Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP)
Escola de Medicina
Mestrado Profissional em Saúde da Família (PROFSAUDE)

Flávia dos Santos Gameleira

Ocorrência de mucopolissacaridose em um distrito rural isolado: O papel do médico de família na identificação e abordagem de uma doença rara.

Ouro Preto
2021

Flávia dos Santos Gameleira

Ocorrência de mucopolissacaridose em um distrito rural isolado: O papel do médico de família na identificação e abordagem de uma doença rara.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Família - PROFSAUDE, vinculado ao Polo Universidade Federal de Ouro Preto - UFOP, como requisito para a obtenção de título de Mestre em Saúde da Família.

Orientador: Professor Doutor Leonardo Cançado Monteiro Savassi

Coorientador: Professor Doutor George Luiz Lins Machado Coelho

Ouro Preto
2021

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

G187o Gameleira, Flavia dos Santos .
Ocorrência de mucopolissacaridose em um distrito rural isolado [manuscrito]: o papel do médico de família na identificação e abordagem de uma doença rara. / Flavia dos Santos Gameleira. - 2021.
46 f.: il.: color., tab..

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Cançado Monteiro Savassi.
Coorientador: Prof. Dr. George Luiz Lins Machado Coelho.
Dissertação (Mestrado Profissional). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Família.

1. Mucopolissacaridose. 2. Doenças raras. 3. Estratégia de Saúde da Família. 4. Erros inatos do metabolismo. 5. Políticas públicas de saúde. I. Coelho, George Luiz Lins Machado. II. Savassi, Leonardo Cançado Monteiro. III. Universidade Federal de Ouro Preto. IV. Título.

CDU 614.253

Bibliotecário(a) Responsável: Angela Maria Raimundo - SIAPE: 1.644.803

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
REITORIA
ESCOLA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE FAMILIA, SAUDE MENTAL E COLETIVA

FOLHA DE APROVAÇÃO

Flávia dos Santos Gameleira

Ocorrência de mucopolissacaridose em um distrito rural isolado: O papel do médico de família na identificação e abordagem de uma doença rara

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Saúde da Família (PROFSAUDE) da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva/ Saúde da Família

Aprovada em 17 de junho de 2021

Membros da banca

Prof. Dr. (ª). Leonardo Cançado Monteiro Savassi – Universidade Federal de Ouro Preto (Orientador(a)
Prof. Dr. (ª) Marco Túlio Aguiar Mourão Ribeiro – Universidade Federal do Ceará (Membro externo)
Prof. Dr. (ª). Rodrigo Cunha Alvim de Menezes – Universidade Federal de Ouro Preto (Membro interno)

Prof. Dr. (ª). Leonardo Cançado Monteiro Savassi], orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito no Repositório Institucional da UFOP em 22/07/2021

Documento assinado eletronicamente por **Leonardo Cancado Monteiro Savassi**, **COORDENADOR(A) DO CURSO DE MESTRADO PROFISSIONAL EM SAÚDE DA FAMÍLIA**, em 22/07/2021, às 22:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0 , informando o código verificador **0197441** e o código CRC **F74ECBCC**.

R. Diogo de Vasconcelos, 122, - Bairro Pilar Ouro Preto/MG, CEP 35400-000
Telefone: - www.ufop.br

Dedico esta obra aos pacientes, razão do meu trabalho. Dedico ainda ao meu pai Flavio Gameleira, meu grande exemplo de profissão e de vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos da Equipe de Saúde da Família que trabalham comigo, que nesses cinco anos vem me ajudando a tentar trazer melhor qualidade de vida aos pacientes por nós assistidos, se dedicando à população com muito carinho e respeito.

Minha gratidão ao meu esposo Markito Amato pela parceria e compreensão do que o papel de médica de família e comunidade significa para mim, estando sempre ao meu lado, apoiando nos momentos difíceis e pacientemente contribuindo para a finalização desse trabalho, me incentivando a todo momento e sem me deixar desanimar diante das dificuldades encontradas.

Sou grata ainda à Universidade Federal de Ouro Preto e seus professores que me proporcionaram a oportunidade de alcançar o título de mestre. Em especial ao meu Orientador Leonardo Savassi, que brilhantemente me orientou nesta obra.

Agradeço a todos os pacientes que confiam em mim e permitem que eu exerça a medicina de família tentando proporcionar a dedicação que eles merecem.

Quase qualquer sofrimento pode ser tolerado se for revestido de significado (McWHINNEY & FREEMAN, 2010 p.113).

RESUMO

Características geográficas adversas como dificuldade de acesso levaram, por muitos anos, à escassez de ações amplas dos serviços de saúde em um distrito rural isolado, ocasionando peculiaridades como casamentos consanguíneos. A Medicina de Família, estando mais próxima do ambiente em que o paciente vive e, de certa forma, permitindo a participação na vida coletiva da referida comunidade, gerou a oportunidade de avaliar melhor os múltiplos determinantes de saúde e doença, facilitando a obtenção de informações que resultaram no diagnóstico de mucopolissacararidose. Trata-se de doença causada pela deficiência de enzimas necessárias para metabolizar os glicosaminoglicanos nos lisossomos celulares. Há amplo espectro de gravidade clínica, com curso crônico e progressivo, envolvimento de vários sistemas, e muitas vezes de evolução ao óbito na segunda ou terceira décadas de vida. A prevalência de mucopolissacaridose no Brasil é de 1,04 casos por 100.000 habitantes. Foram descritos quatro casos confirmados de mucopolissacaridose em uma população de cerca de 1100 habitantes. Outros possíveis casos ainda foram identificados, onde o falecimento dos pacientes antes da data da pesquisa não permitiu a comprovação laboratorial do diagnóstico. O trabalho demonstra a relevância da Medicina de Família e Comunidade no diagnóstico de doenças raras, ressaltando-se o papel do Genograma na compreensão ampla das relações consanguíneas que permitiram a prevalência da mucopolissacaridose na localidade estudada. O diagnóstico gerou importantes reflexões: Qual deve ser a contribuição do Médico de Família na comunidade a fim de ajudar a modificar a realidade local, tornando-se um catalisador de transformações sociais; A quebra de paradigmas culturais, trazendo para a população o conhecimento de que se trata de uma doença com diagnóstico comprovado, com causa estabelecida e possibilidade de ser evitada; O aconselhamento genético às famílias e atuação na identificação precoce de novos casos que possam surgir, para que se permita, com o uso das políticas públicas de saúde, instituir um tratamento que melhore a qualidade de vida dos pacientes acometidos; E a importância da inconformidade do Médico de Família diante de expressões como a que motivou o presente estudo, “Aqui eles morrem!”.

Palavras-chave: Mucopolissacaridose. Doenças raras. Estratégia de Saúde da Família. Erros inatos do metabolismo. Políticas públicas de saúde.

ABSTRACT

Adverse geographical characteristics such as access difficulties have led, for many years, to the scarcity of broad actions by health services in an isolated rural district and causing peculiarities such as consanguineous marriages. Family Medicine, being closer to the environment in which the patient lives and, in a way, allowing participation in the collective life of that community, generated the opportunity to better assess the multiple determinants of health and disease, making it easier to obtain information that resulted in the diagnosis of mucopolysaccharidosis. It is a disease caused by the deficiency of enzymes necessary to metabolize glycosaminoglycans in cell lysosomes. There is a wide spectrum of clinical severity, with a chronic and progressive course, involvement of several systems, and often from evolution to death in the second or third decades of life. The prevalence of mucopolysaccharidosis in Brazil is 1.04 cases per 100,000 inhabitants. Four confirmed cases of mucopolysaccharidosis have been described in a population of about 1100 inhabitants. Other possible cases were also identified, where the death of patients before the date of the research did not allow laboratory confirmation of the diagnosis. The work demonstrates the relevance of Family and Community Medicine in the diagnosis of rare diseases, emphasizing the role of the Genogram in the broad understanding of inbreeding relationships that allowed the prevalence of mucopolysaccharidosis in the studied location. The diagnosis generated important reflections: What should be the contribution of the Family Physician in the Community in order to help modify the local reality, becoming a catalyst for social transformations; The breaking of cultural paradigms, bringing to the population the knowledge that it is a disease with a proven diagnosis, with an established cause and the possibility of being avoided; Genetic counseling to families and acting in the early identification of new cases that may arise, so that, with the use of public health policies, it is possible to institute a treatment that improves the quality of life of affected patients; And the importance of the Family Physician's non-conformity in the face of expressions such as the one that motivated the study, "Here they die!".

Keywords: Mucopolysaccharidosis. Rare diseases. Family Health Strategy. Metabolism Inborn errors. Public health policy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Heredograma 30
Figura 2 – Genograma família de A e B 31
Figura 3 – Genograma família de C 31
Figura 4 – Genograma família de D e E 31
Figura 5 – Genograma família de F 31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação das mucopolissacaridoses 19

LISTA DE TERMOS E ABREVIATURAS

ACS - Agente Comunitário de Saúde

APAE - Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais

APS - atenção primária em saúde

CEDAC - Canadian Expert Drug Advisory Committee

CENISO - Censo Nacional de Isolados ()

CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

EIM - erros inatos do metabolismo

EMEA - Agência Europeia de Medicamentos

ESF - Estratégia de Saúde da Família

EUA - Estados Unidos da América

ERP - estimativa rápida participativa

FDA - Food and Drug Administration

GAGs - giclosaminoglicanos

GNS - N-acetilglucosamina 6-sulfatase

HGSNAT - α-glicosaminidase acetiltransferase

HS - heparan-sulfato

IDUA - enzima α-L-iduronidase

INaGeMP - Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia do CNPq

LREIM-HCPA - Laboratório de Referência para Erros Inatos do Metabolismo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/RS

MBE - medicina baseada em evidências

MPS - mucopolissacaridose

MPS IH - síndrome de Hurler

MPS IHS - síndrome de Hurler-Scheie

MPS IS - síndrome de Scheie

NAGLU - α-N-acetilglucosaminidase

PCDT - Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

SGHS heparan-N-sulfatase

SUS - sistema único de saúde

TER - terapia de reposição enzimática

SUMÁRIO

1	**INTRODUÇÃO**	**13**
2	**MARCO TEÓRICO**	**15**
2.1	A ATENÇÃO PRIMÁRIA EM SAÚDE E A ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA	15
2.2	REPRESENTAÇÕES FAMILIARES	17
2.3	DOENÇAS RARAS	18
2.4	ERROS INATOS DO METABOLISMO	19
2.5	MUCOPOLISSACARIDOSES	19
2.6	POLÍTICAS PÚBLICAS DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA PARA DOENÇAS RARAS	23
3	**OBJETIVOS**	**25**
3.1	OBJETIVO GERAL	25
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
4	**METODOLOGIA**	**26**
5	**RESULTADOS E DISCUSSÃO**	**28**
6	**CONCLUSÃO**	**37**
	REFERÊNCIAS	**39**
	APÊNDICE A - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PESQUISA – OCORRÊNCIA DE MUCOPOLISSACARIDOSE EM UM DISTRITO RURAL ISOLADO)	**43**
	APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PESQUISA – OCORRÊNCIA DE MUCOPOLISSACARIDOSE EM UM DISTRITO RURAL ISOLADO)	**44**
	APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PESQUISA – O USO DO GENOGRAMA COMO FERRAMENTA DE MAPEAMENTO NA OCORRÊNCIA DE DOENÇAS RARAS NA ESTRATEGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA)	**47**

1 INTRODUÇÃO

A atuação como médica da equipe de Saúde da Família permitiu perceber algumas características territoriais de uma localidade isolada geograficamente, na qual notaram-se vários casos sindrômicos sem diagnóstico fechado, observando-se um padrão de sinais e sintomas e uma relação de parentesco entre as pessoas acometidas.

