acesso em: 20 fev. 2018.

26. TENORIO, J.; ÁLVAREZ, I.; RIANCHOZARRABEITIA, L. Molecular and clinical analysis of *ALPL* in a cohort of patients with suspicion of Hypophosphatasia. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 173, n. 3, p. 601610, mar. 2017. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.a.37991>>. Acesso em: 20 fev. 2018.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho levantou pontos importantes no âmbito das doenças raras, como a má distribuição dos serviços de genética médica ao longo do território brasileiro, a eficiência dos principais testes de diagnóstico genético, a significativa escassez de profissionais especializados em genética médica e seu impacto direto no acesso aos serviços.

A tecnologia sozinha não é capaz de trazer benefícios diretos ao paciente, é necessário um agente intermediário que domine a técnica e atue como ponte, conduzindo a técnica até quem necessita de seu uso. De acordo com os dados deste trabalho, concluímos que a falta de agentes intermediários, ou seja, profissionais especializados em genética médica; a concentração destes nas regiões sul e sudeste; e a falta de cobertura de testes genéticos como o exoma, são um dos principais elementos que dificultam o acesso os serviços básicos disponíveis no SUS, e consequentemente o acesso ao diagnóstico.

Sob uma perspectiva futurista, sem considerar intervenções, a tendência é que a distância entre o agente intermediário e a técnica, aumente, aumentando também as iniquidades. A evolução biotecnológica não irá parar, e quanto mais adiarmos as iniciativas para acessibilizar a tecnologia em benefício de quem precisa, mais estaremos nos distanciando do compromisso com a justiça social.

As dificuldades enfrentadas no itinerário diagnóstico em doenças raras não são exclusivas do Brasil, algumas nações de acordo com suas possibilidades internas, tem trabalhado para tornar acessível o diagnóstico genético e diminuir as desigualdades presentes nesse cenário. No caso do Brasil, a extensão territorial e a desigualdade econômica são elementos que agravam ainda mais a vulnerabilidade, é importante que o Brasil reconheça as iniquidades presentes nessa temática, olhando com atenção para os estados mais vulneráveis que não possuem serviços de genética médica, e atue tomando iniciativas para levar ao ser humano equidade e condições de vida dignas.

Uma medida capaz de auxiliar o médico e guiar a avaliação clínica do paciente possibilitando assim um diagnóstico, é o uso da bioinformática na propedêutica. O OMIN por exemplo, é uma plataforma que disponibiliza gratuitamente acesso a genes humanos e fenótipos genéticos sobre todos os distúrbios mendelianos conhecidos e

mais de 15 mil genes, tem atualizações diárias e seu enfoque é a relação entre o fenótipo e o genótipo. A plataforma tem duas vantagens, além de contribuir para um diagnóstico clínico através de informações fenotípicas adicionadas pelo médico, apresenta uma completa revisão bibliográfica sobre o assunto.

Semelhante ao OMIM, outra plataforma que trás benefícios para o itinerário diagnóstico é o FDNA, esta é um banco de dados que contém informações fenotípicas e genotípicas provenientes de pacientes em diversos países, que não são identificados, esses dados compõem um “armazém clínico”. Com a análise de uma fotografia o programa é capaz de detectar o fenótipo e apresentar características faciais e não faciais relevantes, refinando a relevância de doenças genéticas com base em fenotipagem profunda.

A bioinformática é um campo interdisciplinar que a cada ano se torna mais indispensável na área da saúde, tecnologias como OMIM e FDNA são exemplos que só foram possíveis pela coparticipação de profissionais da área de informática, análise de dados, biólogos e médicos. Este trabalho levantou o impacto da falta de profissionais especializados em genética médica no itinerário diagnóstico, no entanto também é válido resaltar a existência de outros profissionais, como por exemplo das áreas de bioinformática e biotecnologia, que não atuam diretamente na área da saúde mas contribuem significativamente a favor da promoção de melhorias na rotina clínica.

