

MANUAL DE ORIENTAÇÃO AO FARMACÊUTICO
DOENÇAS RARAS
VOLUME 1: ENTENDENDO AS,
DOENÇAS RARAS



CRF SP
CONSELHO REGIONAL
DE FARMÁCIA
DO ESTADO DE SÃO PAULO



GRUPO TÉCNICO DE
TRABALHO DE CUIDADO
FARMACÊUTICO EM
DOENÇAS RARAS



MANUAL DE ORIENTAÇÃO AO FARMACÊUTICO
DOENÇAS RARAS
VOLUME 1: ENTENDENDO AS DOENÇAS RARAS



DEPARTAMENTO DE APOIO TÉCNICO E EDUCAÇÃO PERMANENTE

**GRUPO TÉCNICO DE TRABALHO DE
CUIDADO FARMACÊUTICO EM DOENÇAS RARAS**

SÃO PAULO
2024

MANUAL DE ORIENTAÇÃO AO FARMACÊUTICO
DOENÇAS RARAS – VOLUME 1:
ENTENDENDO AS DOENÇAS RARAS

EXPEDIENTE

Publicação do Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo –
Janeiro/2025

DIRETORIA

Marcelo Polacow Bisson

presidente

Luciana Canetto Fernandes

vice-presidente

Danyelle Cristine Marini

diretora-tesoureira

Adriano Falvo

secretário-geral

COLABORADORES

Raphael Fernando Boiati –

Coordenador do GTT de Cuidado
Farmacêutico em Doenças Raras

Andre Luiz De Godoi –

Vice-coordenador do GTT de Cuidado
Farmacêutico em Doenças Raras

Ana Tarina Alvarez Lopes
Beatriz Edith Torrico Bautista
Beatriz Rodrigues Pellegrina Soares
Bruna Assaf Mateus
Cláudia Yukimi Tarumoto
Flávia Araújo Pires Silveira
Kely Eliete Barral
Maria José Martins De Souza
Myrian Kazumi Sano
Ronan Cleiton Loures da Silva
Rosimeire Pereira Do Nascimento
Thays Campanelli Santos

REVISÃO ORTOGRÁFICA

Carlos Nascimento

DIAGRAMAÇÃO

Lucas Teixeira Silva

C766c

Farmácia do Estado de São Paulo. – São Paulo: CRF-SP, 2024.

119p.; 22,5 cm. - -

ISBN 978-85-9533-053-5

1. Doenças Raras. 2. Farmácia. 3. Farmacêuticos. 4. Legislação de medicamentos. 5. Vigilância de produtos comercializados. I. Departamento de Apoio Técnico e Educação Permanente. II. Grupo Técnico de Trabalho de Cuidado Farmacêutico em Doenças Raras. III. Título.

SUMÁRIO

Lista de Siglas e Abreviações	7
Lista de Figuras	10
Lista de Quadros	13
1. Apresentação	14
2. Introdução	15
3. Apresentação das Doenças Raras e Definições	16
4. Contexto das Doenças Raras no Brasil e no mundo	22
5. Características gerais das Doenças Raras	28
6. Políticas públicas em Doenças Raras	32
6.1. Legislações Base	32
6.2. Política pública integrada e Jornada do paciente no SUS	56
6.3. Fluxo de Assistência em Doenças Raras	60
6.4. Serviços de Atenção Especializada em Doenças Raras	64
6.5. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Doenças Raras (PCDTs)	67
7. Triagem Neonatal (Teste do Pezinho)	72
8. Genética básica para o profissional farmacêutico	79
8.1. Princípios da Genética	79

8.2.	O DNA	79
8.3.	Alterações nos Cromossomos	84
8.4.	A Genealogia	93
8.5.	Tipos de Variantes e Padrões de Herança	95
8.5.1.	Tipos de Variantes:	95
8.5.2.	Padrões de Herança	97
9.	Considerações finais	101
	Referências	102

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- A - Adenina
- AADC - L-aminoácido descarboxilase aromática
- AC - Anomalias Congênitas
- AD - Atenção Domiciliar
- AHS – Síndrome de Alpers-Huttenlocher
- AIDS - *Acquired immune deficiency syndrome*" ou Síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA)
- AME - Atrofia Muscular Espinhal
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- APAE – Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais
- APS - Atenção Primária à Saúde
- AVE – Acidente Vascular Encefálico
- C - Citosina
- CEAF - Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
- CER - Centros Especializados em Reabilitação
- CID - Código Internacional de Doença
- CNES - Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde
- CNS - Conselho Nacional de Saúde
- COVID-19 - Corona Virus Disease ou Doença do Coronavírus
- CRF-SP – Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo
- DAET - Departamento de Atenção Especializada e Temática
- DC - Defeitos Congênitos
- DNA - Ácido Desoxirribonucleico
- DR - Doença Rara
- ELA – Esclerose Lateral Amiotrófica
- ESF – Equipe de Saúde da Família
- EUA – Estados Unidos da América
- FDA – *Food and Drug Administration*
- FISH - *Fluorescence in Situ Hybridization*
- G - Guanina
- GM/MS - Ministério da Saúde - Gabinete do Ministro
- GTT – Grupo Técnico de Trabalho
- HAP – Hipertensão Arterial Pulmonar
- HE - Hospitais Especializados

- HG – Hospitais Gerais
- HGF – Hospital Geral de Fortaleza
- HU – Hospitais Universitários
- HUPES - Hospital Universitário Professor Edgard Santos
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
- ICMS - Imposto sobre Operações relativas à Circulação de Mercadorias
- IGM - Imunoglobulina M
- IMIP – Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira
- Interfarma - Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa
- LES - Lúpus Eritematoso Sistêmico
- MLPA - *Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification*
- MP - Medida Provisória
- MS - Ministério da Saúde
- NORD - Organização Nacional para Distúrbios Raros
- ODA - Lei de Medicamentos Órfãos, do inglês *Orphan Drug Act*
- ONU - Organização das Nações Unidas
- OPME - Órteses, próteses e materiais especiais
- ORDI - Organização para as Doenças Raras da Índia
- PCDT – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
- PCR - Reação em Cadeia da Polimerase, do inglês *Polymerase Chain Reaction*
- PDT-MS - Partido Democrático Trabalhista – Mato Grosso do Sul
- PKU – Fenilcetonúria, do inglês *Phenylketonuria*
- PL – Projeto de Lei
- PNAIPDR - Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras
- POA – Porto Alegre
- PNTN – Programa Nacional de Triagem Neonatal
- RAS - Redes ou Sistemas de Atenção à Saúde
- RAPS - Rede de Atenção Psicossocial
- RASPDIC - Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas
- RCDP – Rede de Cuidados a pessoas com Deficiência
- RDC - Resolução da Diretoria Colegiada
- RNA - Ácido Ribonucleico
- SARS-CoV-2 - Coronavirus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave

- SAES – Secretaria de Atenção Especializada à Saúde
- SAMU - Serviço de Atendimento Móvel de Urgência
- SCNES - Sistema do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde
- SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do Sistema Único de Saúde
- SNP - *Single Nucleotide Polymorphism*
- SRDR - Serviço de Referência em Doenças Raras
- SUS – Sistema Único de Saúde
- T - Timina
- TEA – Transtorno do Espectro Autista
- UBS - Unidade Básica de Saúde
- UPA – Unidade de pronto Atendimento
- UE - União Europeia
- UE - Urgência e Emergência
- VUS - *Variant of Uncertain Significance*

Lista de Figuras

Figura 01: Resolução da Assembleia Geral das Nações Unidas (ONU) _____	17
Figura 02: Representação da quantidade de pessoas com doenças raras no Brasil _____	18
Figura 03: Resumo sobre os principais pontos sobre as doenças raras _____	20
Figura 04: Possíveis sinais da presença de uma doença rara _____	20
Figura 05: Esquema de modelo de cuidado integrado para a pessoa com doença genética rara _____	21
Figura 06: Jornada assistencial de pessoas com DR _____	58
Figura 07: Necessidades assistenciais das pessoas com doenças raras _____	59
Figura 08: Características gerais de uma linha de cuidado _____	60
Figura 09: Linha de Cuidado integrada a APS com a AE _____	62
Figura 10: Componentes da linha de cuidados às pessoas com doenças raras _____	63
Figura 11. Linha do tempo desde a implantação do PNTN, em 2001-2024 _____	75
Figura 12: Estrutura e composição do DNA _____	78
Figura 13: Fluxo do Teste do Pezinho para Triagem Biológica _____	80
Figura 14: Filamentos do DNA _____	81

Figura 15: Ilustração vetorial de genes. A, C, T e G fazem parte do DNA da hélice enrolada. Divisão cromossômica com braços, cromátide e telômero	82
Figura 16: Estruturas químicas das bases (aminoácidos), do açúcar que compõe o DNA e o grupamento fosfato	83
Figura 17: O fluxo da informação genética	84
Figura 18: "Plóide" refere-se ao número de cópias de cada cromossomo encontrado em uma célula somática Triploide (3n) e Tetraploide (4n)	85
Figura 19: Síndrome de <i>Down</i> , em que o indivíduo apresenta três cromossomos 21	86
Figura 20: Síndrome de <i>Turner</i> , caracterizada pela presença, em mulheres, de apenas um cromossomo sexual X (cariótipo 45, X)	87
Figura 21: Esquema demonstrativo das alterações cromossômicas estruturais	88
Figura 22: Os alelos são genes que ocupam o mesmo locus em cromossomos homólogos	90
Figura 23: Genes e alelos: O genótipo de indivíduos homocigoto, em que os dois alelos do gene são idênticos (BB ou bb)	91
Figura 24: Genes e alelos: O genótipo de indivíduos heterocigoto, em que as duas versões dos alelos são diferentes (Bb)	91
Figura 25: Relação entre o conteúdo genético de uma célula e um de seus cromossomos	92
Figura 26: Exemplo de cariótipo feminino normal (46,XX)	93
Figura 27: Exemplo de uma genealogia padrão	94

Figura 28: Exemplo de símbolos na genealogia e seus significados	95
Figura 29: Variante por substituição de um nucleotídeo	96
Figura 30: Herança Autossômica Dominante	98
Figura 31: Herança Autossômica Recessiva	99
Figura 32: Padrão de Herança dominante ligada ao cromossomo X	99
Figura 33: Padrão de Herança do DNA Mitocondrial é herdado através de uma única linhagem contínua de ancestrais femininos	100

Lista de Quadros

Quadro 01: Censo demográfico 2022 identificando os estados da federação e o número de habitantes	18
Quadro 02: Lista de legislações federais do Brasil	32
Quadro 03: Lista de legislações do estado de São Paulo	34
Quadro 04: Lista de legislações do estado de São Paulo	35
Quadro 05: Projetos de Lei em andamento na Câmara dos Deputados	36
Quadro 06: Projetos de Lei em andamento no Senado Federal	52
Quadro 07: Relação de legislações para doenças raras aprovadas pela Anvisa	54
Quadro 08: Relação de legislações para doenças raras aprovadas pela CONEP	55
Quadro 09: Procedimentos disponíveis na Tabela do SUS	64
Quadro 10: Estabelecimentos habilitados para DR	65
Quadro 11: PCDTs disponíveis para doenças raras	68
Quadro 12. Fases, doenças triadas e ano da universalização, conforme Portaria nº 822/2001	73
Quadro 13. Fases e doenças triadas conforme Lei nº 14.154/2021	76

1. Apresentação

Criado em setembro de 2021, logo após o mundo ser acometido por uma pandemia (pela SARS-CoV-2), a Covid-19, o Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo saiu na frente, dando origem ao primeiro Grupo Técnico de Trabalho (GTT) no Cuidado Farmacêutico em Doenças Raras do Brasil.

O GTT tem o foco na educação dos farmacêuticos sobre um tema "novo", ou seja, que começou a ser discutido com a evolução das terapias medicamentosas para tratar uma das mais de 7.000 doenças raras descritas na literatura.

Este material contempla temas específicos para ampliar o conhecimento dos profissionais atuantes tanto na esfera pública quanto na esfera privada, trazendo tanto dados quanto informações de qualidade que irão contribuir para o desenvolvimento do profissional.

Este volume traz informações básicas, trazendo como foco a perspectiva do profissional farmacêutico, mas também poderá ser utilizada pelos demais profissionais que tanto prezam por uma assistência e cuidado farmacêutico de qualidade.

O material é o resultado do trabalho contínuo do Grupo Técnico de Trabalho no Cuidado Farmacêutico em Doenças Raras do CRF-SP, mas, acima de tudo, é o primeiro material na área de Doenças Raras focado no profissional farmacêutico e essencial para todos que precisam conhecer e acompanhar esses pacientes.

Boa leitura!!!

2. Introdução

O Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo é pioneiro no tema Doenças Raras (DR). Ao longo dos mais de 2 (dois) anos do Grupo Técnico de Trabalho (GTT) no Cuidado Farmacêutico em Doenças Raras, o CRF-SP já realizou eventos, webinars e publicações sobre o tema.

O farmacêutico possui a incumbência e o compromisso de fazer cumprir todas as normas relacionadas à assistência e ao cuidado farmacêutico, inclusive a responsabilidade de cuidar das pessoas que possuem uma doença rara.

Lembrem-se colegas farmacêuticos, o paciente NÃO É UM PORTADOR de uma doença rara. Vale lembrar que nós portamos objetos, como carteira, chave, documentos. A pessoa TEM uma doença rara, ou é ACOMETIDA por uma doença rara, ok?!

A terapêutica somente alcançará os efeitos desejados se o farmacêutico conhecer e estiver bem engajado e familiarizado com a doença rara. Nessa perspectiva, ressalta-se a importância da orientação farmacêutica oferecida ao paciente, aos familiares, cuidadores e demais profissionais de saúde que acompanham o Raro na linha de cuidado.

Esse material foi elaborado especialmente para os colegas farmacêuticos pelo Grupo Técnico de Trabalho no Cuidado Farmacêutico em Doenças Raras. O seu conhecimento será o ponto principal para sua atuação profissional e, ao utilizá-lo com racionalidade, aumentará a segurança no cuidado centrado ao paciente com doença rara, proporcionará um acolhimento mais efetivo à família e resultará na sustentabilidade do sistema de saúde brasileiro.

3. Apresentação das Doenças Raras e Definições

No Brasil, a Secretaria Nacional dos Direitos da Pessoa com Deficiência, por meio do Decreto nº 11.341, de 1º de janeiro de 2023, descreve diversas atribuições da Secretaria, dentre elas, coordenar ações sobre doenças raras.

Atualmente, o Ministério da Saúde (MS) possui uma Coordenação-Geral das Pessoas com doença rara localizada no Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET) da Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES).

Toda essa estrutura descrita anteriormente só foi possível após a publicação da Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014 (atualmente consolidada na Portaria de Consolidação nº 02, de 28 de setembro de 2017), que descreve e define, pela primeira vez no Brasil, as doenças raras. Dessa forma, são consideradas doenças raras aquelas que afetam até 65 pessoas a cada 100 mil indivíduos.

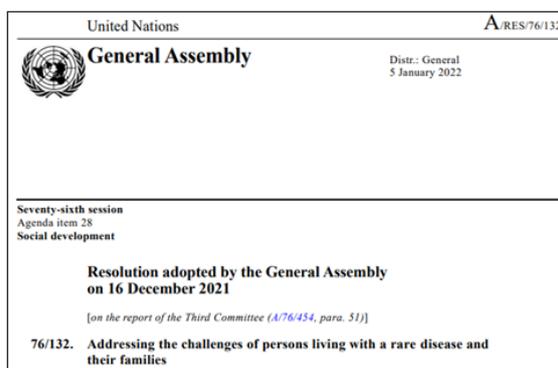
É importante destacar que o principal desafio enfrentado nas doenças raras é a sua definição, que varia em diferentes países ao redor do mundo, como será abordado durante a leitura.

Segundo o dicionário da língua portuguesa, o termo “RARO” é descrito como:

“Que é difícil de encontrar; que não ocorre com frequência; que apresenta pouca quantidade - Algo incomum, inabitual, inusitado, esporádico, infrequente, diminuto, limitado”.

No dia 16 de dezembro de 2021, a Organização das Nações Unidas (ONU), publicou a primeira resolução da entidade para o enfrentamento dos desafios das pessoas que vivem com uma doença rara. O documento foi proposto pelo Brasil, pela Espanha e pelo Qatar, e foi assinado por todos os 193 Estados membros da ONU.

Figura O1: Resolução da Assembleia Geral das Nações Unidas (ONU).



Fonte: United Nations, 2022

Neste documento, a ONU descreve que existem mais de 300 milhões de pessoas no mundo que vivem com doenças raras, sendo a maioria delas com início na infância. Segundo a *Rare Diseases International*, são doenças crônicas, progressivas e frequentemente fatais, em sua maioria.

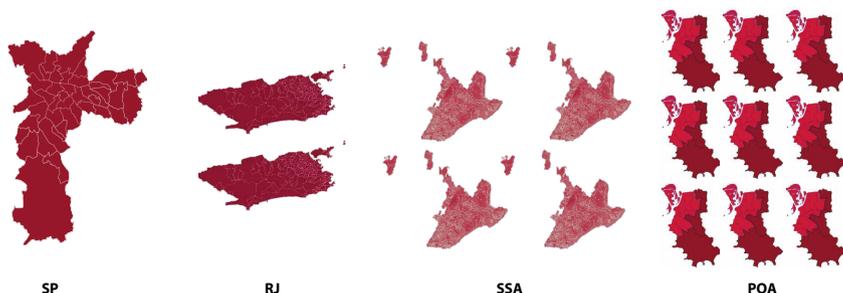
Mais recentemente, em fevereiro de 2024, foi criada a portaria GM/MS nº 3.132 que altera o anexo da Portaria de Consolidação GM/MS nº 2, de 28 de setembro de 2017, para instituir a Câmara Técnica Assessora de Doenças Raras – CTA de doença rara no âmbito do Ministério da Saúde.

No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, são 13 milhões de pessoas acometidas por uma doença rara. Esse grande número descreve a grandeza da atuação do profissional farmacêutico.

São 13 milhões de vidas, sem contar seus familiares, que necessitam de cuidados farmacêuticos na orientação sobre os medicamentos que utilizam e sobre exames laboratoriais, e até na composição da equipe multiprofissional que acompanha o paciente.

É o equivalente a toda população da cidade de São Paulo, duas vezes a população da cidade do Rio de Janeiro, 4 vezes a população da cidade de Salvador, 9 vezes a população da cidade de Porto Alegre, mais de 21 vezes a população da cidade de Cuiabá.

Figura O2: Representação da quantidade de pessoas com doenças raras no Brasil.



Fonte: *Wikimedia Commons*, 2021, 2021 e 2023; Salvador, 2021. Adaptados.

Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE - Censo 2022), os únicos estados (dos 26 + Distrito Federal) que possuem população maior que 13 milhões de pessoas são: São Paulo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e Bahia, ou seja, o número das doenças raras é muito maior que muitos estados brasileiros juntos.

Quadro O1: Censo demográfico 2022 identificando os estados da federação e o número de habitantes.

Brasil e Unidade da Federação	População residente (Pessoas) - 2022
Brasil	203.080.756
Roraima	636.707
Amapá	733.759
Acre	830.018
Tocantins	1.511.460
Rondônia	1.581.196
Sergipe	2.210.004
Mato Grosso do Sul	2.757.013
Distrito Federal	2.817.381
Alagoas	3.127.683
Piauí	3.271.199
Rio Grande do Norte	3.302.729
Mato Grosso	3.658.649
Espírito Santo	3.833.712

Amazonas	3.941.613
Paraíba	3.974.687
Maranhão	6.775.805
Goiás	7.056.495
Santa Catarina	7.610.361
Pará	8.121.025
Ceará	8.794.957
Pernambuco	9.058.931
Rio Grande do Sul	10.882.965
Paraná	11.444.380
Bahia	14.141.626
Rio de Janeiro	16.055.174
Minas Gerais	20.539.989
São Paulo	44.411.238

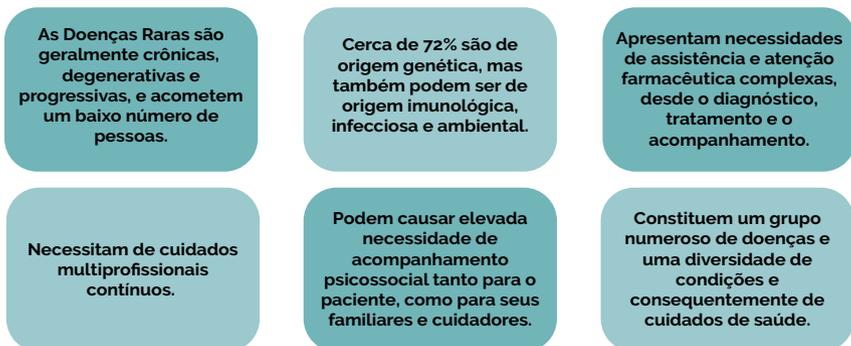
Fonte: IBGE - Censo Demográfico 2022

Atualmente existem 122 Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) utilizados no Sistema Único de Saúde (SUS), publicados pelo Ministério da Saúde (MS). Destes, 52 PCDT, 42% deles contemplam tratamentos medicamentosos para as doenças raras (Ver Quadro 11).

Embora não haja tratamento medicamentoso para as mais de 7.000 doenças raras conhecidas, no entanto, o farmacêutico poderá ser capacitado para conhecer, oferecer e orientar pacientes e familiares sobre melhores formas possíveis de tratamentos disponíveis, sejam eles farmacológicos ou não farmacológicos, sobretudo, auxiliá-los no uso racional de medicamentos para minimizar os sinais e sintomas das doenças raras que, frequentemente, são utilizados.

Recentemente, ocorreu uma grande evolução com a inclusão de 5.500 doenças raras na versão 11 da Classificação Internacional de Doenças (CID-11). Com essas inclusões, diversas doenças que não eram catalogadas nos mais diversos serviços de saúde, poderão ser mencionadas, captando dados de uma forma mais orgânica, favorecendo assim as políticas públicas em prol dos pacientes com uma das doenças raras descritas nesta nova versão da classificação.

Figura 03: Resumo sobre os principais pontos sobre as doenças raras.



Fonte: elaborado pelos autores, 2024.

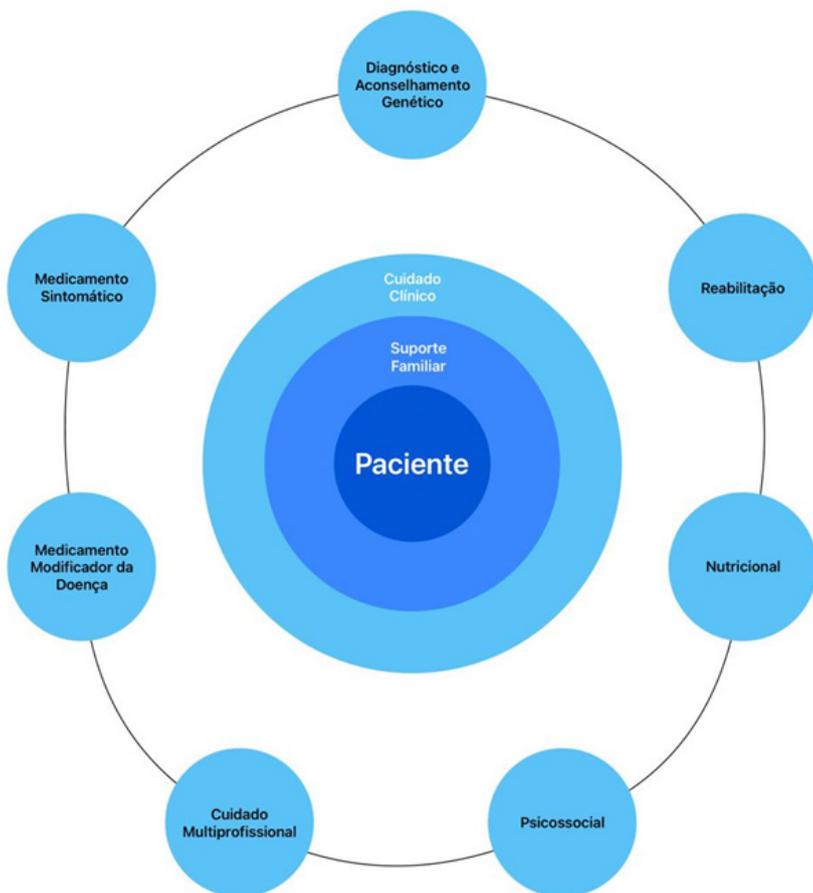
Ao longo dos tópicos a seguir, abordaremos os mais diversos aspectos relacionados ao cuidado farmacêutico aos pacientes com doenças raras.

Figura 04: Possíveis sinais da presença de uma doença rara.

- **Atraso do desenvolvimento neurológico e motor, como atraso no caminhar, levantar, atraso de fala, são alguns exemplos.**
- **Deficiência de intelecto, sem histórico familiar.**
- **Problemas no crescimento (baixa ou alta estatura, baixa velocidade de crescimento).**
- **Puberdade precoce ou atrasada.**
- **Obesidade infantil.**
- **Alterações na pele e/ou na circulação sanguínea.**
- **Infecções de repetição, com suspeita de alteração imunológica.**
- **Sangramentos recorrentes.**
- **Hematomas frequentes sem causa aparente.**
- **Transtorno do espectro autista (TEA).**
- **Alterações de visão (oftalmológicas).**
- **Epilepsias recorrentes.**
- **Alterações cardíacas congênicas e/ou progressivas.**
- **Hérnias recorrentes.**
- **Acidente Vascular Encefálico (AVE) na infância.**
- **Fraqueza muscular.**
- **Distúrbios de caminhar (ataxia, distonia, coreia).**

Fonte: elaborado pelos autores, 2024..

Figura 05: Esquema de modelo de cuidado integrado para a pessoa com doença genética rara.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

4. Contexto das Doenças Raras no Brasil e no mundo

Para Salviano *et al.* (2018), as doenças raras são pouco discutidas no Brasil, com uma política recente específica para o tema, ainda é percebido uma necessidade do amadurecimento da população geral e principalmente dos profissionais que lidam diretamente com os acometidos. Os autores ainda afirmam que o acesso à saúde desta população não condiz com os princípios básicos do SUS, pois desde o diagnóstico (que por vezes é concluído no sistema privado de saúde), até o tratamento, os acometidos percorrem um caminho longo e incerto. Destaca-se ainda que mesmo com uma forte discussão em países como Japão, Austrália, Canadá, Estados Unidos e no continente Europeu como um todo, é percebida uma necessidade de intensificação de novas terapias e esclarecimentos sobre tratamentos e redes de suporte social.

O Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS, 2016) mostra que até o início dos anos 1980, os pacientes com doenças raras não faziam parte da agenda das autoridades governamentais. A atuação de organizações de pacientes e movimentos sociais ao redor do mundo não apenas deu voz às necessidades dessas pessoas como contribuiu para que as doenças raras passassem a ser consideradas um problema de saúde pública, de acordo com a entidade.

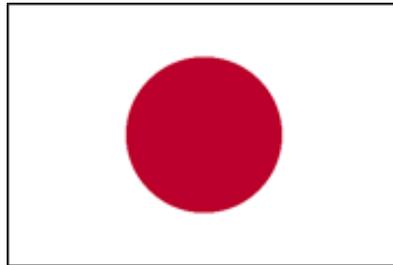
Para a Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (Interfarma, 2013) a participação das organizações de pacientes impulsionou a criação de inúmeros programas oficiais voltados à assistência desses pacientes e o advento de incentivos regulatórios e econômicos para o desenvolvimento de drogas destinadas ao tratamento de doença rara, os medicamentos órfãos. A Interfarma aponta também que em maior ou menor grau, como resultado desse conjunto de medidas, das inovações da medicina e de uma maior conscientização da sociedade, governos, instituições, empresas, pacientes e familiares, o tratamento das doenças raras avançou, no Brasil e no mundo.

Diante dos números de doenças raras e pessoas acometidas por elas, muitos países estão percebendo a necessidade de maior planejamento das intervenções relacionadas às políticas de saúde direcionadas às doenças raras, pois trazem grande impacto sobre a saúde de indivíduos e sociedades.

Salviano *et al.* (2018) afirma que as doenças raras são estudadas e analisadas de diferentes formas em cada país. Havendo uma diversidade no modo de criar e pôr em prática as políticas públicas, podendo haver diferenças dentro do mesmo país. A autora esclarece que em alguns países da União Europeia, Estados Unidos e Japão, esta temática tem evoluído e contribuído para avanços nos diagnósticos, tratamento e assistência em geral.

A seguir você pode conhecer algumas dessas evoluções que ocorreram ao longo dos últimos anos, no mundo:

Japão



No dia 10 de agosto de 1960, o governo japonês publicou a Lei nº 145, com um capítulo dedicado a incorporar medidas importantes para o incentivo ao desenvolvimento de medicamentos para doenças raras pela indústria farmacêutica. Song, Tang e Kokudo (2013) mostram que desde 1972, o país tem promovido pesquisas direcionadas a prevalência, tratamento e qualidade de vida, com apoio do governo, além de fornecer um acesso expandido ao tratamento destes pacientes.

De acordo com Moura (2013), em 2013 havia mais de 60 grupos de pesquisa sobre o tema, e o Japão também possui incentivos para pesquisa e produção de medicamentos órfãos, sendo que em 1993 foram regulamentados incentivos, que incluem subsídios para até 50% das despesas durante a pesquisa, direitos exclusivos de comercialização por 10 anos e incentivos fiscais, além da avaliação prioritária e rápida aprovação dos medicamentos. Ele complementa, mostrando que em 1997 o governo japonês fundou o Centro de Informações sobre Doenças Raras e Intratáveis, que fornece informações gerais sobre as doenças,

uma lista de especialistas em grupos de pesquisa e endereços para contato de organizações de apoio aos pacientes.

União Europeia (UE)



O foco em doenças raras é uma conquista relativamente nova na maioria dos Estados-Membros. Como descrito por Gonçalves (2011), em 1999, os países da União Europeia adotaram um regulamento comum para medicamentos órfãos, e em 2020 o desenvolvimento de medicamentos comercializáveis baseado nos Regulamentos de Medicamentos Órfãos foi bem-sucedido. O sucesso está baseado nos números: até 2017 a UE possuía 127 medicamentos desenvolvidos, e em 2020 a UE entregou mais 200 novas terapias órfãs (Orphanet Report Series, 2021).

Moura (2013) aponta que existe uma variabilidade entre os países da UE sobre o tipo de serviços prestados e o acesso a eles, e que a maioria compartilha problemas comuns como falta de conhecimento e experiência. Além disso foi observado que um dos principais problemas no planejamento da assistência é que a carga da maioria das doenças raras é invisível, devido a erros de classificação e falta de codificação adequada. Identificaram-se ações específicas que foram tomadas pela *Rare Disease Task Force*, levando à criação de um grupo de trabalho para a classificação de doenças raras em conjunto com a Organização Mundial de Saúde, no quadro da revisão da CID, trabalho este que incluiu 5.500 doenças raras, como citado anteriormente.

Salviano *et al.* (2018) observa que, na Holanda, discussões sobre a disponibilização do tratamento das doenças raras via reembolso do governo para os seguros de saúde ganhou força nos últimos anos e que o número de medicamentos órfãos e pacientes tratados aumentou substancialmente ao longo dos últimos anos.

Estados Unidos da América (EUA)



Herder (2017) e Nord (2023) descrevem um pouco da história das doenças órfãs nos Estados Unidos. Em 1979, a *Food and Drug Administration* (FDA), instituiu uma força tarefa sobre as doenças órfãs, as quais incluem as doenças raras e o governo buscou viabilizar terapias com potencial de salvar vidas ou beneficiar um paciente.

Em 1983, o país instituiu a *Orphan Drug Act* (ODA), uma lei pioneira que, de acordo com Moura (2013), tem ajudado a melhorar a qualidade de vida de muitos indivíduos e permitiu o desenvolvimento de pesquisas para a busca de diagnóstico e tratamento para doenças raras. Destaca-se que o ODA tem se mostrado importante ferramenta no desenvolvimento e comercialização de medicamentos inovadores: nos primeiros 15 anos da criação da lei, a indústria aumentou o número de medicamentos indicados para doenças raras em mais de 500% e a lei continua a ser um grande incentivo para pesquisa e desenvolvimento.

Salviano *et al.* (2018) explica que nos EUA, à época do artigo, existia cobertura por coparticipação de planos de saúde para sete doenças raras, com onze medicamentos disponíveis. Foi abordado o programa de classificação para disponibilização de medicamentos com rapidez da FDA, traduzindo as quatro abordagens desenvolvidas pela entidade e citadas por Feltmate *et al.* (2015):

- *fast track designation* (designação rápida);
- *breakthrough therapy designation* (designação de terapia inovadora);
- *accelerated approval* (aprovação acelerada);
- *priority review* (revisão de prioridade).

Estas abordagens resultaram, de acordo com Salviano *et al* (2018), na introdução de vários novos medicamentos órfãos no mercado norte-americano.

Brasil



No Brasil, foi publicada pelo Ministério da Saúde (MS) em 2014, a portaria n° 199, que institui Políticas de Atenção Integral às Pessoas Com Doenças Raras (atualmente Anexo XXXVIII da Portaria de Consolidação n° 02/2027 do Ministério da Saúde). A portaria visa garantir à população portadora de doença rara o acesso aos meios diagnósticos e terapêuticos disponíveis conforme suas necessidades na rede pública de saúde, estabelecer diretrizes visando o cuidado na (Rede de Atenção à Saúde) RAS, qualificar a equipe e oferecer equipamentos adequados conforme necessidade de saúde a fim de atender a população acometida por uma doença rara. Tais diretrizes garantem não somente o cuidado como também reduz a morbidade e mortalidade.

A terapia medicamentosa para portadores de moléstias raras no sistema público de saúde é contemplada por meio do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF), que permeia o acesso aos medicamentos com o custo monetário elevado (Sopelsa *et al.*, 2014).

O medicamento pode ser classificado qualitativamente como de alto custo quando o valor unitário mensal esteja acima de um salário mínimo, ou quando é de uso crônico indicado para doenças muito prevalentes (acima de 1% da população) cujo custo mensal seja superior a um terço de um salário mínimo. (Souza *et al.*, 2010).

O dispêndio financeiro no âmbito nacional com medicamentos especializados, segundo literatura, expressa gasto de aproximadamente R\$ 516 milhões no ano de 2003, e aproximadamente R\$ 4,9 bilhões em 2014 (Sopelsa *et al.*, 2014). Tal gasto implica significativa barreira de acesso à terapêutica.

Em contrapartida à barreira de acesso à terapêutica medicamentosa tendo em vista os raros, em 2020 ocorreu um expressivo progresso no estado de São Paulo. Em 29 de outubro de 2020 foi aprovada a Lei nº 17.299, que contempla a redução do custo do medicamento voltado à terapêutica para portadores de Atrofia Muscular Espinal (AME) por meio da isenção fiscal da alíquota do Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) (São Paulo, 2020).

5. Características gerais das Doenças Raras

O Dia Mundial das Doenças Raras é comemorado no último dia do mês de fevereiro. A escolha do dia 29/02 ocorreu por ser um "dia raro", o qual ocorre somente em ano bissexto (de 4 em 4 anos).

O conceito de doença rara deriva-se de acordo com a prevalência de indivíduos que apresentam a morbidade em detrimento ao número populacional. Veja abaixo o conceito em diversos países (Boiati; Benedetto, 2021):

- Argentina: 50 pessoas a cada 100.000 indivíduos.
- Austrália: 11 pessoas a cada 100.000 indivíduos;
- Brasil: 65 pessoas a cada 100.000 indivíduos;
- Colômbia: 20 pessoas a cada 100.000 indivíduos;
- Estados Unidos da América: 75 pessoas a cada 100.000 indivíduos;
- Japão: 40 pessoas a cada 100.000 indivíduos;
- OMS: 65 pessoas a cada 100.000 indivíduos;
- Suécia: 10 pessoas a cada 100.000 indivíduos;
- União Europeia: 50 pessoas a cada 100.000 indivíduos.

Por se tratar de um número baixo de casos para cada doença rara, com grandes complexidades e com acometimentos multissistêmicos, um diagnóstico precoce e preciso torna-se difícil e exige um trabalho coordenado e integrado dos órgãos de saúde, bem como das equipes multidisciplinares (Tumiene *et al.*, 2022).

As doenças raras englobam um conjunto de sinais e sintomas que se divergem de acordo com a doença e variam de pessoa para pessoa (CDD, 2023). Das mais de 7 mil doenças que já foram descritas como raras, cerca de 80% são de origem genética e 20% de origem não genéticas, podendo ser por causas infecciosas, virais, degenerativas, intoxicações, cânceres, doenças imunológicas, doenças idiopáticas, entre outras (SBEM, 2021).

Estima-se que mais da metade das doenças genéticas se manifestam na infância, e caso elas sejam diagnosticadas de forma rápida e precoce, e os pacientes recebam um tratamento desde cedo, a doença pode ser retardada poupando muitas vidas (Brasil, 2022; Somos Todos Raros, 2022). Vale lembrar que 95% das doenças raras não tem tratamento até

o presente momento, sendo assim esses pacientes contam apenas com cuidados paliativos e reabilitação (Brasil, 2022). Muitos pacientes chegam a consultar no mínimo 10 profissionais médicos diferentes até conseguir o diagnóstico correto, sendo que muitos deles recebem um diagnóstico tardio após os 5 anos de idade (Brasil, 2022). Avalia-se que a linha temporal entre a gênese sintomática até o diagnóstico da doença leve em média 6 anos, podendo chegar até décadas (Tumiene *et al.*, 2022).

Um diagnóstico genético robusto de pessoas com doenças raras, pode auxiliar na determinação dos riscos dessa mesma doença para outros membros da família, o que, entretanto, sabemos não ser uma tarefa **simples, visto as particularidades** genéticas e fenotípicas dessas doenças e nossos conhecimentos ainda em construção (Wright; FitzPatrick; Firth, 2018).

Como explanado previamente, é importante saber que algumas doenças raras são claramente identificadas logo no nascimento, ao passo que outras só são identificadas devido a informações prévias de consanguinidade, como por exemplo, pais que já tiveram um filho anteriormente acometido por uma doença rara, em que pese que tal referência serve de alerta para futura gestação e contemple exames de medicina fetal. Outro ponto de suma importância a se ressaltar é o exame de pré-natal em gestantes, pois nele é possível identificar deficiências congênitas e doenças genéticas a fim de que os casais sejam informados dos riscos à gestação e possa assim escolher como gerenciá-los. No caso de mulheres com histórico de repetidas perdas de gestações, é aconselhável procurarem um geneticista (Fiocruz, 2022).

No Brasil, é preconizado que os neonatos passem por triagens laboratoriais na expectativa de tentar identificar várias doenças, bem como as doenças raras. Um exemplo do exame supracitado é o "Teste do Pezinho", o qual se encontra inserido pela Portaria GM/MS nº 822, de 15 de janeiro de 1992, onde aponta a sua obrigatoriedade para todos os recém-nascidos vivos (Brasil, 2002) (falaremos mais sobre o tema no Capítulo 7).

As doenças raras de origem genética ocorrem dentre outros motivos quando por alguma razão há variações nas sequências do *Desoxyribonucleic Acid* (DNA), em português, Ácido Desoxirribonucleico (ADN), que podem ir desde alterações no tamanho dos cromossomos, substituição, deleção ou duplicação de um único par, até a alterações

estruturais, como número alterado de cópias de um cromossomo inteiro ou do genoma. Fatores ambientais também são variantes importantes na mutação genética.

***O tema Genética Básica será abordado no Capítulo 8: Genética básica para profissionais farmacêuticos.**

Podemos ainda estratificar as doenças raras genéticas de acordo com a sua origem e exemplificar algumas delas por:

- Anomalias congênitas ou que se manifestam tardiamente - exemplos: Doença de Von Willebrand, epidermólise bolhosa, hipertensão arterial pulmonar (HAP), angiodema hereditário, leucemia mieloide crônica, neurofibromatoses (Tipos I e II), talassemia, acromegalias;
- Deficiência Intelectual - exemplo: Doença de Huntington;
- Auto inflamatórias - exemplo: Febre mediterrânea familiar;
- Erro inato do metabolismo - exemplos: Mucopolissacaridoses, fenilcetonúria, fibrose cística, doença de Fabry, síndrome de Cushing, amiloidose, porfiria hepática aguda;
- Doenças intelectuais e comportamentais - exemplo: Síndrome do X frágil.

No entanto existem as doenças raras de origem não genética; tais doenças podem ser estratificadas de acordo com sua etiologia:

- Doença relacionada com a exposição a substâncias teratogênicas: ex. Síndrome alcoólica fetal, toxoplasmose ou contato com o zika vírus;
- Doenças infecciosas: ex. Hanseníase, chicungunya, Ébola;
- Doenças derivadas de cânceres raros: ex. Carcinoma medular de tireoide;
- Doenças respiratórias: ex. Fibrose Pulmonar Idiopática;
- Doenças autoimunes: ex. Esclerose lateral amiotrófica (ELA), Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), Púrpura Trombocitopênica Imune.

De acordo com o Projeto Genomas Raros (2022), apesar do número de pacientes com cada doença rara ser individualmente pequeno, o

número de pacientes atingidos por todas elas é mais do que o dobro dos pacientes afetados por câncer e AIDS juntos. Por isso, não é à toa que o foco nas doenças raras vem aumentando nas últimas décadas.

6. Políticas públicas em Doenças Raras

6.1. Legislações Base

Até o início da década de 1980, quase não havia iniciativas no Brasil que considerassem as doenças raras uma questão de saúde pública. Diante disso, as organizações de defesa dos pacientes e movimentos sociais pressionaram o governo nacional para a formulação de políticas públicas e legislação federal que protegessem os direitos da comunidade de doenças raras.

Abaixo, você pode consultar as legislações pertinentes para o setor das doenças raras publicadas até o momento da publicação desta cartilha.

Quadra 02: Lista de legislações federais do Brasil.

NÚMERO DA LEGISLAÇÃO	RESUMO	LINK
LEI Nº 6.259, DE 30 DE OUTUBRO DE 1975	Dispõe sobre a organização das ações de Vigilância Epidemiológica, sobre o Programa Nacional de Imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças, e dá outras providências.	https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6259.htm
LEI Nº 6.360, DE 23 DE SETEMBRO DE 1976	Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências.	https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L6360.htm
LEI Nº 8.069, DE 13 DE JULHO DE 1990	Estatuto da Criança e do Adolescente, para aperfeiçoar o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), por meio do estabelecimento de rol mínimo de doenças a serem rastreadas pelo teste do pezinho.	https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L8069.htm
LEI Nº 8.080, DE 19 DE SETEMBRO DE 1990	Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes.	https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm
PORTARIA GM/MS Nº 22, DE 15 DE JANEIRO DE 1992	Determinava a obrigatoriedade do teste em todos os recém-nascidos vivos e incluía a avaliação para Fenilcetonúria e Hipotireoidismo Congênito.	Citada em https://bvsm.saudef.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal.pdf
PORTARIA Nº 822, DE 06 DE JUNHO DE 2001	Regulamentou a triagem neonatal da fenilcetonúria, do hipotireoidismo congênito, das doenças falciformes e outras hemoglobinopatias, bem como da fibrose cística, em todo território nacional.	https://bvsm.saudef.gov.br/bvs/saudef/gis/gm/2001/prt0822_06_06_2001.html

PORTARIA Nº 2.829, DE 14 DE DEZEMBRO DE 2012	Inclui a Fase IV no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), instituído pela Portaria nº 822/GM/MS, de 6 de junho de 2001.	https://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/alegis/gm/2012/prt2829_14_12_2012.html
PORTARIA Nº 1.434, DE 19 DE DEZEMBRO DE 2012	Institui tabela de habilitação do Sistema do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde.	https://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/alegis/sas/2012/prt1434_19_12_2012.html#:~:text=PORTARIA%20N%C2%BA%201434%2C%20DE%2019%20DE%20DEZEMBRO%20DE%202012&text=normas%20estabelecidas%20no%20Programa%20Nacional%20de%20Triagem%20Neonatal.&text=139%20006-,%20Art.,compet%C3%A2ncia%20seguinte%20%C3%A0%20sua%20publica%C3%A7%C3%A3o.
PORTARIA GM/MS Nº 199, DE 30 DE JANEIRO DE 2014 (INCORPORADA NO ANEXO XXXVIII PORTARIA DE CONSOLIDAÇÃO Nº 02, DE 28 DE SETEMBRO DE 2017	Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio.	https://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/alegis/gm/2017/prc0002_03_10_2017.html
PORTARIA Nº 981, DE 21 DE MAIO DE 2014 (INCORPORADA NO ANEXO I DO ANEXO XXXVIII PORTARIA DE CONSOLIDAÇÃO Nº 02, DE 28 DE SETEMBRO DE 2017	Altera, acresce e revoga dispositivos da Portaria nº 199/GM/MS, de 30 de janeiro de 2014, que institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio.	https://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/alegis/gm/2017/prc0002_03_10_2017.html
LEI Nº 13.146, DE 6 DE JULHO DE 2015	Institui a Lei Brasileira de Inclusão da Pessoa com Deficiência (Estatuto da Pessoa com Deficiência).	https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2015/lei/l13146.htm
PORTARIA DE CONSOLIDAÇÃO Nº 2, DE 28 DE SETEMBRO DE 2017	Consolidação das normas sobre as políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde.	https://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/alegis/gm/2017/prc0002_03_10_2017.html
PORTARIA DE CONSOLIDAÇÃO Nº 6, DE 28 DE SETEMBRO DE 2017	Consolidação das normas sobre o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde.	https://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/alegis/gm/2017/prc0006_03_10_2017.html#TITULO1
LEI Nº 13.693, DE 10 DE JULHO DE 2018	Institui o Dia Nacional da Informação, Capacitação e Pesquisa sobre Doenças Raras e a Semana Nacional da Informação, Capacitação e Pesquisa sobre Doenças Raras. (Redação dada pela Lei nº 14.593, de 2023).	https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2018/lei/l13693.htm#:~:text=LEI%20N%C2%BA%2013.693%2C%20DE%2010,%20Dia%20Nacional%20de%20Doen%C3%A7as%20Raras.&text=O%20PRESIDENTE%20DA%20REP%C3%9BLICA%20Fa%C3%A7o,%20dia%20do%20m%C3%AA%20de%20fevereiro
DECRETO Nº 10.558, DE 3 DE DEZEMBRO DE 2020	Institui o Comitê Interministerial de Doenças Raras.	https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/d10558.htm
LEI Nº 14.154, DE 26 DE MAIO DE 2021	Altera a Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990 (Estatuto da Criança e do Adolescente), para aperfeiçoar o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), por meio do estabelecimento de rol mínimo de doenças a serem rastreadas pelo teste do pezinho; e dá outras providências.	https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2021/lei/l14154.htm

PORTARIA Nº 1.029, DE 19 DE OUTUBRO DE 2021	Altera atributo de procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.	https://bvsm.saude.gov.br/bvs/saudelegis/saes/2021/prt1029_27_10_2021.html
PORTARIA GM/MS Nº 1.369, DE 6 DE JUNHO DE 2022	Altera e inclui procedimento relacionado a Triagem Neonatal na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPM) do Sistema Único de Saúde (SUS) e estabelece recurso do Bloco de Manutenção das Ações e Serviços Públicos de Saúde - Grupo de Atenção Especializada.	https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-gm/ms-n-1.369-de-6-de-junho-de-2022-406271185
DECRETO Nº 11.341, DE 1º DE JANEIRO DE 2023	Aprava a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções de Confiança do Ministério dos Direitos Humanos e da Cidadania e remaneja cargos em comissão e funções de confiança.	https://legislacao.presidencia.gov.br/atos/?tipo=DEC&numero=11341&ano=2023&ato=2edITUU9kMZpWT46f
PORTARIA Nº 1.029, DE 19 DE OUTUBRO DE 2021	Altera atributo de procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.	https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao-saes/doencas-raras/legislacao/portaria-no-1-029-de-19-de-outubro-de-2021
PORTARIA GM/MS Nº 3.132, DE 19 DE FEVEREIRO DE 2024	Altera o Anexo XXXVIII da Portaria de Consolidação GM/MS nº 2, de 28 de setembro de 2017, para instituir a Câmara Técnica Assessora de Doenças Raras - CTA de Doenças Raras, no âmbito do Ministério da Saúde.	https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-gm/ms-n-3.132-de-19-de-fevereiro-de-2024-543716614

Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

Quadra 03: Lista de legislações do estado de São Paulo.

NÚMERO DA LEGISLAÇÃO	RESUMO	LINK
LEI Nº 17.802, DE 17 DE OUTUBRO DE 2023	Dispõe sobre a emissão da Carteira de Identificação da Pessoa com Doença Rara, no âmbito do Estado de São Paulo.	Lei nº 17.802, de 17/10/2023 (Lei 17802/2023) (al.sp.gov.br)
ATO DO PRESIDENTE Nº 26, DE 12 DE ABRIL DE 2023	Frente Parlamentar de Defesa dos Direitos da Pessoa com Deficiência e Doenças Raras	https://www.al.sp.gov.br/repositorio/legislacao/ato.do.presidente/2023/ato.do.presidente-26-12.04.2023.html
ATO DO PRESIDENTE Nº 132, DE 26/04/2023	Frente Parlamentar para a Formulação de Políticas Públicas e Ações de Educação Destinadas às Pessoas com Doenças Raras	https://www.al.sp.gov.br/repositorio/legislacao/ato.do.presidente/2023/ato.do.presidente-132-26.04.2023.html
LEI Nº 16.572, DE 10 DE NOVEMBRO DE 2017	Institui a "Semana de Conscientização sobre a Atrofia Muscular Espinhal - AME"	https://www.al.sp.gov.br/repositorio/legislacao/lei/2017/lei-16572-10.11.2017.html
LEI Nº 16.312, DE 23 DE SETEMBRO DE 2016	Institui o "Dia Estadual da Doença de Fabry"	https://www.al.sp.gov.br/repositorio/legislacao/lei/2016/lei-16312-23.09.2016.html
LEI Nº 15.669, DE 12 DE JANEIRO DE 2015	Dispõe sobre a Política de Tratamento de Doenças Raras no Estado e dá outras providências.	Lei nº 15.669, de 12/01/2015 (Lei 15669/2015) (al.sp.gov.br)

LEI Nº 14.806, DE 21 DE JUNHO DE 2012	Institui o "Dia de Conscientização sobre Doenças Raras".	Lei nº 14.806, de 21/06/2012 (Lei 14806/2012) (al.sp.gov.br)
LEI Nº 13.856, DE 07 DE DEZEMBRO DE 2009	Autoriza o Poder Executivo a criar o "Programa de Atenção às Pessoas com Doenças Metabólicas Hereditárias" e dá outras providências.	https://www.al.sp.gov.br/repositorio/legislacao/lei/2009/lei-13856-07.12.2009.html
LEI Nº 10.781, DE 09 DE MARÇO DE 2001	Dispõe sobre a Política Estadual de Prevenção, Diagnóstico e Tratamento da Hipertermia Maligna - HM no Estado de São Paulo e dá providências correlatas.	https://www.al.sp.gov.br/repositorio/legislacao/lei/2001/lei-10781-09.03.2001.html

Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

Projetos de Lei (PL) – Câmara dos Deputados

No tema Projetos de Lei, o número de proposições apresentadas na Câmara dos Deputados tem aumentado exponencialmente ao longo dos últimos anos. O Quadro 04, abaixo, demonstra o crescimento do número de PLs apresentados na Câmara dos Deputados, saindo de um projeto em 2021 para 194 projetos em 2023.

Quadra 04: Lista de legislações do estado de São Paulo.

Ano	População residente (Pessoas) - 2022
2024	80*
2023	194
2022	81
2021	99
2019	83
2018	32
2017	26
2016	27
2015	31
2014	6
2013	12
2012	15
2011	13
2010	2

2009	10
2008	2
2007	10
2006	3
2005	1
2004	1
2003	1
2002	1
2001	1

* Dado obtido até o dia 09/05/2024.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

Atualmente, temos 174 Projetos de Lei em Andamento na Câmara dos Deputados. Veja relação a seguir:

Quadra 05: Projetos de Lei em andamento na Câmara dos Deputados.