Trata-se de um município do Brasil com cerca de 70.000 habitantes, cuja extensão geográfica é muito abrangente, com 13 distritos e muitos subdistritos, além da sede. Com vasta área rural, tem diversa equipes de saúde da família atendendo nestas localidades distantes. Por se tratar de um município conhecido por sua importância histórica e de distrito de fácil identificação, optou-se por não revelar o nome do município nem do distrito para evitar a exposição dos pacientes.

O trabalho aborda uma equipe que atende a dois desses distritos e seus subdistritos. O distrito em pauta está a 35 quilômetros da sede, sendo apenas 15 km de estrada asfaltada. A formação da localidade provavelmente remete ao final do século XVIII, sendo mais uma das inúmeras povoações que surgiram pela exploração aurífera. Possui atualmente cerca de 1100 habitantes.

Apesar de estar a 800 metros de altitude, o distrito situa-se em um vale. O lugarejo é de difícil acesso em função das montanhas que circundam a região. Devido ao seu isolamento histórico, o povoado se caracterizou basicamente pela subsistência, exercendo atividades produtivas como o garimpo, a agricultura e a pecuária. Até hoje o acesso se dá por duas estradas que cortam a mata, estando cerca de 10km do distrito mais próximo. O caminho é inevitavelmente percorrido com trechos de terra, que na época das chuvas se torna lamacento, com belas tortuosidades e um pouco de perigo.

Atualmente, por conta do declínio da atividade aurífera, a maior parte da economia local se voltou para a agricultura familiar e, de forma indireta, nos empregos gerados por empresas instaladas na sede e em outros municípios vizinhos. Isso porque, alguns moradores acabam se mudando para esses municípios e passam a enviar parte dos rendimentos para as famílias que ainda se encontram na localidade.

Em abril de 2016, após iniciar o trabalho como Médica de Família e Comunidade na localidade, ocorreu o óbito de uma paciente com um quadro sindrômico sem diagnóstico definido. Conversando com a equipe sobre o ocorrido, tentando entender melhor a situação, escutei de uma Agente Comunitária de Saúde (ACS) a frase: “Ah, doutora, aqui é assim, eles morrem.” Essas palavras somaram-se à angústia da mãe diante de uma filha que acabara de

falecer e com outra filha mais nova com o mesmo quadro, ambas sem diagnóstico, o que levou a preocupação de encontrar uma resposta para essa população, para essa e para as demais mães. Foi feito um levantamento de casos sindrômicos semelhantes em pacientes vivos e falecidos. Após avaliação dos prontuários, chamou a atenção a morte precoce como característica em comum, em sua maioria na adolescência.

Outras características foram observadas como evolução gradativa de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, infecções respiratórias de repetição, alterações cardíacas, deformidades ósseas, entre outros. O início dos sinais e sintomas foi percebido por volta dos seis meses aos dois anos de idade. Todos com algumas suspeitas, porém nenhum com diagnóstico confirmado. Essa população há anos convivia com essa situação que levava a crenças infundadas e medo constante do surgimento de mais um caso semelhante.

O município não tem médico geneticista e uma consulta via Tratamento Fora de Domicílio pode levar muitos anos para ser agendada. Diante da suspeita de Mucopolissacaridose (MPS), a alternativa encontrada para confirmar o diagnóstico foi através do contato com uma associação estadual de pais de pacientes com diagnóstico de MPS. Houve o contato com o representante de uma indústria farmacêutica de âmbito nacional, que prontamente se dispôs ajudar, intermediando o envio de amostras de sangue e urina ao laboratório de Erros Inatos do Metabolismo (EIM) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, que tem condições de diagnosticar a doença, dando início à investigação. Tendo conseguido esse suporte do laboratório foi possível a confirmação de três casos de Mucopolissacaridose (MPS) IIIB e um de MPS I.

Devido as já relatadas características geográficas, e por conta do relativo isolamento causado pela dificuldade de acesso, pode se observar que a escassez tanto para ações de serviços de saúde como para contatos sociais levou a peculiaridades como os casamentos consanguíneos, que são extremamente comuns no local, em sua maioria entre primos e que isso poderia levar à maior prevalência doenças raras. Essa não é uma característica isolada no Brasil onde vários outros municípios têm a mesma característica de apresentarem distritos, subdistritos e regiões rurais remotas de relativo isolamento. É de suma importância que se compreenda o papel da atenção primária nestas localidades com este tipo de população. Optou-se então pela elaboração do heredograma e do genograma, como ferramentas úteis para melhor visualização das relações familiares e possíveis alterações decorrentes de doenças genéticas ou de padrões de repetição familiar.

2 MARCO TEÓRICO

2.1 A ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA E A ATENÇÃO PRIMÁRIA EM SAÚDE

A atenção médica eficaz deve considerar o contexto no qual o paciente vive e no qual a doença ocorrer, sem se limitar a tratar somente a doença em si. Raramente as doenças ocorrem de forma isolada, principalmente quando elas se apresentam ao longo do tempo. O profissional da atenção primária deve estar atento aos problemas de saúde que ocorrem ao longo do tempo. Além da estrutura genética, altamente influente para a saúde, são importantes determinantes do estado de saúde o ambiente social e físico, as características culturais e comportamentais da população e do paciente, e a oferta dos serviços de saúde - a prática médica. O médico da atenção primária, estando mais próximo do ambiente em que o paciente vive, tem a oportunidade de avaliar melhor os múltiplos determinantes de saúde e doença, facilitando a obtenção de informações que levem ao diagnóstico (STARFIELD, 2002).

Giovanella e Cunha (2011), pressupõem que o atributo da longitudinalidade do cuidado é o princípio da atenção primária em saúde que permite acompanhamento ao longo do tempo deve estar estruturado em três elementos que são: 1) Fonte regular de cuidados de atenção primária - onde o incentivo governamental é fundamental para uma Estratégia de Saúde da Família que possa atender as demandas qualitativas e quantitativas da população, servindo como referência para a adesão ao atendimento habitual de saúde. 2) Estabelecimento de vínculo terapêutico duradouro ao longo do tempo - gerado por uma boa relação médico-paciente estruturada por laços de confiança e responsabilidade. Essa relação interpessoal deve superar o modelo biomédico centrado na doença, através da mudança para um modelo assistencial que percebe o paciente em sua integralidade com suas questões psicossociais, a subjetividade da experiência da doença e respeitando sua autonomia. 3) Continuidade informacional - relacionada a qualidade do acúmulo de conhecimentos sobre o paciente através do registro, processamento e disponibilização de informações tanto de aspecto clínico quanto sociodemográfico, de valores e situações familiares que possam influenciar nas condições de saúde do paciente.

Gouveia *et al.* (2019) explica que mesmo o Brasil oferecendo um sistema de saúde pública universal e gratuito, ainda existem muitas barreiras de acesso a esse serviço, pois os diferentes grupos sociais precisam ter o reconhecimento de suas diferentes necessidades e concepções do processo e saúde e doença, em função de suas diferentes características culturais. Para isso é clara a necessidade de profissionais saúde bem treinados em identificar as competências culturais, permitindo desenvolver laços de confiança com os pacientes, levando

a maior adesão aos cuidados de saúde oferecidos. O médico de família, pautado no Método Clínico Centrado na Pessoa, deve buscar entender a experiência de doença vivida pelo paciente, reconhecendo os valores, crenças e práticas culturais que influenciam essa interpretação do processo de adoecimento pelo paciente. Entretanto, a competência cultural vai além, pois foca na experiência de doença vivenciada pelo indivíduo, buscando também a equidade do cuidado, observando a manifestação da doença em diferentes grupos étnicos e a influência de suas diferentes histórias e culturas sobre o comportamento da população.

Para McWhinney e Freeman (2010), o manejo de doenças crônicas exige entendimento da pessoa e do seu ambiente. Cada pessoa lida com a doença de seu próprio modo, por isso, escutar a sua história é uma forma de dar atenção ao que é particularmente importante para aquela pessoa.

A justificativa para o inexplicável, conforme Minayo (1994), muitas vezes é encontrada na religião, atribuindo as respostas à um ser supremo que castiga ou premia conforme seu julgamento.

> Essa visão [...] reforça e reafirma a ordem estabelecida, como já analisado por clássicos como Marx, 1972; Weber, 1971; Durkheim, 1978. Segundo o pensamento de Durkheim, a visão religiosa é a própria substancialização da organização social, sendo o culto a Deus não mais do que um culto disfarçado às sociedades de que o indivíduo depende (MINAYO, 1994, p. 62).

O médico de família é conhecedor de como as doenças raras afetam as pessoas escutando as histórias, suas esperanças e seus medos, suas rupturas em seu mundo social, tentado estabelecer um retrato do que a vida é para as pessoas, e das forças e recursos que elas trazem para a batalha pela integridade (MCWHINNEY e FREEMAN, 2010).

O contato dos profissionais da atenção primária com a família e com a comunidade, acompanhando as pessoas ao longo da vida, os coloca em uma posição privilegiada na identificação de doenças hereditárias recorrentes. A APS tem um papel muito importante por facilitar a articulação da rede de atenção, quando diante das doenças genéticas que costumam ter a característica de atingir múltiplos sistemas. Os profissionais devem estar preparados para ampliar o campo de ação e conduzir corretamente suas descobertas em benefício do paciente sobretudo daqueles distantes geograficamente dos serviços especializados contribuindo para redução da iniquidade (SANTOS, 2020).

2.2 REPRESENTAÇÕES FAMILIARES

Para Nussbaum *et al.* (2008), o heredograma é a forma de estabelecer um padrão de transmissão familiar de uma condição hereditária, resumindo através da representação gráfica da arvore familiar utilizando símbolos padronizados para identificar os membros da família e seu parentesco.

O genograma, ainda que tenha alguma semelhança com uma árvore familiar, permite explorar aspectos emocionais e comportamentais, permitindo perceber a dinâmica familiar com seus equilíbrios e desequilíbrios, indo além da visualização gráfica da origem dos indivíduos (MUSQUIM *et al*., 2013).

Machado *et al.* (2005) explica que o genograma tem grande utilidade na Estratégia de Saúde da Família pois permite compreender a dinâmica familiar identificando padrões de relacionamentos e conflitos. Permite a compreensão do contexto do núcleo familiar. Tendo como foco a família, acaba trazendo informações individuais como proximidades ou afastamento das relações, permitindo identificar até traços de personalidade.

A Estratégia de Saúde da Família, para Melo *et al.* (2017), dever ter sua atuação baseada na criação de vínculo com os pacientes, estimulando as relações de responsabilidade mútua e de interação ativa com a comunidade na qual estão inseridos o que gera uma percepção de pertencimento à mesma. Tal interação facilita a observação da realidade local e permite definir prioridades e desenvolver ações individuais ou coletivas que promovam qualidade de vida. O conhecimento do contexto social, cultural e econômico são fundamentais para o panejamento do cuidado e das intervenções em saúde. Para isso, deve se entender os arranjos familiares e suas dinâmicas, compreender como essas famílias interagem e percebem seu ambiente e identificar quais os problemas de saúde rotineiros e quais os padrões de vulnerabilidade social. O genograma se destaca como instrumento útil para delinear essa estrutura familiar ao longo do tempo, permitindo a construção de um modelo assistencial de acordo com os princípios e diretrizes do Sistema único de Saúde, baseado na prevenção, promoção, diagnóstico precoce, tratamento e recuperação da saúde.

Visualizar com clareza a repetição de doenças ao longo de gerações e a relação que essas doenças têm nos arranjos familiares é a maior vantagem do genograma. Esse permite ainda a intervenção sócio-familiar preventiva da tríade, codependente e corresponsável, composta pelos profissionais de saúde, pelos pacientes e pelas famílias (MACHADO *et al*., 2005).