Até a conclusão deste trabalho diversos programas de bioinformática foram criados com a participação desses profissionais, e muitos programas ainda estão por vir. A integração dessas ferramentas tecnológicas dentro da propedêutica pode diminuir consideravelmente a falta do diagnóstico para doenças que já são conhecidas, tornando escasso ou até mesmo acabando com os casos inaceitáveis em que pacientes falecem sem obter diagnóstico de doenças já catalogadas.

As políticas públicas devem considerar essas e outras tecnologias como ferramentas complementares imprescindíveis no sentido de fazer valer o que determina as diretrizes. Isso pode ser feito inicialmente através de investimento em divulgação dentro dos ambientes de saúde, afim de que essas ferramentas se tornem populares entre os profissionais.

Para que seja verdadeiramente reconhecida a importância dessa complementaridade tecnológica, é importante e necessário que os profissionais sejam vistos pelo espectro interdisciplinar, afim de que os investimentos em pesquisa, desenvolvimento e promoção de saúde estejam alinhados com essa visão.

4. ANEXO

4.1 anexo a – Codificação do CID 10 relacionadas a doenças raras mais prevalentes do EIXO I - Anomalia Congênita

Q85.1	Esclerose tuberosa
Q85.8	Síndromes de Peutz-Jeghers, Sturge-Weber e Von Hippel-Lindau
Q87	Outras síndromes com malformações congênitas que acometem múltiplos sistemas
Q87.0	Síndromes com malformações congênitas afetando predominantemente o aspecto da face
Q87.1	Síndromes com malformações congênitas associadas predominantemente com nanismo (Síndrome de Prader-Willi)
Q87.8	Outras síndromes com malformações congênitas (Síndrome de Williams)
Q92.2	Trissomias parciais
Q91.0 a Q91.3	Trissomia 18
Q91.4 a Q91.5	Trissomia 13
Q92.3	Síndromes de Microduplicação
Q92.6	Cromossomos marcadores suplementares
Q92.8	Outras trissomias especificadas e trissomias parciais dos autossomos
Q92.9	Trissomia e trissomia parcial não especificada dos autossomos
Q93.3	Deleção do braço curto do cromossomo 4
Q93.9	Deleções não especificadas dos autossomos
Q93.5	Síndromes de Microdeleção, Síndrome de Angelman, Síndrome de Deleção 1p36
Q96	Síndrome de Turner
Q99	Outras anomalias dos cromossomos, não classificadas em outra parte
Q99.0	Quimera 46 XX/46,XY
Q99.2	Cromossomo X-frágil
Q99.8	Outras anomalias cromossômicas especificadas

4.2 Anexo b – Codificação do CID 10 relacionadas a doenças raras mais prevalentes do EIXO II - Deficiência Intelectual

CID 10	DOENÇA
D82.0	Síndrome de Wiskott-Aldrich
D82.1	Síndrome de Di George
E16.1	Outras hipoglicemias
E70	Distúrbios do metabolismo de aminoácidos aromáticos (Ex. Fenilcetonúria – E70.0 e E70.1, Tirosinemia – E70.2,)
E71	Distúrbios do metabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada e do metabolismo dos ácidos graxos
E71.0	Doença do xarope de bordo, cetocidúrias
E71.1	Acidemias orgânicas, como propiônica, isovalérica, metilmalônica, etc.
E71.3	Adenoleucodistrofia, deficiência de LCHAD
E72	Outros distúrbios do metabolismo de aminoácidos
E72.0	Distúrbios do transporte de aminoácidos
E72.1	Distúrbios do metabolismo dos aminoácidos que contêm enxofre
E72.2	Distúrbios do metabolismo do ciclo da uréia
E72.3	Distúrbios do metabolismo da lisina e da hidroxilisina
E72.4	Distúrbios do metabolismo da ornitina
E72.5	Distúrbios do metabolismo da glicina
E75	Distúrbios do metabolismo de esfingolipídios e outros distúrbios de depósito de lipídeos
E75.0	Gangliosidose GM2
E75.1	Gangliosidose GM1, Mucopolidose 4
E76	Mucopolissacaridoses
E77	Distúrbios do metabolismo de glicoproteínas
E77.0	Mucopolidose 2 e Mucopolidose 3

