Curso de Farmácia Artigo de revisão

FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE GAUCHER, FORMAS DE TRATAMENTO E ACESSO AO MEDICAMENTO DE ALTO CUSTO

PATHOPHYSIOLOGY OF GAUCHER'S DISEASE, METHODS OF TREATMENT AND ACCESS TO HIGH-COST MEDICINE

Michelle Corrêa Silveira[1], Vanessa Carvalho da Rocha[1], Eduardo Gomes de Mendonça[2]
1 Aluna do Curso de Farmácia
2 Professor Doutor do Curso de Farmácia

Resumo

Introdução: Define-se uma doença rara aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 pessoas, destacando-se, dentre essas, a doença de Gaucher, uma doença provocada pela deficiência de produção da enzima chamada de Beta-glicosidase ácida ou glicocerebrosidase. Trata-se de uma disfunção inata do metabolismo, causada pela deficiência da enzima que resulta em anemia, plaquetopenia, hepatoesplenomegalia e lesões ósseas. A Doença de Gaucher é uma doença genética (hereditária) rara, com aproximadamente 4.000 casos diagnosticados no mundo. Seu tratamento se dá por terapia de reposição enzimática (TRE) chamada Imiglucerase administrada por via endovenosa, medicação esta de alto custo. **Objetivo:**Explicar o processo patológico da doença de Gaucher,apresentar as dificuldades no seu diagnóstico e a necessidade de políticas públicas voltadas à assistência desses pacientes, que muitas vezes, precisam recorrer a processos judiciais para obter a terapia de reposição enzimática. **Metodologia:** O presente estudo é uma revisão de literatura sobre a doença de Gaucher, sua fisiopatologia, diagnóstico e o medicamento de alto custo utilizado para o tratamento da doença, a enzima glicocerebrosidase. Foi realizada uma busca eletrônica por publicações utilizando as bases de dados Scientific Electronic Library Online - SciELO, Google acadêmico, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde - LILACS e PubMed. Os descritores utilizados foram: doença de Gaucher, tratamento, medicamento de alto custo, judicialização, em buscas isoladas ou combinadas utilizando o operador booleano “AND”, de acordo com a necessidade. **Conclusão:** O fornecimento do medicamento de alto custo para doença de Gaucher é dever do Estado e processos judiciais já obtiveram sucesso para familiares necessitados do tratamento.
Palavras-Chave: doença de Gaucher; judicialização; tratamento; medicamento de alto custo.

Abstract

Introduction: A rare disease is defined as one that affects up to 65 people out of every 100,000 people, highlighting, among these, Gaucher disease, a disease caused by a deficiency in the production of the enzyme called acid beta-glucosidase or glucocerebrosidase. It is an innate metabolic dysfunction, caused by the deficiency of an enzyme that results in anemia, thrombocytopenia, hepatosplenomegaly and bone lesions. Gaucher Disease is a rare genetic (hereditary) disease, there are 4,000 people diagnosed worldwide. Its treatment is through enzyme replacement therapy (ERT) called Imiglucerase administered intravenously every two weeks. **Objective**: The main objective of this work was to explain the pathological process of Gaucher disease, a disease considered rare and requiring high-cost treatment, the difficulty of diagnosis and the need for public policies aimed at assisting these patients who often need to resort to to legal proceedings to obtain enzyme replacement therapy. due to it being a very high-value treatment that is difficult to access as it is a high-cost treatment. **Methodology**: The present study is a literature review on Gaucher disease, its pathophysiology, diagnosis and the high-cost medication used for the treatment of the disease, the enzyme glucocerebrosidase. An electronic search for publications was carried out using the Scientific Electronic Library Online - SciELO, Google Scholar, Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences - LILACS and PubMed databases. The descriptors used were: Gaucher disease, treatment, high-cost medication, judicialization, in isolated or combined searches using the Boolean operator “AND”, according to the need. **Conclusion**: The provision of high-cost medication for Gaucher disease is the duty of the State and legal proceedings have already been successful for family members in need of treatment.
Keywords: Gaucher disease; judicialization; treatment; high-cost medicine.