2.3 DOENÇAS RARAS

No Brasil, são conceituadas como doenças raras aquelas que têm menos de 6,5 casos por 10.000 habitantes, o mesmo parâmetro europeu (MELO *et al*., 2015). Segundo Vrueh *et al*. (2013), existem descritas entre 5000 e 8000 doenças raras, cerca de 80% delas são causadas por defeitos genéticos. Nas últimas décadas, tem se focado progressivamente na investigação, no desenvolvimento e na comercialização de medicamentos para doenças raras. Além disso, vários programas de investigação vêm contribuindo também na compreensão e no diagnóstico de doenças raras. Apesar disso, a carga de doenças raras continua a persistir por falta de conhecimento científico, levando a falta ou atraso no diagnóstico, também, falta de tratamento ou acesso limitado a terapia ou assistência médica.

Embora nem toda doença genética seja hereditária, quando a hereditariedade acontece, pode atravessar múltiplas gerações. Neste caso, o papel das políticas de atenção à saúde da família fica evidente por não focar somente ao cuidado do indivíduo ou restrito ao tratamento da doença, mas do cuidado à família toda e até o fim da vida dos pacientes (AURELIANO, 2018).

Há um extenso debate sobre a natureza da contribuição genética para doenças complexas. A consanguinidade exerce uma grande influência na etiologia das doenças onde casos de alelos autossômicos recessivos raros estejam envolvidos, comparativamente com alelos de doenças comuns onde os casamentos intrafamiliares terão proporcionalmente menos importância.

De uma perspectiva geral de saúde, a consanguinidade é um tópico muito mais amplo e complexo envolvendo grandes influências sociais, econômicas e demográficas, comportamento reprodutivo diferencial e morbimortalidade precoce e tardia. A maior prevalência de uniões consanguíneas se dá em comunidades rurais mais pobres, tipificadas pelos baixos níveis de educação materna, baixa idade no momento do casamento e do primeiro parto, curtos intervalos entre partos e grande quantidade de gestações (BITTLESA e BLACKA, 2010).

As famílias que vivem com doenças raras, segundo Anderson *et al*. (2013), costumam receber pouca atenção das autoridades de saúde. As doenças raras são difíceis de diagnosticar e tratar, muitas vezes faltam profissionais de saúde qualificados e opções de tratamento eficazes. Muitas doenças raras são crônicas e complexas e estão associadas a deficiências físicas, intelectuais ou neurológicas. Como resultado, os impactos psicossociais e emocionais

são significativos para pacientes e familiares. É necessária uma base de evidências para apoiar o desenvolvimento de políticas sociais e de saúde.

2.4 ERROS INATOS DO METABOLISMO

Os Erros Inatos do Metabolismo (EIM) formam um grupo heterogêneo de doenças genéticas raras, que se caracterizam pela presença de mutações em genes que codificam enzimas envolvidas em alguma etapa do metabolismo. No caso das doenças lisossômicas, as enzimas que apresentam atividade deficiente são aquelas envolvidas no catabolismo dentro do lisossomo das células. Com isso há o acúmulo de macromoléculas, como lipídeos, glicogênio, glicosaminoglicanos, entre outros, que deveriam ser metabolizados dentro do lisossomo, levando ao acúmulo da macromolécula em vários órgãos, muitas vezes aumentando a excreção na urina. Os EIM são considerados como relevantes causas de morbimortalidade entre crianças brasileiras. São descritas cerca de cinquenta doenças lisossômicas e a incidência conjunta estimada é de 1:7.000 nascidos vivos. A investigação necessária para o diagnóstico de EIM requer investigadores experientes e equipamentos sofisticados, o que resulta em alto custo. Os centros de diagnóstico no Brasil são escassos. O centro de referência para o diagnóstico EIM no Brasil é Laboratório de Referência para Erros Inatos do Metabolismo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/RS (LREIM-HCPA), que apresentou um estudo em que as doenças lisossômicas corresponderam a 59,8% dos EIM diagnosticados (SOUZA *et al.*, 2010; SCALCO *et al.*, 2010).

2.5 MUCOPOLISSACARIDOSES

As MPS fazem parte do grupo dos EIM que se caracterizam por serem doenças metabólicas hereditárias causadas pela deficiência de enzimas necessárias para degradar os glicosaminoglicanos (GAG) - também chamados de mucopolissacarídeos - no lisossomo das células. Os GAG não degradados acumulam-se nos lisossomos das células comprometendo a função celular e a matriz extracelular, causando disfunção de vários órgãos. Assim, GAG em excesso são secretados na circulação sanguínea e, então, excretados na urina. As MPS são distúrbios autossômicos recessivos, exceto para MPS II que está ligada ao X (KHAN *et al.* 2017). As características clínicas variam de acordo com o tipo de mucopolissacaridose e também conforme a gravidade clínica da doença, levando a um grande número de manifestações clínicas, que progressivamente afetam múltiplos órgãos, podendo levar ao óbito os pacientes na segunda ou terceira décadas de vida.

Diniz *et al.* (2012) descreve a classificação das MPS em 11 tipos, quando inclui os subtipos (I, II, IIIA, IIIB, IIIC, IIID, IVA, IVB, VI, VII e IX). Sendo que cada tipo e subtipo correspondem a uma doença diferente e que pode ser categorizado de acordo com a alteração ou ausência da enzima e de acordo com a gravidade da sintomatologia apresentada.

Tabela 1 – Classificação das mucopolissacaridoses

Tipo de MPS	EPÔNIMO	ENZIMA DEFEITUOSA
I	Hurler	α-L-iduronidase
II	Hunter	Iduronidase 2-sulfatase
III A	Sanfilippo tipo A	Heparan N-sulfatase
III B	Sanfilippo tipo B	α-N-acetylglucosaminidase
III C	Sanfilippo tipo C	Acetyl-CoA: α glucosaminide N-acetyltransferase
III D	Sanfilippo tipo D	N-acetylglucosamine 6-sulfatase
IV A	Morquio tipo A	Galactose 6-sulfatase
IV B	Morquio tipo B	*ℬ*-galactosidase
VI	Maroteaux-Lamy	N-acetylgalactosamine 4-sulfatase
VII	Sly	*ℬ*-glucuronidase

Fonte: Albano *et al*., (2000).

Para Villas-Boas *et al*. (2011), as MPS são distúrbios heterogêneos e progressivos clinicamente caracterizados por anormalidades em vários sistemas orgânicos como faciais grosseiras, perda de visão, perda auditiva, função pulmonar diminuída e apneia obstrutiva do sono, infecções respiratórias frequentes e recorrentes, doença cardíaca, hepatomegalia e esplenomegalia, hérnias umbilicais e inguinais, diarreia crônica, hidrocefalia comunicante, compressão da medula espinhal e redução da expectativa de vida. Os pacientes geralmente parecem normais ao nascimento, mas durante a primeira infância experimentam o início de uma doença clínica, incluindo envolvimento esquelético, articular, das vias aéreas e cardíacas, comprometimento da audição e da visão e retardo mental nas formas graves da MPS I, MPS II e MPS VII e todos os subtipos de MPS III. Ambas as formas da MPS IV (síndrome de Morquio) são caracterizadas por displasia esquelética, frouxidão ligamentar / hipermobilidade articular, hipoplasia odontóide e baixa estatura, sem prejuízo cognitivo.

A expectativa de vida é reduzida em pacientes não tratados com a formas graves de MPS. As formas atenuadas desses distúrbios, por outro lado, podem apresentar sintomas leves em muitos sistemas orgânicos. Pacientes com doença atenuada têm pouco ou nenhum comprometimento cognitivo e geralmente vivem na idade adulta, embora possa ocorrer morte

prematura secundária ao acometimento progressivo das vias aéreas e doenças cardíacas (MUENZER, 2011).

No caso da MPS I, os indivíduos são classificados como portadores de uma das três síndromes, síndrome de Hurler, síndrome de Hurler-Scheie ou síndrome de Scheie, onde os achados clínicos mudam em gravidade, mas não foram identificadas diferenças bioquímicas mensuráveis. A MPS I tem atividade limitada da enzima α-L-iduronidase (IDUA). Apresenta uma grande variedade de sintomas, desde manifestações de face grosseira, opacificação da córnea, atraso no desenvolvimento, retardo mental, retardo de crescimento, contraturas das articulações, cifoescoliose, distose múltipla, perda auditiva, espessamento das válvulas cardíacas, hepatoesplenomegalia e hérnias umbilicais e inguinais (KHAN *et al.*, 2017). Diferencia-se as três formas de MPS I com base na presença de comprometimento neurológico, na velocidade de progressão da doença e na gravidade do acometimento dos órgãos-alvo (principalmente sistema nervoso central, ossos, articulações, vias aéreas superiores e inferiores, coração e córnea). Na MPS IH (síndrome de Hurler), de acometimento mais grave, os pacientes costumam apresentar atraso de desenvolvimento aparente entre 14 e 24 meses e estatura máxima de 110 cm e serem diagnosticados até os dois anos de idade, há um predomínio de sintomas respiratórios, geralmente durante a primeira década de vida, exibem sintomas neurológicos, como dislexia, termestesia e degradação cognitiva, hérnias, hepatomegalia, cifose e atraso no desenvolvimento e costumam falecer dentro de uma década se não forem tratados, por insuficiência cardíaca ou respiratória. A MPS IHS (síndrome de Hurler-Scheie) é a forma intermediária da doença, onde os pacientes costumam apresentar evidência clínica entre três e oito anos de idade, com inteligência normal, baixa estatura final e a sobrevivência até a idade adulta mais comum. Já na MPS IS (síndrome de Scheie), forma atenuada e mais comum, a sintomatologia dos pacientes costuma iniciar entre cinco e quinze anos de idade, sendo que o curso clínico é dominado por problemas ortopédicos; costuma se apresentar por uma face grosseira e um físico encorpado com inteligência normal, a altura final é normal ou quase normal, assim como o tempo de vida, o qual pode se mostrar reduzido pela doença cardíaca, mas podem viver mais de 50 anos (SOUZA *et al.* 2010; KHAN *et al*, 2017).

Em 2010 a incidência mundial estimada de MPS I era de 1/100.000 recém-nascidos vivos (SOUZA *et al.* 2010).

Não existe tratamento curativo para a MPS I. A opção de tratamento com terapia de reposição enzimática (TRE), trata-se da reposição da enzima laronidase com a finalidade de desacelerar o curso da doença. Em 2003, o *Food and Drug Administration* (FDA) e a Agência Europeia de Medicamentos (EMEA) aprovaram a reposição enzimática para MPS I. No

Canadá, em 2005, o *Canadian Expert Drug Advisory Committee* (CEDAC), administrado pelo *Canadian Coordinating Office on Health Technology Assessment*, não recomendou o financiamento da laronidase, alegando que o tratamento não foi considerado custo-efetivo, os estudos não teriam demonstrado benefício em desfechos clínicos e haveria o risco de eventos adversos graves. A laronidase recebeu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 2005. Estimou-se que no Brasil, aproximadamente quarenta pacientes estavam sendo tratados em 2010 com laronidase (SOUZA *et al.* 2010).

A MPS III é subdividida em quatro tipos; MPS IIIA, IIIB, IIIC e IIID, conforme a deficiência respectivamente das enzimas heparan-N-sulfatase (SGHS), α-N-acetilglucosaminidase (NAGLU), α-glicosaminidase acetiltransferase (HGSNAT) e N-acetilglucosamina 6-sulfatase (GNS). O defeito em qualquer uma das quatro enzimas compromete a degradação do heparan-sulfato (HS). A variação fenotípica que existe entre os pacientes com MPS III se apresenta em menor grau do que nos outros tipos de MPS e formas muito leves de MPS III podem não ser percebidas ou diagnosticadas. A degeneração do sistema nervoso central (SNC) MPS III é severa e caracterizada por e retardo progressivo do desenvolvimento e retardo mental. No caso da MPS IIIB, um amplo espectro de fenótipos clínicos relatados para pacientes revelou-se por uma ampla heterogeneidade alélica (SOUZA *et al.* 2010).