NÚMERO DO PROJETO DE LEI	TEMA	DATA DA APRESENTAÇÃO
PL N° 4.969/2023	Altera a Lei nº 13.146, de 6 de julho de 2015, para incluir no conceito de "deficiência" as deficiências não aparentes, o transtorno do espectro autista e as doenças raras	11/10/2023
PL N° 1.694/2024	Altera a Lei nº 13.693, de 10 de julho de 2018, para instituir o uso do cordão de fita com caricatura de mãos retratadas em aspecto multicolorido, como símbolo nacional de identificação de pessoas com doenças raras.	08/05/2024
PL N° 6.085/2023	Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para instituir o Subsistema de Atenção às Doenças Raras, no âmbito do Sistema Único de Saúde.	18/12/2023
PL N° 757/2024	Dispõe sobre a assistência psicossocial a pessoas com doenças raras e seus cuidadores	13/03/2024
PL N° 2.512/2023	Altera o art. 75 da Lei nº 14.133, de 1º de abril de 2021, para incluir a aquisição de medicamentos oncológicos entre as hipóteses de dispensa de licitação.	11/05/2023
PL N° 666/2023	Inclui no rol de doenças graves e raras, a Doença de Crohn, Síndrome do Intestino Curto e a Retocolite.	26/02/2023

PL Nº 696/2024	Altera o Decreto-Lei 2848, de 7 de dezembro de 1940 – Código Penal, para tipificar o comércio ilegal de medicamentos de alto custo subtraídos da rede pública de saúde	12/03/2024
PL Nº 3.207/2019	Dispõe sobre o fornecimento de dietas especiais a pessoas com doenças metabólicas hereditárias	29/05/2019
PL Nº 594/2022	Altera a Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990, que dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente, para dispor sobre a metodologia para realização dos exames de triagem neonatal.	16/03/2022
PL Nº 3.963/2021	Altera a Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990, para incluir o rastreamento das acidemias orgânicas no âmbito do Programa Nacional de Triagem Neonatal.	09/11/2021
PL Nº 1.778/2020	Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Imunodeficiências Primárias.	09/04/2020
PL Nº 3.645/2020	Institui a pensão especial destinada à mãe ou responsável por criança diagnosticada com doença rara.	03/07/2020
PL Nº 3.736/2020	Torna obrigatória a realização de exame destinado a identificar doenças raras em recém-nascidos nas redes pública e privada de saúde e com cobertura do Sistema Único de Saúde (SUS).	09/07/2020
PL Nº 5.800/2023	Altera a Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990, para garantir o atendimento preferencial à criança e ao adolescente com doença crônica, complexa e rara, ou com suspeição da doença.	30/11/2023
PL Nº 427/2024	Altera a Lei nº 6.015, de 31 de dezembro de 1973, para dispor sobre a prestação de serviços remunerados específicos, em forma prevista em convênio, pelos escritórios de registro civil das pessoas naturais.	26/02/2024
PL Nº 1.339/2024	Altera a Lei nº 11.340, de 7 de agosto de 2006, para determinar a reserva de unidades habitacionais, em programas públicos ou subsidiados com recursos públicos, para atendimento de mães solo e raras.	18/04/2024
PL Nº 5.681/2023	Cria o Dia Nacional de Conscientização sobre a Síndrome do Intestino Curto (SIC) e dá outras providências.	23/11/2023
PL Nº 3.124/2023	Institui diretrizes, estratégias e ações para o Programa de Atenção e Orientação às Mães Atípicas "Cuidando de Quem Cuida" e institui os Centros Especializados de Proteção Especial às Mães Atípicas e dá outras providências.	16/06/2023

PL Nº 4.895/2023	Institui o Dia Nacional de Conscientização sobre os Distúrbios Congênicos da Glicosilação.	09/10/2023
PL Nº 1.203/2024	Dispõe sobre a realização de exames laboratoriais e de imagem para diagnóstico e acompanhamento de pessoas com doenças raras de causa genética gratuitamente via Sistema Único de Saúde (SUS).	10/04/2024
PL Nº 6.110/2023	Dispõe sobre o prazo para realização de diagnóstico e tratamento do paciente com doença rara.	19/12/2023
PL Nº 4.942/2023	Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a atenção psicológica às mães atípicas, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.	10/10/2023
PL Nº 1.388/2019	Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores de Atrofia Muscular Espinhal (AME) - Lei Ravi - e altera a Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011 para impor procedimento mais célere para a incorporação ao Sistema Único de Saúde de medicamentos que tratam doenças raras.	13/03/2019
PL Nº 2.960/2023	Institui o Programa de Apoio a Famílias[e Responsáveis por Pessoas Portadoras de Atrofia Muscular Espinhal (AME), Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) e outras doenças raras.	06/06/2023
PL Nº 934/2024 (Nº Anterior: PL Nº 1.656/2011)	Dispõe sobre a prioridade epidemiológica no tratamento de doenças neuromusculares com paralisia motora e dá outras providências.	22/06/2011
PL Nº 5.365/2023	Altera a Lei nº 8.742, de 7 de dezembro de 1993, que dispõe sobre a organização da Assistência Social, para dispor sobre a instituição do Serviço de Proteção Social Básica no Domicílio para Pessoas com Deficiência e Idosas e do Serviço de Proteção Social Especial para Pessoas com Deficiência, Idosas e suas Famílias.	07/11/2023
PL Nº 1.035/2021	Institui o Cadastro Nacional de Pessoas com Doenças Raras – Cad.Raras - e dá outras providências.	24/03/2021
PL Nº 5.732/2023	Dispõe sobre medidas para incentivar profissionais de saúde a participarem de ações de educação continuada e reciclagem com ênfase em doenças raras na atenção primária à saúde.	28/11/2023
PL Nº 4.818/2016	Autoriza o uso de fármacos, substâncias químicas, produtos biológicos e correlatos ainda em fase experimental e não registrados, por pacientes com doenças graves ou raras.	23/03/2016

PL Nº 756/2024	Altera a Lei nº 13.693, de 10 de julho de 2018, para especificar ações de conscientização sobre doenças raras.	13/03/2024
PL Nº 4.345/2016	Cria os centros para tratamento de doenças raras em todos os estados da Federação e dá outras providências.	04/02/2016
PL Nº 758/2024	Altera a Lei nº 10.332, de 19 de dezembro de 2001, para aumentar o financiamento de pesquisas e para a produção de medicamentos para doenças raras.	13/03/2024
PL Nº 3.302/2015	Dispõe sobre a aplicação mínima de recursos para a pesquisa e o desenvolvimento de diagnósticos, medicamentos e outros produtos para a saúde destinados ao tratamento de doenças raras, e destina parcela dos recursos recuperados em ações de ressarcimento ao erário da União às ações de atenção integral às pessoas com doenças raras no Sistema Único de Saúde	14/10/2015
PL Nº 4.352/2020	Altera a lei nº 13.930, de 10 de dezembro de 2019, para o direcionamento de percentuais no custeio de medicamentos ao tratamento de doenças raras ou negligenciadas.	25/08/2020
PL Nº 1.502/2023	Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para instituir o Subsistema de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Raras, no âmbito do Sistema Único de Saúde.	29/03/2023
PL Nº 5.374/2020	Dispõe sobre as diretrizes para o tratamento de doenças raras no âmbito do Sistema Único de Saúde.	03/12/2020
PL Nº 3.262/2020	Altera a lei nº 13.930, de 10 de dezembro de 2019 e cria o Fundo Nacional para Custeio e Fornecimento de Medicações e Terapias destinadas ao Tratamento de Doenças Raras ou Negligenciadas.	10/06/2020
PL Nº 5.508/2023	Institui a Lei de Proteção à Pessoa com Doença Rara.	14/11/2023
PL Nº 4.691/2019	Altera a Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975, que "dispõe sobre a organização das ações de Vigilância Epidemiológica, sobre o Programa Nacional de Imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças, e dá outras providências", para tornar obrigatória a notificação de doenças raras.	04/11/2021

PL Nº 6.220/2019	Altera a Lei nº 13.146, de 2015, para prever o transporte gratuito para crianças com deficiência e doenças raras inscritas no Cadastro Único para Programas Sociais do Governo Federal, como forma de assegurar o direito à saúde.	27/11/2019
PL Nº 6.596/2019	Altera a lei 8.899, 29 de junho de 1994, e concede passe livre as Pessoas com Deficiência, Síndromes, Anemia Falciforme, Câncer e doenças raras no transporte coletivo interestadual e das outras providências.	18/12/2019
PL Nº 105/2022	Altera a Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998, para dispor sobre o atendimento prestado pelas operadoras de planos privados de assistência à saúde às pessoas com deficiência e às pessoas com doenças raras.	02/02/2022
PL Nº 5.107/2023	“Cria um programa de assistência especializada para pacientes com epidermólise bolhosa na rede de saúde pública e permite que o Governo Federal conceda uma pensão para as pessoas com a doença ou para seus responsáveis legais”.	23/10/2023
PL Nº 487/2021	Dispõe sobre o sistema de informação em saúde no âmbito do SUS.	18/02/2021
PL Nº 1.694/2023	Inclui a Síndrome de Klippel Trenaunay no rol de doenças graves e raras e dá outras providências.	08/04/2023
PL Nº 5.581/2023	Institui a Política Nacional de Assistência Integral à Pessoa com Epidermólise Bolhosa, no âmbito do SUS; e cria a pensão especial para pessoas com epidermólise bolhosa.	21/11/2023
PL Nº 5.253/2020	Dispõe sobre a inclusão e presença obrigatória do medicamento ZOLGENSMA na lista RENAME e sua disponibilização no Sistema Único de Saúde e farmácias populares	25/11/2020
PL Nº 2.288/2023	Altera a Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998, que dispõe sobre planos privados de assistência à saúde, para tratar da cobertura de tratamentos domiciliares de uso oral para doenças raras.	02/05/2023
PL Nº 2.028/2022	Altera a Lei 10.406, de 10 de janeiro de 2002, Código Civil, para tornar obrigatória a realização de aconselhamento genético para a habilitação ao casamento.	13/07/2022
PL Nº 1.606/2011	Dispõe sobre a dispensação de medicamentos para doenças raras e graves, que não constam em listas de medicamentos excepcionais padronizadas pelo Sistema Único de Saúde - SUS.	15/06/2011

PL Nº 179/2021	Institui o Programa de Apoio às Campanhas de Doações para Aquisição de Medicamentos de Alto Custo (PACMAC), com a finalidade de incentivar as doações para compra de medicamentos de alto custo que ainda não tenham sido incorporados ao Sistema Único de Saúde (SUS).	03/02/2021
PL Nº 1.660/2022	Altera a Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998, que dispõe sobre os planos e seguros privados de assistência à saúde, para estabelecer a amplitude do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar.	14/06/2022
PL Nº 2.216/2019	Acresce dispositivos ao art. 22 da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, para dispor sobre registro e fracionamento de medicamentos para dispensação, e dá outras providências.	10/04/2019
PL Nº 4.202/2020	Obriga os hospitais, maternidades e todos os estabelecimentos de saúde a orientar os pais sobre doenças raras não detectáveis pelo teste do pezinho e dá outras providências.	13/08/2020
PL Nº 4.058/2023	Institui o Estatuto da Pessoa com Doenças Crônicas Complexas e Raras, destinado a assegurar e a promover, em condições de igualdade, o acesso ao tratamento adequado e o exercício dos direitos e das liberdades fundamentais da pessoa com Doenças Crônicas Complexas e Raras, com vistas a garantir o respeito à dignidade, à cidadania e à sua inclusão social.	22/08/2023
PL Nº 1.765/2020	Inclui no rol de doenças graves e raras, o Lúpus Eritematoso Sistêmico e a Artrite Reumatoide Juvenil e Crônica.	09/04/2020
PL Nº 6.595/2019	Trata-se da obrigatoriedade no transporte público em conceder as Pessoas com Deficiência, e Mobilidade reduzida o direito de parada em qualquer lugar solicitado e das outras providências.	18/12/2019
PL Nº 8.669/2017	Institui o Dia Nacional da Síndrome Cornélica de Lange (CdLS).	21/09/2017
PL Nº 4.817/2019	Institui a Política Nacional de Atenção Integral à Pessoa com a Síndrome de Ehlers-Danlos e a Síndrome de Hipermobilidade. NOVA EMENTA: Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Síndromes de Ehlers-Danlos ou com Transtorno do Espectro de Hipermobilidade.	03/09/2019
PL Nº 687/2023	Institui o Benefício Assistencial ao Cuidador de Pessoas com Doenças Raras (BCDR), que destina o valor mensal, vitalício e intransferível de 01 (um) salário mínimo à mãe, ao pai ou ao responsável legal por cuidar, em tempo integral, de pessoa com doença rara incapacitante.	28/02/2023

PL Nº 8.668/2017	Institui o Dia Nacional da Cistinose.	21/09/2017
PL Nº 4.555/2004	Dispõe sobre a obrigatoriedade da Natureza Pública dos Bancos de Cordão Umbilical e Placentário e do Armazenamento de Embriões resultantes da Fertilização Assistida e dá outras providências.	02/12/2004
PL Nº 949/2011	Concede isenção do Imposto sobre Produtos Industrializados incidente sobre a receita bruta decorrente da venda de motocicletas e bicicletas e reduz a zero as alíquotas da Contribuição para o PIS/PASEP e da Contribuição para o Financiamento da Seguridade Social (COFINS), quando adquiridos por Agentes Comunitários de Saúde e Agentes de Combate às Endemias.	06/04/2011
PL Nº 4.563/2012	Deduz o valor dos gastos com medicamentos na apuração do Imposto de Renda das pessoas físicas, na forma que estabelece.	17/10/2012
PL Nº 2.451/2015	Disciplina a concessão de tutela de urgência em demandas judiciais que envolvam o fornecimento de medicamentos e dispositivos médicos.	17/07/2015
PL Nº 2.654/2015	Altera o inciso II do art. 8º da Lei nº 9.250, de 26 de dezembro de 1995, para incluir as despesas com aquisição de medicamentos para tratamento de doenças raras nas hipóteses de dedução da base de cálculo do imposto de renda das pessoas físicas.	18/08/2015
PL Nº 5.336/2019	Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor acerca do fornecimento de medicamentos com registro na Anvisa que não constem das relações de medicamentos instituídas pelos gestores das esferas de gestão do SUS, bem como do fornecimento de medicamentos e produtos sem registro na Anvisa, nas condições que estabelece.	02/10/2019
PL Nº 4.113/2019	Cria programa de acesso aos medicamentos antipsicóticos e antidepressivos e dá outras providências.	16/07/2019
PL Nº 2.036/2019	Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a Vigilância Sanitária, para aprimorar o registro de medicamentos.	03/04/2019
PL Nº 4.923/2020	Altera a Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990 (Estatuto da Criança e do Adolescente), para dispor sobre novos procedimentos para o processo de adoção de crianças e adolescentes.	14/10/2020
PL Nº 1.608/2022	Altera a Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998 (Lei dos Planos de Saúde), para dispor sobre o rol de procedimentos e eventos em saúde suplementar.	13/06/2022

PL Nº 1.725/2022	Altera a Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998, para dispor sobre a natureza exemplificativa do rol de coberturas no âmbito da saúde suplementar, inclusive de transplantes e de procedimentos de alta complexidade, apresentado pela Agência Nacional de Saúde – ANS.	21/06/2022
PL Nº 1.618/2022	Determina que o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar da Agência Nacional de Saúde (ANS) é meramente exemplificativo e não taxativo, garantindo ao beneficiário a cobertura dos procedimentos e medicamento indicados por seu médico.	13/06/2022
PL Nº 825/2022	Inclui no rol de doenças graves e raras, a Doença de Crohn e a Retocolite.	05/04/2022
PL Nº 1.686/2022	Altera a Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998, que dispõe sobre a saúde suplementar, para estabelecer o rol de procedimentos exemplificativo para os planos de saúde	17/06/2022
PL Nº 1.680/2022	Altera a Lei nº 9.656, de 3 de Junho de 1998, e a Lei nº 9.961, de 28 de Janeiro de 2000, para dispor sobre a interpretação do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar da Agência Nacional de Saúde (ANS) enquanto exemplificativa.	15/06/2022
PL Nº 1.573/2022	Altera as Leis nº 9.656, de 3 de junho de 1998 e no 9.961 de 28 de janeiro de 2000, para definir que o Rol apresentado pela ANS não possa ser interpretado como taxativo.	09/06/2022
PL Nº 1.627/2022	Altera a Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998, para dispor sobre o rol de procedimentos e eventos em saúde suplementar.	13/06/2022
PL Nº 1.568/2023	Altera a Lei nº 8.036, de 11 de maio de 1990, para permitir a movimentação da conta vinculada do trabalhador no Fundo de Garantia por Tempo de Serviço quando ele ou qualquer de seus dependentes for pessoa com doença grave, crônica ou rara.	31/03/2023
PL Nº 1.241/2023	Altera a Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, para alterar a composição da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC.	20/03/2023
PL Nº 4.783/2023	Inclui no rol de doenças graves e raras, a doença de Crohn e a colite ulcerativa.	03/10/2023
PL Nº 2.900/2022	Inclui no rol de doenças graves e raras, a Síndrome do Intestino Curto (SIC).	01/12/2022

PL Nº 5.731/2023	Acrescenta o art. 24-D à Lei nº 8.742, de 7 de dezembro de 1993, para instituir o Serviço de Apoio Especializado para Atividades da Vida Diária, destinado a pessoas em situação de dependência para o exercício de atividades básicas da vida diária.	28/11/2023
PL Nº 1.875/2019	Acrescenta o art. 24-D à Lei nº 8.742, de 7 de dezembro de 1993, para instituir o Serviço de Cuidado Pessoal destinado a pessoas em situação de dependência para o exercício de atividades básicas da vida diária, e que comprovem, inclusive, não possuírem meios de prover a própria manutenção ou de tê-la provida por sua família.	28/03/2019
PL Nº 3.317/2015	Altera a Lei nº 8.213, de 24 de julho de 1991, para dispor sobre o auxílio-cuidador, a ser concedido ao familiar responsável pelo cuidado, em tempo integral, de pessoa deficiente na família.	15/10/2015
PL Nº 5.765/2013	Acrescenta os arts. 86-A, 86-B e 86-C à Lei nº 8.213, de 24 de julho de 1991, e altera seus arts. 11, 18, 26, 29, 33, 40, 101 e 124 para dispor sobre o auxílio-cuidador, a ser concedido ao segurado que necessitar de cuidador em tempo integral.	12/06/2013
PL Nº 1.522/2024	Dispõe sobre a utilização de ferramentas tecnológicas de inteligência artificial para gestão e manutenção de dados no Sistema Único de Saúde em todo território nacional	02/05/2024
PL Nº 299/2024	Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente, para incluir no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), alterando a Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990, para a inclusão do teste da bochechinha.	19/02/2024
PL Nº 3.043/2023	Dispõe sobre a ampliação do Programa Nacional de Triagem Neonatal, para inclusão do grupo das acidúrias orgânicas.	13/06/2023
PL Nº 3.682/2023	Altera a Lei nº 10.332, de 2001, para destinar parcela dos recursos do Programa de Fomento à Pesquisa em Saúde para pesquisas sobre o Transtorno do Espectro Autista.	02/08/2023
PL Nº 4.521/2021	Altera a Lei nº 14.233, de 3 de novembro de 2021, que "Institui o Dia Nacional de Conscientização e Enfrentamento da Fibromialgia" para especificar a realização de atividades educativas	16/12/2021
PL Nº 2.567/2020	Institui plano de ação do poder público em caso de endemia, epidemia ou pandemia certificada pelo Sistema Único de Saúde ou pela Organização Mundial de Saúde e dá outras providências.	12/05/2020
PL Nº 5.877/2023	Dispõe sobre a criação de programas para disponibilizar cursos voltados a cuidadores e responsáveis legais de educandos com deficiência ou doenças raras.	05/12/2023

PL Nº 1.459/2024	Altera a Lei nº 7.713, de 1988, para conceder isenção do imposto de renda sobre os proventos de aposentadoria ou reforma recebidos por pessoas acometidas pela doença de Pompe, acromegalia, cushing, mucopolissacarídeos, distrofia muscular, esclerose lateral amiotrófica, amiloidose hereditária, síndrome do intestino curto, acondroplasia, raquitismo hipofosfatêmico e deficiência do transportador de riboflavina.	25/04/2024
PL Nº 3.350/2023	Determina a criação de plataforma digital de economia colaborativa para mães e mulheres, nos termos em que específica, e altera a Lei Complementar no 123, de 14 de dezembro de	03/07/2023
PL Nº 2.201/2021	Altera a Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990 (Estatuto da Criança e do Adolescente), a Lei nº 9.394, de 20 de dezembro de 1996 (Lei de Diretrizes e Bases da Educação Nacional), e a Lei nº 13.146, de 6 de julho de 2015 (Estatuto da Pessoa com Deficiência), para determinar a prioridade de matrícula de crianças e adolescentes com deficiência e com doenças raras em creches, em pré-escolas e em instituições de ensino fundamental ou médio, públicas ou subsidiadas pelo Estado, e para assegurar o provi ...	20/08/2021
PL Nº 1.913/2020	Altera a Lei nº 9.394, de 20 de dezembro de 1996 (Lei de Diretrizes e Bases da Educação Nacional), para dispor sobre condições de estudo nas hipóteses de situação de emergência ou de estado de calamidade pública na área da saúde.	24/08/2023
PL Nº 1.033/2024	Altera a Lei nº 6.932, de 07 de julho de 1981, que dispõe sobre a residência médica; e altera a Lei nº 13.146, de 6 de julho de 2015 (Estatuto da Pessoa com Deficiência), para incentivar o aumento no número de vagas de Residência em Genética Médica, e para incluir conteúdos dessa área na graduação e especializações de medicina.	01/04/2024
PL Nº 705/2019	Institui, em todo o território nacional, o Programa de mapeamento, identificação e cadastro de pessoas com doenças raras.	13/02/2019
PL Nº 1.208/2024	Cria o Banco de Dados Nacional de Doenças Raras.	10/04/2024
PL Nº 4.514/2023	Altera o Decreto-Lei nº 5.452, de 1º de maio de 1943, permitindo o abono ao empregado, sem prejuízo do salário, para acompanhar filho, tutelado ou qualquer outra pessoa que esteja sob sua responsabilidade legal, até os 12 (doze) anos de idade, em consultas médicas, exames complementares, internação hospitalar ou em tratamento que exija observação permanente.	15/09/2023

PL Nº 2.613/2023	Altera a Lei nº 11.340, de 7 de agosto de 2006, para determinar a reserva de unidades habitacionais, em programas públicos ou subsidiados com recursos públicos, para atendimento de mulheres em situação de violência doméstica e familiar.	17/05/2023
PL Nº 494/2020	Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores de Atrofia Muscular Espinhal (AME) - Lei Ravi - e altera a Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011 para impor procedimento mais célere para a incorporação ao Sistema Único de Saúde de medicamentos que tratam doenças raras.	04/03/2020
PL Nº 3.199/2021	Dispõe sobre a atenção à saúde dos portadores de atrofia muscular espinhal - AME a ser prestada pelos serviços de saúde do SUS.	16/09/2021
PL Nº 2.300/2021	Dispõe sobre a inclusão e presença obrigatória do medicamento EVRYSDI® (risdiplam) na lista RENAME e sua disponibilização no Sistema Único de Saúde e farmácias populares.	23/06/2021
PL Nº 1.531/2021	Reconhece ao portador de atrofia muscular espinhal (AME) o direito de receber terapia gênica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), na forma que especifica.	26/04/2021
PL Nº 3.156/2023	Altera os arts. 1º e 3º da Lei nº 10.048, de 8 de novembro de 2000. (Lei da prioridade no atendimento) e dá outras providências.	20/06/2023
PL Nº 3.888/2023	Altera a Lei nº 13.756, de 12 de dezembro de 2018; destina parcela do produto da arrecadação da loteria de prognóstico numérico para a aquisição de medicamentos destinados exclusivamente ao tratamento de doenças raras definidas pelo Ministério da Saúde.	11/08/2023
PL Nº 1.714/2019	Altera a legislação do imposto de renda e dá outras providências.	26/03/2019
PL Nº 1.135/2023	Modifica a Lei nº 7.713, de 22 de dezembro de 1988, que altera a legislação do imposto de renda e dá outras providências, para isentar do imposto de renda das pessoas físicas os rendimentos e proventos de qualquer natureza percebidos pelos portadores das doenças especificadas em lei.	14/03/2023
PL Nº 2.684/2023	Institui a Política de Atenção Integral à Saúde das Pessoas com Doenças Raras.	18/05/2023

PL Nº 5.998/2016	Acrescenta o § 3º ao art. 19-Q da Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para prever critérios diferenciados para a avaliação e a incorporação de medicamentos órfãos, destinados ao tratamento das doenças raras.	10/08/2016
PL Nº 656/2021	Dispõe sobre os tratamentos de síndrome ou doença rara, na forma que menciona.	02/03/2021
PL Nº 3.543/2019	Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para incluir treinamentos em doenças raras na política de recursos humanos da área da saúde.	13/06/2019
PL Nº 5.017/2016	Dispõe sobre o uso compassivo de fármacos em fase experimental.	14/04/2016
PL Nº 992/2022	Institui o Estatuto da Pessoa com Doença Rara.	25/04/2022
PL Nº 3.932/2023	Altera o art. 8º da Lei nº 9.250, de 26 de dezembro de 1995, para permitir a dedução, da base de cálculo do imposto de renda das pessoas físicas, dos pagamentos com as aquisições de medicamentos para tratamento de doenças consideradas incuráveis e para os medicamentos de alto custo.	15/08/2023
PL Nº 535/2021	Dispõe sobre a interpretação do art. 8º, inciso II, alínea "a", da Lei nº 9.250, de 26 de dezembro de 1995, no caso que especifica.	23/02/2021
PL Nº 5.734/2023	Altera a Lei nº 8.899, de 29 de junho de 1994, para conceder passe livre às pessoas em tratamento oncológico e doenças raras fora de seu domicílio.	28/11/2023
PL Nº 5.030/2020	Dispõe sobre a isenção do Imposto de Importação e do Imposto sobre Produtos Industrializados dos medicamentos destinados ao tratamento de doenças raras.	12/05/2021
PL Nº 1.797/2021	Dispõe sobre a regulamentação da profissão de Cuidador dá outras providências.	18/05/2023
PL Nº 2.169/2022	Dispõe sobre a concessão de auxílio financeiro, no valor de um salário mínimo mensal, aos pais ou responsável legal por pessoa com deficiência moderada e grave e com doença rara incapacitante, com renda familiar per capita de até 1/2 (meio) salário mínimo mensal, e altera a Lei nº 8.899, de 1994, para conceder passe livre no transporte coletivo interestadual os pais ou responsável legal por pessoa com deficiência, comprovadamente carentes.	05/08/2022