Contato: michelle.silveira@souicesp.com.br; vanessa.carvalho@souicesp.com.br; eduardo.mendonca@icesp.edu.br

Introdução

O Ministério da Saúde define uma doença rara como “uma doença que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 pessoas” (Ministério da Saúde, 2014). Como peculiaridade, o diagnóstico de uma doença rara em uma família é frequentemente descrito como uma experiência devastadora, confusa e altamente desafiadora que desafia o próprio senso de identidade e pertencimento da pessoa afetada (Amaral e Rego, 2020).

A Doença de Gaucher, considerada como uma doença rara, foi descrita pela primeira vez na literatura em 1882, pelo médico francês Philippe Charles Ernest Gaucher em sua tese de Doutorado. Seu trabalho relatou o caso de uma mulher de 32 anos com hepatoesplenomegalia e tumor no baço. O autor do trabalho de Philippe Gaucher nomeou a síndrome com o seu próprio nome (Toneloto, 2020).

Trata-se de uma doença genética, autossômica recessiva, crônica e progressiva. É classificada como um erro inato do metabolismo, causado pela deficiência (ou incapacidade) do organismo em produzir uma enzima, chamada de beta-glucosidase ácida ou glucocerebrosidase (Toneloto, 2020). São descritos 3 tipos principais desta doença: “doença tipo” I tipo II e tipo III. Até o momento, apenas um único tratamento é possível para os pacientes portadores da síndrome de Gaucher- imiglucerase fabricado por (Genzyme Corporation).

O tema ganha relevância diante dos casos, fazendo com que famílias se submetam a recorrer à judicialização de pedidos de fornecimento de tratamento de doenças raras, incluindo, até mesmo, dispendiosas terapias em outros países. Segundo o Ministério da Saúde, tramitam, aproximadamente, 60 mil ações nas três esferas de governo, o que gera despesas fora da programação financeira superiores a R$500 milhões anuais (Ministério da Saúde, 2010).

As doenças raras englobam uma responsabilidade deveras intensa para o Sistema Único de Saúde (SUS), já que simbolizam gastos cada vez mais elevados. Há, pois, um embate entre o acesso universal à saúde e a capacidade orçamentária dos entes públicos. Conforme informações do Ministério da Saúde, os gastos com demandas judiciais saltaram de R$139,6 milhões, em 2010, para R$1,2 bilhão, em 2015, envolvendo, em grande parte, demandas com doenças raras (Thomé, 2016; Dias, 2018).

Nota-se, nesse sentido, que existe um problema maior de saúde pública e também o impacto econômico diante da complexidade que exige o tratamento de pessoas nessa condição. Com efeito, o poder judiciário tem sido ativista no que tange à concessão de medicamentos para pessoas portadoras de doenças raras. Diante do exposto, surgiu a seguinte pergunta norteadora: “É obrigação do Estado fornecer medicação de alto custo a pacientes portadores da doença de Gaucher?”

Este trabalho analisa as questões referentes ao acesso ao tratamento de pacientes portadores da síndrome de Gaucher e suas relações com o acesso universal e integral à saúde. Investiga-se a maneira pela qual, na lógica da saúde pública, pode-se garantir o tratamento para doenças raras, ainda que pela atuação do poder judiciário. O sistema único de saúde (SUS) tem por direito mediante políticas sociais e econômicas garantir acesso universal e igualitário aos serviços de saúde incluindo as terapias específicas da síndrome de Gaucher (Dias, 2018). Portanto, o objetivo principal deste trabalho foi explicar a fisiopatologia da síndrome de Gaucher, apresentar as formas de diagnóstico e tratamento.