A frequência de MPS III (IIIA; 20–30% e IIIB; 10–14%) é maior em países europeus, incluindo Estônia, Alemanha, Polônia, Suécia e Holanda. Sendo alta também na Austrália. O subtipo MPS IIIB é mais comum na Grécia e é causado por um defeito no gene NAGLU. O MPS IIIC é comum em países europeus. O subtipo MPS IIID é o mais raro de todos (KHAN et al., 2017).

A MPS III e suas subdivisões ainda não tem tratamento de reposição enzimática.

Sobre os demais tipos de MPS, segundo Muenzer (2011), há ainda TRE específica para MPS II (idursulfase) e a MPS VI (galsulfase). Assim como a laronidase para a MPS I, são todas enzimas artificiais, produzidas por engenharia genética, semelhantes às enzimas humanas.

Khan *et al*. (2017) relata a prevalência de MPS mundial: em países asiáticos como, por exemplo, o Japão, entre 1982 e 2009, a prevalência foi de 1,53 por 100.000 nascidos vivos; na América do norte, nos Estados Unidos da América (EUA), entre 1969 e 1996, a prevalência foi de 1,2 por 100.000 nascidos vivos; no Oriente Médio, como na Arábia Saudita, entre 1983 e 2008, a prevalência foi de 16,9 por 100.000 nascidos vivos; e em países europeus, como em Portugal, entre 1982 e 2001, a prevalência foi de 4,8 por 100.000 nascidos vivos.

No Brasil, a base de dados do Sistema Único de Saúde informou 56.587.867 nascidos vivos entre 1994 e 2012. Neste período foram diagnosticados um total de 600 casos de MPS (138 casos com MPS I, 220 com MPS II, 65 com MPS IVA e 177 com MPS VI). O mesmo relatório não forneceu dados para MPS III, MPS VII e MPS IX. A prevalência média foi de 1,04 por 100.000 nascidos vivos (KHAN *et al*., 2017).

2.6 ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA PARA DOENÇAS RARAS

Até 2014, o Sistema Único de Saúde (SUS) não possuía política de assistência farmacêutica específica para doenças raras, e a construção dessa política esbarrava em questões bióeticas, envolvendo temas como equidade e escassez de recursos. Ainda assim, a demanda de ordens judiciais era cada vez maior, entrando em conflito com a Política Nacional de Medicamentos e com a medicina baseada em evidências (MBE). Há ainda de se levar em conta, o lobby da indústria farmacêutica para a entrada de novos fármacos no país. (SOUZA *et al.*, 2010).

Diniz *et al.* (2012) explica que a assistência para os pacientes que judicializam a atenção à saúde no Brasil foi por muitos anos frágil, devido a não existência de uma política específica para doenças genéticas raras, ou mesmo da implementação da política de genética clínica no SUS. A judicialização pode ser um instrumento de garantia de necessidades de saúde não satisfeitas, mas trás consequências econômicas para a organização da política, mesmo nos casos de demandas justas.

O Judiciário, acaba dando sentença favorável ao paciente e o Ministério da Saúde é obrigado a incluir o indivíduo no sistema de dispensação de medicamentos de alto custo (MUENZER, 2011).

Medeiros *et al*. (2013), relata que esses medicamentos já estiveram entre os mais caros no cenário da judicialização em saúde no Brasil entre 2006 e 2010, tendo custado, neste período, R$ 219.664.476,05 em tratamento autorizados por 196 decisões judiciais que beneficiaram 195 pacientes.

A complexidade das opções terapêuticas medicamentosas atualmente disponíveis determina que as políticas de medicamentos não possam mais se restringir aos chamados itens essenciais e/ou de baixo custo. Esta nova realidade já levou, por exemplo, ao estabelecimento de listas dedicadas a medicamentos de maior custo dirigidos algumas vezes a doenças raras. Junto a isto, em alguns casos, houve o estabelecimento de protocolos clínicos de tratamento e

diretrizes terapêuticas, construídos para a racionalização do uso desses medicamentos (SOUZA *et al*. 2010).

De maneira geral, Diniz *et al*. (2012), consideram que há evidências de benefício e de segurança dos medicamentos para as MPS I, II e VI, com terapia de reposição enzimática baseada em ensaios clínicos duplo-cegos randomizados contra placebo. Os benefícios incluiriam diminuição da hepatoesplenomegalia e melhora da função pulmonar, da capacidade de andar e da mobilidade articular dos pacientes. Isso significa que as melhores evidências disponíveis indicam potencial de reversão parcial da sintomatologia preexistente, mas não de prevenção ou de estabilização. Entretanto, a magnitude do benefício, pelo menos do ponto de vista da significância clínica, parece pequena.

Em 2014 o Ministério da Saúde, através da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprovou as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do SUS, instituindo incentivos financeiros para o custeio de ações neste sentido (BRASIL, 2014). Ao todo, há 40 Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas orientando tratamentos e assistência no SUS para pessoas com doenças raras. (CONITEC, n.d.), e em 2018, através da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), foram aprovados e publicados pelo Ministério da Saúde protocolos clínicos incorporando a enzima para tratamento de mucopolissacaridose tipo I e tipo II (BRASIL, 2018[1] e BRASIL, 2018[2]).

De acordo com informação da CONITEC BRASIL (2020), foram publicados, no Diário Oficial da União, os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para as MPS dos tipos IVa e VI, com incorporação dos medicamentos alfaelosulfase e galsulfase, respectivamente. “Para os casos em que a doença se manifesta de forma precoce, até seis anos de idade, esses PCDT também incluem o transplante de células tronco como alternativa de tratamento.”

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Relatar 6 casos de pacientes/pessoas com mucopolissacaridose em um distrito rural remoto.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Demonstrar a relevância do papel do médico de família perante o diagnóstico de uma doença rara.

Demonstrar a importância do Genograma na compreensão das relações consanguíneas e sua influência na prevalência da mucopolissacaridose na localidade estudada.

4 METODOLOGIA

Trata-se de uma Série de casos, que segundo Parente *et al.* (2010), apesar de haver certa divergência entre alguns autores, se diferencia do relato de casos por descrever de 3 a 10 casos, sendo de grande importância no estudo de doenças raras e ter identificação com o médico clínico, pois este através da observação e interpretação, reconhece uma situação que, se descrita, possa contribuir para a prática clínica.

Por se tratar de série de casos teve como controle de qualidade a proposta de Relato de Casos da Equator, descrita por Yoshida (2007). O relato do caso é pertinente por se tratar de entidade diagnosticada rara. A estrutura básica do relato de caso incluiu título, resumo, uma introdução com objetivo, a descrição do caso, uma discussão com revisão da literatura, conclusão e bibliográfica. O manuscrito teve no máximo 20 ou 30 referências. Com texto simples, claro, preciso, título sucinto, descritivo e acurado. O resumo deve contemplar todos os itens descritos no texto.

A estratégia de busca das referências será através de bases de dados do MEDLINE, BIREME, LILACS, SCIELO e MENDELEY.

O estudo é transversal descritivo, composto por análise de documentos de prontuários e entrevistas individuais com os familiares responsáveis pelos pacientes com diagnóstico de mucopolissacaridose, para obtenção de informações e para identificação e entendimento das relações familiares.

Os sujeitos do estudo são pacientes com diagnóstico laboratorial de mucopolissacaridose confirmado por análise de sangue e urina realizados através do Laboratório de Referência para Erros Inatos do Metabolismo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/RS, assim como seus familiares, tendo em vista que os pacientes têm atraso mental.

Foram relatados, neste estudo, o caso índice, os quatro casos com diagnóstico laboratorial confirmado de mucopolissacaridose e um sexto caso que não foi possível confirmar laboratorialmente pois já havia falecido quando ocorreram as análises.

Os critérios de inclusão foram:

- pacientes com características da doença ou com exame laboratorial comprovando o diagnóstico clínico.
- identificação de grau de parentesco através do heredograma.
- ser responsável por esses pacientes, com capacidade cognitiva, correspondendo ao universo de casos e familiares de pessoas com a doença em questão.

Os critérios de exclusão foram:

- não ter grau de parentesco identificado pelo heredograma.
- não ter características sindrômicas.
- ter diagnóstico laboratorial descartado.

A pesquisa foi feita através de análise documental de dados clínico, resultados de exames laboratoriais e entrevista semiestruturada construída a partir dos achados nos prontuários. Foi realizada a construção do Heredograma e do Genograma a partir de entrevista semiestruturada construída com informantes-chaves, a partir dos achados nos prontuários.

Para descrição dos casos foi realizada revisão de prontuários e entrevista com os responsáveis pelos pacientes. Foi elaborado o relato de casos seguindo a metodologia já descrita.

Para descrição das relações familiares que apresentam um perfil de consanguinidade foi utilizada a construção de um heredograma e de genogramas para representação gráfica.

Entre os instrumentos, que foram úteis para delinear as estruturas externas e internas da família destaca-se o genograma, que pode ser utilizado como Instrumento de Coleta de Dados para análises familiares, até mesmo na Pesquisa Qualitativa, sendo uma representação gráfica que mostra o desenho ou mapa da família (WENDT e CREPALDI, 2008).

O local do estudo foi a Unidade Básica de Saúde do distrito onde foi realizada a revisão de prontuários destes pacientes. Em virtude da proteção dos pacientes, não foram identificados o local nem a equipe. As entrevistas foram realizadas nos domicílios dos pacientes selecionados para o estudo. O período foi de janeiro de 2020 até fevereiro de 2021.

A identificação dos pacientes foi suprimida e os mesmos anonimizados. O relato contém dados sociodemográficos como ano de nascimento, sexo e parentesco; bem como história clínica, exame físico e exames complementares alterados, em frases e parágrafos concatenados e completos, sem informações truncadas ou soltas.

Foi submetido ao comitê de ética em pesquisa e o termo de consentimento/assentimento livre e esclarecido foi aplicado aos responsáveis pelos pacientes para análise de prontuário. Assim como para os informantes-chave, para coleta de informações sobre os indivíduos que conheciam as relações familiares na comunidade, permitindo a elaboração do heredograma e dos genogramas. Foi garantido o sigilo dos envolvidos. Foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ouro Preto, sob os números CAAE: 29667620.0.0000.5150 para a avaliação de formulários, entrevista e dados de prontuários de pacientes, e CAAE: 18819619.7.0000.5150 para elaboração dos genogramas.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O caso índice foi **A**, sexo feminino, nascida em 1991 – Com registro no prontuário de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor percebido desde os 2 anos com piora quando entrou na escola e foi encaminhada para a Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE).

Ano	Evolução clínica
1998	Iniciou quadros de incontinência urinária, anemia não especificada, crises convulsivas.
2003	Episódios de infeções de vias aéreas.
2007	Alterações de coluna cervical com avaliação da ortopedia e indicação cirúrgica para correção. Não realizou cirurgia pois estava sem condições de saúde .
2008	Piora das deformidades ósseas, sendo novamente encaminhada à ortopedia.
2013	Apresentou quadros de disfagia, constipação intestinal, escoliose acentuada, diminuição da força em membros inferiores acarretando quedas frequentes, emagrecimento, sopro mitral.
2014	Observou-se episódios de sincope e hipotensão, dispneia, piora da escoliose com convexidade para a direita, redução dos espaços do gradil costal com deformidade da caixa torácica provocando deslocamento do eixo cardíaco para a direita, passou a necessitar de apoio para deambular, apresentou agitação psicomotora, pupilas midiáticas e piora do sopro cardíaco.
2015	Realizou tomografia computadorizada de crânio com sinais de redução volumétrica encefálica cortical e central desproporcional para a faixa etária com perímetro cefálico diminuído, houve perda ponderal acentuada, engasgos e disfagia para pastos e líquidos, constipação intestinal crônica, após múltiplas quedas e sem equilíbrio, passou a usar cadeira de rodas, deixou de interagir com o meio.
2016	A paciente veio à óbito em abril de 2016, sem diagnóstico laboratorial.