PL Nº 1.179/2022	Altera a Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998, que dispõe sobre a saúde suplementar, para garantir a cobertura de tratamentos de doenças raras pelos planos privados de assistência à saúde.	10/05/2022
PL Nº 1.774/2022	Define que uma vez definidos os diagnósticos e ou iniciados os tratamentos e procedimentos médicos, eles só serão interrompidos via indicação médica ou a partir de sentença judicial.	28/06/2022
PL Nº 153/2021	Altera a Lei no 9.250, de 26 de dezembro de 1995, para criar regime especial de tributação familiar do Imposto de Renda das Pessoas Físicas.	03/02/2021
PL Nº 3.160/2023	Altera a Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006, que institui o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas - Sisnad, e dá outras providências, para dispor sobre o cultivo caseiro e a extração artesanal de óleo de cannabis sativa exclusivamente para fins medicinais.	20/06/2023
PL Nº 4.459/2021	Altera a Lei nº 7.853, de 24 de outubro de 1989, para incluir informações sobre a Dislexia e o Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) nos censos demográficos. NOVA EMENTA: Altera a Lei nº 7.853, de 24 de outubro de 1989, para obrigar a inclusão de informações sobre o Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH), dislexia, doenças raras e visão monocular nos censos demográficos; e altera a Lei nº 8.184, de 10 de maio de 1991, para facultar a inclusão de informações ...	15/12/2021
PL Nº 1.765/2023	Institui a Política Nacional de Consientização e Assistência às pessoas com Distrofias Hereditárias de Retina.	11/04/2023
PL Nº 8.670/2017	Altera a Lei 13.105 de 16 de Março de 2015, para incluir ao rol do Art.1.048 - Código de Processo Civil, os procedimentos judiciais em que figure como parte ou interessado pessoa acometida de síndrome ou doença rara, assim compreendidas como aquelas que se enquadrem nos parâmetros estabelecidos nesta lei.	21/09/2017
PL Nº 3.074/2021	Torna hedionda a prática de especificados crimes perpetrados contra pessoa com deficiência ou contra pessoa com doença rara, alterando a Lei nº 8.072, de 25 de julho de 1990.	02/09/2021
PL Nº 3.780/2020	Altera o Decreto-Lei nº 2.848, de 7 de dezembro de 1940 - Código Penal, e o Decreto-Lei nº 3.689, de 3 de outubro de 1941 - Código de Processo Penal, para estabelecer medidas contra o abuso sexual praticado por ministros de confissões religiosas, profissionais das áreas de saúde ou de educação e por quaisquer pessoas que se beneficiem da confiança da vítima ou de seus familiares para praticar tais crimes, quando a vítima for menor de dezoito anos ou incapaz.	14/07/2020

PL Nº 5.061/2019	Altera os arts. 42, 60 e 101 da Lei n.º 8.213, de 24 de julho de 1991, que dispõe sobre os Planos de Benefícios da Previdência Social e dá outras providências e acrescenta §12 ao art. 20 da Lei n.º 8.742, de 07 de dezembro de 1993, que dispõe sobre a organização da Assistência Social e dá outras providências, para permitir que o segurado ou beneficiário com Câncer, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida – SIDA e/ou doenças degenerativas seja submetido à perícia médica e social do Instituto Nacional de	12/09/2019
PL Nº 4.995/2023	Institui a classificação de doenças, no âmbito do Sistema Único de Saúde	16/10/2023
PL Nº 3.506/2020	Instituir o Dia da Conscientização da Agensia de Membros	25/06/2020
PL Nº 686/2023	Institui o projeto “Empregue os Raros”, acrescentando o parágrafo 3º ao art. 13 da Lei nº 9.249, de 26 de dezembro de 1995, para prever hipótese de dedução do imposto de renda de pessoa jurídica que contrate dez por cento ou mais de empregados acometidos com doenças raras	28/02/2023
PL Nº 1.354/2022	Institui o benefício de amparo às pessoas privadas do convívio social em razão de doença rara, cuja renda familiar mensal per capita seja igual ou menor que meio salário mínimo.	24/05/2022
PL Nº 504/2023	Reajusta os valores da tabela progressiva mensal, da parcela isenta de pensão, aposentadoria, reserva remunerada e reforma de maiores de 65 anos, das deduções por dependente e com despesas com instrução, e do valor máximo do desconto simplificado do imposto sobre a Renda da Pessoa Física, determina o reajuste desses valores anualmente pelo Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA), cria o regime especial de tributação familiar (splitting familiar), institui a incidência de imposto de ...	14/02/2023
PL Nº 4.992/2016	Institui a Política Nacional de Saúde na Escola (PENSE).	12/04/2016
PL Nº 3.786/2012	Dispõe sobre a obrigatoriedade da Natureza Pública dos Bancos de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário.	27/04/2012
PL Nº 1.215/2015	Altera a Lei nº 10.048, de 8 de novembro de 2000, para estender às pessoas portadoras de doenças raras a prioridade de atendimento.	22/04/2015
PL Nº 1.718/2015	Altera a Lei nº 8.036, de 11 de maio de 1990, para incluir dentre as hipóteses de movimentação da conta vinculada do trabalhador ou seus dependentes for portador de esclerose múltipla e esclerose lateral amiotrófica.	27/05/2015

PL Nº 6.607/2016	Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, para dispor sobre o registro e a importação, por pessoa física, de medicamento órfão; a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para prever critério diferenciado para a avaliação e a incorporação de medicamento órfão; e a Lei nº 10.742, de 6 de outubro de 2003, para especificar que, na definição e no reajuste de preços de medicamentos órfãos, a comparação de preços deve-se restringir aos medicamentos dessa categoria.	01/12/2016
PL Nº 2.233/2019	Dispõe sobre incentivos fiscais e registro sanitário simplificado de medicamentos órfãos.	10/04/2019
PL Nº 3.482/2019	Altera a Lei nº 12.933, de 26 de dezembro de 2013, para instituir a gratuidade em eventos públicos artísticos-culturais, esportivos e de lazer para crianças e adolescentes com doenças raras ou graves, assim como a meia-entrada para o seu acompanhante.	12/06/2019
PL Nº 3.219/2019	Altera a Lei nº 9.263, de 12 de janeiro de 1996, para obrigar os serviços de saúde a fornecerem informações, aos pais de recém-nascidos com microcefalia, deficiências e doenças raras, sobre serviços referenciais e especializados para a condição da criança.	29/05/2019
PL Nº 3.571/2019	Altera a Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que "Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências", para tratar da importação de medicamentos e insumos farmacêuticos.	17/06/2019
PL Nº 4.361/2021	Altera a redação da Lei 8.080/90, para instituir a obrigatoriedade de audiência pública, no processo de incorporação, exclusão e alteração de tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS), na hipótese que especifica.	08/12/2021
PL Nº 2.178/2020	Dispõe sobre o transporte segregado para acompanhante que desempenhe a função de atendente pessoal de pessoa idosa, com deficiência ou com doença rara.	04/09/2020
PL Nº 605/2020	Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para obrigar o Sistema Único de Saúde a fornecer medicamentos para o tratamento das mucopolissacarídeos do tipo VII.	11/03/2020
PL Nº 5.053/2020	Altera-se a redação dada ao 5º do Art. 4º da Lei 10.742 de 2003.	28/10/2020
PL Nº 2.051/2021	Altera a Lei nº 13.756, de 12 de dezembro de 2018, para destinar, percentual do Fundo Nacional de Saúde, a compra de medicamento de alto custo.	07/06/2021

PL Nº 1.656/2022	Altera as Leis nº 9.656 de 3 de junho de 1998 e 9.961 de 28 de janeiro de 2000, para determinar que o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS, não possa ser interpretado como taxativo.	14/06/2022
PL Nº 1.677/2022	Altera a Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998 (Lei dos Planos de Saúde), para estabelecer o caráter não exaustivo do rol de coberturas assistenciais definido pela Agência Nacional de Saúde Suplementar.	15/06/2022
PL Nº 1.622/2022	Acresce o parágrafo 12 ao art. 10 da Lei nº. 9.656, de 03 de junho de 1998, para estabelecer como exemplificativo o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar.	13/06/2022
PL Nº 1.315/2021	Restabelece a vigência e altera a Lei nº 13.979, de 6 de fevereiro de 2020.	16/04/2021
PL Nº 3.795/2021	Altera a Lei nº 13.444, de 11 de maio de 2017, para criar a Carteira de identificação da Pessoa com Doença Rara - CIPDR.	28/10/2021
PL Nº 667/2021	Altera a lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990 e cria o Acordo de Compartilhamento de Risco para a incorporação de novas tecnologias em saúde.	02/03/2021
PL Nº 1.666/2022	Altera as Leis nº 9.656 de 3 de junho de 1998 e nº 9.961 de 28 de janeiro de 2000, para determinar que o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS, seja uma lista exemplificativa.	14/06/2022
PL Nº 1.720/2022	Altera a Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998, que dispõe sobre os planos e seguros privados de assistência à saúde; e a Lei nº 9.961, de 28 de janeiro de 2000, que cria a Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS, para estabelecer que o rol de procedimentos e eventos em saúde tem natureza exemplificativa.	21/06/2022
PL Nº 1.659/2022	Altera as Leis nº 9.656, de 3 de junho de 1998 e nº 9.961 de 28 de janeiro de 2000, para definir que o Rol apresentado pela ANS não possa ser interpretado como taxativo.	14/06/2022

Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

Projetos de Lei (PL) – Senado Federal

Atualmente, temos 18 Projetos de Lei em tramitação no Senado Federal. Veja a lista a seguir:

Quadro 06: Projetos de Lei em andamento no Senado Federal.

NÚMERO DO PROJETO DE LEI	RESUMO	DATA DA APRESENTAÇÃO
PL Nº 1.088/2024	Institui o mês de conscientização sobre doenças inflamatórias intestinais – doença de Crohn e retocolite ulcerativa –, denominado “Maio Roxo”.	03/04/2024
PL Nº 1.235/2024	Altera a Lei nº 13.146, de 6 de julho de 2015, para prever o uso de símbolos de identificação imediata de deficiências ou de doenças crônicas.	12/04/2024
PL Nº 732/2023	c física, sensorial, mental ou intelectual.	28/02/2023
PL Nº 2.749/2023	Altera a Lei nº 13.105, de 16 de março de 2015 (Código de Processo Civil), para garantir a prioridade de tramitação dos processos nos quais seja parte pessoa com deficiência.	06/11/2023
PL Nº 2.776/2023	Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, para liberar e autorizar o registro de medicamento estrangeiro destinado ao tratamento de doenças raras não havendo produto similar no país e devidamente prescrito por profissional de saúde.	24/05/2023
PL Nº 3.448/2023	Institui o dia 23 de abril como Dia Nacional de Conscientização da Fibrodysplasia Ossificante Progressiva (FOP).	06/11/2023
PL Nº 5.173/2023	Institui o Dia Nacional de Conscientização sobre a Mielomeningocele.	25/10/2023
PL Nº 5.330/2023	Institui o Dia Nacional da Síndrome Cornelia de Lange.	06/11/2023

PL Nº 5.435/2023	Institui o Programa Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Epidermólise Bolhosa no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).	08/11/2023
PL Nº 2.797/2022	Institui a Política Nacional do Cuidado, dispõe sobre os serviços socioassistenciais e modifica a Lei nº 8.212, de 21 julho de 1991, e a Lei nº 8.213, de 24 de julho de 1991.	17/11/2022
PL Nº 3.001/2022	Acrescenta § 2º ao art. 6º da Lei nº 7.713, de 22 de dezembro de 1988, para deixar expressa a aplicabilidade da isenção de que tratam os incisos XIV e XXI do mesmo artigo nos casos de resgate de contribuições à previdência privada, a Plano Gerador de Benefício Livre (PGBL) e aos Fundos de Aposentadoria Programada Individual (FAPI), por beneficiários portadores das moléstias arroladas no inciso XIV e no § 2º do art. 30 da Lei nº 9.250, de 26 de dezembro de 1995.	14/12/2022
PL Nº 4.459/2021	Altera a Lei nº 7.853, de 24 de outubro de 1989, para obrigar a inclusão de informações sobre Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH), dislexia, doenças raras e visão monocular nos censos demográficos; e altera a Lei nº 8.184, de 10 de maio de 1991, para facultar a inclusão de informações sobre animais domésticos nos censos demográficos.	26/12/2023
PL Nº 76/2020	Cria e regulamenta as profissões de Cuidador de Pessoa Idosa, Cuidador Infantil, Cuidador de Pessoa com Deficiência e Cuidador de Pessoa com Doença Rara e dá outras providências.	04/02/2020
PL Nº 4.767/2020	Altera a Lei nº 13.146, de 6 de julho de 2015, que institui a Lei Brasileira de Inclusão da Pessoa com Deficiência (Estatuto da Pessoa com Deficiência), para determinar que as pessoas com Síndrome de Tourette sejam consideradas pessoas com deficiência para todos os fins legais.	30/09/2020
PL Nº 682/2019	Estabelece benefícios fiscais para o contribuinte do Imposto de Renda da Pessoa Física que possua dependente acometido por doença rara.	19/02/2019
PL Nº 2.025/2019	Altera o Decreto-Lei nº 2.848, de 7 de dezembro de 1940 – Código Penal, para instituir nova causa de aumento de pena no crime de estelionato.	03/04/2019
PL Nº 3.219/2019	Altera a Lei nº 9.263, de 12 de janeiro de 1996, para obrigar os serviços de saúde a fornecerem informações aos pais de recém-nascidos com microcefalia, deficiências e doenças raras e graves sobre serviços referenciais e especializados para a condição da criança.	13/10/2021

PL Nº 4.817/2019

Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Síndromes de Ehlers-Danlos ou com Transtorno do Espectro de Hipermobilidade.

06/11/2023

Fonte: Elaborado pelos autores, 2024:

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) tem regras específicas para o registro e pesquisa clínica de medicamentos destinados ao tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras. Para que um medicamento seja considerado destinado a uma doença rara, ele deve atender a critérios específicos definidos pela Anvisa. Esses critérios incluem evidências científicas, dados clínicos e a relevância do medicamento para o tratamento da doença em questão.

Quadro 07: Relação de legislações para doenças raras aprovadas pela Anvisa.

NÚMERO DA RESOLUÇÃO	RESUMO	STATUS	LINK
RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 9, DE 20 DE FEVEREIRO DE 2015	Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.	Vigente com alteração	https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2015_COMP.pdf/e26e9a44-9c44-4b30-95bc-feb39e1bacc6
RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 205, DE 28 DE DEZEMBRO DE 2017	Estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras.	Vigente com alteração	https://bvsm.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2017/rdc0205_28_12_2017.pdf
RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 204, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2017	Dispõe sobre o enquadramento na categoria prioritária, de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos	Vigente com alteração	https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_204_2017_.pdf/b2d4ae64-2d91-44e9-ad67-b883c752c094
RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 293, DE 15 DE JULHO DE 2019	Altera a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017.	Vigente	https://bvsm.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2019/rdc0293_15_07_2019.pdf
RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 406, DE 22 DE JULHO DE 2020	Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências.	Vigente com alteração	https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/4858873/RDC_406_2020_.pdf/c62cdded-e779-4021-858d-852edbd90178

INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 63, DE 22 DE JULHO DE 2020	Dispõe sobre o Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR) a ser submetido à Anvisa por Detentores de Registro de Medicamento de uso humano.	Vigente	https://antigo.anvisa.gov.br/documentos/10181/4858873/IN_63_2020_.pdf/579383cb-cafs-4505-aef-d60c4d1a1e2df?text=1%C2%BA%20Esta%20Instru%C3%A7%C3%A3o%20Normativa%20disp%C3%B5e,de%20Medicamento%20de%20uso%20humano
RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 449, DE 15 DE DEZEMBRO DE 2020	Altera a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 20 de fevereiro 2015, que aprova o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.	Vigente	https://antigo.anvisa.gov.br/documentos/10181/6157004/RDC_449_2020_.pdf/b00b3d31-a0e0-41c4-a35c-7544d652779d
RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 763, DE 25 DE NOVEMBRO DE 2022	Altera a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 205, de 28 de dezembro 2017.	Vigente	https://antigo.anvisa.gov.br/documentos/10181/6491463/RDC_763_2022_COMP.pdf/be4c84fd-4d16-42e0-8251-6009d30011a4
RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 811, DE 18 DE AGOSTO DE 2023	Dispõe sobre a alteração da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 204, de 27 de dezembro de 2017, e da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017.	Vigente	https://antigo.anvisa.gov.br/documentos/10181/6298833/RDC_811_2023_.pdf/5882959d-e982-4c7a-8460-042199a9d8bf

Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

Quadro 08: Relação de legislações para doenças raras aprovadas pela CONEP.

NÚMERO DA LEGISLAÇÃO	RESUMO	LINK
RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012	Aprovar as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos	https://bvmsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html
RESOLUÇÃO Nº 563, DE 10 DE NOVEMBRO DE 2017	Regulamenta o direito do participante de pesquisa ao acesso pós-estudo em protocolos de pesquisa clínica destinados aos pacientes diagnosticados com doenças ultrarraras.	https://conselho.saude.gov.br/images/omissoes/conep/documentos/NORMAS_RESOLUCOES/Resolucao_n_563_-_2017_-_Regulamenta_direito_participante_de_pesquisa_com_doenas_ultrarraras.pdf

Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

Além das legislações descritas anteriormente, temos ainda a **Caderneta do Raro**.

A “Caderneta do Raro”, publicada pelo Ministério da Saúde em 2022, é um documento detalhado destinado a orientar os pacientes, familiares, tutores e cuidadores. Este documento abrange uma ampla gama de

informações, incluindo identificação, assistência social, educação, direitos e diretrizes de saúde específicas para o cuidado de pessoas com doenças raras. Aqui estão os principais tópicos:

- Identificação e Dados Pessoais: Fornece espaço para informações pessoais detalhadas, incluindo o número do SUS, informações familiares, contato de emergência e mudanças de endereço.
- Assistência Social: Enfatiza a importância do apoio social às pessoas, orientando sobre como buscar assistência e serviços sociais disponíveis.
- Educação e Vida Escolar: Destaca o direito à educação inclusiva e de qualidade, reconhecendo os desafios enfrentados por pessoas com doenças raras no ambiente educacional.
- Direitos: Sumariza os direitos das pessoas com doenças raras sob a legislação brasileira, incluindo acesso a cuidados de saúde, benefícios sociais e assistência especializada.
- Cuidados de Saúde: Descreve o processo de diagnóstico, importância da triagem neonatal, acompanhamento médico especializado e a promoção da saúde para pessoas com doenças raras. Inclui informações detalhadas sobre a genética médica, exames, sinais de alerta e dicas para uma vida saudável.
- Registro dos Especialistas: Fornece seções dedicadas ao acompanhamento clínico por especialistas, com espaços para anotações sobre consultas, exames e tratamentos.

Este documento é um guia abrangente que busca facilitar o acesso à informação e melhorar o cuidado e a qualidade de vida dos pacientes e seus familiares, promovendo uma abordagem integrada que engloba saúde, educação e assistência social.

A Caderneta do Raro pode ser acessada pelo link: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sgtes/educamunicacao-em-doencas-raras/caderneta-do-raro/arquivos/caderneta-doencas-raras_24-02-2022-2.pdf

6.2. Política pública integrada e Jornada do paciente no SUS

No Brasil, o Governo Federal, estabeleceu importantes ações voltadas para as doenças raras, incluindo a instituição da Política Nacional de

Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR). Essa política, criada por meio da **Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014**, incluída na **Portaria de Consolidação nº 2/2017** tem como objetivos específicos:

- Garantir a universalidade, integralidade e equidade das ações e serviços de saúde em relação às pessoas com doenças raras, com consequente redução da morbidade e mortalidade;
- Estabelecer diretrizes de cuidado às pessoas com doenças raras em todos os níveis de atenção do Sistema Único de Saúde (SUS);
- Proporcionar a atenção integral à saúde das pessoas com doenças raras na RAS;
- Ampliar o acesso universal e regulado das pessoas com doenças raras na RAS;
- Garantir, em tempo oportuno, acesso aos meios diagnósticos e terapêuticos disponíveis conforme suas necessidades;
- Qualificar a atenção às pessoas com doenças raras.

Além disso, as ações de educomunicação em doenças raras fortalecem essa política e têm o objetivo de promover a educação continuada de profissionais de saúde que atuam no SUS e na iniciativa privada (Brasil, 2021). Essas iniciativas são fundamentais para melhorar o acesso aos serviços de saúde, reduzir a incapacidade causada por doença rara e contribuir para a melhoria da qualidade de vida das pessoas afetadas por essas condições (Brasil, 2024).

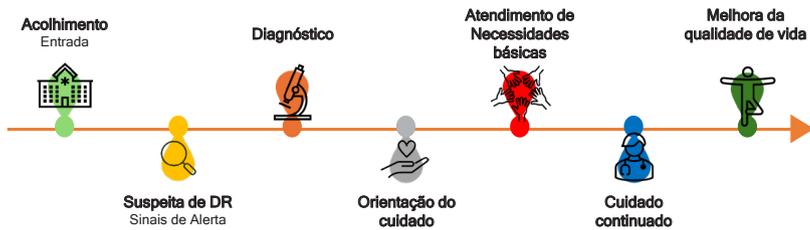
O modelo de atenção à saúde proposto para as pessoas com doenças raras se estabelece sobre pressupostos como a integralidade assistencial e a qualidade, a efetividade e a humanização do cuidado, tendo sido estruturado para ter abrangência transversal às redes temáticas prioritárias do SUS (Brasil, 2024).

Hoje, estas redes são (Brasil, 2024):

- Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas (RASPDC);
- Rede de Cuidados da Saúde da Pessoa com Deficiência;
- Rede de Atenção às Urgências e Emergências;
- Rede de Atenção Psicossocial (RAPS);
- Rede Cegonha.

A integração destas redes e de seus pontos de atenção à saúde conforma uma rede integrada com múltiplas portas de entrada. Esta Rede de Atenção à Saúde dispõe dos elementos fundamentais para atenção às diferentes necessidades e manifestações das pessoas com condições raras. A linha que permite a integração dos cuidados (Figura 6), articula recursos, condutas e tecnologias, entre outros elementos, permitindo a montagem de um fluxo assistencial que abrange as necessidades do usuário, em sinergia com a capacidade instalada do SUS, no sentido de garantir a integralidade e a transversalidade assistencial, tão importante para os processos de cogestão, que promovem a ampliação da saúde com qualidade (Brasil, 2022).

Figura O6: Jornada assistencial de pessoas com DR.



Fonte: Adaptado de Brasil (2022).

A proposta de estruturação das dinâmicas de cuidado das pessoas com doenças raras na RAS deve refletir as necessidades identificadas no fluxo assistencial dessas pessoas (Brasil, 2022).

Pode-se sumarizar um conjunto de necessidades frequentemente reportada pelos pacientes à oportunidade e à temporalidade do diagnóstico, à lógica dos cuidados centrados no paciente e ao fornecimento de algumas tecnologias em saúde (Brasil, 2022).

Figura 07: Necessidades assistenciais das pessoas com doenças raras.



Fonte: Brasil, 2022.

Segundo Brasil (2022), as necessidades assistenciais e as demandas das pessoas com doenças raras podem ser:

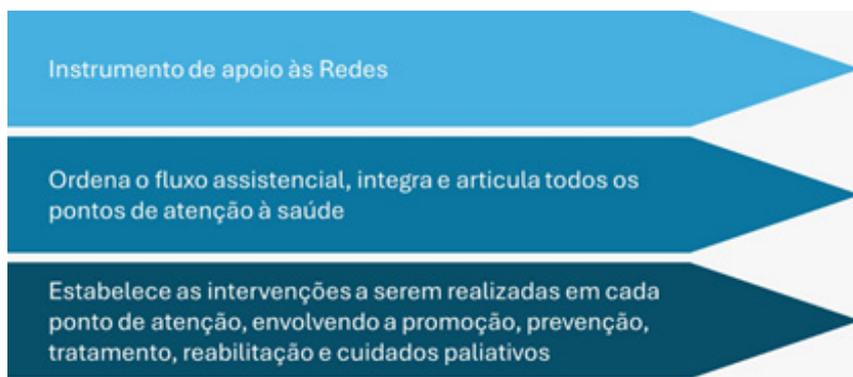
- *O acompanhamento pré-natal e avaliação de risco de nascidos vivos com anomalias congênicas, mais ações de aconselhamento familiar e genético, quando pertinentes;*
- *Adequada identificação de alterações anatômicas ou funcionais nas consultas que se seguem o nascimento, com a realização de "teste do pezinho", "teste da orelhinha", "teste do olhinho" e "teste da linguinha", entre outras rotinas estabelecidas;*
- *Apoio ao aleitamento, com observação das possíveis dificuldades nutricionais;*
- *Identificação de quadros síndrômicos ou neurológicos;*
- *O reconhecimento das alterações no desenvolvimento infantil (atraso de fala, alterações motoras, padrões alterados de crescimento etc).*

Estas ações se somam às necessidades assistenciais mais complexas, em casos de episódios agudos ou emergenciais (Brasil, 2022).

6.3. Fluxo de Assistência em Doenças Raras

O fluxo de assistência para pacientes com doenças raras envolve várias etapas e profissionais de saúde. Abaixo você pode visualizar as características gerais de uma linha de cuidado. Em resumo, o fluxo de assistência para pacientes com doenças raras envolve uma abordagem holística, com foco na individualização do tratamento e no suporte emocional contínuo que pode ser setorizado.

Figura 08: Características gerais de uma linha de cuidado.



Fonte: Brasil, 2022.