Metodologia

O presente estudo é uma revisão de literatura sobre a doença Gaucher, sua fisiopatologia, diagnóstico e o medicamento de alto custo utilizado para tratamento da doença, a enzima glicocerebrosidase. Foi realizada uma busca eletrônica por publicações utilizando as bases de dados Scientific Electronic Library Online - SciELO, Google acadêmico, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde - LILACS e PubMed. Os descritores utilizados foram: doença de Gaucher, tratamento, medicamento de alto custo, judicialização, em buscas isoladas ou combinadas utilizando o operador booleano “AND”, de acordo com a necessidade.

Foram incluídos nove(9) artigos escritos em português e inglês, publicados entre 2010 e 2023, sobre a judicialização do acesso a medicamentos de alto custo, como no caso da doença de Gaucher. Somente artigos com acesso completo ao conteúdo foram selecionados. Os trabalhos que não se enquadraram no período selecionado e não abordaram o objetivo principal do presente estudo foram excluídos.

Os artigos encontrados na busca inicial foram “filtrados” através da análise do título e do resumo de acordo com a adequação ou não ao objetivo do estudo, e os que se adequaram foram selecionados para leitura na íntegra.

Referencial teórico

Doenças raras e tratamento de alto custo no Brasil

As doenças genéticas raras abrange uma enorme questão de saúde pública, onde são pouco estudadas e aprofundadas. Para o Ministério da Saúde essas doenças raras representam aquelas que atingem até 65 pessoas a cada 100.000 pessoas. Essas doenças se caracterizam por fatores genéticos, infecciosos, imunológicos entre outros(Ministério da Saúde, 2014).

Segundo Iriart et al. (2019), o desafio em classificar as doenças raras no Brasil se inicia com a falta de profissionais especializados na área da genética, a dificuldade de se obter um diagnóstico rápido preciso, o manejo clínico destes pacientes e ainda a disponibilidade ao acesso medicamentoso.

Com relação ao tratamento medicamentoso para doenças de Gaucher ainda não foram incluídos no sistema único de saúde (SUS) ou mesmo comercializado em estabelecimentos de saúde no país (Dias, 2018). O uso da enzima glicocerebrosidase faz necessário para estes pacientes, a fim do controle dos sintomas.

Fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da doença de Gaucher

A doença de Gaucher é uma doença lisossomal, classificada como erro inato do metabolismo de herança autossômica recessiva. A variante patogênica no gene *GBA*, localizado no cromossomo 1 tem como consequência a

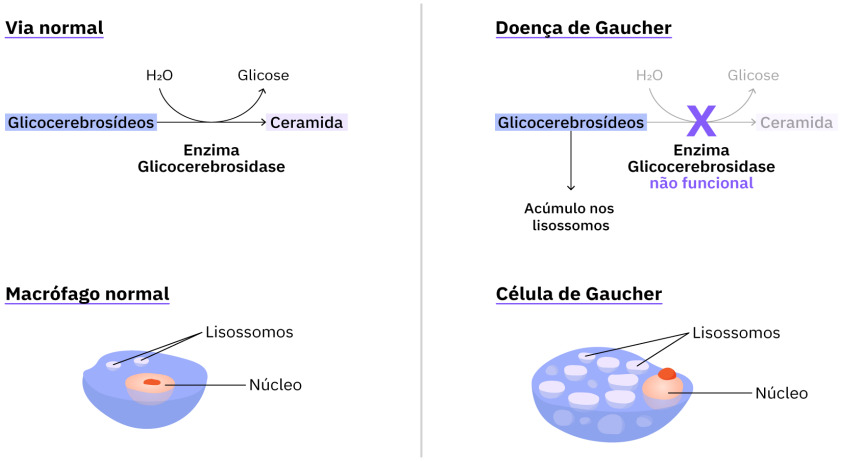
deficiência na produção da enzima glicocerebrosidase que digere certo tipo de gordura (Iriart, *et a*l., 2019).

A doença de Gaucher é um e um erro natural de herança genética que acomete o metabolismo do grupo de doenças lisossômicas (importante organela) onde há acúmulo progressivo de substâncias não metabolizadas no interior do lisossomo geralmente por deficiência enzimática (Souza *et al*., 2010).