E77.1	Oligossacaridose, Fucosidose, Alfa e beta manosidose, Sialidoses, Doença de Schindler, Mucopolidose 1
E77.8	Defeitos de glicosilação de proteínas
F70	Retardo mental leve
F71	Retardo mental moderado
F72	Retardo mental grave
F73	Retardo mental profundo
F78	Outro retardo mental
F79	Retardo mental não especificado
F84.0	Autismo infantil
G12.0	Atrofia muscular espinal infantil tipo I (Síndrome de Werdnig-Hoffman)
G12.1	Outras atrofias musculares espinais hereditárias
G12.2	Doença do neurônio motor
G37	Outras doenças desmielinizantes
G71.0	Distrofia muscular
G71.1	Transtornos miotônicos
G71.2	Miopatias congênitas
G71.3	Miopatias mitocondriais não classificadas em outra parte
G72	Outras miopatias
Q00	Anencefalia e malformações similares
Q85	Facomatoses, não classificadas em outra parte
Q85.0	Neurofibromatose
Q85.1	Esclerose tuberosa
Q85.8	Síndromes de Peutz-Jeghers, Sturge-Weber e Von Hippel-Lindau
Q87	Outras síndromes com malformações congênitas que acometem múltiplos sistemas
Q87.0	Síndromes com malformações congênitas afetando predominantemente o aspecto da face
Q87.1	Síndromes com malformações congênitas associadas predominantemente com nanismo (Síndrome de Prader-Willi)

4.3 Anexo C – Codificação do CID 10 relacionadas a doenças raras mais prevalentes do EIXO III – ERROS INATOS DO METABLISMO

CID 10	GRUPO DE DOENÇA PELO CID	DOENÇAS
E16.1	Outras hipoglicemias	Galactosemia, Glicogenose, Hiperinsulinismo
E53	Deficiência de outras vitaminas especificadas do grupo B	Deficiência de piridoxina, Biotina, Riboflavina, B12, Tiamina, Folato.
E70	Distúrbios do metabolismo de aminoácidos aromáticos	Aminoacidopatias, Tirosinemia, Fenilcetonúria
E71	Distúrbios do metabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada e do metabolismo dos ácidos graxos	Acidemias orgânicas (metilmalônica, propiônica, isovalérica), Defeitos de oxidação de ácidos graxos (MCAD – síndrome de morte súbita do lactente, LCHAD); Adenoleucodistrofia ligada ao X
E72	Outros distúrbios do metabolismo de aminoácidos	Aminoacidopatias, Acidúria glutárica tipo I
E74	Outros distúrbios do metabolismo de carboidratos	Galactosemia, Deficiência de Galactoquinase, Deficiência de Epimerase, Doenças do depósito de glicogênio (Glicogenoses I, II, III, IV, VI, IX)
E75	Distúrbios do metabolismo de Esfingolípides e outros distúrbios do depósito de lípides	Gangliosidose GM1, Gangliosidose GM2, Leucodistrofia metacromática, Doença de Krabbe, Doenças de Niemann Pick (tipos A, B e C), Doença de Gaucher, Doença de Fabry, Doença de Farber, Lipofuscinose ceróide
E76	Mucopolissacaridoses	Mucopolissacaridose tipo I, II, III, IV, VI, VII,
E77	Outros distúrbios do metabolismo de glicoproteínas	Mucopolipidoses, Sialidoses, Fucosidose, Aspartilglicosaminúria, Doença de Schindler, Alfa manosidose, Beta manosidose.
F70	Retardo Mental Leve	Erros inatos em Geral
F71	Retardo mental moderado	Erros inatos em Geral
F72	Retardo mental grave	Erros inatos em Geral
F73	Retardo mental profundo	Erros inatos em Geral
F78	Outro retardo mental	Erros inatos em Geral
F79	Retardo mental não especificado	Erros inatos em Geral
F84.0	Autismo infantil	Erros inatos em Geral
G37	Outras doenças desmielinizantes	Adrenoleucodistrofia
G71.3	Miopatias mitocondriais não classificadas em outra parte	Síndrome de MELAS, Deficiência de piruvato carboxilase, Deficiência de piruvato desidrogenase, Deficiências da cadeia respiratória mitocondrial
G72	Outras miopatias	Doença de Pompe