B, sexo feminino, nascida em 2002, irmã de A – aos 3 meses apresentou primeiro episódio de infecção de vias aéreas, tendo dois episódios neste ano;

Ano	Evolução clínica
2003	Apresentava desenvolvimento neuropsicomotor aparentemente normal e apresentou no mesmo ano quatro episódios de infecção de vias aéreas.
2005	Observado baixo peso.
2006	Iniciou perda de controle do esfíncter urinário e dificuldade de aprendizado.
2008	Apresentava sopro sistólico grau II, taquicardia e. anemia não especificada; em 2009 houve piora do sopro sistólico, com Ecocardiograma evidenciando prolapso de folhetos anterior e posterior de valva mitral e regurgitação valvar importante associada a dilatação moderada do átrio esquerdo, regurgitação valvar tricúspide e pulmonar discretas.
2011	Mãe relatou fraqueza de membros inferiores.
2012	Era evidente o atraso global do desenvolvimento.
2015	Iniciou escoliose com diagnóstico de escoliose progressiva pela ortopedia; Olhar fixo com diminuição da interação com o meio.
2016	Houve prejuízo na deambulação que passou a acontecer com auxílio de terceiros, deformidades ósseas difusas, crises convulsivas, hiporexia e piora da anemia. Neste ano houve a coleta de sengue e urina para investigação e confirmação diagnóstica de mucopolissacaridose III B.
2017	Fazia acompanhamento com a hematologia e suplementação com sulfato ferroso.
2019	Houve piora da anemia e episódios de infecção de vias aéreas.
2020	Houve piora da deambulação, ficando restrita ao leito a maior parte do tempo e piora da anemia, vindo à óbito em fevereiro do mesmo ano.

C, sexo feminino, nascida em 2002, prima de A e B – Anotações em prontuário de desde o início da deambulação ter sido notado presença de deformidades ósseas e articulares e afrouxamento ligamentar importante em pé esquerdo;

Ano	Evolução clínica
2004	Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, com quadros de crises convulsivas, quando iniciou acompanhamento na APAE e com a neurologia.
2005	Apresentou seis episódios de infeção de vias aéreas.
2006	Foram identificadas alterações visuais, hematológicas e hepáticas.
2016	teve confirmação laboratorial de mucopolissacaridose III B.
2021	Faz acompanhamento na UBS e com o serviço de genética.

D, sexo masculino, nascido em 1997 – Aos 10 meses iniciou quadro de tosse com anotação em prontuário de “alterações pulmonares”;

Ano	Evolução clínica
1998	Foi notado atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, desnutrição e crises convulsivas.
1999	Três episódios de infecção de vias aéreas.
2000	Novamente três episódios de infecção de vias aéreas.
2001	Foram identificadas alterações em ausculta cardíaca, hipertensão e diminuição da força dos membros inferiores.
2004	Apresentou distensão abdominal e ascite.
2012	Notou-se fácies sindrômica grosseira.
2015	Alterações oculares, hérnia abdominal volumosa e passou a usar cadeira de rodas.
2016	Apresentava atrofia muscular e deformidades ósseas importantes. Realizou avaliação laboratorial com diagnóstico de mucopolissacaridose I. Houve judicialização para tentativa de tratamento com reposição enzimática, porém esta ainda não fazia parte dos protocolos clínicos do Ministério da Saúde que só foi aprovada em 2018.
2017	O paciente veio à óbito em outubro deste ano, sem TER.

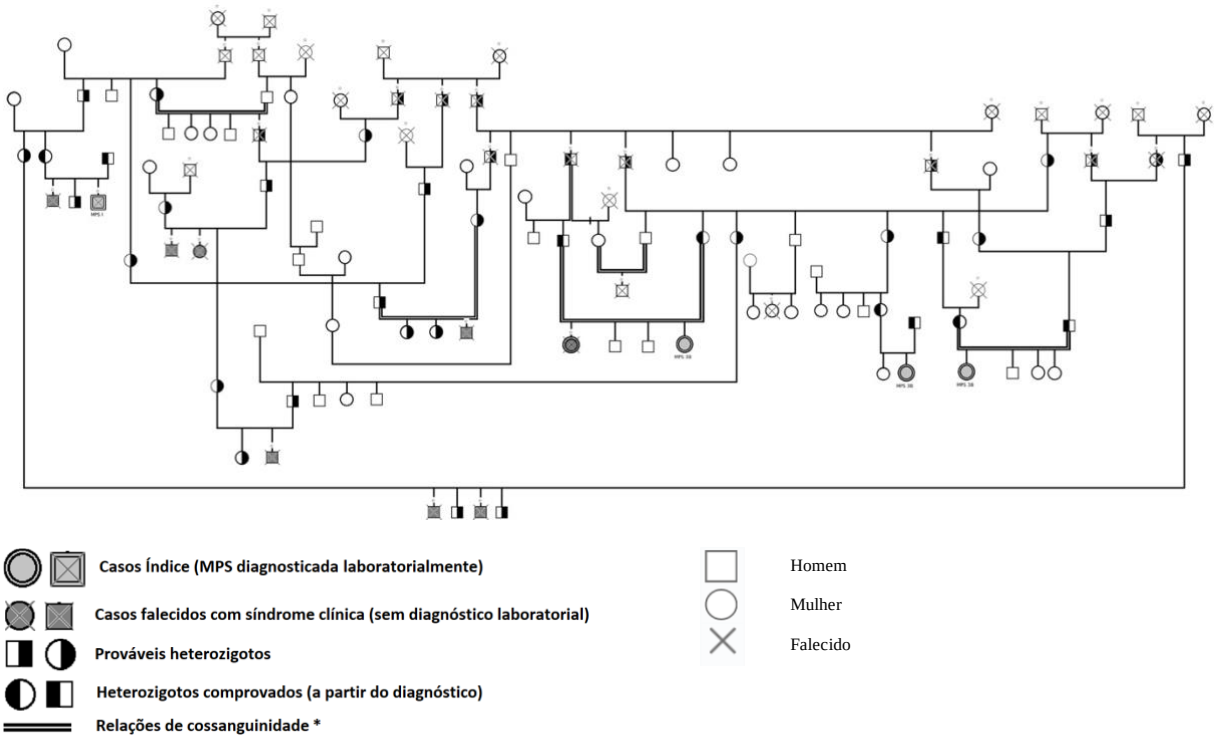
E, sexo masculino, nascido em 1999, irmão de D – Apresenta relatos da mãe de quadro semelhante ao irmão com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, deformidades ósseas progressivas, alterações cardíacas, hérnia abdominal e infecções de vias áreas com piora progressiva, vindo a falecer em 2012 sem ter sido realizado diagnóstico laboratorial.

D e E apresentam laços de parentesco distantes com os demais casos relatados.

F, sexo feminino, nascida em 2004, prima de A, B e C – A paciente tem laços familiares com a comunidade, mas por questões relacionadas ao trabalho do pai, a família está constantemente mudando de estado. A mesma não tem prontuário na UBS. Durante a estada da família no município em 2016, houve entrevista com a mãe que relatou ter notado atraso no desenvolvimento neuropsicomotor desde cerca de dois anos de idade com episódios de crises convulsivas e infecções repetidas de vias aéreas além de deformidades ósseas e fraqueza de membros inferiores com alteração progressiva da marcha e dificuldade de deambulação. Autorizou a coleta de sangue e urina que quando enviada ao laboratório foi identificado que já havia sido enviado material em 2012 por outro médico. A mãe relatou uma coleta quando estava morando em outro estado. Logo depois mudou e não soube do resultado. Este resultado foi liberado em 2016, confirmando diagnóstico de mucopolissacaridose III B. A mãe foi informada do resultado e orientada. Mesmo morando atualmente em outro estado, mantem contato com a nossa equipe e segundo a mãe, está bem e segue em acompanhamento médico no local.

A partir do diagnóstico e da história de casos similares na comunidade, para um melhor entendimento do comportamento da doença na população, procurou-se entender as conformações familiares. Com a contribuição de informantes-chaves, foi possível a elaboração de um heredograma (Figura 1) que permitiu a confirmação e melhor compreensão da árvore familiar, revelando casamentos com características consanguíneas. Essas relações consanguíneas levaram ao surgimento de um número de casos que foge do padrão habitual da doença em termos de incidência e prevalência.

Figura 1 – Heredograma



Cabe aqui destacar que o heredograma tem o foco no estudo da doença, sendo muito utilizado no campo da genética médica para analisar como esta se comporta geneticamente, enquanto no genograma o foco é na família e suas relações, embora as entidades nosológicas também possam ser registradas.

A elaboração da árvore da família através do genograma é uma prática antiga que vem sendo cada vez mais utilizada como uma técnica de avaliação clínica, relacional e social das famílias (WENDT e CREPALDI, 2008).

O processo de desenvolvimento de cada genograma envolve diferentes complexidades: a entrevista entre o profissional e a família envolve interação social e recuperação de memória, fornecendo informações demográficas, de posição funcional, recursos e acontecimentos críticos na dinâmica familiar (DE MELLO *et al*., 2005).

> A aplicação do Genograma em saúde da família é extensa. Pode ser utilizado como instrumento importante na caracterização e cadastramento dos grupos familiares na Estratégia de Saúde de Família (ESF), com vistas ao trabalho de promoção à saúde da comunidade e prevenção de agravos. Além disso, permite uma visualização do processo de adoecer e das principais enfermidades que acometem os membros familiares, facilitando o plano terapêutico e permitindo à família uma melhor compreensão sobre o desenvolvimento de suas doenças (WENDT e CREPALDI, 2008, p. 302-303).

Figura 2 – Genograma família de A e B

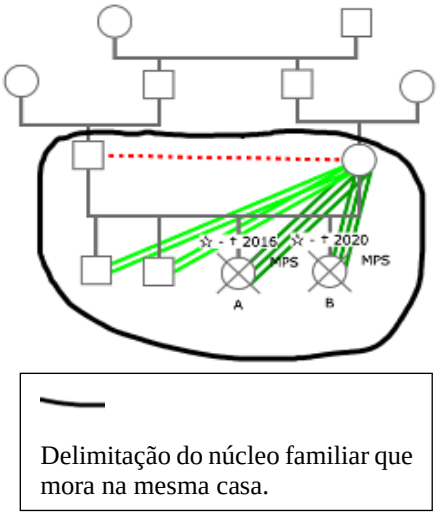


Figura 3 – Genograma família de C

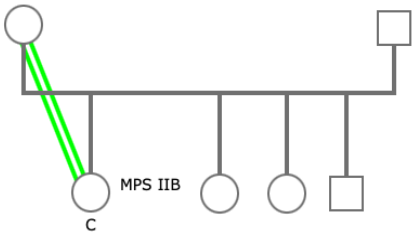


Figura 4 – Genograma família de D e E

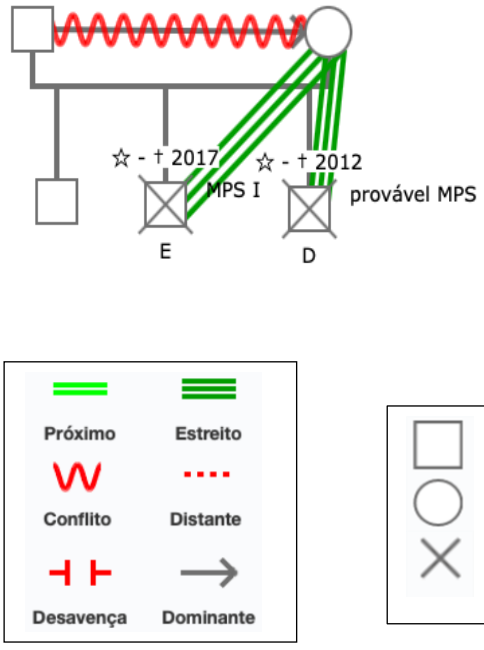
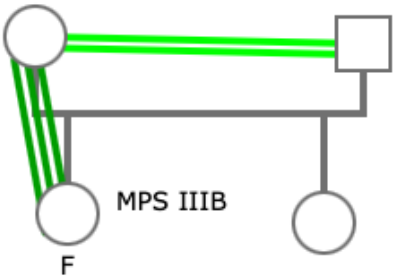


Figura 5 – Genograma família de F



Percebe-se em todas as famílias nas quais a doença se desenvolve uma relação de proximidade e de relação estreita entre mães e filhos, o que demonstra o papel da mulher cuidadora, algo muito arraigado na sociedade. As relações de proximidade são maiores entre as mães e os filhos com MPS do que destas com os outros filhos, hígidos. Já as reações maritais diferenciam em cada genograma. Na família de A e B (Figura 2), notamos total dedicação da mãe aos filhos, principalmente às filhas com quadro sindrômico. Segundo relato da própria mãe, dormia junto com as filhas e em quarto separado do marido. Esta mãe sofre um grande luto pela perda das suas filhas, mantendo a separação conjugal do marido, apesar de coabitarem de se ajudarem mutuamente. Cabe destacar ainda a família de D e E (Figura 4), onde

observamos uma relação conflituosa e de dominância do marido sobre a esposa, mãe que se dedicou a cuidar dos filhos sindrômicos. Notamos ainda que nestas famílias onde há dois indivíduos acometidos com a MPS (Figuras 2 e 4), as relações maritais as distanciaram muito mais do que nas famílias onde apenas uma filha teve o diagnóstico de mucopolissacaridose (Figuras 3 e 5).