Na doença de Gaucher a falta da enzima beta-glicosidase ácida que causa o acúmulo de glicosilceramida (uma espécie de lixo que, digamos, enche as células do sangue (os macrofagos), como visto na Figura 1, afetando órgãos como baço, fígado, sistema nervoso central, pulmão entre outros. Os surgimentos dos sintomas vai depender do grau da genética manifestações clínicas, onde podem ser assintomáticas por anos ou devem aparecer logo nos primeiros anos de vida onde é o mais comum nesta doença (Scheer *et al*., 2022).

Segundo Souza *et al*., (2010) a doença de Gaucher (deficiência da β-glicosidase ácida) foi a primeira doença lisossômica a ser tratada por meio de TRE. São descritos três tipos principais desta doença:Tipo I, forma não neuropática, afeta crianças e adultos provocando , anemia, trombocitopenia, leucopenia e lesões ósseas; Tipo II, forma neuropática aguda, afeta crianças com 4-5 meses com quadro neurológico grave, e comprometimento pulmonar e o Tipo III, forma neuropática crônica, afeta crianças e adolescentes com quadro neurológico menos grave que o Tipo II e ainda pode comprometer fígado, baço e ossos(Souza *et al*., 2010, p.3444).”

Figura 1. Função enzimática normal e ausência da enzima glicocerebrosidase em macrófagos.



Fonte: Gomes, 2023.

O diagnóstico se dá por meio da confirmação da baixa atividade de beta-glicosidase por meio de dosagem enzimática realizada em leucócitos do sangue periférico e por achados morfológicos e análise molecular (Souza *et al*., 2021).

Atualmente o Distrito Federal obteve mais uma marca histórica na saúde onde com a criação da Triagem Neonatal Ampliada milhares de recém-nascidos tiveram o acesso ao Teste do Pezinho que é apto a identificar 9 tipos de exames e 53 doenças dentre elas a doença de Gaucher (https://www.saude.df.gov.br/).

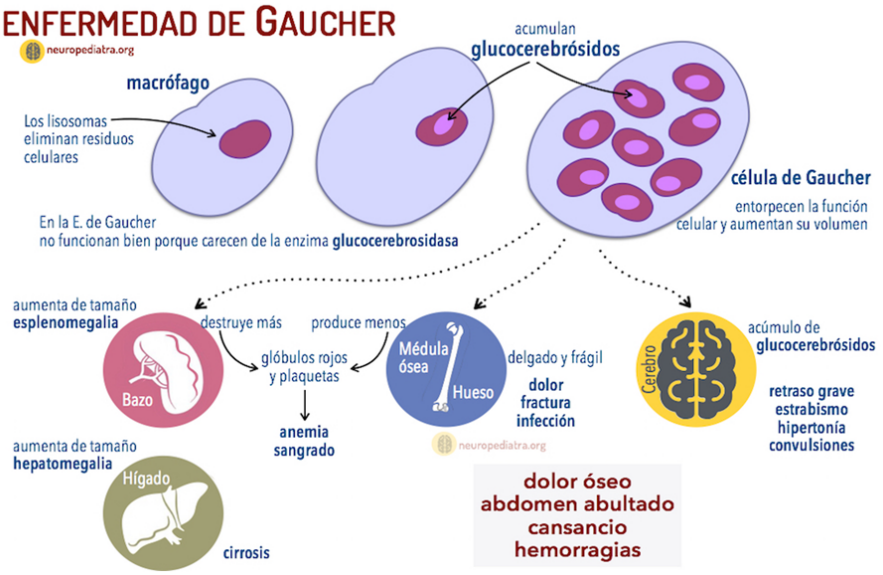
O teste ampliado é obrigatório no DF, em todas as maternidades e unidades básicas de saúde, onde são enviados para o serviço de referência em triagem neonatal, no Hospital de Apoio de Brasília(https://www.saude.df.gov.br/).