4.4 Anexo D – Distribuição dos serviços de genética médica no Brasil

REGIÃO	LOCAL	SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA	CATEGORIA
NORTE	TOCANTINS	APAE	APAE
	ACRE	Ambulatório da Fundação Hospitalar do Acre	CLINICA
	ACRE	Hospital do Câncer de Rio Branco	HOSPITAL
	ACRE	Hospital da Criança e Maternidade Bárbara Heliodora	HOSPITAL
	ACRE	Clinica Santa Lucia	CLINICA
	ACRE	Centro Medico Unimed Rio Branco	CENTRO
	ACRE	Hospital das Clinicas do Acre - Ambulatório de Genética	HOSPITAL
	PARÁ	Dra. Antonette Souto El Husny	CLINICA
	PARÁ	Serviço de Genética Médica do Hospital Fundação Santa Casa de Misericórdia	HOSPITAL
	PARÁ	Universidade Federal do Pará	CONSULTORIO
	AMAZONAS	APAE-Manaus	CLINICA
	AMAZONAS	Ambulatório de Aconselhamento Genetico do Hospital Universitário	HOSPITAL
	AMAZONAS	Hospital Adriano Jorge - FHAJ	HOSPITAL
	AMAZONAS	Ambulatorio Araujo Lima	AMBULATORIO
	AMAZONAS	Serviço de Triagem Neonatal-PAM-Codajás	CLINICA
	RONDONIA	NAO HÁ	NÃO HÁ
	RORAIMA	NAO HÁ	NÃO HÁ
	AMAPÁ	NAO HÁ	NÃO HÁ
CENTRO OESTE	MATO GROSSO DO SUL	Consultório Genética Médica	CONSULTORIO
	MATO GROSSO DO SUL	Centro de Infusão de TRE	CENTRO
	MATO GROSSO DO SUL	Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian	HOSPITAL
	MATO GROSSO DO SUL	Oncovitta	CLINICA
	MATO GROSSO	Serviço de Triagem Neonatal- Hospital Universitario	HOSPITAL
	MATO GROSSO	Oncomed	CLINICA
	GOIAS	Apae de Anápolis	APAE
	GOIAS	Hospital das Clinicas da UFG	HOSPITAL
	GOIAS	Centro de Medicina Aryn Daher	CENTRO
	DISTRITO FEDERAL	GENEB - Genética e Nutrição Especializada de Brasília	CLINICA
	DISTRITO FEDERAL	Fertilcare	CLINICA
	DISTRITO FEDERAL	Clínica GENEb	CLINICA
	DISTRITO FEDERAL	Instituto de Genética Médica de Brasília	INSTITUTO
	DISTRITO FEDERAL	Núcleo de Genética do Hospital de Apoio de Brasília	HOSPITAL
	DISTRITO FEDERAL	Oncobrasília	CLINICA
	DISTRITO FEDERAL	Instituto Aliança em Oncologia	INSTITUTO
	DISTRITO FEDERAL	Rede Sarah de Hospitais do Aparelho Locomotor	HOSPITAL
NORDESTE	BAHIA	Hospital Universitário Professor Edgard Santos	HOSPITAL
	BAHIA	Hospital Geral Roberto Santos	HOSPITAL
	BAHIA	APAE de Salvador	APAE
	BAHIA	Clínica CEHON	CLINICA
	BAHIA	Laboratório DNA	CLINICA
	BAHIA	Setor de Genética do Hospital SARAH Salvador	HOSPITAL
	SERGIPE	Hospital Universitário – Universidade Federal de Sergipe	HOSPITAL
	ALAGOAS	Maternidade Santa Helena	MATERNIDADE
	ALAGOAS	Programa Nacional de Triagem Neonatal – Maternidade Santa Mônica (MESM)	MATERNIDADE
	ALAGOAS	Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes - HUPAA-UFAL	HOSPITAL
	ALAGOAS	Allia - Medicina Infantil	CLINICA
	PARAÍBA	Hospital Alcides Carneiro da Universidade Federal de Campina Grande	HOSPITAL
	PARAÍBA	Hospital Universitário da Universidade Federal da Paraíba – João Pessoa – PB	HOSPITAL
	PERNAMBUCO	Instituto de Oncologia do Real Hospital Português	HOSPITAL
	RIO GRANDE DO NORTE	Unidade Docente Assistencial “Governador Aluísio Alves”	CENTRO
	RIO GRANDE DO NORTE	Centro de Reabilitação Infantil	CLINICA
	CEARÁ	Apae de Fortaleza	CENTRO
	CEARÁ	Hospital Walter Cantídio - UFC	HOSPITAL
	CEARÁ	Hospital Infantil Albert Sabin	APAE
	CEARÁ	Universidade Estadual do Ceará - UECE	UNIVERSIDADE
	CEARÁ	Neurogenetics	CLINICA
	CEARÁ	Maternidade Escola Assis Chateaubriand - UFC	UNIVERSIDADE
	CEARÁ	Centro de Genética Médica CREOM	CENTRO
	CEARÁ	Erlane marques ribeiro	CONSULTORIO
	PIAUÍ	NÃO HÁ	NÃO HÁ
	MARANHÃO	Maternidade Marly Sarney	MATERNIDADE
	MARANHÃO	Hospital São Domingos	HOSPITAL
	MARANHÃO	Hospital Infantil Juvêncio Mattos	HOSPITAL
	MARANHÃO	APAE São Luis	APAE