No genograma da família de A e B (Figura 2) fica evidente a proximidade da relação de consanguinidade entre os pais das pacientes sindrômicas, onde podemos observar que são primos de primeiro grau. Estão circuladas as pessoas que moram na mesma casa. As demais relações de parentesco podem ser melhor observadas no heredograma (Figura 1).

Segundo relatos dos informantes-chaves que contribuíram para a elaboração do heredograma e dos genogramas, muitos casos sindrômicos semelhantes ocorreram no passado, culminando em falecimento precoce de entes queridos sem diagnóstico estabelecido e sem informações relevantes descritas em prontuários.

A comunidade atendida, por décadas, sofreu com a difícil situação de vivenciar entes queridos morrerem vitimados por uma doença desconhecida. As especulações decorrentes, sendo associadas ao conhecimento empírico e às crenças populares, levaram a ideia de castigo divino ou de maldição à algumas famílias. Consequentemente, muitas pessoas do distrito assustam-se com a história de casos sindrômicos graves que levam à morte precoce e sem uma causa aparentemente estabelecida e clara.

Segundo Sontag (1984), "As especulações do mundo antigo fizeram da doença, na maioria das vezes, um instrumento da ira divina". O imaginário cultural-religioso, de forma não consciente, pôde influenciar na concepção de conceitos com relação à doença e à deficiência física, estabelecendo ligações inconscientes com o mal e com o pecado divinamente punido. Devemos ser capazes de compreender a influência destas construções mitológicas e discernir seu reflexo nos nossos julgamentos e em nossas atitudes diante da doença e da deficiência física (ROSA, 2017).

Para Melo *et al.* (2015), a Estratégia Saúde da Família estimula o cuidado centrado na pessoa, favorecendo a abordagem integral e longitudinal. Considera o indivíduo assim como considera sua inserção familiar e sociocultural. Os profissionais que atuam na APS, desta forma, têm mais oportunidades de identificar doenças hereditárias, recorrentes nas famílias. A educação de profissionais de saúde que atuam na APS é fundamental para transladar adequadamente as recentes descobertas da Genética Médica e da Genômica em benefício dos pacientes e de suas famílias, contribuindo para redução da iniquidade em Saúde.

O primeiro atributo da APS é constituir-se como serviço de porta de entrada do sistema de saúde, devendo para isso estar acessível à população, eliminando-se barreiras financeiras, geográficas, organizacionais e culturais, o que possibilita a utilização do serviço sempre que necessário. Outro atributo da APS é a longitudinalidade do cuidado, com continuidade da relação profissional/equipe/unidade de saúde-usuário ao longo da vida, independentemente da ausência ou da presença de doença. A continuidade da relação ao longo do tempo permite uma relação humanizada e atenção mais integral, o que proporciona maior satisfação da população. A equipe de saúde da família deve conhecer as características territoriais incluindo aspectos geográficos, sociais e culturais. A análise dos padrões de adoecimento e vulnerabilidade permite intervenções que possibilitem mudança da realidade local. Esses aspectos têm que ser valorizados por todos os componentes da equipe (GIOVANELLA e MENDONÇA, 2012; STARFIELD, 2002).

Parte do trabalho foi elaborada através de informações anotadas nos prontuários desde o nascimento dos pacientes acometidos. Muitos médicos passaram por essa comunidade e atenderam, examinando e acompanhando esses pacientes. Suspeitas da MPS ou de outras síndromes chegaram a ser levantadas como hipóteses diagnósticas, porém nunca foram investigadas. A população conviveu por décadas sem a confirmação laboratorial que trouxesse através um diagnóstico científico, a resposta que eles sempre procuraram. Podemos inferir que o Médico de Família e Comunidade, percebendo o padrão de repetição, conhecendo as questões culturais de isolamento social, e identificando as relações de consanguinidade teve um papel fundamental para estes pacientes, famílias e comunidade. Estando acessível, e eliminando barreiras através da relação humanizada e integral, agora a população tem uma resposta e sabe reconhecer mudanças necessárias; sabe como evitar casamentos consanguíneos, para que não haja novos casos, acabando assim a perpetuação desse sofrimento que ocorreu por muitas gerações.

Há no Brasil um grupo de pesquisa dedicado à Genética Médica Populacional, o Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia do CNPq (INaGeMP, n.d.), que desde 2009 possui um Censo Nacional de Isolados (CENISO), de populações brasileiras com alta frequência de doenças genéticas ou anomalias congênitas, especializado em isolados populacionais e “clusters” de doenças genéticas. Kubaski *et al.* (2019) descreve a identificação no Brasil de apenas três clusters de MPS: MPS IIIC (estado da Paraíba), MPS IVA (estado da Paraíba) e MPS VI (estado da Bahia). O autor refere ainda a investigação de um cluster de MPS IIIB, relatado no presente trabalho, sendo o único de MPS IIIB no Brasil. Outro caso semelhante, ainda segundo Kubaski et al. (2019), foi relatado apenas no Equador.

Não foi identificado até o momento, pela autoria deste trabalho, nenhum relato na literatura de atuação do médico de família e comunidade na identificação de mucopolissacaridose ou outras doenças raras.

6. CONCLUSÃO

O Médico de Família e Comunidade deve saber “ouvir” a comunidade, saber analisar como vivem as pessoas, estando atento à importância da influência do processo histórico e do contexto sociocultural em que foi sendo construída a saúde das pessoas na comunidade onde está inserido como forma de buscar diminuir os fatores de risco de adoecimento da população. Não deve se limitar ao diagnóstico e tratamento de doenças, mas buscar sempre um diagnóstico mais amplo dos fatores que influenciam na saúde e na doença daquela comunidade e do seu papel na busca de melhorar a qualidade de vida para as pessoas sob seus cuidados. O trabalho em equipe, com a essencial ajuda dos Agentes Comunitários de Saúde, permitiu perceber a influência do contexto de isolamento geográfico que favoreceu os casamentos consanguíneos, levando ao surgimento de uma doença genética hereditária que vem acometendo várias gerações. Tal trabalho levou à busca de respostas e, por meio da pesquisa laboratorial, ao diagnóstico da mucopolissacaridose, trazendo para a comunidade o esclarecimento sobre uma situação que se perdurou por décadas.

A elaboração do heredograma e dos genogramas foi de inestimada valia na visualização das relações familiares, permitindo entender o papel da consanguinidade no surgimento da MPS nas famílias em que foi diagnosticada a doença. Através do genograma pudemos notar a influência da doença no relacionamento familiar. Vale ressaltar que a interação médico-comunidade e a sinergia da Equipe de Saúde da Família foram fundamentais para a elaboração do genograma.

O diagnóstico da MPS gerou importantes reflexões: qual deve ser a contribuição do Médico de Família e Comunidade a fim de ajudar a modificar a realidade local, tornando-se um catalisador de transformações sociais; A quebra de paradigmas culturais, trazendo para a população o conhecimento de que se trata de uma doença com diagnóstico comprovado, com causa estabelecida e possibilidade de ser evitada; O aconselhamento genético às famílias e atuação na identificação precoce de novos casos que possam surgir, para que se permita, com o uso das políticas públicas de saúde, instituir um tratamento que melhore a qualidade de vida dos pacientes acometidos; E a importância da inconformidade do Médico de Família diante de expressões como a que motivou o estudo, “Aqui eles morrem!”.

Assim como a expressão acima foi um estopim motivador, espera-se que as reflexões compartilhadas neste estudo possam influenciar outros Médicos de Família e Comunidade e demais profissionais da Atenção Primária em Saúde em suas funções de coordenadores do cuidado. A diminuição da propagação de doenças de padrão familiar e a identificação de

doenças raras nas comunidades onde atuam, sejam essa isoladas ou não, resultará em conforto e mais saúde.

REFERÊNCIAS

ALBANO, L. M.; SUGAYAMA, S. S.; BERTOLA, D. R.; et al. Clinical and laboratorial study of 19 cases of mucopolysaccharidoses. **Revista do Hospital das Clínicas**, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11313661/>Acessado em: 14/02/2021.

ANDERSON, M.; ELLIOTT, E. J.; ZURYNSKI, Y. A. Australian families living with rare disease: Experiences of diagnosis, health services use and needs for psychosocial support. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, 2013. Dispinível em: < https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23398775/p> Acessado em: 14/02/2021.

AURELIANO, W. DE A.; AURELIANO, W. DE A. Trajetórias Terapêuticas Familiares: doenças raras hereditárias como sofrimento de longa duração. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, n. 2, p. 369–380, 2018. ABRASCO - Associação Brasileira de Saúde Coletiva. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232018000200369&lng=pt&tlng=pt>. Acessado em: 30/08/2019.

BITTLES, A. H.; BLACK, M. L. Consanguinity, human evolution, and complex diseases. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. suppl 1, p. 1779–1786, 2010. National Academy of Sciences. Disponível em:<https://www.pnas.org/content/pnas/107/suppl_1/1779.full.pdf> https://doi.org/10.1073/pnas.0906079106 Acessado em: 30/08/2019.

BRASIL. Ministério da Saúde / Gabinete do Ministro. Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014. 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. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html> Acessado em 10/07/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde / Secretaria de Atenção à Saúde / Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria Conjunta No 12, de 11 de abril de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Mucopolissacaridose do tipo I. Diário Oficial da União. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/images/pdf/2018/abril/18/Portaria-Conjunta-PCDT-MPS-I--18-04-2018.pdf>. Acessado em 10/07/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde / Secretaria de Atenção à Saúde / Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria Conjunta No 16, de 24 de maio de 2018ª. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Mucopolissacaridose do tipo II. Diário Oficial da União. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/images/pdf/2018/abril/18/Portaria-Conjunta-PCDT-MPS-I--18-04-2018.pdf>. Acesso em 10/07/2020.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. (n.d.) Doenças Raras: Governo, Especialistas e Pacientes juntos por um Sistema de Saúde Público inclusivo. Disponível em: <http://conitec.gov.br/doencas-raras-governo-especialistas-e-pacientes-juntos-por-um-sistema-de-saude-publico-inclusivo> Acessado em 12/07/2020.

CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. 2020 MS publica PCDT para as mucopolissacaridose IVa e VI. Disponível em: <http://conitec.gov.br/ultimas-noticias-3/ms-publica-pcdt-para-as-mucopolissacaridoses-iv-a-e-vi> Acessado em 14/02/2021.