De modo geral, os sintomas da doença de Gaucher incluem aumento no tamanho do fígado (hepatomegalia); aumento no tamanho do baço (esplenomegalia); contagem de plaquetas abaixo do normal (trombocitopenia); anemia; fraqueza e cansaço; alterações na formação dos ossos; facilidade em quebrar os ossos; dores no corpo. Essas informações estão sintetizadas na Figura 2 abaixo.

O tratamento se dá por reposição

enzimática específica (TRE) que diminui o acúmulo do substrato nas células e melhora a qualidade de vida (Scheer *et al*., 2022).

Figura 2. Principais órgãos afetados pela doença de Gaucher.



Fonte: Araújo, 2017.

Após tratamentos considerados paliativos de aconselhamento genético e até mesmo cirúrgico dependendo dos sintomas apresentados surgiu o tratamento (TRE) terapia de reposição enzimática que trouxe melhor adesão ao tratamento e satisfação dos pacientes, (imiglucerase) a mesma diminui o acúmulo do substrato glicocerebrosídeo nas células.O tratamento por TRE com imiglucerase é feita por administração endovenosa quinzenal a mensal possui um único fabricante Genzyme Corporation é um tratamento de alto custo (Souza *et al*., 2010).

Judicialização do acesso à saúde no Brasil

O presente estudo relata a visão do tratamento de doenças raras no Brasil, destacando questões ligadas à judicialização e as circunstâncias econômicas da saúde. São avaliadas estruturas jurídicas e econômicas importantes à saúde, onde há questionamento a falta de soluções nacionais estruturadas, que torna processo de judicialização para tratamento de doenças raras incapaz e fraco, para execução destinada.Saúde direto para todos.

Sabendo-se as doenças cujos tratamentos são dependentes de importação, o estudo do Complexo Econômico-Industrial de Saúde (Ceis) recomenda-se relevância, sobretudo em sua dimensão relativa à produção e comercialização de medicamentos (D'ippolito,*et al*.,2020).

Jurisprudência do Supremo Tribunal Federal e do Superior Tribunal de Justiça que estabelece que o Estado tem a obrigação de fornecer medicamentos importados a pacientes que sofrem de doenças raras. Ele também destaca que a Portaria nº 50/95 da Secretaria de Assistência à Saúde do Ministério da Saúde reconhece a necessidade de medicamentos excepcionais e de alto custo para o tratamento dessas doenças. Além disso, a portaria indica que a concessão desses medicamentos deve ser feita exclusivamente pelas Unidades Públicas de Saúde, levando em consideração a disponibilidade financeira da Secretaria de Estado de Saúde. O trecho também menciona que o Distrito Federal recebe verbas específicas do Ministério da Saúde para adquirir esses medicamentos, além de contribuir com seu próprio orçamento para o Sistema Único de Saúde (SUS).

> 'Entre proteger a inviolabilidade do direito à vida, que se qualifica como direito subjetivo inalienável assegurado pela própria Constituição da República (art. 5º, caput), ou fazer prevalecer, contra essa prerrogativa fundamental, um interesse financeiro e secundário do Estado, - uma vez configurado esse dilema - razões de ordem ético-jurídica impõem ao julgador uma só e possível opção: o respeito indeclinável à vida' (STF, Min Celso Mello.

As doenças raras constitui-se uma responsabilidade da séria intensidade do Sistema Único de Saúde (SUS), já que caracterizam

despesas cada vez mais altas.Há um embate entre a possibilidade ao acesso universal à saúde e a execução do custeio dos indivíduos públicos. Em concordância com o Ministério da Saúde, os gastos de solicitações judiciais tiveram um grande salto entre 2010 a 2015, envolvendo, grande parte, solicitações que afetam as doenças raras.