O escopo da linha de cuidados às pessoas com doenças raras pode ser encontrado na **Portaria GM/ MS nº 199/2014**, incluída na Portaria de Consolidação nº 2/2017:

Art. 13. A linha de cuidado da atenção aos usuários com demanda para a realização das ações na Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras é estruturada pela Atenção Básica e Atenção Especializada, em conformidade com a RAS e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS.

Conforme descrito em Brasil (2022) Linha de Cuidado para pacientes com doenças raras é uma abordagem que visa oferecer assistência integral e coordenada em diferentes níveis de atenção à saúde. Detalharemos a estrutura dessa linha de cuidado com base nas diretrizes do MS: Atenção Primária à Saúde (APS):

1º - APS é o primeiro nível de atenção em saúde:

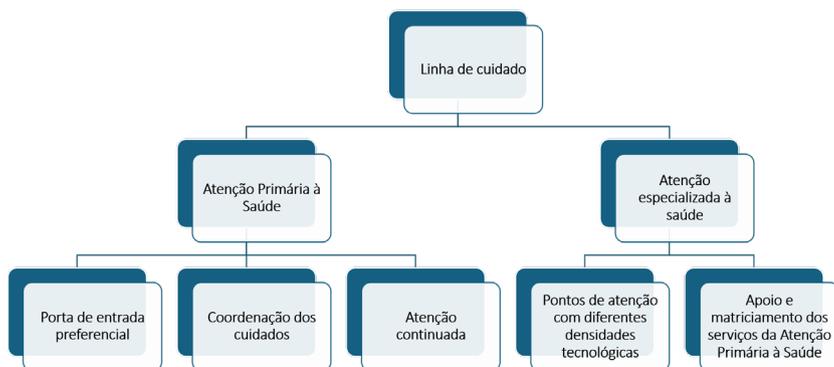
- Abrange a promoção, proteção, prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação e manutenção da saúde.
 - O acolhimento na APS é fundamental para encaminhar pacientes quando necessário.
 - A coordenação do cuidado é realizada pela APS, que ordena as RAS.
- a. Equipe Multidisciplinar:**
- Atenção Primária coordena o cuidado.
 - Profissionais de diferentes áreas trabalham juntos para atender às necessidades dos pacientes.
- b. Fluxo Assistencial:**
- Define os serviços e ações em cada nível de atenção.
 - Garante fluxos adequados para atender às necessidades específicas dos pacientes.
- c. Referência Regional:**
- Unidades de saúde atuam como referência em suas regiões.
 - Pactuação formalizada e o desenvolvimento de redes ocorrem sob essa perspectiva.

2º - Atenção Especializada (AE):

- É o segundo nível de atenção em saúde.
- Compreende serviços de média e alta complexidade.
- Pacientes encaminhados pela APS recebem atendimento especializado.

Em resumo, a Linha de Cuidado para Doenças Raras integra a APS com a AE, garantindo um percurso assistencial ideal para os pacientes de acordo com suas necessidades

Figura O9: Linha de Cuidado integra a APS com a AE.



Fonte: Adaptado de Brasil, 2022.

A Linha de Cuidado na Rede de Assistência à Saúde (RAS) é estruturada pela Atenção Básica e AE. Vamos explorar os componentes dessa linha de cuidado, conforme a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras:

a. Atenção Especializada Ambulatorial e Hospitalar:

- Composta por diversos pontos de atenção já existentes na RAS;
- Inclui serviços de urgência, reabilitação, atendimento ambulatorial especializado e hospitalar;
- Esses serviços apoiam e complementam a atenção básica de forma resolutiva e oportuna.

b. Serviços de Atenção Especializada e Serviços de Referência em Doenças Raras:

- São componentes estruturantes complementares da RAS;
- Responsáveis por ações preventivas, diagnósticas e terapêuticas para indivíduos com doenças raras;
- Atuam de acordo com eixos assistenciais.

c. Centros Especializados em Reabilitação (CER):

- Além de reabilitação para pessoas com deficiência, também são

parte da Política Nacional de Atenção às Pessoas com doenças raras;

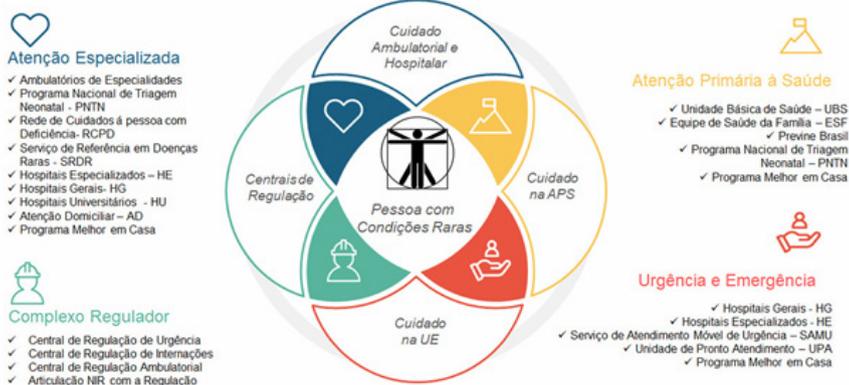
- Responsáveis pela reabilitação dos pacientes encaminhados pelos serviços de atenção especializada e serviços de referência;
- Oferecem tratamento, concessão, adaptação e manutenção de tecnologia assistiva.

a. Atenção Domiciliar:

- Garante atendimento multiprofissional por equipes de atenção domiciliar;
- Propõe intervenções alinhadas às necessidades do paciente;
- Facilita o acesso a especialistas em doenças raras quando necessário.

A Linha de Cuidado para doenças raras promove o cuidado compartilhado, envolvendo equipes de saúde em diferentes níveis, para melhorar a assistência aos pacientes.

Figura 10: Componentes da linha de cuidados às pessoas com doenças raras.



Fonte: Brasil, 2022

O fluxo dos pacientes é linear, mas é importante destacar que o sistema opera na lógica de continuidade dos cuidados, ou seja, de forma nuclear (Brasil, 2022). Os serviços especializados devem estar integrados à APS. A complexidade assistencial das condições raras pode, em certos casos, implicar na retenção do paciente nos ambulatórios especializados ou em unidades de internação. É importante, portanto, que haja orientação das equipes assistenciais sobre as condições adequadas para a transferência do cuidado dos pacientes ou proceder à desospitalização ou condução para o cuidado domiciliar (Brasil, 2022).

6.4. Serviços de Atenção Especializada em Doenças Raras

No Brasil há 34 estabelecimentos habilitados como Serviços de Atenção Especializada em doenças raras e Serviços de Referência em doenças raras, disponibilizando 21 procedimentos entre consultas e exames para a população.

Destaca-se ainda que todos os procedimentos da “Tabela SUS” (Quadro 09), juntamente com seus atributos e órteses, próteses e materiais especiais (OPME), podem ser consultados no site do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), e que eles são financiados pelo SUS, independentemente da técnica utilizada (materiais e equipamentos hospitalares, recursos humanos e medicações prescritas pelos médicos).

Quadro 09: Procedimentos disponíveis na Tabela do SUS

Código Procedimento	Descrição do procedimento
0202050076	Identificação de Glicídios Urinários por Cromatografia (Camada Delgada)
0202100057	Focalização Isoelétrica da Transferrina
0202100065	Análise de DNA pela Técnica de Southern Blot
0202100073	Análise de DNA por MLPA

0202100081	Identificação de Mutação/Rearranjos por PCR, PCR Sensível a Metilação, qPCR e qPCR Sensível a Metilação
0202100090	FISH em Metáfase ou Núcleo Interfásico, por Doença
0202100103	Identificação de Alteração Cromossômica Submicroscópica por array-CGH
0202100111	Identificação de Mutação por Sequenciamento por Amplicon até 500 Pares de Bases
0202100120	Identificação de Glicosaminoglicanos Urinários por Cromatografia em Camada Delgada, Eletroforese e Dosagem Quantitativa
0202100138	Identificação de Oligossacarídeos e Sialossacarídeos por Cromatografia (Camada Delgada)
0202100146	Dosagem Quantitativa de Carnitina, Perfil de Acilcarnitinas
0202100154	Dosagem Quantitativa de Aminoácidos
0202100162	Dosagem Quantitativa de Ácidos Orgânicos
0202100170	Ensaio Enzimático no Plasma e Leucócitos para Diagnóstico de Erros Inatos do Metabolismo
0202100189	Ensaio Enzimático em Eritrócitos para Diagnóstico de Erros Inatos do Metabolismo
0202100197	Ensaio Enzimático em Tecido Cultivado para Diagnóstico de Erros Inatos do Metabolismo
0202100200	Sequenciamento Completo do Exoma
0301010196	Avaliação Clínica para Diagnóstico de Doenças Raras - Eixo I: 1 - Anomalias Congênitas ou de Manifestação Tardia
0301010200	Avaliação Clínica para Diagnóstico de Doenças Raras - Eixo I: 2 - Deficiência Intelectual
0301010218	Avaliação Clínica de Diagnóstico de Doenças Raras - Eixo I: 3 - Erros Inatos de Metabolismo
0301010226	Aconselhamento Genético

Fonte: SIGTAP, 2024

Quadro 10 - Estabelecimentos habilitados para DR.

Região	UF	Município	Estabelecimento
Centro-Oeste	DF	Brasília	Hospital Materno Infantil de Brasília
Centro-Oeste	DF	Brasília	Hospital de Apoio de Brasília
Centro-Oeste	GO	Anápolis	Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais - APAE de Anápolis

Centro-Oeste	GO	Goiânia	Hospital Estadual de Geral de Goiânia "Dr Alberto Rassi"
Centro-Oeste	GO	Goiânia	Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo - CRER
Nordeste	BA	Salvador	Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais - APAE
Nordeste	BA	Salvador	Hospital Universitário Prof. Edgard Santos - Hupes
Nordeste	BA	Salvador	Ambulatório Docente e Assistencial da Bahiana (ADAB) da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências/Salvador/BA
Nordeste	BA	Salvador	Hospital Especializado Octavio Mangabeira
Nordeste	PE	Recife	Hospital Maria Lucinda
Nordeste	PE	Recife	Instituto De Medicina Integral Prof. Fernando Figueira IMIP
Nordeste	CE	Fortaleza	Hospital Universitário Walter Cantidio
Nordeste	CE	Fortaleza	Hospital Geral de Fortaleza - HGF
Nordeste	CE	Fortaleza	Hospital Infantil Albert Sabin
Norte	PA	Belém	Hospital Universitário Bettina Ferro do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Pará
Sudeste	ES	Vitória	Hospital Santa Casa de Vitória
Sudeste	RJ	Rio de Janeiro	Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da UFRJ
Sudeste	RJ	Rio de Janeiro	Instituto Federal Fluminense
Sudeste	SP	Santo André	Ambulatório de Especialidade da Fuabc/ Faculdade de Medicina Abc/Santo André
Sudeste	MG	Bom Despacho	Centro de Especialidades Multiprofissionais Dr. Gê
Sudeste	MG	Belo Horizonte	Hospital Infantil João Paulo II
Sudeste	MG	Juiz de Fora	Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora

Sudeste	MG	Belo Horizonte	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
Sudeste	MG	Belo Horizonte	Hospital Julia Kubitschek
Sudeste	SP	Campinas	Hospital de Clínicas da Unicamp
Sudeste	SP	Ribeirão Preto	Hospital de Clínicas de Ribeirão Preto
Sudeste	SP	São José do Rio Preto	Hospital de Base de São José do Rio Preto
Sul	PR	Curitiba	Hospital Pequeno Príncipe de Curitiba
Sul	PR	Curitiba	Complexo Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná
Sul	PR	Curitiba	Hospital Erasto Gaertner
Sul	RS	Porto Alegre	Hospital de Clínicas POA
Sul	RS	Santa Maria	HUSM Hospital Universitário de Santa Maria
Sul	SC	Florianópolis	Hospital Infantil Joana de Gusmão
Sul	SC	Blumenau	Associação Renal Vida

Fonte: CNES, 2024.

6.5. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Doenças Raras (PCDTs)

Conforme descreve a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) (2023), os PCDTs são documentos que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS. Devem ser baseados em evidência científica e considerar critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas. Abaixo, destacamos os 52 PCDTs aprovados pela CONITEC, atualmente.

Quadro 11: PCDTs disponíveis para doenças raras.

Nº	Doença	Ano	Link Portaria/PCDT
1	Acromegalia	2019	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_acromegalia_full.pdf
2	Anemia Hemolítica Autoimune	2018	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2018/recomendacao/relatorio_pcdt_anemia_hemolitica_autoimune_356.pdf
3	Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH)	2016	https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2016/pcdt_angioedema-deficiencia-c1esterase_2016.pdf
4	Aplasia pura adquirida crônica da série vermelha	2016	https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2016/pcdt_aplasiapsv_29-04-2016.pdf
5	Artrite reativa	2021	Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 6 - 22/04/2021 (Publicada em 26/04/2021)
6	Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2	2023	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20230522_portariaconjunta_n06atrofiamuscularespinal5qtipos1e2.pdf
7	Colangite Biliar Primária	2019	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portaria-conjunta-pcdt-colangite-biliar-saes.pdf
8	Deficiência de Biotinidase	2018	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_da_deficiencia_de_biotinidase-1.pdf
9	Deficiência do Hormônio de Crescimento - Hipopituitarismo	2018	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_deficienciahormoniodecrescimento_2018.pdf
10	Dermatopolimiosite e Polimiosite	2016	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_dermatomiosite_polimiosite-1.pdf
11	Diabete insípido	2018	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20220902_PCDTDiabetes_insipido.pdf
12	Distonias e Espasmo Hemifacial	2017	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/protocolo_uso/pcdt_distonias_e_espasmo_hemifacial_29_05_2017.pdf
13	Doença de Addison	2020	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20210701_portaria_conjunta_pcdt_insuficiencia_adrenal.pdf
14	Doença de Crohn	2017	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portaria_conjunta_14_pcdt_doenca_de_crohn_28_11_2017-1.pdf

15	Doença de Gaucher	2017	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portal-portaria-conjunta-no-04-2017-pcdt-gaucher_atualizacao-no-site-01-04-22_sctie-1.pdf
16	Doença de Paget	2020	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt-paget.pdf
17	Doença de Pompe	2020	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/protocolo_uso/portaria-conjunta-pcdt-doena-de-pompe10-08-2020.pdf
18	Doença de Wilson	2018	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt-doenca-wilson_2018.pdf
19	Doença Falciforme (Anemia Falciforme)	2018	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_doencafalciforme_2018-1.pdf
20	Esclerose Lateral Amiotrófica	2020	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portaria_conjunta_pcdt_ela.pdf
21	Esclerose Múltipla	2022	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20220201_portal_portaria_conjunta_1_pcdt_esclerose_multipla.pdf
22	Esclerose Sistêmica (esclerodermia)	2022	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20220926_pcdt_esclerose_sistemica.pdf
23	Espondilite Ancilosante	2018	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20210428_pcdt-espondilite-ancilosante-1.pdf
24	Fenilcetonúria	2019	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portaria-conjunta-pcdt-fenilcetonuria_saes.pdf
25	Fibrose Cística	2024	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20211230_portal-portaria-conjunta-no-25_pcdt_fibrose-cistica.pdf
26	Hemoglobinúria Paroxística Noturna	2019	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_hpn.pdf
27	Hepatite Autoimune	2018	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portaria-conjunta-14_pcdt-hai_final1_sctie-1.pdf
28	Hidradenite Supurativa	2019	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/site-de-portaria-conjunta-14_pcdthidradenite-supurativa.pdf
29	Hiperplasia Adrenal Congênita	2010	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2014/abril/02/pcdt-hiperplasia-adrenal-congenita-livro-2010.pdf

30	Hipertensão Arterial Pulmonar	2023	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portariaconjuntano10pcdthipertensaopulmonar.pdf
31	Hipoparatiroidismo	2016	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_hipoparatiroidismo_29-04-2016.pdf
32	Hipotireoidismo Congênito	2021	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20210426_portaria_conjunta_pcdt_hipotireoidismo_congenito.pdf
33	Homocistinúria Clássica	2020	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_homocistinuria_classica.pdf
34	Ictioses Hereditárias	2022	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portaliaportariaconjuntano12pcdtictioseshereditarias-1.pdf
35	Imunodeficiência Primária Com Defeitos de Anticorpos	2007	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt-imunodeficienciaprimaria.pdf
36	Insuficiência adrenal congênita	2020	Portaria Conjunta SAES/SCITE/MS nº 20 - 24/11/2020 (Publicada em 27/11/2020)
37	Insuficiência Pancreática Exócrina	2016	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_insuficienciapancreaticaeoxocrina-fev2016.pdf
38	Linfangioleiomiomatose	2021	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20210820_portaria_conjunta_n13_pcdt_lam.pdf
39	Lipofuscinoses Ceroide Neuronal tipo 2	2023	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portariaconjuntano8pcdtlipofuscinosesceroideneuronaltipo2.pdf
40	Lúpus Eritematoso Sistêmico	2022	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20221109_pcdt_lupus.pdf
41	Miastenia Gravis	2022	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/copy_of_20220530_PORTAL_PCDT_Miastenia_Gravis.pdf
42	Mucopolissacaridose do tipo I	2018	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/mucopolissacaridose-tipo-i.pdf
43	Mucopolissacaridose do tipo II	2018	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_mps-ii.pdf
44	Mucopolissacaridose do tipo VII	2021	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20210531_pcdt_mps_vii.pdf

45	Mucopolissacaridose tipo IV A	2019	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_mucopolissacaridosetipoiva.pdf
46	Mucopolissacaridose tipo VI	2019	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_mucopolissacaridosetipovi.pdf
47	Osteogênese Imperfeita	2022	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20220926_pcdt_osteogenese_imperfeita.pdf
48	Polineuropatia Amiloidótica Familiar	2018	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_polineuropatia_amiloidotica_familiar_2018.pdf
49	Púrpura trombocitopênica idiopática	2019	Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 9 - 31/07/2019 (Publicada em 07/08/2019)
50	Síndrome de Guillain-Barré	2020	Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 15 - 13/10/2020 (Publicada em 16/10/2020)
51	Síndrome de Turner	2018	Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 15 - 09/05/2018 (Publicada em 24/05/2018)
52	Síndrome nefrótica primária em crianças e adolescentes	2018	Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 01 - 10/01/2018 (Publicada em 16/01/2018)

Fonte: Elaborado pelos autores, 2024; Adaptado de Brasil, 2023.

7. Triagem Neonatal (Teste do Pezinho)

A Triagem Neonatal ou Teste do Pezinho como é conhecido pela comunidade, é um exame de sangue realizado em recém-nascidos para identificar a presença de várias doenças metabólicas, genéticas e endocrinológicas. Sua realização depende de apenas uma pequena amostra de sangue coletada do calcanhar do bebê ao nascer (Medeiros, 2021).

Os bebês são submetidos a uma bateria de exames logo que nascem, com o intuito de identificar quaisquer anormalidades e prevenir uma série de doenças. A triagem neonatal é um dos exames mais importantes na hora de detectar irregularidades na saúde da criança (Medeiros, 2021).

Com apenas algumas gotas de sangue, o teste oferecido gratuitamente na rede pública permite diagnosticar precocemente sete doenças, entre metabólicas, congênitas e infecciosas. A coleta do material biológico para a triagem, como dito anteriormente, deve ser feita entre o terceiro e o quinto dia de vida do bebê, já que antes disso os resultados podem não ser muito precisos. Outras versões do teste oferecidas na rede particular são capazes de detectar mais doenças (Medeiros, 2021).

A triagem neonatal foi desenvolvida na década de 1960 pelo Dr. Robert Guthrie, um pesquisador americano. Dr. Guthrie desenvolveu um método para detectar a fenilcetonúria (PKU), uma doença metabólica que pode causar retardo mental se não for tratada (Brasil, 2011). O teste de Guthrie foi rapidamente adotado por outros países e, na década de 1970, a triagem neonatal para a PKU era um procedimento padrão em muitos deles (Levy, 1999).

Em 1990, por meio da Lei Federal nº 8.069, conhecida como Lei do Estatuto da Criança e do Adolescente, a Triagem Neonatal passou a ser obrigatória em todo o país. A lei em questão, previa o acesso aos exames laboratoriais de avaliação das alterações de metabolismo em todas as maternidades, para todos os recém-nascidos no país.

Logo em seguida, o Ministério da Saúde regulamentou o tema através da publicação da Portaria GM/MS nº 22/1992, que criou o Programa de diagnóstico Precoce do Hipotireoidismo Congênito e da Fenilcetonúria. Tais exames foram incluídos na lista de procedimentos e de remuneração do SUS, permitindo a realização por laboratórios privados conveniados.

Porém, o PNTN somente foi criado no dia 6 de junho de 2001, com a publicação da Portaria GM/MS nº 822, abordando além do financiamento

da testagem inicial e teste confirmatório diagnósticos, mas cobrindo o acompanhamento e o tratamento nos casos de detecção de doenças congênitas, de acordo com a fase de implantação do programa, separada em 4 etapas (Quadro 12) abaixo.

Quadro 12: Fases, doenças triadas e ano da universalização, conforme Portaria nº 822/2001.

Segue abaixo uma breve descrição de cada doença disponível no

Fases	Doenças Triadas	Ano universalização
FASE I	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotireoidismo Congênito • Fenilcetonúria 	2006
FASE II	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotireoidismo Congênito • Fenilcetonúria; • Hemoglobinopatias 	2013
FASE III	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotireoidismo Congênito • Fenilcetonúria; • Hemoglobinopatias • Fibrose Cística 	2013
FASE IV	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotireoidismo Congênito • Fenilcetonúria; • Hemoglobinopatias • Fibrose Cística • Hiperplasia Adrenal Congênita • Deficiência de Biotinidase. 	2014

Fonte: Brasil, 2024.

Teste de Triagem Neonatal atualmente (Medeiros, 2021):

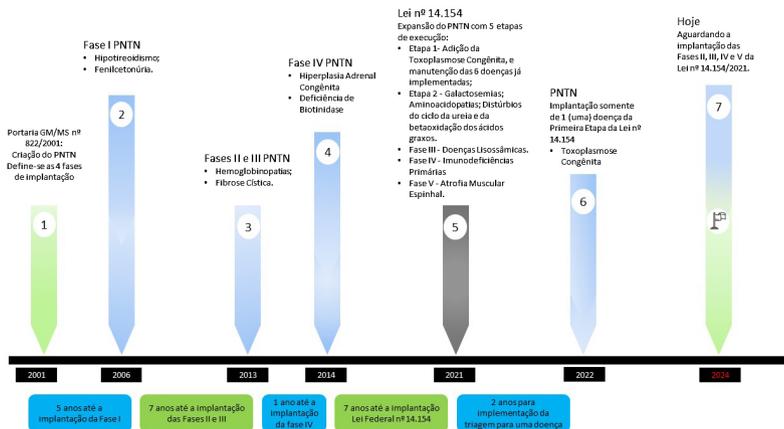
- **Doença falciforme e outras hemoglobinopatias:** doença altera a formação da hemoglobina, molécula responsável pelo transporte do oxigênio no sangue. Em decorrência dessa alteração, as hemácias ficam com forma de foice (daí o nome “falciforme”), o que dificulta sua locomoção e acaba lesionando tecidos.

- **Deficiência de biotinidase:** é a falta da vitamina biotina no organismo. Sua deficiência resulta em convulsões, fraqueza muscular, queda de cabelo, surgimento de espinhas, acidez do sangue e baixa imunidade.
- **Fenilcetonúria:** é uma doença genética caracterizada pela incapacidade de metabolizar a enzima fenilalanina-hidroxilase, responsável pela transformação do aminoácido fenilalanina em tirosina. A ausência de tirosina pode acarretar em alterações neurológicas.
- **Fibrose cística:** doença genética que compromete o funcionamento das glândulas exócrinas que produzem muco, suor ou enzimas pancreáticas. O tratamento deve ser feito com equipe multidisciplinar, envolvendo profissionais de pneumologia, nutrição, fisioterapia e endocrinologista, entre outros. Em recém-nascidos, pode causar obstrução ileomeconial.
- **Hiperplasia adrenal congênita:** conjunto de alterações genéticas que reduzem a produção de hormônios nas glândulas adrenais e afetam o crescimento normal da criança. Meninas com a doença podem ter genitália ambígua. Não tem cura, mas com o tratamento contínuo, o padrão de crescimento pode ser normalizado.
- **Hipotireoidismo congênito:** doença que faz com que a glândula tireoide não seja capaz de produzir quantidade adequada de hormônios tireoídianos, o que deixa os processos metabólicos mais lentos. Uma das principais consequências é a alteração neurológica.

Reparem que o PNTN foi instituído em 2001 e somente 5 anos após a primeira doença começou a ser diagnosticada.

Vejam a linha do tempo e o espaço das implantações na Figura 11, a seguir.

Figura 11: Linha do tempo desde a implantação do PNTN, em 2001- 2024.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

O processo envolveu a publicação de diversas outras portarias, as quais foram definindo os valores PNTN, a habilitação dos serviços de referência e as doenças a serem triadas:

- **Portaria nº 822, de 06 de junho de 2001** – Institui o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), abordando as Fases I, II e III.
- **Portaria nº 2.829, de 14 de dezembro de 2012** – Institui a Fase IV no PNTN.
- **Portaria nº 1.434, de 19 de dezembro de 2012** – Institui tabela de habilitação do Sistema do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde – SCNES a habilitação à fase IV do PNTN, incluindo as doenças Hiperplasia Adrenal Congênita, e Deficiência de Biotinidase.

Embora a triagem neonatal tenha evoluído, conforme dados citados anteriormente no texto, o ritmo até o momento foi lento, sendo que se passaram mais de 30 anos da implantação do programa. Durante esse período, as inovações tecnológicas, descoberta de novos marcadores/ biomarcadores, novos exames e métodos diagnósticos dentre outros, evoluíram em velocidade rápida, permitindo o diagnóstico de mais de 50 doenças, sendo, muitas delas, raras.

No dia 26 de outubro de 2020, o Deputado Federal (PDT-MS), Dagoberto Nogueira, apresentou o Projeto de Lei (PL) nº 5.043. O referido PL tramitou conforme preconizam os preceitos legais do Congresso Nacional, e em 26 de maio de 2021, foi transformado na Lei Ordinária (Federal) nº 14.154, a qual alterou a Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990 (Estatuto da Criança e do Adolescente).