DE MELLO, D.F.; VIERA, C.S.; SIMPIONATO, É. et al. Genograma e ecomapa: possibilidades de utilização na estratégia de saúde da família genogram and ecomap: possibility to use in the family health strategy. **Rev Bras Cresc Desenv Hum**, 2005.
Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-12822005000100009&lng=pt&nrm=iso> Acessado em 10/07/2020.

DINIZ, D.; MEDEIROS, M.; SCHWARTZ, I. V. D. Consequências da judicialização das políticas de saúde : custos de medicamentos para as mucopolissacaridoses Consequences of the judicialization of health policies : the cost of medicines for mucopolysaccharidosis. **Cad. Saúde Pública**, v. 28, n. 3, p. 479–489, 2012.
Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0 Acessado em: 30/08/2019.

GIOVANELLA, L.; CUNHA, E. M. Longitudinalidade/continuidade do cuidado: identificando dimensões e variáveis para a avaliação da Atenção Primária no contexto do sistema público de saúde brasileiro **Ciência & Saúde Coletiva**, 16(Supl. 1):1029-1042, 2011.
Disponível em: https://www.scielo.br/j/csc/a/H8ZWT7p5kcjM5qB7RcPBDwK/?format=pdf&lang=pt Acessado em 16/07/2021.

GIOVANELLA, L.; MENDONÇA, M.H.M. Atenção Primária à Saúde. In: Giovanella, L et al, organizadores Políticas e sistemas de saúde no Brasil, Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2012. p.493-545.

GOUVEIA, E.A.H.; SILVA, R.de O.; PESSOA, B. H. S. Competência Cultural: uma Resposta Necessária para Superar as Barreiras de Acesso à Saúde para Populações Minorizadas. **Revista Brasileira de Educação Médica, 43(**1 suppl 1), 2019.
Disponível em: https://doi.org/10.1590/1981-5271v43suplemento1-20190066 Acessado em:10/07/2020.

INaGeMP - Genética Médica Populacional, o Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia do CNPq (n.d.) CENISO. Disponível em: https://www.inagemp.bio.br/ceniso/ Acessado em 16/07/2021.

KHAN, S. A.; PERACHA, H.; BALLHAUSEN, D.; et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 121, n. 3, 2017.
Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1096719217302068> Acessado em: 10/07/2020.

KUBASKI, F.; GAMELEIRA, F.; DE FERRÁN, C. P.; et al. Identification of MPS clusters in Latin America: An opportunity for targeted health care programs. *Molecular Genetics and Metabolism*, *126*(2), 2019.
Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.12.216 Acessado em:16/07/2021.

NUSSBAUM, L.R.; McINNES R.R.; WILLARD, H.F. et al. Thompson & Thompson, genética na medicina Rio de Janeiro : Elsevier, 2008.

MACHADO, H.B; SOPRANO, A.T.B; MACHADO, C; et al. Identificação de riscos na família a partir do genograma - Fam. Saúde Desenv., Curitiba, v.7, n.2, p.149-157, maio/ago. 2005

McWHINNEY, I.; FREEMAN, T. Manual de Medicina de Família e Comunidade; tradução: Anelise Teixeira Burmeister. Porto Alegre: Artmed, 2010

MEDEIROS, M.; DINIZ, D.; SCHWARTZ, I. V. D. A tese da judicialização da saúde pelas elites: os medicamentos para mucopolissacaridose. **Ciência & Saúde Coletiva**, 2013.
Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/csc/v18n4/22.pdf> Acessado em: 12/10/2019.

MELO, D.G.; DE PAULA, P.K.; S., RODRIGUES, DE A.; et al. Genetics in primary health care and the National Policy on Comprehensive Care for People with Rare Diseases in Brazil: opportunities and challenges for professional education. **Journal of Community Genetics**, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4524835/> https://doi.org/10.1007/s12687-015-0224-6 Acessado em: 10/07/2020.

MELO, D. G.; GERMANO, C. M. R.; PORCIÚNCULA, C. G. G.; et al. Qualificação e provimento de médicos no contexto da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde (SUS). **Interface - Comunicação, Saúde, Educação**, v. 21, n. suppl 1, p. 1205–1216, 2017. Interface - Comunicação, Saúde, Educação. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-32832017000501205&lng=pt&tlng=pt>. Acessado em: 12/10/2019.

MINAYO, M.C. Saúde e doença: um olhar antroplógico/organizadores Paulo Cesar Alves; Maria Cecília de Souza. - Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 1994. 174 p. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X1995000200021> Acessado em: 12/10/2019.

MUENZER, J. Overview of the mucopolysaccharidoses. **Rheumatology**, v. 50, n. suppl_5, p. v4–v12, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker394> Acessado em: 10/07/2020.

MUSQUIM, C.A; Araújo, L.F.S.; Bellato, R. et al . Genograma e ecomapa: desenhando itinerários terapêuticos de família em condição crônica. **Rev. Eletr. Enf.,** v. 15,n. 3,p. 656-666, set. 2013. Disponível em <http://www.revenf.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1518-19442013000300007&lng=pt&nrm=iso>. Acessado em: 02/05/2021.

PARENTE, R.C.M.; OLIVEIRA, M.A.P.; CELESTE, R.K. Relatos e Série de Casos na Era da Medicina Baseada em Evidência. **Bras. J. Video-Sur**, v. 3, n. 2, p. 067-070, 2010. Disponível em: <https://www.academia.edu/1099013/Relatos_e_Série_de_Casos_na_Era_da_Medicina_Baseada_em_Evidência> Acessado em: 14/02/2021.

Portaria conjunta Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e insumos Estratégicos No 12 de 11 de abril de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Mucopolissacaridose do tipo I. Diário Oficial da União, 11 Set 2018.
Portaria conjunta Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e insumos Estratégicos No 16, de 24 de maio de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Mucopolissacaridose do tipo II. Diário Oficial da União, 24 mai 2018.

ROSA, S. M. A Justiça Divina e o Mito da Deficiência Física. **Estudos**, v. 34, n. 1, p. 9–19, 2007. Disponível em: <http://seer.pucgoias.edu.br/index.php/estudos/article/view/304>. Acessado em: 12/10/2019.

SANTOS, C. S. DOS; KISHI, R. G. B.; COSTA, D. L. G. DA; et al. Identificação de doenças genéticas na Atenção Primária à Saúde. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, 2020.https://www.rbmfc.org.br/rbmfc/article/view/2347/1560 Acessado em: 14/02/2021.

SCALCO, F. B.; OLIVEIRA, M. L. C.; SIMONI, R. E.; AQUINO NETO, F. R. Inborn Errors of Metabolism, an Important Group of Orphan Neglected Diseases: Investigation of 8,000 Patients in Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 25, n. 10, p. 1914–1917, 2014. Brazilian Chemical Society. Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0103-5053.20140203>. Acessado em: 30/08/2019.

STARFIELD, B. Atenção Primária - Equilíbrio entre necessidades de saúde, serviços e tecnologia. **Brasília: UNESCO, Ministério da Saúde**, 2002.

SONTAG, S. A Doença como metáfora; tradução de Márcio Ramalho. Rio de Janeiro: Edições Graal, 1984. (Coleção Tendências; v. n. 6) página 25

SOUZA, M. V. DE; KRUG, B. C.; PICON, P. D.; SCHWARTZ, I. V. D. Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. suppl 3, p. 3443–3454, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232010000900019&lng=en&nrm=iso>. Accessado em 12/10/2019. http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232010000900019.

WENDT, N. C.; CREPALDI, M. A. A utilização do genograma como instrumento de coleta de dados na pesquisa qualitativa. **Psicologia: Reflexao e Critica**, 2008. <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-79722008000200016&lng=en&nrm=iso> https://doi.org/10.1590/S0102-79722008000200016. Acessado em 10/07/2020.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION); VRUEH, R.; BAEKELANDT, E. R. F.; HAAN, J. M. H.; et al. **Priority diseases and reasons for inclusion**. 2013. Disponível em: < https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/ch6-13_24/en/> Acessado em 12/10/2019.

VILLAS-BÔAS, F. S.; FILHO, D. J. F.; ACOSTA, A. X. Achados oculares em pacientes com mucopolissacaridoses. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 74, n. 6, p. 430–434, 2011.Dispinível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492011000600010&lng=en&nrm=iso>. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27492011000600010.> Acessado em: 12/10/2019.

YOSHIDA, W. B. Redação do relato de caso. **J. vasc. bras.**, Porto Alegre, v. 6, n. 2, p. 112-113, Jun 2007. http://dx.doi.org/10.1590/S1677-54492007000200004.

APÊNDICES

A - Termo de assentimento livre e esclarecido **CAAE:** 29667620.0.0000.5150

Pesquisa – Ocorrência de mucopolissacaridose em um distrito rural isolado

Termo de Assentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado(a) para participar da pesquisa **Ocorrência de mucopolissacaridose em um distrito rural isolado**

Você foi selecionado(a) por ser responsável legal pelo paciente com diagnóstico de mucopolissacaridose da comunidade onde se realizará. A pesquisa é vinculada à Universidade Federal de Ouro Preto e a pesquisadora principal é a orientanda do mestrado em Medicina de Família e Comunidade do PROFSAUDE, médica Flávia dos Santos Gameleira.

O objetivo desse estudo é realizar a descrição dos casos de mucopolissacaridose a partir da análise dos prontuários dos pacientes em um distrito rural remoto de relativo isolamento, com cerca de 1100 habitantes, onde foram diagnosticados 4 casos de MPS, doença rara com uma prevalência de 1,04 para cada 100.000 habitantes no Brasil.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados resultantes não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação. As informações obtidas serão de utilização exclusiva da equipe de pesquisa, não disponibilizadas ao público, e ficarão guardadas à chave por um **período de 05 (cinco) anos** após a conclusão da pesquisa, segundo as **Resoluções CNS 466/2012 e CNS 510/2016** no Laboratório de Saúde Coletiva da Escola de Medicina da Universidade Federal de Ouro Preto, sob responsabilidade do pesquisador principal. Ao fim desse prazo, as questões serão incineradas e os dados digitalizados permanentemente excluídos**.**

A sua participação é voluntária e será restrita a permitir relatar a ocorrência de mucopolissacaridose em sua família, **assim como permitir acesso as informações que consentem no prontuário.** Você não receberá nenhum benefício ou privilégio e pode a qualquer momento se retirar deste projeto, por qualquer motivo, sem qualquer prejuízo em sua relação com o pesquisador, ou no acompanhamento na unidade de saúde e nem por esta instituição de ensino. Os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, têm direito à indenização, por parte dos pesquisadores e da instituição envolvida na pesquisa.

O estudo terá como benefício a identificação do fator causal e embasará a orientação da população, e dos profissionais da equipe de saúde, esclarecendo dúvidas. Trará entendimento sobre a doença e esse efeito continuará a se fazer sentir após sua conclusão. O estudo destacará do papel da APS e sua contribuição para modificar a realidade local, trazendo o conhecimento de que se trata de uma doença com diagnóstico comprovado e causa estabelecida e com possibilidade de ser evitada. Permitirá a prevenção da doença e de agravos a partir do esclarecimento à população sobre os riscos relacionados às relações consanguíneas. Sobre os potenciais riscos e o incômodo que esta pesquisa possa acarretar, aponta-se importância do sigilo e confidencialidade de identificação dos pacientes e da localidade. Os riscos serão minimizados através das medidas adotadas pelo pesquisador para proteger o participante quando criança, adolescente, ou qualquer pessoa cuja autonomia esteja reduzida ou que esteja sujeita a relação de autoridade ou dependência que caracterize situação de limitação da autonomia, reconhecendo sua situação peculiar de vulnerabilidade, independentemente do nível de risco da pesquisa. Será assegurada a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e identificação e a não estigmatização dos participantes da pesquisa, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou da comunidade, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou de aspectos econômico-financeiros. O que será minimizado ainda pela presença da própria pesquisadora no campo da prática que, como médica e responsável por estas pessoas, com a capacidade de atuar e reconhecer possíveis danos, atuando terapeuticamente na solução dos mesmos no momento da coleta de dados e no seguimento posteriormente. Além disso, instrumentos formulados a partir de opiniões podem gerar algum tipo de constrangimento de ordem pessoal, bem como exposição do diagnóstico e das relações consanguíneas, o que será minimizado a partir da postura ética dos pesquisadores, da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e da anonimização tanto dos dados individuais quanto da localidade.