SUDESTE	ESPIRITO SANTO	Consultório de Genética Médica	CONSULTORIO
	ESPIRITO SANTO	Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória	HOSPITAL
	ESPIRITO SANTO	APAE de Vitória	APAE
	MINAS GERAIS	Neuroclínica Paulo Afonso	CLINICA
	MINAS GERAIS	Neocentro	CLINICA
	MINAS GERAIS	Genética Médica	CLINICA
	MINAS GERAIS	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais	HOSPITAL
	MINAS GERAIS	Mmgênica	CONSULTORIO
	MINAS GERAIS	Consultório Particular	CONSULTORIO
	RIO DE JANEIRO	Ana Carolina Esposito	CONSULTORIO
	RIO DE JANEIRO	CEGEMERJ - Centro de Genética Médica do Rio de Janeiro	CENTRO
	RIO DE JANEIRO	Consultório Particular	CONSULTORIO
	RIO DE JANEIRO	Clínica de Genética Médica	CLINICA
	RIO DE JANEIRO	CERES Genética	CLINICA
	RIO DE JANEIRO	Genética Médica e Aconselhamento Genético	CLINICA
	RIO DE JANEIRO	Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo Universidade Federal do RJ	UNIVERSIDADE
	RIO DE JANEIRO	Grupo de Aconselhamento Genético do Instituto Nacional do Câncer	INSTITUTO
	RIO DE JANEIRO	Hospital Geral de Bonsucesso da Rede Hospitalar Federal do Rio de Janeiro	HOSPITAL
	RIO DE JANEIRO	Ambulatório de Genética Médica da Faculdade de Medicina da Unigranrio	CLINICA
	RIO DE JANEIRO	Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense	HOSPITAL
	RIO DE JANEIRO	Hemisferios Clínica de Saúde Eireli	CLINICA
	SÃO PAULO	NIMGenetics Brasil - Genômica e Medicina	CLINICA
	SÃO PAULO	Consultório Particular	CLINICA
	SÃO PAULO	Policlinica - Unicamp	CONSULTORIO
	SÃO PAULO	Somatus Clínica Médica e Reabilitação	CLINICA
	SÃO PAULO	Chromosome Medicina Genômica	CLINICA
	SÃO PAULO	Atende Mais Consultas e Exames	CLINICA
	SÃO PAULO	Hemisférios Clínica de Saúde	CLINICA
	SÃO PAULO	Consultório Particular	CLINICA
	SÃO PAULO	Consultório Particular	CONSULTORIO
	SÃO PAULO	Ambulatório de Genética da (UFSCar)	CONSULTORIO
	SÃO PAULO	Campo Belo Medical Center	AMBULATORIO
	SÃO PAULO	Departamento de Oncogenética	CENTRO