Processo judicial envolvendo a Doença de Gaucher no Distrito Federal

Na ação civil pública de número 1999.01.1.087657-5 na Oitava Vara da Fazendo Pública do Distrito Federal, o Ministério Público do Distrito Federal e Territórios busca garantir o fornecimento do medicamento "CEREZYME", ou outro similar, à coletividade dos portadores da "Doença de Gaucher" atualmente produzido só nos Estados Unidos e de preço elevado, impossibilitando o tratamento da referida doença (Acórdão 1740353, 07180653020238070000, Relator: MARIA DE LOURDES ABREU, 3ª Turma Cível, data de julgamento: 3/8/2023, publicado no DJE: 23/8/2023. Pág.: Sem Página Cadastrada.).

A sentença diz que o Distrito Federal tem o dever de prestar assistência integral farmacêutica e garantir à população o acesso universal e igualitário aos medicamentos e aos tratamentos de que os portadores da doença precitada necessitam.

> “Fundamenta o pedido nos artigos 196 a 200 da Constituição Federal, asseverando que a nova ordem constitucional firma o direito à saúde com base no acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação. Lembra, ainda, que a Carta Magna (art. 5º), estabelece a igualdade de todos perante a lei, garantindo-se o direito à vida, entre outros, bem como assegura, em seu art. 6º, a saúde como direito social.” (Acórdão 1740353, 07180653020238070000, Relator: MARIA DE LOURDES ABREU, 3ª Turma Cível, data de julgamento: 3/8/2023, publicado no DJE: 23/8/2023. Pág.: Sem Página Cadastrada.)

No mérito, pede a confirmação da tutela, julgando procedente o pedido para condenar o Distrito Federal nas obrigações de fazer e de dar, consistentes em adquirir o medicamento "CEREZYME", ou outro similar, e fornecê-los de forma continuada às pessoas acima relacionadas, nas quantidades mencionadas, bem como a todos os demais portadores da "Doença de Gaucher", usuários do SUS/DF, bem como a fixação de multa diária no valor de 10.000 UFIRs para cada caso de descumprimento.

Conclusão

A doença de Gaucher, que envolve uma deficiência da enzima β-glicosidase ácida, foi a primeira condição lisossômica a ser tratada com terapia de reposição enzimática (TRE). Para muitos pacientes que enfrentam doenças raras, um diagnóstico rápido e preciso é crucial, bem como o acesso a profissionais altamente qualificados em áreas especializadas para entender a condição, melhorar a qualidade de vida e aprender a conviver com a doença. O alto custo de tratamentos medicamentosos muitas vezes leva os pacientes a buscar assistência do Estado, apesar da existência de jurisprudência que estabelece seu direito constitucional à saúde. A imiglucerase faz parte da lista de medicamentos excepcionais do Ministério da Saúde do Brasil desde 1998 e é um medicamento de alto custo com um único fabricante, a Genzyme Corporation.

Muitos medicamentos para doenças raras têm custos substanciais, e a maioria deles que não consta em listas específicas é obtida por meio de ações judiciais. A necessidade de tratamento para esses pacientes é real e pode estar sendo adiada devido à falta de políticas eficazes ou ao uso inadequado de recursos em medicamentos que não comprovaram sua eficácia e segurança.

Agradecimentos

O desenvolvimento deste trabalho de conclusão de curso contou com ajuda de diversas pessoas, dentre as quais agradeço especialmente aos professores e orientadores: Eduardo Gomes Mendonça, Luciane Teixeira de Souza que durante 6 meses nos acompanharam, dando todo auxílio necessário para elaboração do artigo.

Aos meus professores do curso de Farmácia, Beatriz Camargo, Shélida Vasconcelos Braz que através dos seus ensinamentos despertou em mim o interesse em fazer este trabalho e hoje, possa estar concluindo o curso de farmácia.

Aos meus amigos, pela compreensão e esclarecimentos de dúvidas. A minha companheira e dupla no trabalho Michelle Corrêa por todo apoio nesses meses de muito trabalho.

A minha família, ao meu filho Igor, ao meu marido Walteir que sempre me deu forças para que eu não desanimasse diante das dificuldades.