O projeto age em concordância com os procedimentos éticos preconizados pela Resolução Nº466 /12 e CNS 510/16 do Conselho Nacional de Saúde. Esclarecimento de dúvidas relativas aos procedimentos éticos da pesquisa podem ser realizados por meio do Comitê de Ética da UFOP por telefone: (31) 3559-1368 ou email: cep@propp.ufop.br. Centro de Convergência, Campus Universitário. UFOP. Morro do Cruzeiro - Bauxita - Ouro Preto - MG

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento. Flávia dos Santos Gameleira - draflaviagameleira@gmail.com (31)991167640 Laboratório de Saúde Coletiva/Mestrado Profissional Saúde da Família/Escola de Medicina/ UFOP Campus Universitário. UFOP. Morro do Cruzeiro - Bauxita - Ouro Preto - MG

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

_____ _____
_____ _____
Nome Completo Assinatura do Sujeito da pesquisa Doc. Identidade

_____
Email para contato e envio de resultados e revista de publicação.

B - Termo de consentimento livre e esclarecido **CAAE:** 29667620.0.0000.5150

Pesquisa – Ocorrência de mucopolissacaridose em um distrito rural isolado

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado(a) para participar da pesquisa **Ocorrência de mucopolissacaridose em um distrito rural isolado**

Você foi selecionado(a) por ser responsável legal pelo paciente com diagnóstico de mucopolissacaridose da comunidade onde se realizará. A pesquisa é vinculada à Universidade Federal de Ouro Preto e a pesquisadora principal é a orientanda do mestrado em Medicina de Família e Comunidade do PROFSAUDE, médica Flávia dos Santos Gameleira.

O objetivo desse estudo é realizar a descrição dos casos de mucopolissacaridose a partir da análise dos prontuários dos pacientes em um distrito rural remoto de relativo isolamento, com cerca de 1100 habitantes, onde foram diagnosticados 4 casos de MPS, doença rara com uma prevalência de 1,04 para cada 100.000 habitantes no Brasil.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados resultantes não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação. As informações obtidas serão de utilização exclusiva da equipe de pesquisa, não disponibilizadas ao público, e ficarão guardadas à chave por um **período de 05 (cinco) anos** após a conclusão da pesquisa, segundo as **Resoluções CNS 466/2012 e CNS 510/2016** no Laboratório de Saúde Coletiva da Escola de Medicina da Universidade Federal de Ouro Preto, sob responsabilidade do pesquisador principal. Ao fim desse prazo, as questões serão incineradas e os dados digitalizados permanentemente excluídos**.**

A sua participação é voluntária e será restrita a permitir relatar a ocorrência de mucopolissacaridose em sua família, **assim como permitir acesso as informações que consentem no prontuário.** Você não receberá nenhum benefício ou privilégio e pode a qualquer momento se retirar deste projeto, por qualquer motivo, sem qualquer prejuízo em sua relação com o pesquisador, ou no acompanhamento na unidade de saúde e nem por esta instituição de ensino. Os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, têm direito à indenização, por parte dos pesquisadores e da instituição envolvida na pesquisa.

O estudo terá como benefício a identificação do fator causal e embasará a orientação da população, e dos profissionais da equipe de saúde, esclarecendo dúvidas. Trará entendimento sobre a doença e esse efeito continuará a se fazer sentir após sua conclusão. O estudo destacará do papel da APS e sua contribuição para modificar a realidade local, trazendo o conhecimento de que se trata de uma doença com diagnóstico comprovado e causa estabelecida e com possibilidade de ser evitada. Permitirá a prevenção da doença e de agravos a partir do esclarecimento à população sobre os riscos relacionados às relações consanguíneas. Sobre os potenciais riscos e o incômodo que esta pesquisa possa acarretar, aponta-se importância do sigilo e confidencialidade de identificação dos pacientes e da localidade. Os riscos serão minimizados através das medidas adotadas pelo pesquisador para proteger o participante quando criança, adolescente, ou qualquer pessoa cuja autonomia esteja reduzida ou que esteja sujeita a relação de autoridade ou dependência que caracterize situação de limitação da autonomia, reconhecendo sua situação peculiar de vulnerabilidade, independentemente do nível de risco da pesquisa. Será assegurada a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e identificação e a não estigmatização dos participantes da pesquisa, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou da comunidade, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou de aspectos econômico-financeiros. O que será minimizado ainda pela presença da própria pesquisadora no campo da prática que, como médica e responsável por estas pessoas, com a capacidade de atuar e reconhecer possíveis danos, atuando terapeuticamente na solução dos mesmos no momento da coleta de dados e no seguimento posteriormente. Além disso, instrumentos formulados a partir de opiniões podem gerar algum tipo de constrangimento de ordem pessoal, bem como exposição do diagnóstico e das relações consanguíneas, o que será minimizado a partir da postura ética dos pesquisadores, da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e da anonimização tanto dos dados individuais quanto da localidade.

O projeto age em concordância com os procedimentos éticos preconizados pela Resolução Nº466 /12 e CNS 510/16 do Conselho Nacional de Saúde. Esclarecimento de dúvidas relativas aos procedimentos

éticos da pesquisa podem ser realizados por meio do Comitê de Ética da UFOP por telefone: (31) 3559-1368 ou email: cep@propp.ufop.br. Centro de Convergência, Campus Universitário. UFOP. Morro do Cruzeiro - Bauxita - Ouro Preto - MG

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.
Flávia dos Santos Gameleira - draflaviagameleira@gmail.com (31)991167640 Laboratório de Saúde Coletiva/Mestrado Profissional Saúde da Família/Escola de Medicina/ UFOP Campus Universitário. UFOP. Morro do Cruzeiro - Bauxita - Ouro Preto - MG

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

_____ _____
_____ _____
Nome Completo Assinatura do Sujeito da pesquisa Doc. Identidade

_____
Email para contato e envio de resultados e revista de publicação.

C - Termo de consentimento livre e esclarecido **CAAE:** 18819619.7.0000.5150

Pesquisa – O uso do genograma como ferramenta de mapeamento na ocorrência de doenças raras na Estratégia de Saúde da Família

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado(a) para participar da pesquisa **O uso do genograma como ferramenta de mapeamento na ocorrência de doenças raras na Estratégia de Saúde da Família.** Você foi selecionado(a) por ser morador da comunidade onde se realizará o estudo e conhecer as relações familiares. A pesquisa é vinculada à Universidade Federal de Ouro Preto e a pesquisadora principal é a orientanda do mestrado em Medicina de Família e Comunidade do PROFSAUDE, médica Flávia dos Santos Gameleira. **A amostra será selecionada através da entrevista com informantes chaves da comunidade, familiares das pessoas acometidas pela doença. Serão critérios de inclusão morar na comunidade e conhecer as relações familiares.**

O objetivo deste estudo é analisar o papel do genograma – que mostra graficamente as relações familiares - como ferramenta de trabalho para a equipe de Atenção Primária frente a doenças com padrão raro de incidência, facilitando o entendimento de padrões de comportamento, bem como de adoecimento dentro das famílias, notadamente nas doenças hereditárias. **Os pacientes já estão em acompanhamento pela médica que é a pesquisadora por se tratar de um caso de pesquisa ação, e há a garantia de continuidade do cuidado pelo SUS. O fato de estarem sob os cuidados da pesquisadora que permitiu o diagnóstico e o acompanhamento por equipes especializadas de universidades federais. Serão acompanhados na atenção primária e na atenção especializada, conforme necessidade e acordo com os protocolos do SUS, com equidade, universalidade e integralidade.**

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados resultantes não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação. As questões respondidas serão de utilização exclusiva da equipe de pesquisa, não disponibilizadas ao público, e ficarão guardadas à chave por um **período de 05 (cinco) anos** após a conclusão da pesquisa, segundo as **Resoluções CNS 466/2012 e CNS 580/2018** no Laboratório de Saúde Coletiva da Escola de Medicina da Universidade Federal de Ouro Preto, sob responsabilidade do pesquisador principal. Ao fim desse prazo, as questões serão incineradas e os dados digitalizados permanentemente excluídos**. O encerramento da pesquisa se dará com a elaboração da versão final do mesmo e publicação de artigo correspondente. Cabe ressaltar que outras abordagens serão realizadas no futuro e que as mesmas serão submetidas ao CONEP, considerando todos os aspectos ético já mencionados.**

A sua participação é voluntária e será restrita a responder uma entrevista que permita realizar um genograma. Você não receberá nenhum benefício ou privilégio e pode a qualquer momento se retirar deste projeto, por qualquer motivo, sem qualquer prejuízo em sua relação com o pesquisador, ou no acompanhamento na unidade de saúde e nem por esta instituição de ensino. Os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, têm direito à indenização, por parte dos pesquisadores e da instituição envolvida na pesquisa. O estudo terá como benefício a identificação do fator causal embasará a orientação da população, esclarecendo dúvidas da população e de profissionais de saúde, deixar claro que tem uma causa explicável pela ciência, desfazendo crenças que podem gerar sofrimento às pessoas e pior qualidade de vida dos membros daquelas famílias, visto que algumas pessoas acreditam tratar-se de uma maldição. O genograma facilitará o entendimento do padrão de adoecimento desta população, mostrando as relação familiares. Com isso poderá ser valorizada a importância do genograma como ferramenta de trabalho da APS. Mostrará a importância do seu uso de forma clínica e na Educação em Saúde, para o aconselhamento individual e coletivo. O estudo destacará do papel da APS e sua contribuição para modificar a realidade local, como transformadora social, quebrando paradigmas culturais e trazendo para a população o conhecimento de que se trata de uma doença com diagnóstico comprovado e causa estabelecida e com possibilidade de ser evitada. A prevenção da doença e a prevenção de agravos a partir da desmistificação de crenças e esclarecimento à população sobre os riscos relacionados às relações consanguíneas. Sobre os riscos, a elaboração do Genograma envolve ações

de ordem qualitativa que podem despertar sentimentos ambíguos nas pessoas, o que será minimizado pela presença da própria pesquisadora no campo da prática que, como médica e responsável por estas pessoas, tem a capacidade de atuar e reconhecer possíveis danos, atuando terapeuticamente na solução dos mesmos no momento da coleta de dados e no seguimento posteriormente. Além disso, instrumentos formulados a partir de opiniões podem gerar algum tipo de constrangimento de ordem pessoal, bem como exposição do diagnóstico e das relações consanguíneas, o que será minimizado a partir da postura ética dos pesquisadores, da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e da anonimização tanto dos dados individuais quanto da localidade.
O projeto age em concordância com os procedimentos éticos preconizados pela Resolução Nº466 /12 e e CNS 580/18 do Conselho Nacional de Saúde. Esclarecimento de dúvidas relativas aos procedimentos éticos da pesquisa podem ser realizados por meio do Comitê de Ética da UFOP por telefone: (31) 3559-1368 ou email: cep@propp.ufop.br. Centro de Convergência, Campus Universitário. UFOP. Morro do Cruzeiro - Bauxita - Ouro Preto - MG
Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.
Flávia dos Santos Gameleira - draflaviagameleira@gmail.com (31)991167640 Laboratório de Saúde Coletiva/Mestrado Profissional Saúde da Família/Escola de Medicina/ UFOP Campus Universitário. UFOP. Morro do Cruzeiro - Bauxita - Ouro Preto - MG

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

_____ _____ _____ _____

Nome Completo Assinatura do Sujeito da pesquisa Doc. Identidade

_____

Email para contato e envio de resultados e revista de publicação.