A partir desse momento, teríamos um novo marco na triagem neonatal, no Sistema Único de Saúde e no Brasil. Nessa Lei, a Triagem Neonatal avançaria muito com a inclusão de novas doenças na triagem. A Lei, assim como ocorreu em 2001, foi dividida em fases, as quais foram iniciadas após 365 dias de sua publicação, sendo elas:

Quadro 13: Fases e doenças triadas conforme Lei nº 14.154/2021.

Fases	Doenças Triadas
FASE I	<ul style="list-style-type: none"> • Fenilcetonúria e outras hiperfenilalaninemias; • Hipotireoidismo congênito; • Doença falciforme e outras hemoglobinopatias; • Fibrose cística; • Hiperplasia adrenal congênita; • Deficiência de biotinidase; • Toxoplasmose congênita. <p>Obs.: Somente houve a inclusão da doença nº 7, pois as demais já estavam implantadas em todo o Brasil.</p>
FASE II	<ul style="list-style-type: none"> • Galactosemias; • Aminoacidopatias; • Distúrbios do ciclo da ureia; • Distúrbios da betaoxidação dos ácidos graxos.
FASE III	<ul style="list-style-type: none"> • Doenças lisossômicas.
FASE IV	<ul style="list-style-type: none"> • Imunodeficiências primárias.
FASE V	<ul style="list-style-type: none"> • Atrofia Muscular Espinhal (AME).

No dia 6 de junho de 2022, mais de 730 dias após a publicação da Lei nº 14.154/2021, o Ministério da Saúde publicou a Portaria GM/MS nº 1.369, alterando e incluindo no PNTN a única doença que faltava para completar a primeira fase, a qual já contava com 6 doenças, sendo adicionada a Pesquisa de IGM Anti-Toxoplasma gondii em sangue seco, como componente do teste do pezinho, sendo definido o valor de R\$ 8,19 (oito reais e dezenove centavos), por exame realizado nos locais referência em triagem neonatal em todo o país. Dessa forma, a Fase I da Lei nº 14.154/2021 foi cumprida.

O PNTN é considerado um programa de grande importância nacional e de sucesso no SUS por contemplar os princípios e diretrizes fundamentais, uma vez que:

- É um programa de grande abrangência, tendo atingido no ano de 2020, 82,53% de cobertura dos nascidos vivos brasileiros na rede pública, totalizando 2.249.844 bebês (Brasil, 2021);
- Está implantado em todos os Estados brasileiros, sendo coordenado pelas Secretarias de Estado da Saúde e operacionalizado pelas Secretarias Municipais de Saúde (Brasil, 2016);
- Privilegia os princípios da universalidade, equidade, integralidade, preservação da autonomia e igualdade da atenção à saúde (Brasil, 2016);
- Tem a Atenção Básica como porta de entrada preferencial no sistema de saúde (Brasil, 2016);
- Está inserido nas RAS, com destaque para a Rede Cegonha e a Rede de Cuidado à Pessoa com Deficiência (Brasil, 2016);
- As pessoas com distúrbios e doenças detectadas são acompanhadas por equipes multiprofissionais em serviços especializados, visando a sua saúde integral, redução da morbimortalidade e melhoria da qualidade de vida (Brasil, 2016).

Todos os objetivos, diretrizes e estratégias do programa exigem responsabilidade das três esferas de gestão, Federal, Estadual e Municipal, além dos técnicos envolvidos, na busca dos melhores indicadores do programa e o atingimento da melhoria das condições de saúde desse grupo de pacientes detectados no

PNTN. É uma política transversal que prevê ações compartilhadas tanto na Atenção Básica como na Média e Alta Complexidade (Brasil, 2016).

A seguir, destacamos o fluxo de coleta do Teste do Pezinho para conhecimento, mas você pode consultar mais no site do Ministério da Saúde em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/pntn>

Figura 12: Fluxo do Teste do Pezinho para Triagem Biológica.



Fonte: Adaptado de Junior, Aragão e Moreira, 2021; Distrito Federal, 2018.

8. Genética básica para o profissional farmacêutico

Diante dos temas trabalhados neste módulo, a genética básica é um campo de estudo fundamental para profissionais da saúde, incluindo farmacêuticos, pois oferece insights sobre a hereditariedade, a função dos genes e como as variações genéticas podem influenciar a saúde. A compreensão desses conceitos pode aprimorar os tratamentos médicos, tornando-os mais personalizados e eficazes.

8.1. Princípios da Genética

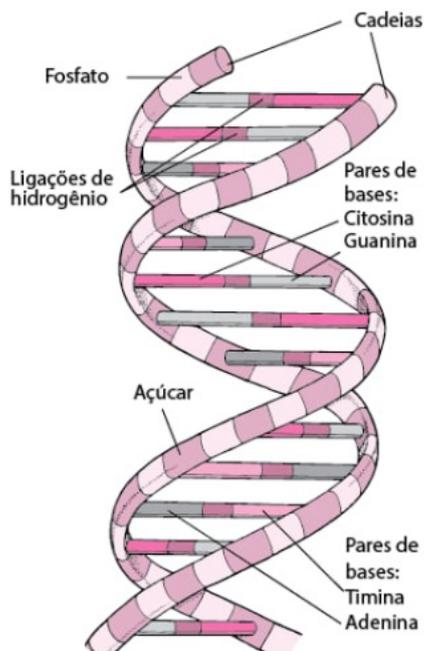
A genética é um campo de estudo científico de grande importância e necessidade quando abordamos o tema Doenças Raras. Isso se dá porque, como dito anteriormente, 80% das doenças raras são de origem genética. O código genético é algo que nos fascina, pois, todos os seres vivos partilham um código genético que é essencialmente idêntico, funcionando como um alfabeto comum entre os diferentes idiomas da vida. Embora outras formas de código genético pudessem, teoricamente, ser tão eficazes, é notável que todos os organismos utilizem o mesmo código. Esse fenômeno apoia a conclusão de que as formas de vida atuais, desde bactérias e vírus até plantas superiores e seres humanos, têm uma origem comum no que se refere à transmissão e armazenamento de informações genéticas.

Para o profissional farmacêutico relembrar os tópicos mais importantes da genética, iremos abordar desde a unidade funcional, até a ligação da genética com as doenças raras, o que irá favorecer sua discussão sobre o tema com os pacientes e demais profissionais de saúde.

8.2. O DNA

O conjunto completo de informações genéticas do ser humano é composto pelo DNA, presente nos 23 pares de cromossomos encontrados no núcleo celular que totalizam 46 cromossomos (Brown, 2002). Devido as ligações desses cromossomos, o DNA é representado por uma dupla fita em constituição diploide (Figura 14 abaixo):

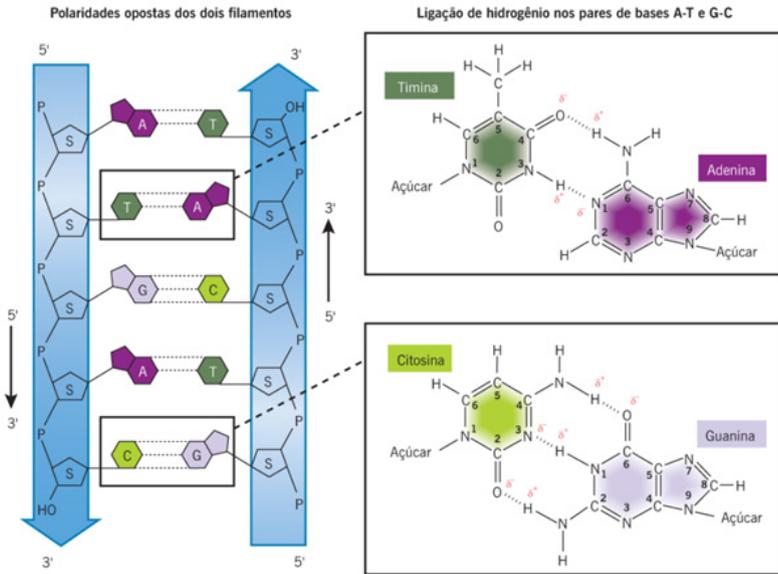
Figura 13: Estrutura e composição do DNA.



Fonte: MSD, 2024.

Reparem que as duas fitas estão interligadas através das ligações de hidrogênio, as quais unem as bases nitrogenadas. As bases nitrogenadas de um DNA são compostas pelos aminoácidos Adenina (A), Timina (T), Citosina (C) e Guanina (G). Veja na a imagem 14, a seguir, uma dupla-hélice de DNA, que mostra a polaridade química oposta dos dois filamentos e da ligação de hidrogênio entre timina (T) e adenina (A) e entre citosina (C) e guanina (G). O pareamento de bases no DNA, T com A e C com G, é determinado pelo potencial de ligação de hidrogênio das bases. S= açúcar 2-desoxirribose; P= um grupo fosfato.

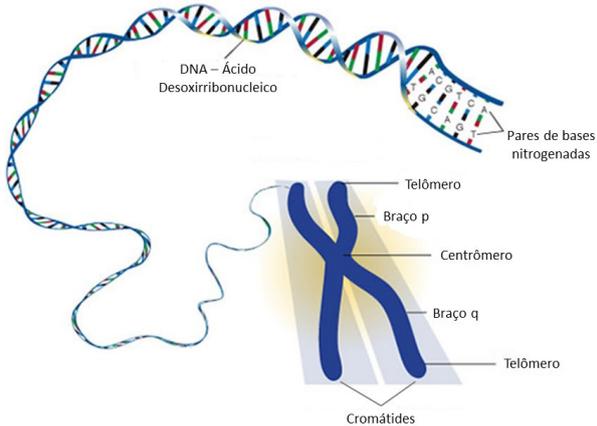
Figura 14: Filamentos do DNA



Fonte: Snustad, 2017.

Além das bases nitrogenadas citadas anteriormente (Adenina, Timina, Citosina e Guanina), temos também na estrutura química um carboidrato (pentose). Representado na figura 14 pela letra "P", temos um fosfodiéster (um grupo fosfato ligando dois carboidratos de dois nucleotídeos). Vale ressaltar que, devido às características químicas dos aminoácidos, a Adenina (A) somente se liga a Timina (T), e a Citosina (C) somente se liga a Guanina (G), ficando então (A-T ou T-A; e T-C ou C-T). Por meio dessas ligações, formamos a tão conhecida imagem da fita de DNA.

Figura 15: Ilustração vetorial de genes. A, C, T e G fazem parte do DNA da hélice enrolada. Divisão cromossômica com braços, cromátide e telômero.

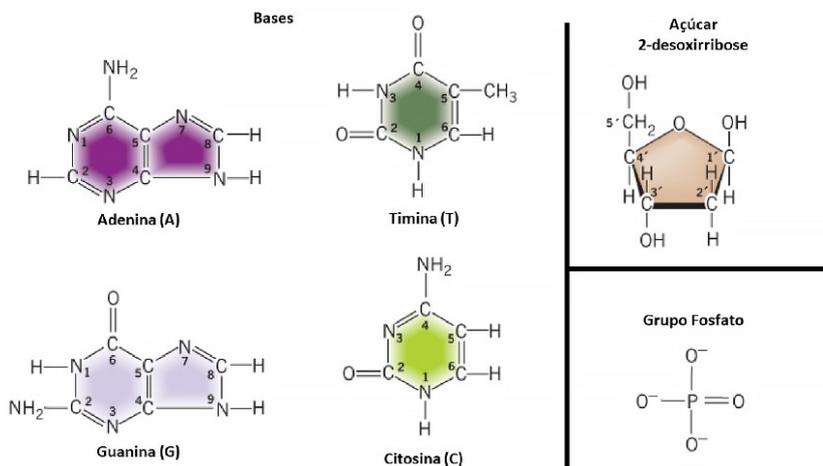


Fonte: Adaptado de News Medical, 2023

Reparem na imagem acima que a fita de DNA é composta pelos aminoácidos A, C, T e G, os quais formam um cromossomo. A junção dos cromossomos, no total de 46, formam os 23 pares de cromossomos. Recentemente, o Projeto Genoma Humano concluiu que o ser humano tem em torno de 20 mil genes no seu DNA (Nurk, 2022).

Veja a seguir as estruturas químicas do grupo fosfato, dos açúcares e das bases que levarão, em conjunto, a constituição do DNA.

Figura 16: Estruturas químicas das bases (aminoácidos), do açúcar que compõe o DNA e o grupamento fosfato.



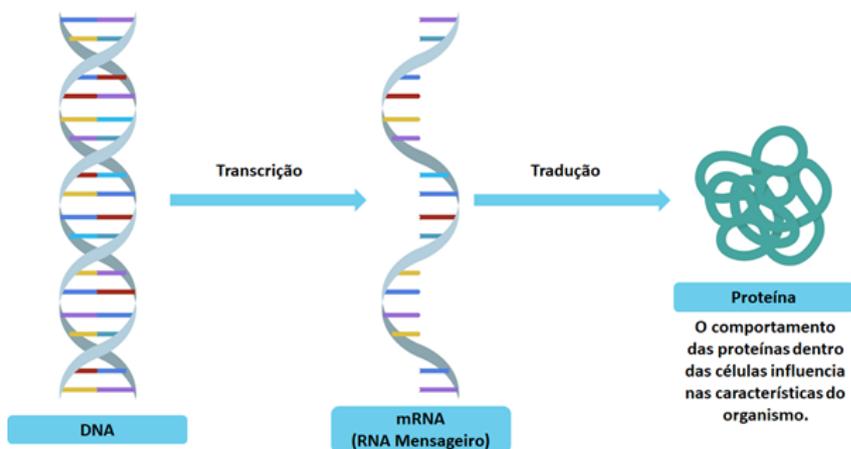
Fonte: Adaptado de Snustad; Simmons, 2017.

IMPORTANTE!!!

A sequência de aminoácidos que ocorre para a construção de uma célula é totalmente específica. Essa sequência específica forma o GENE, unidade fundamental para a transferência de informações genéticas dos pais para os filhos (hereditariedade).

É através do DNA que nosso corpo traduz as informações (Transcrição), formando uma proteína. Veja a imagem abaixo que a sequência dos nucleotídeos de DNA é transcrita em uma sequência complementar de nucleotídeos de Ácido Ribonucléico (RNA) (transcrição). O RNA é processado e transportado para fora do núcleo, onde é traduzido em uma sequência de aminoácidos, o produto proteico, por ribossomos no citoplasma (tradução). A hipótese do "Mundo de RNA" é de que este fluxo de informação começou com o RNA catalítico codificando a síntese de proteínas. O DNA e a transcrição teriam surgido depois.

Figura 17: O fluxo da informação genética.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

Agora que você já compreendeu o que é uma proteína, um DNA, um gene e um cromossomo, vamos iniciar a abordagem das alterações possíveis nessas estruturas, as quais levam as doenças genéticas, sendo muitas vezes, rara.

8.3. Alterações nos Cromossomos

Alterações nos cromossomos, com perda ou ganho de material genético, resultam em manifestações clínicas (fenótipos) cuja gravidade corresponde à magnitude do dano no genoma (Interfarma, 2023). Alterações cromossômicas são como pequenas revoluções dentro das células. Elas podem afetar a forma como os nossos genes funcionam e até mesmo moldar a nossa aparência e saúde.

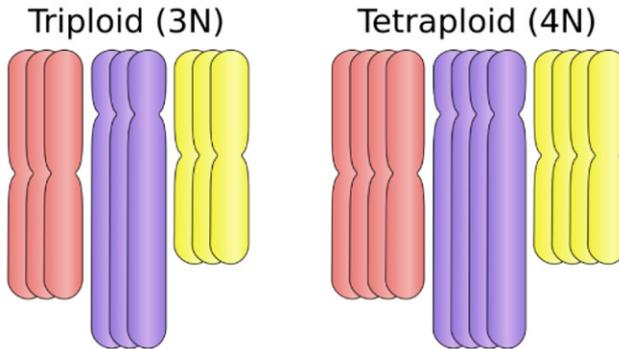
Existem dois principais tipos de alterações cromossômicas: numéricas e estruturais.

Alterações numéricas: afetam o número total de cromossomos em uma célula, podendo ser:

- a. Euploidias: referem-se a um estado genético no qual as células de um organismo possuem um conjunto exato de cromosso-

mos, seja o número correto para a espécie. Por exemplo, em vez de 23 pares de cromossomos (46 no total), pode haver 3 ou 4 cópias de cada cromossomo. Isso resulta em organismos triploides ($3n$) ou tetraploides ($4n$). Embora raro em humanos, é comum em plantas.

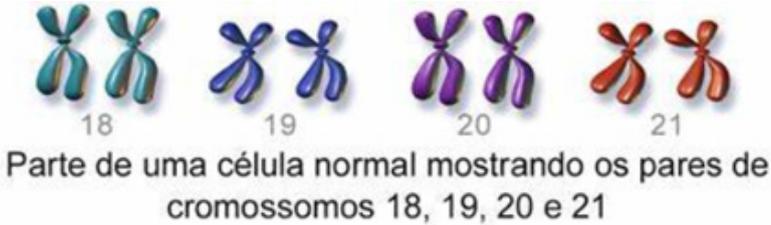
Figura 18: "Ploide" refere-se ao número de cópias de cada cromossomo encontrado em uma célula somática
Triploide ($3n$) e Tetraploide ($4n$).



Fonte: Andesron; Bartee, 2016.

- b. Aneuploidias: são condições genéticas caracterizadas pela presença de um número anormal de cromossomos em uma célula ou organismo. Ao contrário das euploidias, onde o número total de cromossomos é mantido, nas aneuploidias ocorre uma alteração no número de cromossomos, resultando em um conjunto cromossômico incompleto ou excessivo. As aneuploidias podem ser classificadas em dois tipos principais:
- **Trissomia: quando há um cromossomo a mais** do que o número normal. Um exemplo é a Síndrome de *Down* (doença conhecida e com a prevalência acima de 65 pessoas a cada 100.00 indivíduos, o que não a caracteriza como uma doença rara).

Figura 19: Síndrome de *Down*, em que o indivíduo apresenta três cromossomos 21.

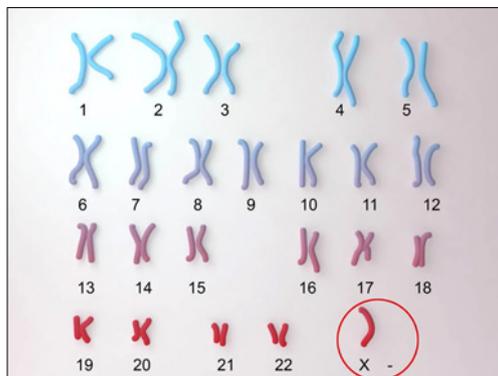


Fonte: MSD, 2023.

- **Monossomia:** A monossomia é uma condição genética em que uma célula ou organismo possui apenas uma cópia de um cromossomo específico, em vez das duas cópias normais (diploidia). Uma das formas mais conhecidas de monossomia em humanos é a Síndrome de *Turner* (uma doença rara), também conhecida como Síndrome Monossômica X.

A Síndrome de *Turner* é uma anomalia cromossômica que afeta mulheres e é caracterizada pela ausência total ou parcial de um dos cromossomos sexuais X. Normalmente, as mulheres têm dois cromossomos sexuais X (XX), enquanto os homens têm um cromossomo X e um cromossomo Y (XY). Na Síndrome de *Turner*, uma mulher nasce com apenas um cromossomo X (45,X) ou possui uma deleção parcial de um dos cromossomos X.

Figura 20: Síndrome de *Turner*, caracterizada pela presença, em mulheres, de apenas um cromossomo sexual X (cariótipo 45, X).



Fonte: HUPES UFBA, 2021.

Alterações estruturais: modificam a estrutura dos cromossomos.

Alterações estruturais são mutações genéticas que modificam a configuração física dos cromossomos. Essas alterações podem envolver a quebra, inversão, duplicação, deleção ou translocação de segmentos cromossômicos. Ao contrário das alterações numéricas, que envolvem mudanças no número total de cromossomos, as alterações estruturais afetam a disposição e a sequência dos genes dentro dos cromossomos.

As alterações estruturais podem ter diferentes efeitos sobre os indivíduos afetados, dependendo do tamanho e da localização das alterações, bem como dos genes envolvidos. Em alguns casos, as alterações estruturais podem não ter efeitos significativos sobre a saúde ou o desenvolvimento, enquanto em outros casos podem causar distúrbios genéticos ou síndromes específicas.

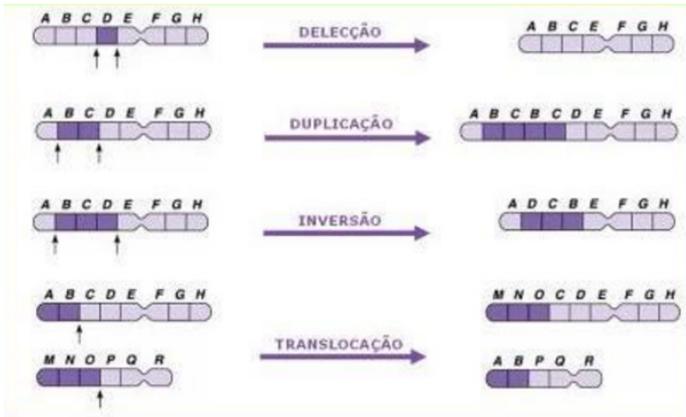
O estudo das alterações estruturais dos cromossomos é importante para compreender os mecanismos subjacentes às doenças genéticas, bem como para o diagnóstico e aconselhamento genético em indivíduos afetados e suas famílias.

Veja na figura 21 as alterações estruturais citadas no texto (deleção, duplicação, inversão e a translocação), em um esquema demonstrativo das alterações cromossômicas estruturais:

- Deleção: Perda de um pedaço do cromossomo e dos genes presentes nele;

- Duplicação: Formação de um segmento extra em um cromossomo;
- Inversão: Porção do cromossomo é invertida;
- Translocação: Parte de um cromossomo é transferida para outro.

Figura 21: Esquema demonstrativo das alterações cromossômicas estruturais.



Fonte: Parussolo, 2017

Vamos dar uma olhada em cada um deles:

Deleção: Refere-se à perda de uma parte do cromossomo. Isso pode variar desde a perda de uma única base de nucleotídeo até a perda de um grande segmento do cromossomo. Deleções podem levar a problemas genéticos, dependendo da importância do segmento perdido.

Duplicação: É o oposto da deleção. Envolve a duplicação de uma parte do cromossomo, resultando em duas cópias da mesma região. Essa duplicação pode levar a um aumento no número de genes e pode ter efeitos variados, dependendo de quais genes estão duplicados e em que contexto.

Inversão: Isso acontece quando um segmento de DNA em um cromossomo quebra em dois lugares e os segmentos intermediários são invertidos antes de serem religados. Isso significa que a sequência de genes é invertida. Inversões podem ter efeitos variados, desde não ter efeitos visíveis até causar problemas de saúde, dependendo de quais genes estão envolvidos e como a inversão afeta sua expressão.

Translocação: Refere-se à troca de segmentos entre dois cromossomos não homólogos. Isso pode ocorrer de duas maneiras: translocação recíproca, onde partes de dois cromossomos são trocadas, ou translocação não recíproca, onde uma parte de um cromossomo é transferida para outro sem troca correspondente. Translocações podem ter consequências graves, especialmente se afetarem genes essenciais ou interferirem na segregação adequada dos cromossomos durante a divisão celular.

Esses processos são todos tipos de rearranjos cromossômicos que podem ocorrer durante a divisão celular e podem ter consequências significativas para a hereditariedade e para a saúde.

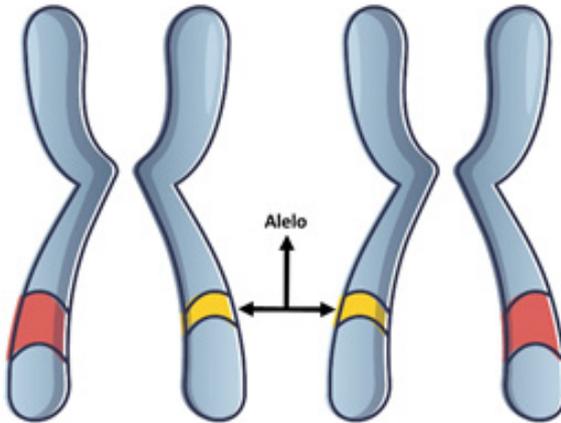
Para você, farmacêutico, entender os termos da genética, temos mais um de grande necessidade de conhecimento: **os alelos**.

Alelos são variantes alternativas de um gene que ocorrem em um mesmo locus (posição) em cromossomos homólogos. Cada alelo representa uma versão específica de um gene e pode resultar em diferentes características observáveis, chamadas de fenótipos, quando expressos. Por exemplo, em um locus que determina a cor dos olhos em humanos, pode haver diferentes alelos para olhos azuis, castanhos ou verdes.

Os alelos podem ser dominantes ou recessivos. Um alelo dominante mascara a expressão de um alelo recessivo quando presente em um organismo heterozigoto (que possui dois alelos diferentes para o mesmo gene). Por exemplo, em um par de alelos onde **A** é dominante para uma característica e **a** é recessivo, **AA** e **Aa** terão o mesmo fenótipo, determinado pelo alelo dominante **A**.

Os alelos são herdados de ambos os pais e são separados durante a meiose, onde cada gameta (célula reprodutiva) recebe um alelo de cada par. Isso contribui para a variabilidade genética nas populações e é fundamental para a evolução das espécies.

Figura 22: Os alelos são genes que ocupam o mesmo locus em cromossomos homólogos.



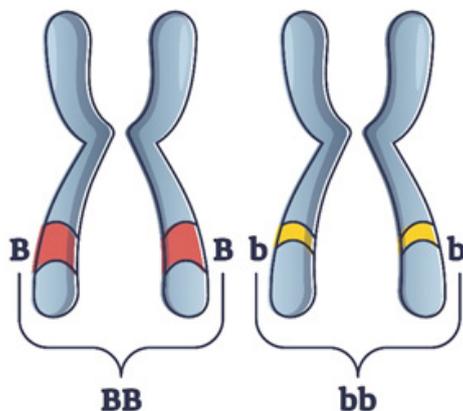
Fonte: Adaptado de Depositphotos, 2024.