	SÃO PAULO	Consultório de Genética Médica	CENTRO
	SÃO PAULO	Hospital de Câncer de Barretos	CONSULTORIO
	SÃO PAULO	NeuroGen Saúde	HOSPITAL
	SÃO PAULO	Instituto de Genética Ocular	CLINICA
	SÃO PAULO	Centro Integrado da Mulher e da Criança	INSTITUTO
	SÃO PAULO	Atende Mais - Limão	CENTRO
	SÃO PAULO	Consultório Particular	CLINICA
	SÃO PAULO	Clínica de Especialidades Médicas São Francisco	CONSULTORIO
	SÃO PAULO	Genética Médica Genesys	CLINICA
	SÃO PAULO	Clinica de Genética - Consultório Médico privado	CLINICA
	SÃO PAULO	Clinica Federico	CONSULTORIO
	SÃO PAULO	Genética Médica e Forense Eirelli	CLINICA
SUL	PARANÁ	Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná	HOSPITAL
	PARANÁ	Gemina	CLINICA
	PARANÁ	Hospital Infantil Pequeno Príncipe	HOSPITAL
	PARANÁ	Genetika	CLINICA
	SANTA CATARINA	Arco iris Clínica Pediátrica	CLINICA
	SANTA CATARINA	Centrinho Prefeito Luiz Gomes	CENTRO
	SANTA CATARINA	Clínica materno-fetal	CLINICA
	SANTA CATARINA	Clínica EM.DIA	CLINICA
	SANTA CATARINA	Hospital Infantil Joana de Gusmão	HOSPITAL
	SANTA CATARINA	Hospital Santo Antônio	HOSPITAL
	RIO GRANDE DO SUL	Grupo Diagnose	HOSPITAL
	RIO GRANDE DO SUL	Fermama - Clínica da Mama	CENTRO
	RIO GRANDE DO SUL	Conception - Centro de Reprodução Humana	CLINICA
	RIO GRANDE DO SUL	Hospital da Criança Santo Antônio	CENTRO
	RIO GRANDE DO SUL	Centro de Prevenção de Câncer do Hospital Santa Rita	AMBULATORIO
	RIO GRANDE DO SUL	Centro Clínico do Instituto de Cardiologia	CENTRO
	RIO GRANDE DO SUL	Clinica de Genética Médica	CLINICA
	RIO GRANDE DO SUL	Hospital do Cancer	CLINICA
	RIO GRANDE DO SUL	Consultório de Genética Médica	HOSPITAL
	RIO GRANDE DO SUL	Hospital Universitário de Santa Maria	CONSULTORIO
	RIO GRANDE DO SUL	Clinica de Genetica Mae de Deus Center	HOSPITAL
	RIO GRANDE DO SUL	Hospital do Câncer Mãe de Deus	CLINICA
	RIO GRANDE DO SUL	Hospital de Clínicas de Porto Alegre	HOSPITAL
	RIO GRANDE DO SUL	Clinica de Genética Medica	HOSPITAL