Agradeço a Deus por nos abençoar por mais esta conquista e que possamos ser excelentes profissionais da área da saúde.

Referências:

AMARAL, Marise Basso; REGO, Sergio. Doenças raras na agenda da inovação em saúde:avanços e desafios na fibrose cística. Cadernos de Saúde Pública, v. 36, 2020.

ARAÚJO, Anna, Doença de Gaucher. 2017. Disponível em: https://apicecardiaco.wordpress.com/2017/11/23/doenca-de-gaucher/. Acessado em 10/10/2023.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. Diretrizes para a Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde – SUS / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_integral_pessoa_doencas_raras_SUS.pdf.Acesso 27/04/2023.

BRASIL. Tribunal de Justiça do Distrito Federal e Territórios - TJDFT. Processo nº 87.657-5/99 - Ação Civil Pública. Parte Autora: Ministério Público do Distrito Federal e Territórios. Parte Ré: Distrito Federal. Relator: Juiz Arlindo Mares Oliveira Filho. Brasília, 7 de fevereiro de 2002. Disponível em: https://cache-internet.tjdft.jus.br/cgi-bin/tjcgi1?MGWLPN=SERVIDOR1&NXTPGM=tjhtml122&ORIGEM=INTER&CIRCUN=1&SEQAND=126&CDNUPROC=19990110876575. Acessado em: 09/10/2023.

DE SOUZA TONELOTO, Carolina Franco. Narrativas sobre a experiência com a Doença de Gaucher tipo 1. Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde, v. 22, n. 4, p. 15-23, 2020.

DIAS, Taís de Sá Oliveira Albuquerque. A judicialização da assistência farmacêutica: o exemplo do componente especializado para o tratamento da doença de Gaucher. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Saúde Coletiva)-Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

D'IPPOLITO, Pedro Ivo Martins Caruso; GADELHA, Carlos Augusto Grabois. O tratamento de doenças raras no Brasil: a judicialização e o Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Saúde em Debate, v. 43, p. 219-231, 2020

GOMES, Juliana. Doença de Gaucher: causa, tipos e tratamentos. 2023. Disponível em: https://testedabochechinha.com.br/doenca-de-gaucher/. Acessado em: 10/10/2023.

IRIART, Jorge Alberto Bernstein et al. Da busca pelo diagnóstico às incertezas do tratamento: desafios do cuidado para as doenças genéticas raras no Brasil. Ciência & Saúde Coletiva, v. 24, p. 3637-3650, 2019.

Ministério da Saúde. DIRETRIZES PARA ATENÇÃO INTEGRAL ÀS PESSOAS COM DOENÇAS RARAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS (acessado em 27/Abr/2023).»

SCHEER, Isadora Oliveira et al. Doença de Gaucher tipo 1: um relato de caso Gaucher disease type 1: a case report. Brazilian Journal of Health Review, v. 5, n. 3, p. 8566-8573, 2022.

Secretaria de Saúde do Distrito Federal. MAIS DE MEIO MILHÃO DE RECÉM-NASCIDOS FEZ O TESTE DO PEZINHO AMPLIADO. Disponível em:https://www.saude.df.gov.br/w/mais-de-meio-milhao-de-recem-nascidos-fez-o-teste-do-pezinho-ampliado

Acesso em:16/10/2023.

SOUZA, Joyce Brito et al. PERFIL BIOQUÍMICO, CLÍNICO E MOLECULAR DOS PACIENTES COM DOENÇA DE GAUCHER ATENDIDOS NO INSTITUTO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO AMAPÁ (HEMOAP). Arquivos Catarinenses de Medicina, v. 50, n. 2, p. 90-103, 2021. 054-66616-10792

SOUZA, Mônica Vinhas de et al. Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas. Ciência & saúde coletiva, v. 15, p. 3443-3454, 2010.

THOMÉ, C. Pacientes com doenças raras enfrentam processos judiciais para terem tratamento [internet]. O Estado de São Paulo, 2016.