Se ambos os alelos são idênticos, o genótipo é considerado homocigoto; ao contrário, se ambos os alelos são diferentes, o genótipo é considerado heterocigoto.

Homocigoto: Indivíduos homocigotos são considerados “puros” porque possuem alelos idênticos para uma característica específica. Se um indivíduo tem o genótipo AA, isso significa que ambos os alelos são dominantes e produzirão apenas um tipo de gameta. Se o genótipo for aa, ambos os alelos são recessivos.

Portanto, os homocigotos podem ser compostos de alelos iguais, mas esses alelos podem ser tanto dominantes quanto recessivos.

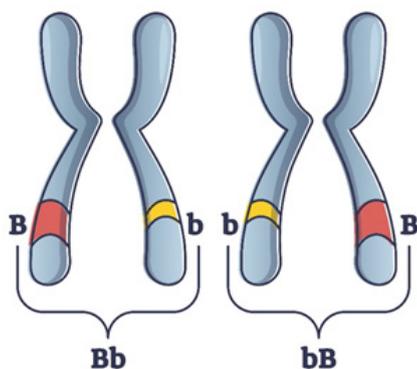
Figura 23: Genes e alelos: O genótipo de indivíduos homocigoto, em que os dois alelos do gene são idênticos (BB ou bb).



Fonte: Adaptado de Depositphotos, 2024.

Heterocigoto: Também são chamados de "híbridos", possuem pares de alelos distintos que determinam uma característica. Seus alelos são representados pela combinação de letras maiúsculas e minúsculas, como Aa-aA ou Bb-bB.

Figura 24: Genes e alelos: O genótipo de indivíduos heterocigoto, em que as duas versões dos alelos são diferentes (Bb).



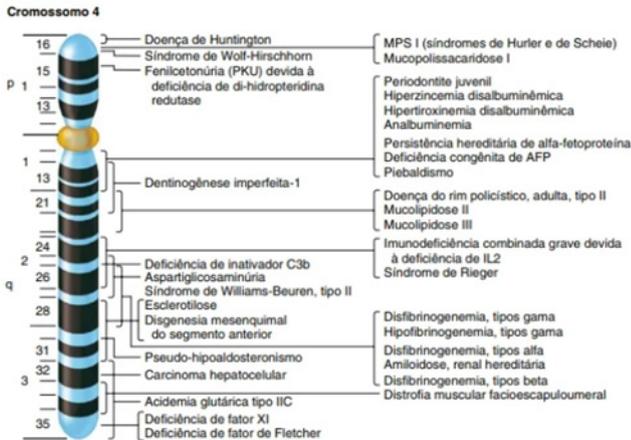
Fonte: Adaptado de Depositphotos, 2024.

Diante do que você aprendeu até aqui, o que não foi tarefa fácil, mas aplicando para as doenças raras, as alterações que podem ocorrer nos 46 cromossomos podem caracterizar uma doença específica.

Vale ressaltar aqui que uma alteração em um cromossomo e em uma região específica neste cromossomo irá caracterizar uma doença ou um grupo de doenças. A figura 25 mostra a relação entre o conteúdo genético de uma célula e um de seus cromossomos, o grupo de ligação do cromossomo 4 humano:

Figura 25: Relação entre o conteúdo genético de uma célula e um de seus cromossomos.

(a) A composição genética dos seres humanos



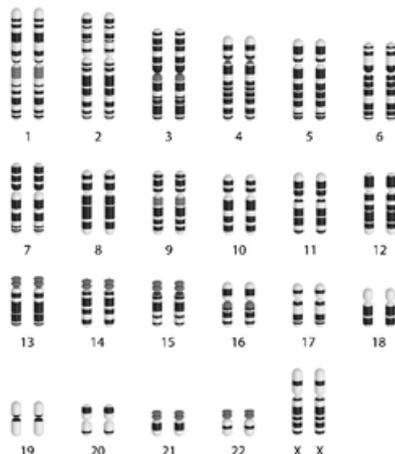
(b) Genes de um cromossomo humano que estão associados a doenças quando mutados.

Fonte: Brooker, 2008

Atualmente, utilizamos um estudo chamado **cariótipo**, que é uma representação visual do conjunto de cromossomos de uma espécie, organizados de acordo com seu tamanho, forma e posição do centrômero. Geralmente, é obtido a partir de uma amostra de células, como células sanguíneas ou células da pele, que são tratadas e coradas para possibilitar a visualização dos cromossomos ao microscópio. O cariótipo humano normal possui 46 cromossomos, organizados em 23 pares, sendo 22 pares de cromossomos autossômicos e um par de cromossomos sexuais (XX para mulheres e XY para homens). O estudo do cariótipo

é fundamental em genética clínica, pois pode detectar anormalidades cromossômicas associadas a diversas condições médicas. Veja na figura 26 a representação de um cariótipo:

Figura 26: Exemplo de cariótipo feminino normal (46, XX).



Fonte: Adaptado de Depositphotos, 2024.

Agora que conhecemos e compreendemos o que é uma estrutura e as funções do DNA, os genes e alelos, a hereditariedade e as variações genéticas, vamos abordar a Genealogia.

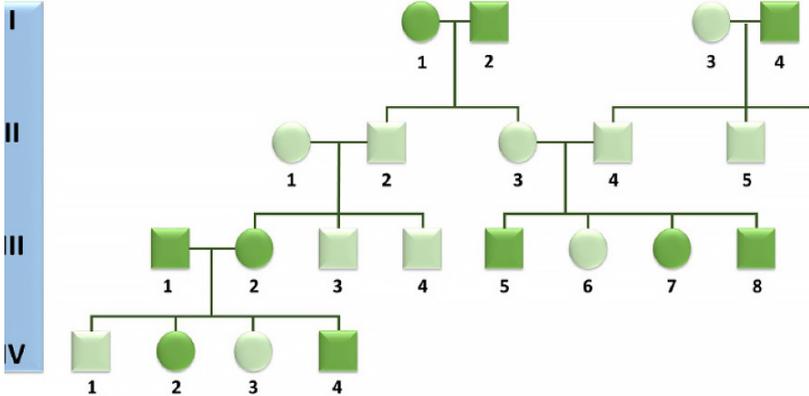
8.4. A Genealogia

O entendimento genético contribui significativamente para aprimorar os cuidados em saúde, capacitando a antecipação de condições genéticas e facilitando intervenções preventivas e terapias personalizadas. Isso implica a utilização de exames genéticos para diagnóstico, aconselhamento e manejo de doenças hereditárias. Além de se concentrar no paciente, a genética também considera sua árvore genealógica, oferecendo uma visão completa. Isso compreende a análise dos antecedentes familiares para identificar padrões de transmissão genética e calcular os riscos para outros membros da família.

Nesse contexto, a genealogia desempenha um papel essencial na avaliação semiológica em genética, visando identificar doenças genéticas ao longo de pelo menos três gerações na história familiar, especial-

mente quando a hereditariedade é um fator relevante. Essa abordagem proporciona uma compreensão mais aprofundada das condições genéticas e orienta a implementação de medidas preventivas e tratamentos mais eficazes. Veja a seguir uma genealogia padrão para uma doença rara.

Figura 27: Exemplo de uma genealogia padrão.

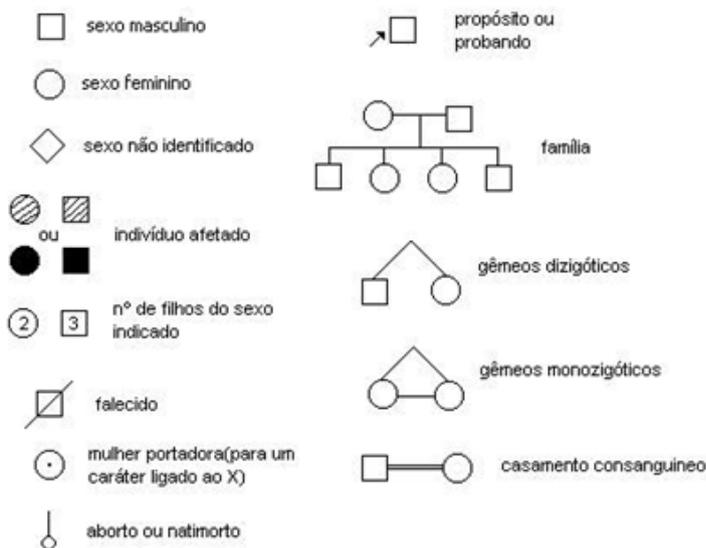


Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

Reparem na figura 27 que temos pelo menos 3 gerações envolvidas (I, II, III e IV em algarismos romanos que destacamos na coluna azul à esquerda), os indivíduos em algarismos cardinais numerados da esquerda para a direita, e os indivíduos com a doença rara representados pelos símbolos preenchidos em verde.

A simbologia utilizada é padronizada no mundo inteiro, ou seja, para cada membro da família e a condição atual, são representados por imagens específicas, conforme a figura 28:

Figura 28: Exemplo de símbolos na genealogia e seus significados:



Fonte: UFMG, 2007.

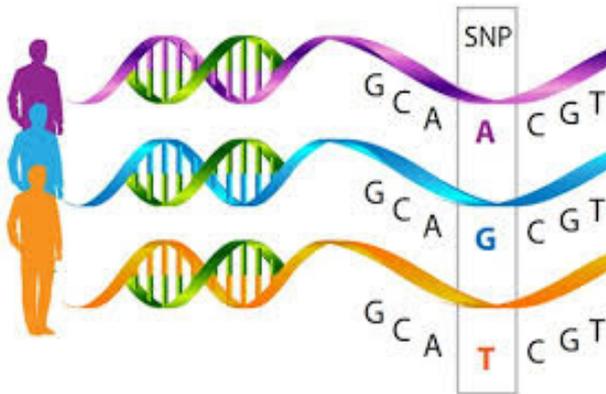
8.5. Tipos de Variantes e Padrões de Herança

8.5.1. Tipos de Variantes:

Dando seqüência ao aprendizado básico em genética, vamos abordar agora as variantes possíveis do DNA e os polimorfismos. Somente como uma observação, o termo “variantes”, antigamente era denominado de “mutações”, ok?!

Variantes são modificações nas seqüências de bases do material genético, capazes de influenciar a estrutura, quantidade ou função da proteína resultante, levando ao desenvolvimento de doenças genéticas. Uma variante presente em mais de 1% da população é classificada como polimorfismo, tipicamente benigna, embora em algumas circunstâncias possa estar associada a condições patológicas. A cada aproximadamente mil pares de bases do DNA, ocorre uma variante decorrente da substituição de um nucleotídeo, conhecida como polimorfismo de um único nucleotídeo (SNP, *single nucleotide polymorphism*). Outras variantes, consideradas deletérias por sua associação com doenças, são geralmente pouco frequentes.

Figura 29: Variante por substituição de um nucleotídeo: considerando a sequência do indivíduo em roxo como referência, na posição da base A ocorrem variantes G (azul) e T (laranja).



Fonte: NIHR, 2024

Diversos podem ser os tipos de variantes. E as variantes genéticas podem assumir várias formas, cada uma com consequências específicas:

a. **Variante de troca de sentido (missense):** Esta alteração ocorre quando um par de bases de DNA é modificado, resultando na substituição de um aminoácido por outro na proteína codificada pelo gene.

b. **Variante sem sentido (nonsense):** Aqui, uma mudança em um par de bases de DNA sinaliza prematuramente o término da síntese da proteína, levando a uma proteína truncada e muitas vezes não funcional.

c. **Variante de mudança de quadro de leitura (frameshift):** Esta variante ocorre quando a adição ou remoção de bases de DNA altera a leitura do gene, levando a mudanças significativas na sequência de aminoácidos e frequentemente resultando em uma proteína não funcional.

d. **Variante em sítio de splicing:** Este tipo de variante envolve mudanças na sequência de DNA que afetam os locais de corte e junção dos éxons durante o processo de splicing do RNA mensageiro, influenciando assim a formação da proteína final.

e. **Variante dinâmica:** Caracterizada pela expansão de repetições de nucleotídeos em um gene além de um limiar considerado normal, essa mutação dinâmica pode variar de uma pré-mutação a uma mutação completa, podendo apresentar diferentes manifestações, mesmo dentro da mesma família.

f. **Variações de número de cópias (*copy number variations*, CNVs):** Essas variações envolvem segmentos genômicos submicroscópicos, como microdeleções e microduplicações, que podem incluir genes associados a condições patológicas.

8.5.2. Padrões de Herança

Os padrões de herança genética descrevem como as características genéticas são transmitidas de uma geração para outra em uma família. Existem vários padrões de herança, cada um determinado pela interação entre os alelos dos genes envolvidos.

a. **Herança Autossômica Dominante:** Neste padrão, um único alelo dominante em um dos cromossomos autossômicos é suficiente para expressar uma característica. Isso significa que uma pessoa afetada geralmente tem um dos pais afetados e tem 50% de chance de transmitir o alelo dominante para seus descendentes.

b. **Herança Autossômica Recessiva:** Aqui, ambos os alelos precisam ser recessivos para que a característica seja expressa. Isso implica que uma pessoa afetada geralmente tem pais portadores assintomáticos e que os descendentes de pais portadores têm uma chance de 25% de herdar a característica.

c. **Herança Ligada ao Sexo:** Esta forma de herança está associada aos cromossomos sexuais X e Y. As características ligadas ao X são mais comuns e geralmente se manifestam em homens, pois eles têm apenas um cromossomo X. Mulheres podem ser portadoras e transmitir a característica, enquanto homens afetados geralmente têm mães portadoras.

d. **Herança Codominante:** Aqui, ambos os alelos são expressos completamente, resultando em uma mistura dos fenótipos. Um exemplo comum é o grupo sanguíneo AB, onde ambos os alelos A e B são expressos igualmente.

e. **Herança Mitocondrial:** O DNA mitocondrial é transmitido quase exclusivamente pela mãe. As características associadas ao DNA mitocondrial seguem um padrão de herança matrilinear.

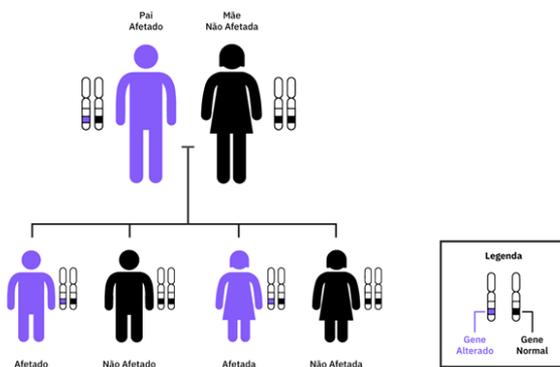
f. **Herança Multifatorial:** Muitas características complexas são influenciadas por múltiplos genes e fatores ambientais. Aqui, não há um padrão claro de herança e a manifestação da característica pode variar em uma escala contínua.

Entender esses padrões de herança é essencial para prever riscos genéticos, oferecer aconselhamento genético e desenvolver estratégias para lidar com condições genéticas em famílias.

Conforme figuras 30 e 31, a herança autossômica dominante ocorre quando a presença de apenas um alelo patogênico (variante) em cromossomo autossômico já é suficiente para a manifestação do fenótipo, ou seja, o genótipo é heterozigoto, e a herança autossômica recessiva ocorre quando há a presença de dois alelos patogênicos (variantes) em cromossomo autossômico para uma determinada condição genética, ou seja, o genótipo é homozigoto. Geralmente, cada um dos alelos é herdado de um dos genitores.

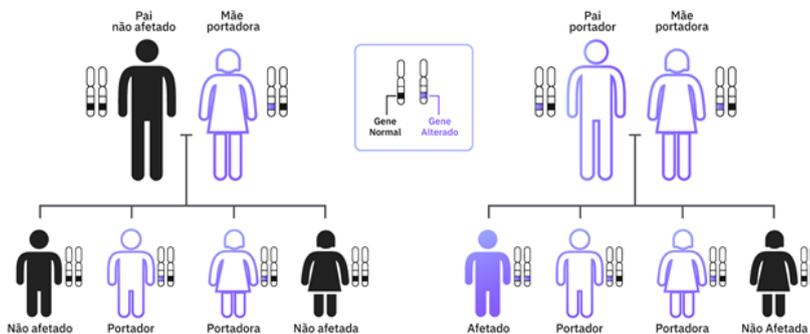
Vejam as aplicações do conhecimento adquirido anteriormente em um hederograma:

Figura 30: Herança Autossômica Dominante.



Fonte: Teste da Bochechinha, 2021.

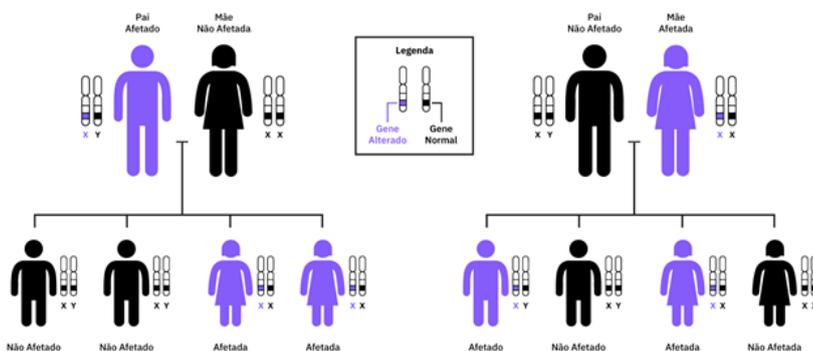
Figura 31 - Herança Autossômica Recessiva.



Fonte: Teste da Bochechinha, 2021.

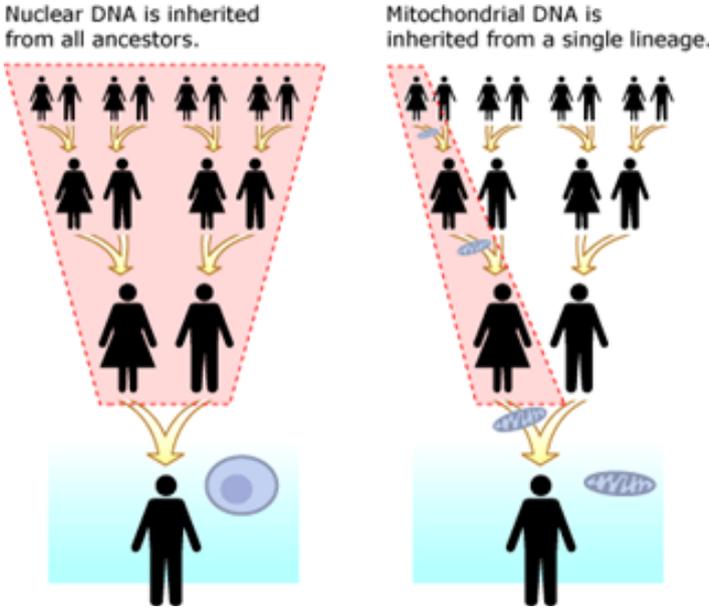
Na Figura 32 é possível observar o padrão de herança dominante ligada ao cromossomo X, que ocorre quando uma determinada condição genética se manifesta com a presença de um alelo patogênico (variante) localizado no cromossomo X. Neste tipo de padrão pode haver uma preferência sexual de afetados. Considerando que mulheres têm dois cromossomos X enquanto homens têm apenas um cromossomo X, algumas doenças genéticas com este padrão são mais frequentes em homens.

Figura 32 - Padrão de Herança dominante ligada ao cromossomo X.



Fonte: Teste da Bochechinha, 2021.

Figura 33 - Padrão de Herança do DNA Mitocondrial é herdado através de uma única linhagem contínua de ancestrais femininos.



Fonte: *Wikimedia Commons*, 2014.

Para profissionais farmacêuticos, uma compreensão sólida da genética básica é crucial, pois impacta diretamente na capacidade de fornecer cuidados personalizados e informados aos pacientes. A genética médica está rapidamente se tornando um princípio organizador central da prática médica, revolucionando a maneira como as doenças são compreendidas e tratadas.

9. Considerações finais

Ao longo deste material, exploramos o universo complexo das doenças raras, abordando desde sua definição até as principais questões enfrentadas por aqueles que convivem com essas condições. Descobrimos juntos que, embora possam ser pouco frequentes, essas doenças impactam significativamente a vida de milhões de pessoas em todo o mundo.

É crucial reconhecer que, apesar de sua raridade, as doenças raras merecem atenção e apoio. Cada indivíduo afetado por essas condições tem uma história única, enfrentando desafios específicos e buscando soluções que muitas vezes exigem um esforço conjunto da sociedade, dos profissionais de saúde e das autoridades governamentais.

Nossa jornada por este tema nos mostrou a importância da informação, do apoio mútuo e do advocacy (processo de defesa de direitos com o objetivo de influenciar a formulação e a implementação de políticas públicas que atendam às necessidades da população – CRA-SP, 2018). Educar-se sobre doenças raras e compartilhar esse conhecimento é o primeiro passo para promover a conscientização e a compreensão. A solidariedade e o apoio às organizações que trabalham nesse campo são essenciais para impulsionar a pesquisa, melhorar o acesso ao tratamento e garantir uma melhor qualidade de vida para aqueles que enfrentam essas condições.

Portanto, ao encerrarmos este material, convidamos todos a se unirem em prol da causa das doenças raras. Que possamos continuar a aprender, a compartilhar e a agir, tornando o mundo um lugar mais inclusivo e compassivo para todos, independentemente da raridade. Juntos, podemos fazer a diferença.

Lembre-se: a raridade não diminui a importância. Cada vida importa, cada voz conta. Vamos nos unir para criar um futuro mais brilhante para aqueles que enfrentam desafios tão extraordinários.

Até o próximo volume desta série!

Referências

APAE. Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais. **Dia das Doenças Raras: conscientização e desafios**. Curitiba, PR, 2023. Disponível em: <https://apaecuritiba.org.br/dia-das-doencas-raras/>. Acesso em: 15 de mar. 2024.

BARTEE, L.; ARDERSON, C. **Changes in Chromosome Number**. General Biology II – Survey of Molecular Life and Genetics. Open Oregon Educational Resources: 2016. Disponível em: <https://openoregon.pressbooks.pub/mhccbiology102/chapter/7-6-can-changes-in-the-number-of-chromosomes-affect-health-and-development/>. Acesso em: 08 mai. 2024.

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE. **Dia Mundial das Doenças Raras**. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/28-02-dia-mundial-das-doencas-raras/>. Acesso em: 10 jul. 2024.

BLOG SENADO INFORMA. **Projeto Institui Política Nacional para doenças Raras no SUS**. 2016. Disponível em: <https://leisenado.blogspot.com/2016/10/saiba-mais-httpbit.html>. Acesso em: 14 mar. 2024.

BOIATI, R. F.; DI BENEDETTO, L. M. Doenças raras e o impacto no sistema de saúde no Brasil. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**. São Paulo, v. 31, n. 1, p. 127-33, jan-mar 2021. Disponível em: https://socesp.org.br/revista/pdfjs/web/viewer.html?arquivo=97051111616768840pdfpt03_suplementorevistasocesv31_01.pdf&edicoes=1. Acesso em: 16 mai. 2024.

BORSATTO, A. L. *et al.* **A efetivação do direito à saúde no Brasil: doenças raras e as políticas públicas**. Anais do Simpósio Latino-Americano de Estudos de Desenvolvimento Regional. Disponível em: <https://publicacoeseventos.unijui.edu.br/index.php/slaedr/article/view/22986/21547>. Acesso em: 06 jun. de 2023.

BRASIL Ministério da Saúde. **Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde – SUS**. Secretaria de

Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. Brasília, DF, 2014. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_integral_pessoa_doencas_raras_SUS.pdf. Acesso em: 15 mar. 2024.

_____. Câmara dos Deputados. **Projeto de Lei nº 5.043 de 2020**. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=2264712>. Acesso em: 07 mai. 2024.

_____. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – PCDT**. Brasília, DF, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas/pcdt>. Acesso em: 15 abr. 2024.

_____. Conselho Nacional de Saúde. **Conep apresenta atualização de regras para funcionamento de comitês de ética em pesquisas científicas**. Brasília, DF, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/conseho-nacional-de-saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/fevereiro/conep-apresenta-atualizacao-de-regras-para-funcionamento-de-comites-de-etica-em-pesquisas-cientificas>. Acesso em: 14 mar. 2024.

_____. **Decreto nº 11.341, de 1º de janeiro de 2023**. Aprova a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções de Confiança do Ministério dos Direitos Humanos e da Cidadania e remaneja cargos em comissão e funções de confiança. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2023-2026/2023/decreto/d11341.htm. Acesso em: 15 abr. 2024.

_____. **Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990**. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8069.htm. Acesso em: 07 mai. 2024.

_____. Ministério da Saúde. **Atenção Primária e Atenção Especializada: Conheça os níveis de assistência do maior sistema público de saúde**

do mundo. Brasília, DF, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/marco/atencao-primaria-e-atencao-especializada-conheca-os-niveis-de-assistencia-do-maior-sistema-publico-de-saude-do-mundo>. Acesso em: 15 mar. 2024.

_____. Ministério da Saúde. **Atenção Primária.** Brasília, DF. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saps>. Acesso em: 15 mar. 2024.

_____. Ministério da Saúde. **Caderneta do Raro.** Publicado em 07 de março de 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sktes/educucomunicacao-em-doencas-raras/caderneta-do-raro/caderneta-do-raro> Acesso em 10 de abril de 2024.

_____. Ministério da Saúde. **Caderneta do Raro: Governo Federal lança documento único para pacientes e familiares.** Brasília, DF, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/marco/caderneta-do-raro-governo-federal-lanca-documento-unico-para-pacientes-e-familiares>. Acesso em: 14 mar. 2024.

_____. Ministério da Saúde. **Doenças raras - Informações gerais.** Brasília, DF, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulador/regularizacao/medicamentos/doencas-raras/informacoes-gerais>. Acesso em: 15 mar. 2024.

_____. Ministério da Saúde. **Doenças Raras.** Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/doencas-raras>. Acesso em: 16 mai. 2024.