5. REFERÊNCIAS DA DISSERTAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. **Doenças Raras**. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/doencas-raras>>. Acesso em 12 jan 2019

BRASIL. Diretrizes para atenção integral à pessoas com doenças raras no sistema único de saúde. **Portaria GM/MS nº199 de 30/01/2014**. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_integral_pessoa_doencas_raras_US.pdf . Acesso em: 12 jan 2019

EUROPEAN COMMISSION (2000). Communication from the Commission on Regulation 2000/141/EC 2000 on orphan medicinal products. Official Journal of the European Union 2003; C178: 2 . Disponível em: <https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2003:178:0002:0008:en:PDF> Acesso em: 12 jan 2019

VRUEH, R.; BAEKELANDT, E. R. F.; DE HAAN, J. M. H. Priority Medicines for Europe and the World - A Public Health Approach to Innovation: Background Paper 6.19 **Rare Diseases**. n. March, p. 1–46, 2013.

ROSELLI, D.; RUEDA, J. Estudio: Enfermedades raras, huérfanas y olvidadas. p. 123, 2011. Disponível em: <www.afidro.org/Estudio.pdf>. Acesso em: 13 ago 2018

UNITED STATES OF AMERICA. 107th Congress Public Law 208. **Rare Disease act of 2002**. Disponível em: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/PLAW107publ280/html/PLAW-107publ280.htm> . Acesso em: 15 jan 2019

LUZ, G. dos S.; SILVA, M. R. S. da; DEMONTIGNY, F. Doenças raras: itinerário diagnóstico e terapêutico das famílias de pessoas afetadas. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 28, n. 5, p. 395-400, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010321002015000500395&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 15 set 2018

NORD, National Organization for Rare Disorders. **Rare disease database**. Disponível em: <https://www.rarediseases.org/rare-disease-information/rarediseases>. Acesso: 27 julho 2018.

GUERRIERO, I. C. Z.; CORREA, F. P. Ethics, collective health, qualitative health research and social justice. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, n. 9, p. 2631–2640, set. 2015. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S141381232015000902631&lng=en&tlng=en . Acesso em: 6 nov. 2017

GARRAFA, V. Ampliação e politização do conceito internacional de bioética. **Revista Bioética**, v. 20, n. 1, 24 maio 2012. Disponível em: <http://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/711>. Acesso em: 7 nov. 2017.

NEY, R.; COBUCCI, O.; MARIA, L.; PAULO, C.; DE, A. Bioética , assistência médica e justiça social. v. 21, n. 1, p. 62–66, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**. 2014; Seção 1. p. 4452. Disponível

vel em:<<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=44&data=12/02/2014>>. Acesso: 22 jan 2019

DRUMMOND, M. F.; WILSON, D. . D. A.; KANAVOS, P.; UBEL, P. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 23, n. 1, p. 3642, 18 jan. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17234015>>. Acesso em: 6 nov. 2017.

GERICKE, C. A. Ethical issues in funding orphan drug research and development. **Journal of Medical Ethics**, v. 31, n. 3, p. 164168, 2005. Disponível em: <<http://jme.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jme.2003.007138>>. Acesso em: 2 abril 2018

SILVA, E. N. da; SOUSA, T. R. V. Avaliação econômica no âmbito das doenças raras : isto é possível ? **Cad. Saúde Pública**, v. 31, n. 3, p. 1–11, 2015.

FONSECA, R. V. a Construção De Uma Política Pública Para Doenças Raras No Brasil. **Unb - FS - DSC**, p. 1–21, 2014.

DATASUS. Análise da situação de saúde 2013. 3- Mortalidade infantil. Disponível em:http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2013_analise_situacao_saude.pdf. Acesso: 13 Fevereiro 2019

GOMES, F. de F. C.; CHERCHIGLIA, M. L.; MACHADO, C. Acesso aos procedimentos de média e alta complexidade no Sistema Único de Saúde: uma questão de judicialização. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. 1, p. 3143, jan. 2014. Disponível em : <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2014000100031&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 21 out. 2017

CENSO. Cartilha do Censo 2010. Pessoas com Deficiência. / Secretaria de Direitos Humanos da Presidência da República (SDH/PR) / Secretaria Nacional de Promoção dos Direitos da Pessoa com Deficiência (SNPD) / Coordenação Geral do Sistema de Informações sobre a Pessoa com Deficiência; Brasília: SDH/PR/SNPD, 2012. Disponível em:< <https://www.pessoacomdeficiencia.gov.br/app/sites/default/files/publicacoes/cartilha-censo-2010-pessoas-com-deficiencia-reduzido.pdf>>. Acesso em: 14 dez 2018

FARIA, A.P.M. [vídeo aula] sobre Deficiência intelectual com Dra. Antônio Paula Marques de Faria. 2017. Disponível em:< <https://youtu.be/7FQ4rV9gp6Y>>. Acesso em: 05 jan 2019

SCHWARTZMAN, J. S.; RENNE, V.; LEDERMAN, G. **Deficiência intelectual: causas e importância do diagnóstico e intervenção precoces**. [s.l.] Inc.Soc, [s.d.]. Disponível em:<<http://revista.ibict.br/inclusao/article/view/4028>>. Acesso em: 22 nov. 2018.

ROMÃO, A.; ENDLICH, P.; SIMON, A.; GÓES, J. E. C. Initial clinical presentation in cases of inborn errors of metabolism in a reference children's hospital: still a diagnostic challenge. **Revista Paulista de Pediatria**, 2017. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1590/19840462/2017;35;3;00012>>. Acesso em: 21 out. 2017.

ANDERSON, M.; ELLIOTT, E. J.; ZURYNSKI, Y. A. Australian families living with rare disease: experiences of diagnosis, health services use and needs for psychosocial support. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 8, n. 1, p. 1, 2013. Disponível em: <<http://www.orphandis.com/content/8/1/22>> Acesso em: 12 ago 2018

LUZ, G; SILVA, M.R.S; DEMONTIGNY, F. Doenças raras: itinerário diagnóstico e terapêutico das famílias de pessoas afetadas. **Acta paul. enferm.** São Paulo , v. 28, n. 5, p. 395-400, Aug. 2015 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010321002015000500395&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 07 julho de 2018.

FERREIRA, P.K; RAVAGLIO, A.V.M; SIMÃO SILVA, D.P. O diagnóstico nas doenças raras: dificuldades de acesso, impacto e vulneração. In. SIMÃO SILVA, D.P; PESSINI, L. **Bioética Tecnologia e Genética**. Curitiba: editora crv, 2017. p. 69-76.

KRAJNOVIC, D. Ethical and social aspects on rare diseases. **Filozofija i društvo**, v. 23, n. 4, p. 32–48, 2012.

CELY GALINDO, G.; GUTIÉRREZ, S. Y. Reflexiones bioéticas en torno a las enfermedades raras y huérfanas con impacto en el sistema bucodentario. **Revista Latinoamericana de Bioética**, v. 11, n. 1, p. 22–31, 2011.

FULGENCIO, C. A. A bioética de intervenção e a justiça social. v. 79 f, n. Dissertação (Mestrado em Bioética), p. Universidade de Brasília, Brasília, 2013.

GARRAFA, V. **Diccionario latinoamericano de bioética**. 2008

PORTO, D. Bioética de intervenção: considerações sobre a economia de mercado. v. 13, n. 1, 2005.