_____. Ministério da Saúde. **Doenças raras: Brasil avança na assistência e tratamento de pacientes.** Brasília, DF, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2020/fevereiro/sus-avanca-no-tratamento-de-doencas-raras>. Acesso em: 13 mar. 2024.

_____. Ministério da Saúde. **Doenças raras: registro é três vezes mais rápido.** Brasília, DF, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2019/doencas-raras-registro-e-tres-vezes-mais-rapido>. Acesso em: 15 mar. 2024.

_____. Ministério da Saúde. **Entendendo as Doenças raras.** Brasília, DF, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/mdh/pt-br/navegue-por-temas/pessoa-com-deficiencia/doencas-raras/entendendo-as-doencas-raras>. Acesso em: 13 mar. 2024.

_____. Ministério da Saúde. **Estabelecimentos habilitados.** Brasília, DF, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/doencas-raras/politica-de-saude/estabelecimentos-habilitados>. Acesso em: 15 de março de 2024

_____. Ministério da Saúde. **Indicadores da Triagem Neonatal no Brasil.** Brasília, DF, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/pntn/indicadores-da-triagem-neonatal>. Acesso em: 07 mai. 2024.

_____. Ministério da Saúde. **Linha de Cuidados - Pessoas com Doenças Raras.** Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – SAE. Departamento de Atenção Especializada e Temática – DAET. Brasília, DF, 2022. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/06/1373179/linha_de-cuidado_pessoas_com_doencas_raras.pdf. Acesso em: 15 mar. 2024.

_____. Ministério da Saúde. **Linhas de cuidados.** Brasília, DF. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saps/ecv/linhas-de-cuidado>. Acesso em: 15 mar. 2024.

_____. Ministério da Saúde. **Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do Programa Nacional De Triagem Neonatal.** Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação-Geral de Atenção Especializada. Brasília, DF, 2022. Disponível em: https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2021/01/triagem_neonatal.pdf. Acesso em: 06 mai. 2024.

_____. Ministério da Saúde. **Ministério da Saúde avança nas ações para o tratamento de doenças raras.** Brasília, DF, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2020/outubro/ministerio-da-saude-avanca-nas-acoes-para-o-tratamento-de-doencas-raras>. Acesso em: 13 mar. 2024.

_____. Ministério da Saúde. **Política de Saúde**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/doencas-raras/politica-de-saude>. Acesso em: 13 mar. 2024.

_____. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras - PNAIPDR**. Brasília, DF, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sgtes/educomunicacao-em-doencas-raras/pnaipdr>. Acesso em: 13 mar. de 2024.

_____. Ministério da Saúde. **Portaria de Consolidação nº 02, de 28 de setembro de 2017**. Consolidação das normas sobre as políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002_03_10_2017.html. Acesso em: 15 abr. 2024.

_____. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS nº 3.132, de 19 de fevereiro de 2024**. Altera o Anexo XXXVIII da Portaria de Consolidação GM/MS nº 2, de 28 de setembro de 2017, para instituir a Câmara Técnica Assessora de Doenças Raras - CTA de Doenças Raras, no âmbito do Ministério da Saúde. Disponível em: <http://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-gm/ms-n-3.132-de-19-de-fevereiro-de-2024-543716614>. Acesso em: 15 abr. 2024.

_____. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS nº 1.369, de 6 de junho de 2022**. Altera e inclui procedimento relacionado a Triagem Neonatal na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPM) do Sistema Único de Saúde (SUS) e estabelece recurso do Bloco de Manutenção das Ações e Serviços Públicos de Saúde - Grupo de Atenção Especializada, a ser incorporado ao limite financeiro de Média e Alta Complexidade (MAC), de Estados. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2022/prt1369_08_06_2022.html. Acesso em: 07 mai. 2024.

_____. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1.434, de 19 de dezembro de 2012**. Fica incluída na tabela de habilitação do Sistema do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde - SCNES a habilitação referente à fase IV do PNTN. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/prt1434_19_12_2012.html. Acesso em: 07 mai. 2024.

_____. Ministério da Saúde. **Portaria nº 2.829, de 14 de dezembro de 2012.** Inclui a Fase IV no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), instituído pela Portaria nº 822/GM/MS, de 6 de junho de 2001. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2829_14_12_2012.html. Acesso em: 07 mai. 2024.

_____. Ministério da Saúde. **Portaria nº 822, de 06 de junho de 2001.** Instituir, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal / PNTN. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822_06_06_2001.html. Acesso em: 07 mai. 2024.

_____. Ministério da Saúde. **Procedimentos disponíveis.** Brasília, DF, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/doencas-raras/politica-de-saude/procedimentos-disponiveis>. Acesso em: 15 mar. 2024

_____. Ministério da Saúde. **Procedimentos especiais de medicamentos para doenças raras.** Brasília, DF, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/procedimentos-especiais-de-medicamentos-para-doencas-raras-norma-entra-em-vigor-dia-27>. Acesso em: 15 mar. 2024.

_____. Ministério dos Direitos Humanos e da Cidadania. **Institucional.** Brasília, DF, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/mdh/pt-br/navegue-por-temas/pessoa-com-deficiencia/doencas-raras/coordenacao>. Acesso em: 13 mar. 2024.

_____. Senado Federal. **Brasil passou a adotar exame em 1976.** Agência Senado. 2011. Disponível em: <https://www12.senado.leg.br/noticias/especiais/especial-cidadania/sus-estuda-expansao-do-teste-do-pezinho-criado-ha-50-anos/brasil-passou-a-adotar-exame-em-1976>. Acesso em: 07 mai. 2024.

_____. UniverSUS. **Ações de educação em doenças raras.** Brasília, DF, 2022. Disponível em: <https://universusbrasil.saude.gov.br/acoes-de-educomunicacao-em-doencas-raras/#:~:text=As%20A%C3%A7%C3%B5es%20de%20Educomunica%C3%A7%C3%A3o%20em,a%20orienta%C3%A7%C3%A3o%20familiar%20para%20o>. Acesso em: 10 jul. de 2024.

BROOKER, R.J. **Genetics: Analysis and Principles**. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 2008.

BROWN, T. A. **Genomes**. 2nd edition. Oxford: Wiley-Liss, 2002.

BRUNONI, D.; PEREZ ALVAREZA A.B. **Genética médica: guias de medicina ambulatorial e hospitalar da UNIFESP-EPM**. Barueri: Manole; 2013. 116 p.

CDD. Crônicos do dia a dia. **Doenças raras: ampla diversidade de sinais e sintomas são características comuns**. São Paulo, SP, 2023. Disponível em: <https://cdd.org.br/noticias/doencas-raras-ampla-diversidade-de-sinais-e-sintomas-sao-caracteristicas-comuns/>. Acesso em: 06 mai. 2024.

CEFERP. Centro de Fertilidade de Ribeirão Preto. **Aneuploidia: a importância do estudo genético para sua identificação**. Ribeirão Preto, SP, 2021. Disponível em: <https://ceferp.com.br/blog/a-importancia-do-estudo-genetico-para-a-identificacao-de-aneuploidia/>. Acesso em: 15 abr. 2024.

CRA-SP. Conselho Regional de Administração do Estado de São Paulo. **Políticas Públicas: o que é advocacy e como promover causas pela sua organização**. Divulgação de evento. São Paulo, SP, 2018. Disponível em: <https://crasp.gov.br/crasp/site/na-sede/politicas-publicas-o-que-e-advocacy-e-como-promover-causas-pela-sua-organizacao> . Acesso em: 09 mai. 2024.

DAVIES, E. *et al.* Affordable orphan drugs: a role for not-for-profit organizations. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 83, n. 7, p.1595-1601, jul 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28109021/>. Acesso em: 10 jul. 2024.

DISTRITO FEDERAL. Secretaria de Saúde. **Guia de Enfermagem da Atenção Primária à Saúde do Distrito Federal**. Subsecretaria de Atenção Integral à Saúde. Brasília, DF, 2018. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/guia_enfermagem_atencao_primaria_saude.pdf. Acesso em: 08 mai. 2024.

DRAUZIO. Portal Drauzio Varella. **Veja as doenças identificadas pelo teste do pezinho.** 2012. Disponível em: <https://drauziovarella.uol.com.br/pediatria/veja-as-doencas-identificadas-pelo-teste-do-pezinho/>. Acesso em: 07 mai. 2024.

FDA. U. S. Food and Drug Administration. **Designating an Orphan Product:** Drugs and Biological Products. Maryland, Estados Unidos. Disponível em: <https://www.fda.gov/industry/medical-products-rare-diseases-and-conditions/designating-orphan-product-drugs-and-biological-products>. Acesso: 16 mai. 2024.

FDNA HEALTH. **What is Autosomal Dominant Inheritance?** Disponível em: <https://fdna.health/knowledge-base/what-is-autosomal-dominant-inheritance/>. Acesso em: 15 abr. 2024.

FELTMATE, K. *et al.*. Delayed access to treatments for rare diseases: Who's to blame? **Official Journal of the Asian Pacific Society of Respiriology**, n. 3, v. 20, p. 361-369, fev. 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/resp.12498>. Acesso em: 06 mai. 2024.

FRANCO, P. Orphan drugs: the regulatory environment. **Drug Discovery Today**, v.18, n. 3-4, p. 163-172, fev. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22981668/>. Acesso em: 10 jul. 2024.

FRIDMAN, C. **As 1ª e 2ª Leis de Mendel e Conceitos básicos de Citogenética.** Universidade de São Paulo / Universidade Virtual do Estado de São Paulo. Disciplina de Evolução das Ciências II, Centro de Ensino e Pesquisa Aplicada (CEPA) do Instituto de Física da Universidade de São Paulo (USP). Projeto Licenciatura em Ciências (USP/Univesp). Disponível em: https://midia.atp.usp.br/plc/plc0030/impresos/plc0030_top01.pdf. Acesso em: 15 abr. 2024.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira. Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente. Postagens: **Principais Questões sobre Diagnóstico de Doenças Raras: o que precisamos saber?** Rio de Janeiro, 10 mar. 2022. Disponível em:

<https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-crianca/principais-questoes-sobre-diagnostico-de-doencas-raras-o-que-precisamos-saber/>. Acesso em: 09 mai. 2024.

GENOMAS RAROS. **Doenças Raras: O que são e como diagnosticar?** Projeto Genomas Raros. São Paulo, SP, 2022. Disponível em: <https://genomas-raros.com/doencas=-raras-o-que-sao-e-como-diagnosticar/#:~:text=Embora%20pare%C3%A7a%20pouco%2C%20estima%2Dse,afetam%20negativamente%20a%20performance%20reprodutiva>. Acesso em: 07 mai. 2024.

GONÇALVES, A. **Regulamento europeu relativo aos medicamentos órfãos: 10 anos de experiência e perspectivas futuras.** Colégio da Especialidade em Assuntos Regulamentares, Ordem dos Farmacêuticos de Portugal. 2011. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Colegios_de_Especialidade/Titulo_Especialidade/Especialidade_AR/Especialistas_Anteriores/2011/2011_Alexandra_Sofia_Paulo_Goncalves.pdf. Acesso em: 06 mai. 2024.

GRIFFITHS, A. J. F. **Introdução à genética.** 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2022.

HAENDEL, M. *et al.* How many rare diseases are there? **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 19, n. 2, p. 77-78, fev. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32020066/>. Acesso em: 18 mar. 2024.

Herder, M. What Is the Purpose of the Orphan Drug Act? **PLOS Medicine**, v. 14, n. 1, jan 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5207521/>. Acesso em: 09 mai. 2024.
<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/pntn/dados-do-programa>

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Indicadores.** Rio de Janeiro, RJ, 2024 Disponível em: <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/indicadores.html> Acesso em: 17 mar. 2024.

INSTITUTO VIDAS RARAS. **Compêndio de doenças raras**. São Paulo, SP, 2021. Disponível em: <https://vidasraras.org.br/sitewp/download/livro-doencas-raras-a-z/>. Acesso em: 10 abr. de 2024.

INTERFARMA. Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. **Doenças Raras: contribuições para uma política nacional**. São Paulo, SP, 2013. Disponível em: https://www.sbmf.org.br/pdf/biblioteca/doencas_raras_2013.pdf. Acesso em: 18 mar. 2024.

INTERFARMA. Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. **Genética para profissionais que atuam na Atenção Primária à Saúde no Brasil**. São Paulo, SP, 2023. Disponível em: https://www.interfarma.org.br/wp-content/uploads/2023/10/Cartilha_Genetica_Interfarma_SBGm.pdf. Acesso em: 08 mai. 2024.

IPEA. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. **Catálogo de Políticas Públicas**. Brasília, DF, 2014. Disponível em: https://catalogo.ipea.gov.br/uploads/527_1.pdf. Acesso em: 13 e março de 2024.

JAPÃO. **Act on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products Including Pharmaceuticals and Medical Devices** (Act No. 145 of 1960). Disponível em: https://www.japaneselawtranslation.go.jp/en/laws/view/3213#je_ch15. Acesso em: 15 abr. 2024.

JOÃO PESSOA. **Prefeitura e Associação Paraibana de Doenças Raras realizam congresso**. João Pessoa, PB, 2023. Disponível em: <https://www.joapessoa.pb.gov.br/noticias/prefeitura-e-associacao-paraibana-de-doencas-raras-realizam-congresso-a-partir-desta-segunda-feira/>. Acesso em: 14 mar. 2024.

JORDE, L.B. *et al.* **Genética Médica**. 5ª edição. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan; 2017. 368 p.

LEVY, H. L. Phenylketonuria: Old disease, new approach to treatment. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 96, p. 1811-1813, mar 1999. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC33523/pdf/pq001811.pdf>. Acesso em: 07 mai. 2024.

MALUF, S.W.; RIEGEL M. E COLABORADORES. **Citogenética Humana**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Artmed; 2011. 334 p.

MANUAL MSD. Versão para profissionais de saúde. **Estrutura do DNA**. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/multi-media/image/estrutura-do-dna>. Acesso em: 08 mai. 2024.

MOURA, R. M. **Intinerário diagnóstico e terapêutico das famílias e dos pacientes com doenças órfãs**. Universidade Federal de Minas Gerais, Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde e Prevenção da Violência, Belo Horizonte – MG, 2013. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUBD-A5EKEC/1/disserta__o_renata_macedo_moura__8dez2015_.pdf. Acesso em: 18 mar. 2024.

MUITOS SOMOS RAROS. **Dia Mundial das Doenças Raras reforça desafio do diagnóstico precoce e tratamento correto para os pacientes**. 2022. Disponível em: <https://muitossomosraros.com.br/2022/02/dia-mundial-das-doencas-raras-reforca-desafio-do-diagnostico-precoce-e-tratamento-correto-para-os-pacientes/>. Acesso em: 10 jul. de 2024.

MUITOS SOMOS RAROS. **Fevereiro, o mês em que se comemora o Dia Mundial das Doenças Raras**. Publicado em 16 de fevereiro de 2023. Disponível em: <http://muitossomosraros.com.br/2018/02/fevereiro-o-mes-em-que-se-comemora-o-dia-mundial-das-doencas-raras/>. Acesso em: 15 mar. 2024.

NEWS MEDICAL LIFE SCIENCES. **What are Genes?** Disponível em: <https://www.news-medical.net/life-sciences/What-are-Genes.aspx>. Acesso em: 09 mai. 2024.

NGUENGANG WAKAP, S. *et al.* Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. **European Journal of Human Genetics**. n. 28, p. 165-173, set. 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41431-019-0508-0>. Acesso em: 18 mar. 2024.

NIHR. National Institute for Health and Care Research. **Understanding Attitudes to Genetic Risk for Cardiovascular Disease.** Disponível em: <https://www.arc-oxtv.nihr.ac.uk/research/UnderstandingAttitudestoGeneticRiskforCardiovascularDisease>. Acesso em: 09 mai. 2024.

NORD. National Organization for Rare Diseases. **The Orphan Drug Act Turns 40: NORD Celebrates Its Impact on Rare Diseases.** 2023. Disponível em: <https://rarediseases.org/the-orphan-drug-act-turns-40-nord-celebrates-its-impact-on-rare-diseases/>. Acesso em: 06 mai. 2024.

NURK, S. *et al.* The complete sequence of a human genome. **Science**, v. 376, n. 6588, p. 44–53, abr 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9186530/pdf/nihms-1775562.pdf>. Acesso em: 08 mai. 2024.

NUSSBAUM, R. L.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F. **Thompson & Thompson genetics in medicine.** 8 ed. Elsevier Health Sciences, 2015. 560 p.

ORPHANET REPORT SERIES. **Lists of medicinal products for rare diseases in Europe.** Orphan Drugs collection. European Union, 2021. Disponível em: https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf. Acesso em: 09 mai. 2024.

PADIATH, Q. S. **Variantes e mutações do DNA.** Manual MSD. Versão para Profissionais de Saúde. 2023. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/t%C3%B3picos-especiais/princ%C3%ADpios-gerais-da-gen%C3%A9tica-m%C3%A9dica/variantes-e-muta%C3%A7%C3%B5es-do-dna>. Acesso em: 15 abr. 2024.

PARANÁ. Secretaria da Saúde. **Saúde da Pessoa com Deficiência.** Disponível em: <https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Saude-da-Pessoa-com-Deficiencia>. Acesso em: 15 mar. 2024.

PARUSSOLO, L. **Genética Molecular: Mutações.** Instituto Federal de Santa Catarina. Disponível em: <https://docente.ifsc.edu.br/leandro.parussolo/MaterialDidatico/Biologia%20-%20Fase%204/Aula%202%20-%20Muta%C3%A7%C3%B5es%20-%20fase%204.pdf>. Acesso em: 09 mai. 2024.

POWELL-HAMILTON, N. N. **Síndrome de Down (Trissomia 21)**. Manual MSD. Versão Saúde para a Família. 2021. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/casa/problemas-de-sa%C3%BAde-infantil/anomalias-cromoss%C3%B4micas-e-gen%C3%A9ticas/s%C3%ADndrome-de-down-trissomia-21>. Acesso em: 15 abr. 2024.

RARE DISEASES INTERNATIONAL. **Organização Mundial da Saúde**. Disponível em: <https://www.rarediseasesinternational.org/pt-br/working-with-the-who>. Acesso em: 10 jul. 2024.

RARE DISEASES INTERNATIONAL. **Primeira resolução das Nações Unidas para aumentar a visibilidade de 300 milhões de pessoas que vivem com uma doença rara**. Press release. NGO Comitee for Rare Diseases. EURORDIS – Rare Diseases Europe. Disponível em: <https://www.rarediseasesinternational.org/wp-content/uploads/2021/12/PT-International-Press-Release-UN-Resolution-16-Dec-2021.pdf>. Acesso em: 15 abr. 2024.

RARO. In: PRIBERAM, **Dicionário Priberam da Língua Portuguesa (DPLP)**. 2024. Disponível em: https://dicionario.priberam.org/raro#google_vignette. Acesso em: 09 mai. 2024.

SALVADOR. Salvador Dados. **Mapa das passarelas**. Salvador, Ba, 2021. Disponível em: <https://dados.salvador.ba.gov.br/search?tags=transito%2Ctransporte>. Acesso em: 28 out. 2024.

SALVIANO, I. C. B. *et al.*. Doenças raras: cenário no Brasil e no mundo. **Revista Saúde e Desenvolvimento**. v.12, n. 11, p. 234-244, 2018. Disponível em: <https://revistasuninter.com/revistasauade/index.php/saudeDesenvolvimento/article/view/960/541>. Acesso em: 16 mai. 2024.

SÃO PAULO. Assembleia Legislativa do Estado de São Paulo. **Lei nº 17.299, de 29 de outubro de 2020**. Isenta do ICMS as operações com os medicamentos que relaciona, destinados ao tratamento da Atrofia Muscular Espinal – AME. Disponível em: <https://www.al.sp.gov.br/repositorio/legislacao/lei/2020/lei-17299-29.10.2020.html>. Acesso em: 22 ago. 2024.

SBEM. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – Regional Paraná. **SBEM-PR Informa - Cerca de 80% das Doenças Raras têm origem genética.** Curitiba, PR, 2021. Disponível em: <https://www.sbem-pr.org.br/noticia/cerca-de-80-das-doencas-raras-tem-origem-genetica/315>. Acesso em: 06 mai. 2024.

SCHAEFER, G. B.; THOMPSON JR., J. N. **Genética médica – uma abordagem integrada.** Porto Alegre: AMGH, 2015.

SNUSTAD, D. P.; SIMMONS, M. J. **Fundamentos de genética.** 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

SONG, P.; TANG, W.; KOKUDO, N. Rare diseases and orphan drugs in Japan: developing multiple strategies of regulation and research. **Expert Opinion on Orphan Drugs**, v. 1, n. 9, p. 681–683, 2013. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/21678707.2013.832201>. Acesso em: 06 mai. 2024.

SOPELSA, M. *et al.* Perfil farmacoterapêutico dos usuários e gasto com medicamentos de alto custo em São Leopoldo, Rio Grande do Sul, Brasil, 2014. **Epidemiologia e Serviço de Saúde**, v. 26, n. 4, out-dez 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/dNWyCHYHRLTcRLGjL-Pw84SH/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 10 jul. 2024.

SOUZA, I. P. *et al.* Doenças genéticas raras com abordagem qualitativa: revisão integrativa da literatura nacional e internacional. **Ciência Saúde Coletiva**, v.24, n.10, out 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/txT5fzNpfTwSC33Pp6kJPQs/>. Acesso em: 18 mar. 2024.

SOUZA, M.V. *et al.* Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas. **Ciência Saúde Coletiva**, v. 15, s. 3, nov 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/r6Tsb-5nQ6fW3HtQCLnHY7Kx/>. Acesso em: 18 mar. 2024.

STRACHAN, T.; READ, A. P. **Human molecular genetics.** New York: Garland Science, 2011. 780 p.

TAMBUYZER, E. *et al.*. Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 19, n. 2, p. 93-111, fev 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31836861/>. Acesso em: 18 mar. 2024.

TESTE DA BOCHECHINHA. **Doença genética, doença hereditária e doença congênita: entenda as diferenças**. São Paulo, SP, 2021. Disponível em: <https://testedabochechinha.com.br/doenca-genetica-congenita-hereditaria/>. Acesso em: 09 mai. 2024.

TUMIENE, B. *et al.*. Rare disease education in Europe and beyond: time to act. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 17, n. 441, dez 2022. Disponível em: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-022-02527-y>. Acesso em: 19 mar. 2024.

UFBA. Universidade Federal da Bahia. **Síndrome de Turner**. Serviço de Genética Médica do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (Hospital das Clínicas – HUPES), 2021. Disponível em: <https://genetica.hupes.ufba.br/sites/genetica.hupes.ufba.br/files/turner.jpeg>. Acesso em: 09 mai. 2024.

UFMG. Universidade Federal de Minas Gerais. **Introdução à Análise de Genealogias**. Instituto de Ciências Biológicas – ICB. Genética Geral e Genética e Evolução. Disponível em: <https://www2.icb.ufmg.br/grad/genetica/heredogramas.htm>. Acesso em: 09 mai. 2024.

UN. United Nations. **Resolution 76/132**. Addressing the challenges of persons living with a rare disease and their families. Resolution adopted by the General Assembly on 16 December 2021. Disponível em: <https://www.rarediseasesinternational.org/wp-content/uploads/2022/01/Final-UN-Text-UN-Resolution-on-Persons-Living-with-a-Rare-Disease-and-their-Families.pdf>. Acesso em: 15 abr. 2024.

UNASUS. Universidade Aberta do SUS. **Regulação da Assistência Hospitalar**. 2018. Disponível em: <https://moodle.unasus.gov.br/vitrine29/mod/page/view.php?id=2848>. Acesso em: 15 mar. 2024.

VASCONCELLOS JUNIOR, F. C. F.; ARAGÃO, S. M. L.; MOREIRA, Y, S. (ORGANIZADORES). **Condutas Clínicas em Atenção Primária à Saúde**. Campina Grande: Amplla Editora, 2021. Disponível em: <https://educapes.capes.gov.br/bitstream/capes/700606/2/CondutasClinicasAPS.pdf>. Acesso em: 04 jul. 2024.

VIEIRA; T.; GIUGLIANI, R. (ORG). **Manual de Genética Médica para Atenção Primária à Saúde**. 1ª ed. Porto Alegre: ArtMed, 2013. 104 p.

WAINSTOCK, D.; KATZ, A. Advancing rare disease policy in Latin America: a call to action. **The Lancet Regional Health - Americas**. v. 18, n. 100434, fev 2023. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X\(23\)00008-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X(23)00008-X/fulltext). Acesso em: 19 mar. 2024.

WHO. World Health Organization. **CID-11 para Estatísticas de Mortalidade e de Morbidade**. 2024. Disponível em: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/pt>. Acesso em: 09 mai. 2024.

WHO. World Health Organization. **Rare disease**. FAQ. Disponível em: <https://www.who.int/standards/classifications/frequently-asked-questions/rare-diseases>. Acesso em: 15 abr. 2024.

WIKIMEDIA COMMONS. **File:MitochondrialDNAversusNuclearDNA.gif**. Wikimedia Commons, the free media repository. University of California Museum of Paleontology (UCMP) and the National Center for Science Education, 2014. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mitochondrial_DNA_versus_Nuclear_DNA.gif. Acesso em: 09 mai. 2024.

WIKIMEDIA COMMONS. **File:Mapa da cidade do Rio de Janeiro por gênero.png**. 2023. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mapa_da_cidade_do_Rio_de_Janeiro_por_g%C3%AAnero.png. Acesso em: 28 out. 2024.

WIKIMEDIA COMMONS. **File:Mapa das zonas eleitorais de SP(2000).svg**. 2021. Disponível em: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mapa_das_zonas_eleitorais_de_SP_\(2000\).svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mapa_das_zonas_eleitorais_de_SP_(2000).svg). Acesso em: 28 out. 2024.

WIKIMEDIA COMMONS. **File:Mapa POA 2016.png**. 2021. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mapa_POA_2016.png. Acesso em: 28 out. 2024.

WRIGHT, C. F.; FITZPATRICK, D. R.; FIRTH, H. V. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. **Nature Reviews Genetics**. v. 19, n. 5, p. 253-268, mai 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29398702/>. Acesso em: 19 mar. 2024.



CRF SP
CONSELHO REGIONAL
DE FARMÁCIA
DO ESTADO DE SÃO PAULO